



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112272670 B

(45) 授权公告日 2023.12.12

(21) 申请号 202080003245.3

(22) 申请日 2020.04.16

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112272670 A

(43) 申请公布日 2021.01.26

(66) 本国优先权数据  
201910305130.9 2019.04.16 CN  
201911045896.4 2019.10.30 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2020.12.10

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/CN2020/085028 2020.04.16

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/211798 ZH 2020.10.22

(73) 专利权人 上海翰森生物医药科技有限公司  
地址 201203 上海市浦东新区张江高科技  
园区金科路3728号2号楼  
专利权人 江苏豪森药业集团有限公司

(72) 发明人 王峰 孙丹妮 苏熠东 蔡家强  
包如迪

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司 11314  
专利代理师 程伟

(51) Int.Cl.  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 102906093 A, 2013.01.30  
CN 103906750 A, 2014.07.02  
CN 105229008 A, 2016.01.06  
WO 2014154896 A1, 2014.10.02  
WO 2014154897 A1, 2014.10.02  
WO 2009095253 A1, 2009.08.06  
WO 2010125102 A1, 2010.11.04  
US 2018289705 A1, 2018.10.11  
赵军军. c-Met特异性[1,2,4]三氮唑并[4,3-a]吡啶类衍生物的设计、合成及生物活性研究.《中国博士学位论文全文数据库工程科技I辑》.2019,(第01期),

审查员 董静楠

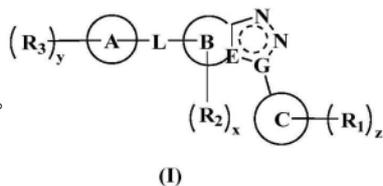
权利要求书3页 说明书105页

(54) 发明名称

含二并环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用

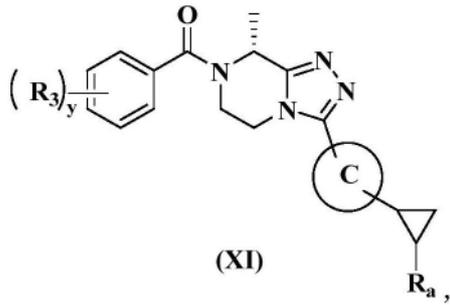
(57) 摘要

通式(I)所示的化合物、制备方法及其药物组合物,及其作为NK抑制剂在治疗抑郁症、焦虑症、精神分裂症以及性激素依赖性等相关疾病中的用途,其中通式(I)中的各取代基与说明书中



的定义相同。

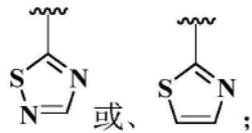
1. 通式 (XI) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



R<sub>3</sub>选自氢或卤素；

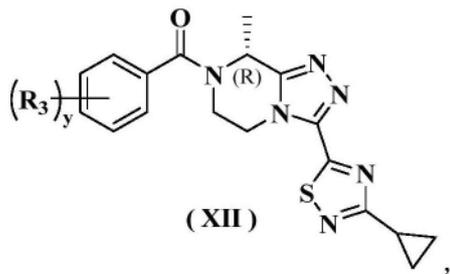
R<sub>a</sub>为氢；

环C选自如下基团：

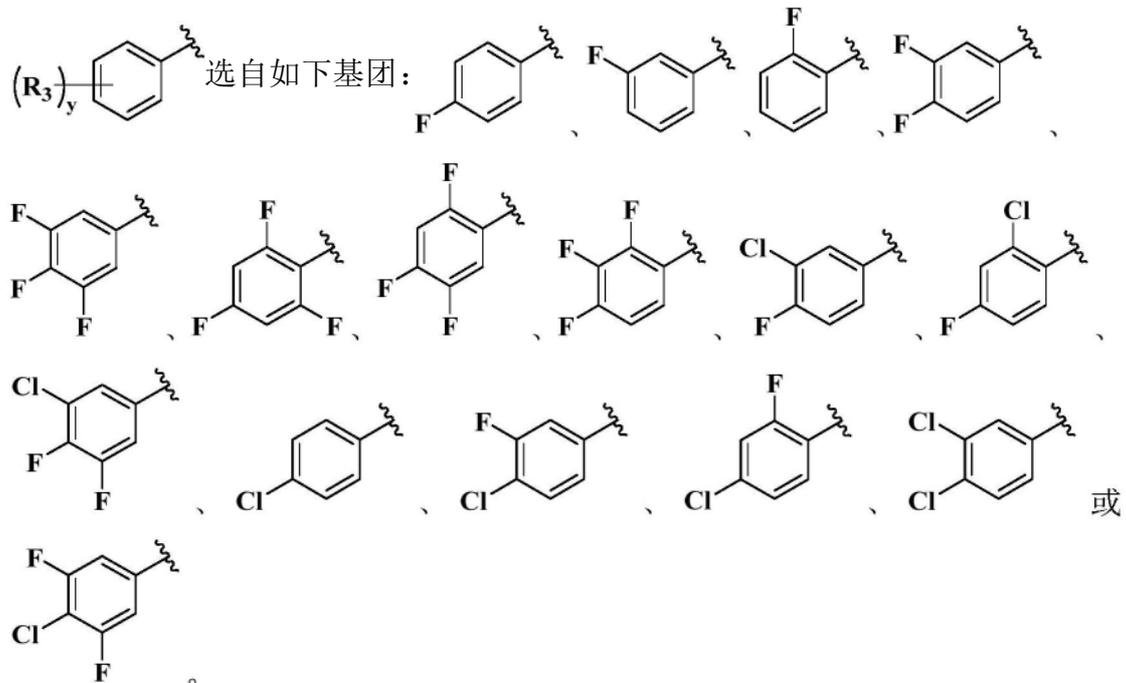


y为0、1、2或3。

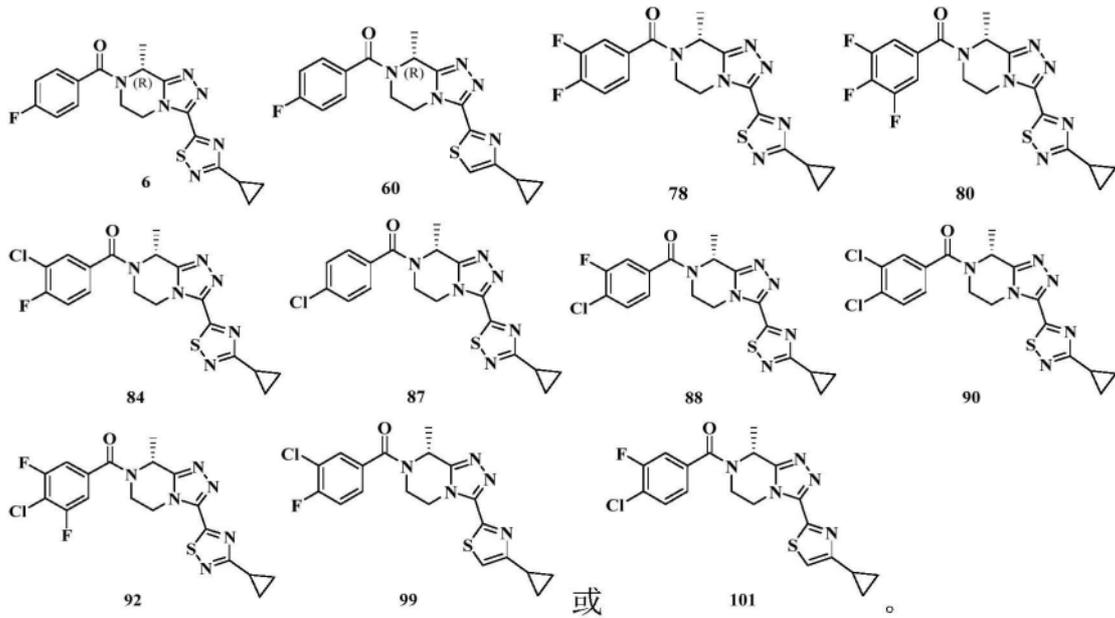
2. 通式 (XII) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



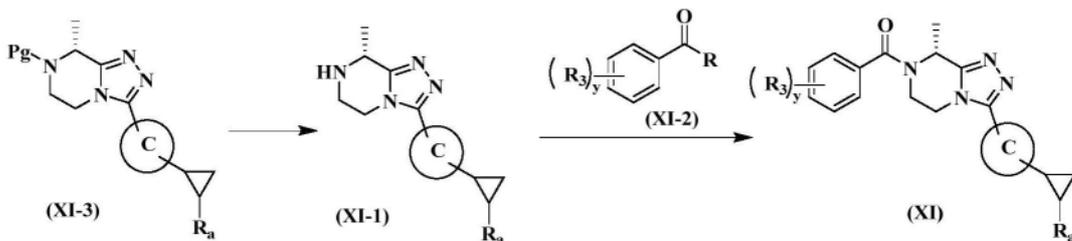
其中，



3. 如下所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



4. 一种制备权利要求1所述的通式 (XI) 所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法,其特征在于,包含以下步骤:



通式 (XI-3) 脱保护得到通式 (XI-1) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐; 然后,通式 (XI-1) 与通式 (XI-2) 发生缩合反应,得到通式 (XI) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

其中,

Pg选自氨基保护基;

R选自卤素、羟基或-C(O)OR<sub>6</sub>;

R<sub>6</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基。

5. 根据权利要求4所述的通式 (XI) 所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法,其特征在于,

Pg选自烯丙氧羰基、三氟乙酰基、2,4-二甲氧基苄基、硝基苯磺酰基、三苯甲基、苄氧羰基、对甲苯磺酰基、甲酸酯、乙酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基或对甲氧苄基;

R选自氟、氯、溴、碘或羟基。

6. 根据权利要求4所述的通式 (XI) 所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法,其特征在于,

R选自氯或羟基。

7. 一种药物组合物,其包括治疗有效剂量的权利要求1~3中所示的化合物及其立体异构体或其药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

8. 根据权利要求1~3中任一项所述的化合物、及其立体异构体或其药学上可接受的

盐,或权利要求7所述的药物组合物在制备NK抑制剂相关药物中的应用。

9. 根据权利要求1~3中任一项所述的化合物、及其立体异构体或其药学上可接受的盐,或权利要求7所述的药物组合物在制备NK3抑制剂相关药物中的应用。

10. 根据权利要求1~3任一项所述的化合物、及其立体异构体或其药学上可接受的盐,或权利要求7所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防精神病性障碍、认知障碍、帕金森病、疼痛、惊厥、肥胖症、炎性疾病、呕吐、先兆子痫、气道相关疾病、生殖障碍、性激素依赖性疾病或妇科疾病相关疾病的药物中的应用。

11. 根据权利要求1~3中任一项所述的化合物、及其立体异构体或其药学上可接受的盐,或权利要求7所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防更年期综合征相关疾病的药物中的应用,所述的更年期综合征为潮热、出汗、心悸、眩晕或肥胖的症状。

## 含二并环类衍生物抑制剂、其制备方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于药物合成领域,具体涉及一种含二并环类衍生物抑制剂及其制备方法和应用。

### 背景技术

[0002] 神经激肽(Neurokinin,NK)包含P物质(substance P,SP)、神经激肽A和神经激肽B,其对应的三类受体分别为神经激肽1受体(NK1R)、神经激肽2受体(NK2R)和神经激肽3受体(NK3R)。这三类受体均为G蛋白偶联受体,其中NK1R分布最为广泛,在中枢和周围神经系统均有分布,NK2R主要分布在周围神经系统,NK3R主要分布在中枢神经系统。目前NK受体抑制剂已被应用于治疗更年期潮热、抑郁症、精神分裂等疾病,特别是NK3R与更年期综合症潮热等症密切相关,NK3R抑制剂已被证明具有很好的改善更年期潮热的作用。

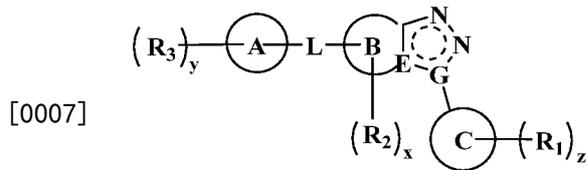
[0003] 更年期潮热(Menopausal hot flashes)是指更年期的人时常出现的潮热、出汗和肥胖等症状,是更年期综合症的突出表现特征。更年期潮热是由于体内雌激素水平下降引起血管舒缩功能障碍所致。当体内雌激素下降时,会造成大脑误认为是体温过高,因此,大脑会向心脏发出信号要求心脏泵压更多的血液,汗腺释放更多的汗水,同时伴有出汗、心悸、眩晕等。超过四分之三的女性在更年期有潮热现象,80%的患者此症状可持续1年以上,有些还能维持到绝经后5年左右。目前针对更年期潮热的治疗主要是激素替代疗法,但这种疗法容易引起乳腺癌,脑卒中,冠心病,痴呆等疾病,危险系数较大。口服药物,如帕罗西汀(属于SSRIs类药物,治疗抑郁症)是唯一获批的用于治疗更年期潮热的小分子药物,也同样存在副作用问题,且只在美国获批,因此临床上需要开发更安全有效的更年期综合症治疗药物。

[0004] 国际申请W02014154895报道了NK受体抑制剂化合物,但其中的化合物在NK1R/NK2R/NK3R的体外结合实验中Ki大部分都在20nM以上,在细胞功能实验中,对NK3R抑制作用IC50大部分在30nM以上。CN103906750报道NK1R/NK2R/NK3R的体外结合实验中Ki大部分都在20nM以上,在细胞功能实验中,对NK3R抑制作用IC50大部分在20nM以上。CN105229008B报道NK3R的体外结合实验中Ki大部分都在30nM以上。CN102906093B报道NK1R/NK2R/NK3R的体外结合实验中Ki大部分都在500nM以上。

[0005] 因此迫切需要开发具有高活性的NK受体抑制剂,用于改善更年期潮热症状,以满足巨大的市场需求。

### 发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其中通式(I)所示的化合物结构如下:



[0008] 其中：

[0009] E和G各自独立地选自N、C或CR<sub>aa</sub>；

[0010] L选自键、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>NR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(CR<sub>aa</sub>=CR<sub>bb</sub>)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)(CR<sub>aa</sub>=CR<sub>bb</sub>)<sub>m</sub>-或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>(CR<sub>aa</sub>=CR<sub>bb</sub>)<sub>n1</sub>-；

[0011] 环A不存在或选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0012] 环B选自环烷基或杂环基；

[0013] 环C选自环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；

[0014] R<sub>1</sub>选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>C(O)R<sub>bb</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>bb</sub>，所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>cc</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>cc</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sub>cc</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>cc</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>cc</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>cc</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>cc</sub>R<sub>dd</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>cc</sub>R<sub>dd</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>cc</sub>C(O)R<sub>dd</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>cc</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>dd</sub>中的一个或多个取代基所取代；

[0015] R<sub>2</sub>选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>C(O)R<sub>bb</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>bb</sub>；

[0016] 或者，任意两个相邻或不相邻的R<sub>2</sub>链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、烯基、炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0017] R<sub>3</sub>选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、氧代基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>C(O)R<sub>bb</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>bb</sub>，所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、氧代基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取

代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0018] 或者，任意两个相邻或不相邻的 $R_3$ 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、氧代基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0019]  $R_{aa}$ 、 $R_{bb}$ 、 $R_{cc}$  和  $R_{dd}$  各自独立地选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，任选进一步被选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

[0020]  $x$  为 0、1、2、3、4、5 或 6；

[0021]  $y$  为 0、1、2、3、4、5 或 6；

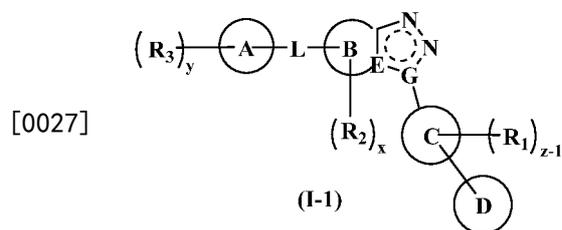
[0022]  $z$  为 0、1、2、3、4 或 5；

[0023]  $m$  为 0、1 或 2；

[0024]  $n$  为 0、1 或 2；且

[0025]  $n_1$  为 0、1 或 2。

[0026] 本发明还提供了一种优选方案，所述的通式 (I) 所示的化合物，其为通式 (I-1) 所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



[0028] 其中：

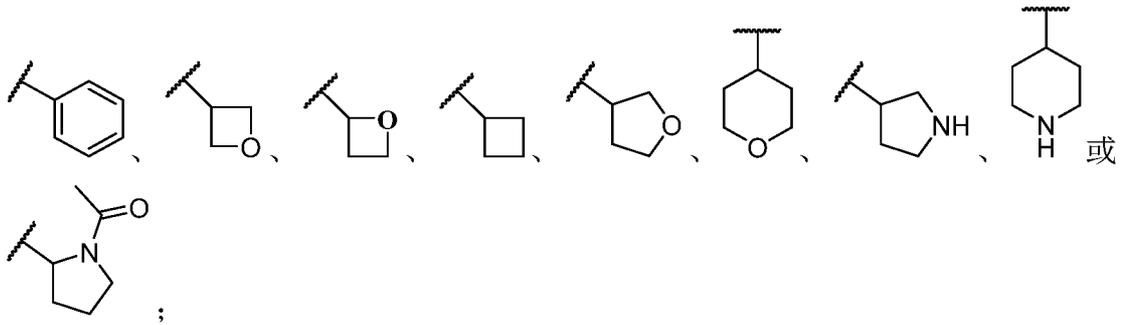
[0029] 环D选自 $C_{3-8}$ 环烷基、3-8元杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基、5-12元杂芳基或不存在，所述杂环基、杂芳基含有1-3个杂原子，杂原子选自N、O、S(O) $m$ 中的一种或多种；任选进一步被H、F、Cl、Br、 $C_{1-8}$ 烷基、氰基、羟基、氨基、 $C_{1-8}$ 烷基氨基、 $-C(O)-C_{1-8}$ 烷基所取代；

[0030]  $z$  为 1、2、3、4 或 5；且

[0031] 环A、环B、环C、E、G、L、 $R_1 \sim R_3$ 、 $x$ 、 $y$  和  $z$  如通式 (I) 所述。

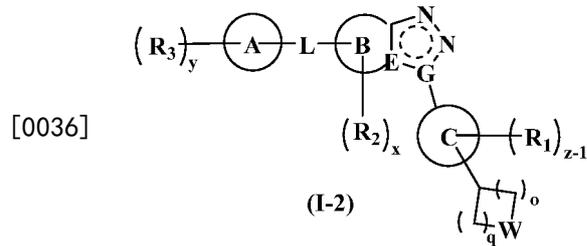
[0032] 本发明还提供了一种优选方案，所述环D选自 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6元杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基、5-10元杂芳基或不存在，所述杂环基、杂芳基含有1-3个杂原子，杂原子选自N、O、S(O) $m$ 中的一种或多种；任选进一步被H、F、Cl、Br、 $C_{1-6}$ 烷基、氰基、羟基、氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基所取代。

[0033] 本发明还提供了一种优选方案，所述环D例如可以是 、



[0034] 任选进一步被H、F、Cl、Br、C<sub>1-8</sub>烷基、氰基、羟基、氨基、C<sub>1-8</sub>烷基氨基、-C(O)-C<sub>1-8</sub>烷基所取代。

[0035] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(I-2)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0037] 其中W选自C、O或N;

[0038] o为0、1、2或3;

[0039] q为0、1、2或3;

[0040] 包含W的环任选进一步被H、F、Cl、Br、C<sub>1-8</sub>烷基、氰基、羟基、氨基、C<sub>1-8</sub>烷基氨基、-C(O)-C<sub>1-8</sub>烷基所取代;

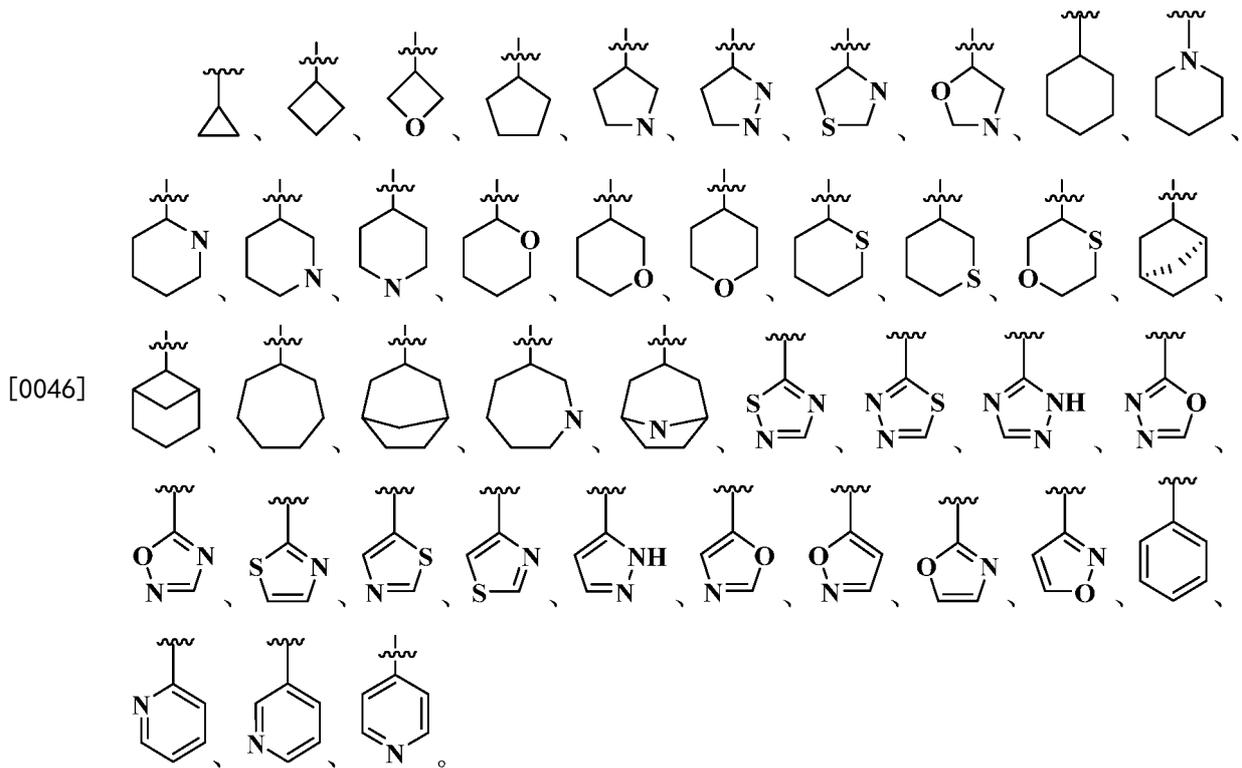
[0041] 环A、环B、环C、E、G、L、R<sub>1</sub>~R<sub>3</sub>、x、y和z如通式(I)所述。

[0042] 本发明还提供了一种优选方案,所述环C选自C<sub>3-12</sub>环烷基、3-12元杂环、C<sub>6-12</sub>芳基和5-14元杂芳基,其中,杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种。

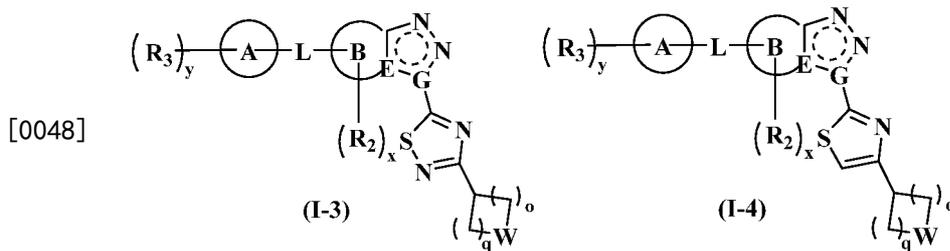
[0043] 本发明还提供了一种优选方案,所述环C选自C<sub>3-10</sub>环烷基、3-10元杂环、C<sub>6-10</sub>芳基和5-10元杂芳基,其中,杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种。

[0044] 本发明还提供了一种优选方案,所述环C选自C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环、C<sub>6-8</sub>芳基和5-8元杂芳基,其中,杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种。

[0045] 本发明还提供了一种优选方案,所述环C选自如下基团:



[0047] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(I-3)、通式(I-4)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



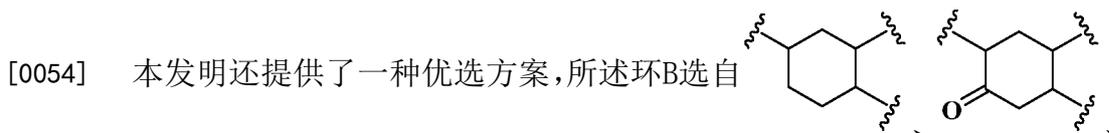
[0049] 环A、环B、E、G、L、W、 $R_2 \sim R_3$ 、 $x$ 、 $y$ 、 $o$ 和 $q$ 如通式(I)所述。

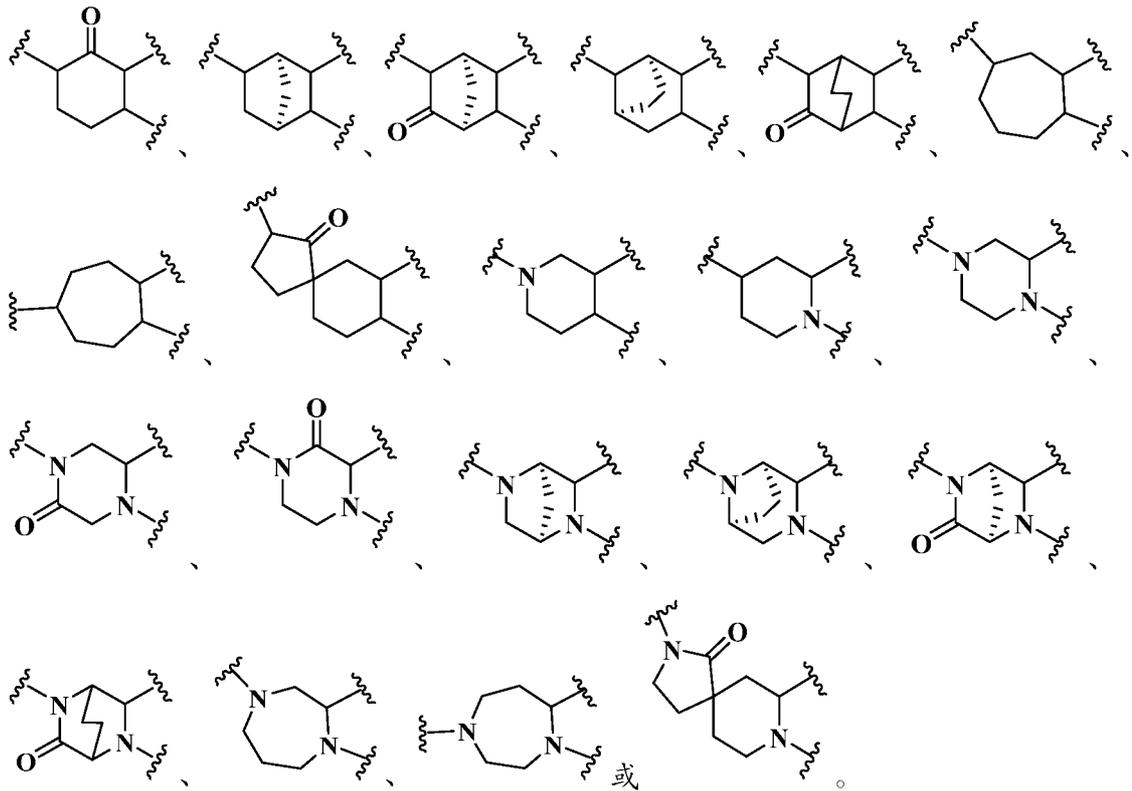
[0050] 本发明还提供了一种优选方案,所述的E和G互不相同,其中一个为N、另一个为C。

[0051] 本发明还提供了一种优选方案,所述环B选自 $C_{3-12}$ 环烷基或3-12元杂环,且杂环中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O) $m$ 中的一种或多种。

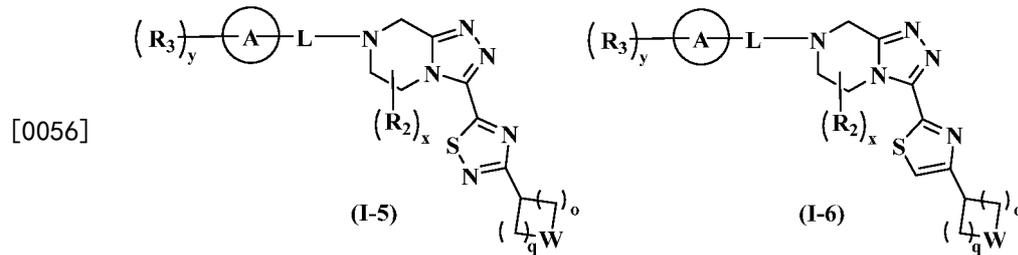
[0052] 本发明还提供了一种优选方案,所述环B选自 $C_{3-10}$ 环烷基或3-10元杂环,且杂环中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O) $m$ 中的一种或多种。

[0053] 本发明还提供了一种优选方案,所述环B选自 $C_{6-8}$ 元单环烷基、 $C_{8-10}$ 元螺环烷基、 $C_{6-8}$ 元桥环烷基、6-8元单杂环、8-10元螺杂环或6-8元桥杂环,且杂环中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O) $m$ 中的一种或多种。





[0055] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物,其为通式(I-5)、通式(I-6)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0057] 环A、L、W、R<sub>2</sub>~R<sub>3</sub>、x、y、o和q如通式(I)所述。

[0058] 本发明还提供了一种优选方案,所述L选自键、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(S)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>NR<sub>aa</sub>-、或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)(CR<sub>aa</sub>=CR<sub>bb</sub>)<sub>m</sub>-;

[0059] R<sub>aa</sub>和R<sub>bb</sub>各自独立地选自氢、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>卤代烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、卤素、氰基、氨基、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、5-8元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5-8元杂芳基,所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选进一步被选自氢、卤素、氰基、氨基中的一个或多个取代基所取代;杂环基或杂环基含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种。

[0060] 本发明还提供了一种优选方案,所述L选自键、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(S)-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>aa</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>NR<sub>aa</sub>-、或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)(CR<sub>aa</sub>=CR<sub>bb</sub>)<sub>m</sub>-;

[0061] R<sub>aa</sub>和R<sub>bb</sub>各自独立地选自氢、C<sub>1-8</sub>烷基、卤素、氨基,所述的C<sub>1-8</sub>烷基任选进一步被选自氢、卤素、氰基、氨基中的一个或多个取代基所取代;



(O)R<sub>aa</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>aa</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>C(O)R<sub>bb</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>bb</sub>;

[0070] 或者,任意两个相邻或不相邻的R<sub>2</sub>链接形成一个C<sub>3-8</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或C<sub>5-10</sub>杂芳基,所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选进一步被选自氢、氘、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>氘代烷基、C<sub>1-8</sub>卤代烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基、取代或未取代的C<sub>3-8</sub>环烷基、取代或未取代的3-10元杂环基、取代或未取代的C<sub>6-10</sub>芳基和取代或未取代的5-10元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;其中,杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种。

[0071] 本发明还提供了一种优选方案,所述R<sub>2</sub>选自氢、氘、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、5-8元杂芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>aa</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>aa</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sub>aa</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>aa</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)OR<sub>aa</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>aa</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>C(O)R<sub>bb</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>bb</sub>;

[0072] 或者,任意两个相邻或不相邻的R<sub>2</sub>链接形成一个C<sub>3-6</sub>环烷基、3-10元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5-10元杂芳基,所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选进一步被选自氢、氘、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>氘代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、取代或未取代的C<sub>3-6</sub>环烷基、取代或未取代的3-8元杂环基、取代或未取代的C<sub>6-8</sub>芳基和取代或未取代的5-8元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;其中,杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种。

[0073] 本发明还提供了一种优选方案,所述R<sub>2</sub>选自氢、氘、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、5-6元杂环基、C<sub>6-8</sub>芳基、5-8元杂芳基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>;

[0074] 或者,任意两个相邻或不相邻的R<sub>2</sub>链接形成一个C<sub>5-8</sub>环烷基或5-8元杂环基,所述的环烷基和杂环基,任选进一步被选自氢、C<sub>1-4</sub>烷基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、C<sub>2-4</sub>烯基、C<sub>2-4</sub>炔基、取代或未取代的C<sub>3-4</sub>环烷基中的一个或多个取代基所取代;其中,杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种。

[0075] 本发明还提供了一种优选方案,所述R<sub>2</sub>选自氢、氘、甲基、乙基、丙基、丁基、环丙基、环丁基、环戊基、氧代基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,或者,任意两个相邻或不相邻的R<sub>2</sub>链接形成一个5-8元杂环基,任选进一步被C<sub>1-4</sub>烷基、卤素、氧代基中的一个或多个取代基所取代;其中,杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种。

[0076] 本发明还提供了一种优选方案,所述R<sub>3</sub>选自氢、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>卤代烷基、卤素、氧代基、硝基、氰基、C<sub>2-8</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>aa</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>aa</sub>R<sub>bb</sub>,所述的C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>卤代烷基、C<sub>2-8</sub>炔基、C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基和C<sub>6-10</sub>芳基,任选进一步被选自氢、卤素、氨基、氧代基、硝基、羟基、氰基、C<sub>2-8</sub>烯基、C<sub>2-8</sub>炔基中的一个或多个取代基所取代,且杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子,杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种;

[0077] 或者,任意两个相邻或不相邻的R<sub>3</sub>链接形成一个C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5-10元杂芳基,所述的C<sub>3-8</sub>环烷基、3-8元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5-10元杂芳基,任选进一

步被选自氢、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、卤素、硝基、氰基、 $C_{2-8}$ 炔基中的一个或多个取代基所取代，且杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子，杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种； $R_{aa}$ 和 $R_{bb}$ 各自独立地选自氢、 $C_{1-8}$ 烷基。

[0078] 本发明还提供了一种优选方案，所述 $R_3$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、氧代基、硝基、氰基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6元杂环基、 $C_{6-8}$ 芳基、 $-(CH_2)_n C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_n C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6元杂环基和 $C_{6-8}$ 芳基，任选进一步被选自氢、卤素、氨基、氧代基、硝基、羟基、氰基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基中的一个或多个取代基所取代；

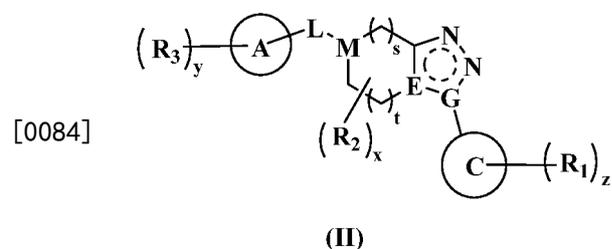
[0079] 或者，任意两个相邻或不相邻的 $R_3$ 链接形成一个 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6元杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5-10元杂芳基，所述的 $C_{3-6}$ 环烷基、3-6元杂环基、 $C_{6-8}$ 芳基或5-8元杂芳基，任选进一步被选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、硝基、氰基、 $C_{2-6}$ 炔基中的一个或多个取代基所取代，且杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子，杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种； $R_{aa}$ 和 $R_{bb}$ 各自独立地选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基。

[0080] 本发明还提供了一种优选方案，所述 $R_3$ 选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、F、Cl、Br、I、氧代基、硝基、氰基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-4}$ 环烷基、3-6元杂环基、 $C_{6-8}$ 芳基、 $-(CH_2)_n C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_n NR_{aa}R_{bb}$ 或 $-(CH_2)_n C(O)NR_{aa}R_{bb}$ ，所述的 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-4}$ 环烷基、3-6元杂环基和 $C_{6-8}$ 芳基，任选进一步被选自氢、F、Cl、Br、I、氨基、氧代基、硝基、羟基、氰基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基中的一个或多个取代基所取代；

[0081] 或者，任意两个相邻或不相邻的 $R_3$ 链接形成一个 $C_{3-4}$ 环烷基、3-4元杂环基、 $C_{6-8}$ 芳基或5-8元杂芳基，所述的 $C_{3-4}$ 环烷基、3-4元杂环基、 $C_{6-8}$ 芳基或5-8元杂芳基，任选进一步被选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、卤素、硝基、氰基、 $C_{2-4}$ 炔基中的一个或多个取代基所取代，且杂环或杂芳基中含有1-3个杂原子，杂原子选自N、O、S(O)<sub>m</sub>中的一种或多种； $R_{aa}$ 和 $R_{bb}$ 各自独立地选自氢、 $C_{1-4}$ 烷基。

[0082] 本发明还提供了一种优选方案，所述 $R_3$ 选自独立的选自氢、 $-C(O)-CH_3$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、F、Cl、三氟甲基、三氟乙基、氧代基、环丙基、环丁基、乙炔、丙炔、丁炔、氰基、硝基、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、六氢哒嗪、哌嗪、1,4二恶烷、吡喃、哌啶、4氢-2H-吡喃、吗啉、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基、噁二唑。

[0083]  $y$ 为1、2、3、4、5或6。本发明还提供了一种优选方案，所述的通式(I)所示的化合物，其为通式(II)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：



[0085] 其中：

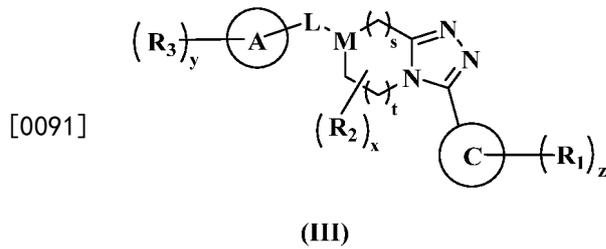
[0086] M选自N或 $CR_{aa}$ ；

[0087]  $s$ 为0、1或2的整数；

[0088]  $t$ 为0、1或2的整数；且

[0089] 环A、环C、E、G、L、 $R_1 \sim R_3$ 、 $x$ 、 $y$ 和 $z$ 如通式(I)所述。

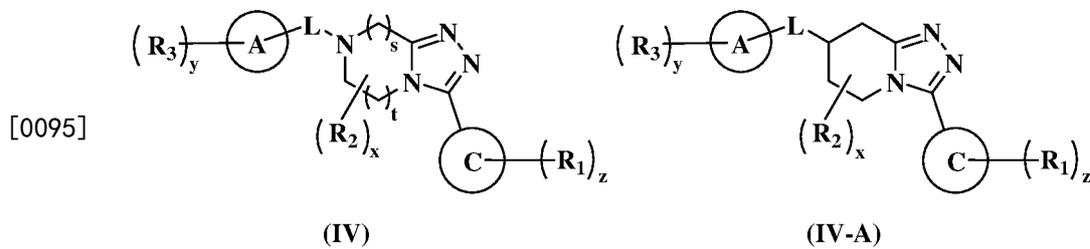
[0090] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(II)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其为通式(III)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0092] 其中:

[0093] 环A、环C、L、M、 $R_1 \sim R_3$ 、 $x$ 、 $y$ 、 $z$ 、 $s$ 和 $t$ 如通式(II)所述。

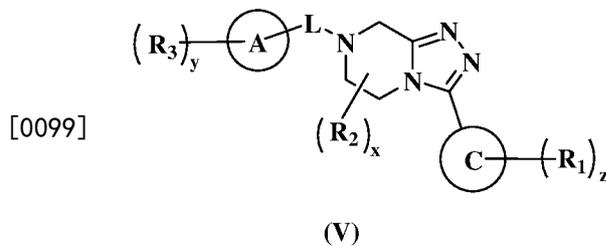
[0094] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(III)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其为通式(IV)和通式(IV-A)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0096] 其中:

[0097] 环A、环C、L、 $R_1 \sim R_3$ 、 $x$ 、 $y$ 、 $z$ 、 $s$ 和 $t$ 如通式(III)所述。

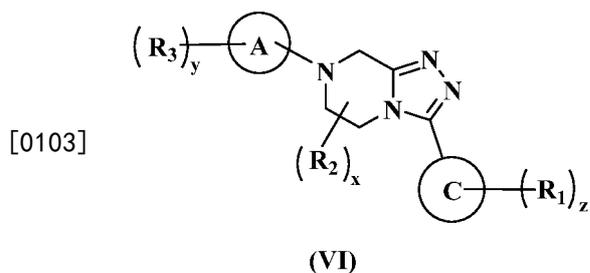
[0098] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其为通式(V)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0100] 其中:

[0101] 环A、环C、L、 $R_1 \sim R_3$ 、 $x$ 、 $y$ 和 $z$ 如通式(I)所述。

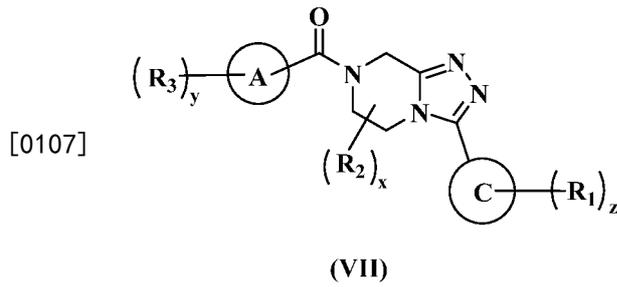
[0102] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其为通式(VI)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0104] 其中:

[0105] 环A、环C、 $R_1 \sim R_3$ 、 $x$ 、 $y$ 和 $z$ 如通式(I)所述。

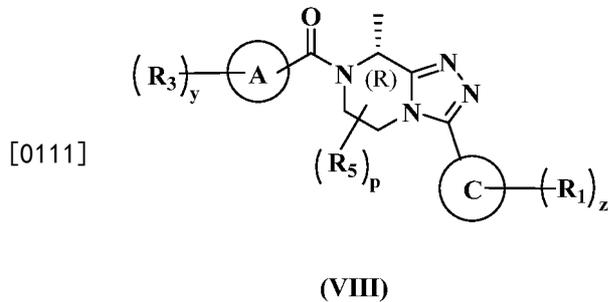
[0106] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其为通式(VII)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



[0108] 其中:

[0109] 环A、环C、 $R_1 \sim R_3$ 、 $x$ 、 $y$ 和 $z$ 如通式(I)所述。

[0110] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其为通式(VIII)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:



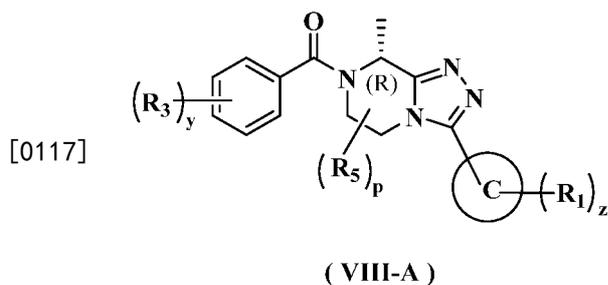
[0112]  $R_5$ 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_n R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_n OR_{aa}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)R_{aa}$ 或 $-(CH_2)_n NR_{aa} R_{bb}$ ;

[0113] 或者,任意两个相邻或不相邻的 $R_5$ 链接形成一个环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,所述的环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选进一步被选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基、氰基、氧代基、烯基、炔基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0114]  $p$ 为0、1或2;

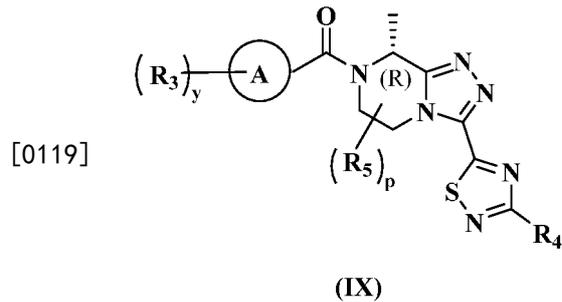
[0115] 环A、环C、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $y$ 和 $z$ 如通式(I)所述。

[0116] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(VIII)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其具体结构如通式(VIII-A)所示:



[0118] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(VIII)所示的化合物、其立体异构体

或其药学上可接受盐,其为通式(IX)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

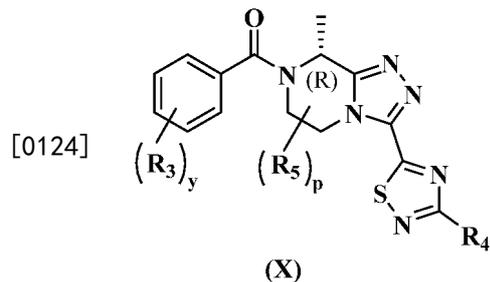


[0120] 其中:

[0121]  $R_4$ 选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、氧代基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_n R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)R_{aa}$ 、 $-(CH_2)_n OR_{aa}$ 或 $-(CH_2)_n NR_{aa} R_{bb}$ ,所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,任选进一步被选自氢、氘、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、卤素、氨基、氧代基、硝基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_n R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n C(O)R_{cc}$ 、 $-(CH_2)_n OR_{cc}$ 和 $-(CH_2)_n NR_{cc} R_{dd}$ 中的一个或多个取代基所取代;

[0122] 环A、 $R_3$ 、 $R_5$ 、y和p如通式(VIII)所述。

[0123] 本发明还提供了一种优选方案,所述的通式(IX)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐,其为通式(X)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

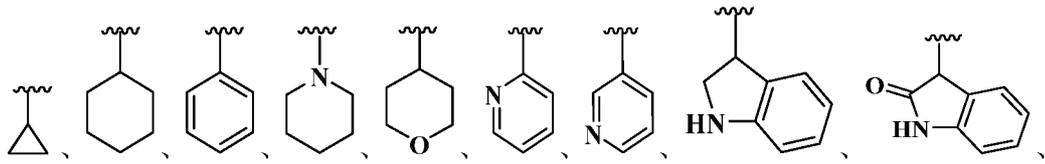


[0125] 其中:

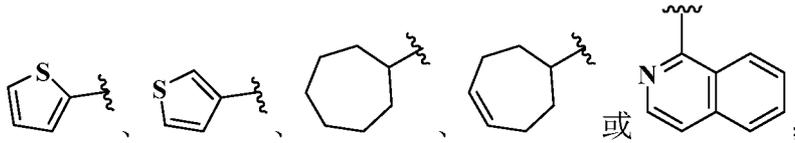
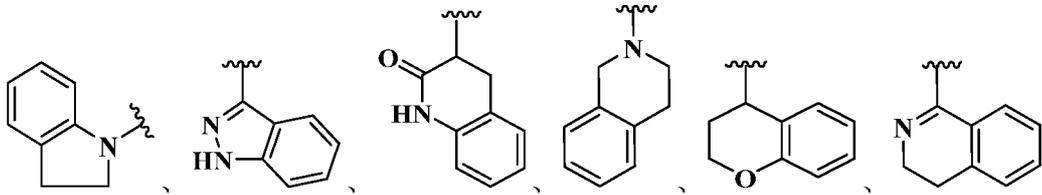
[0126]  $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、y和p如通式(IX)所述。

[0127] 本发明还提供了一种优选方案,所述的各通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

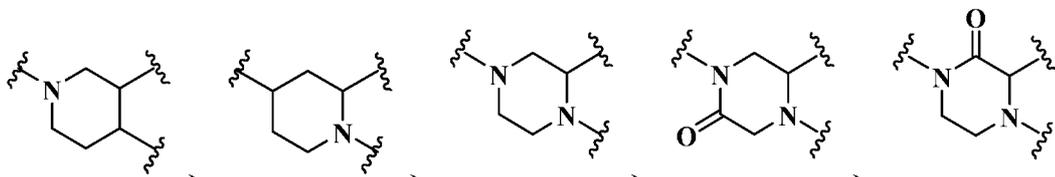
[0128] 环A选自如下基团:



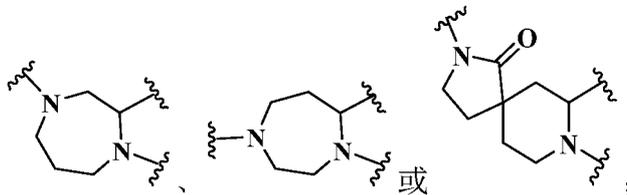
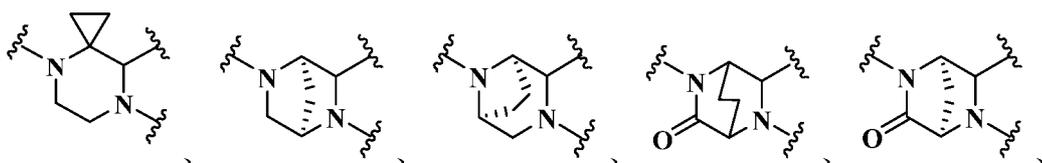
[0129]



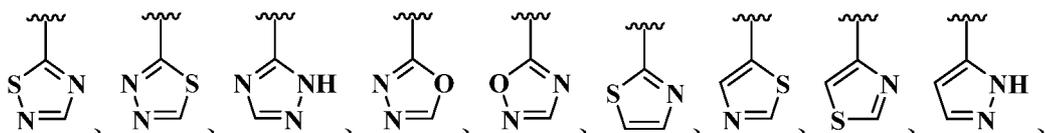
[0130] 环B选自如下基团：



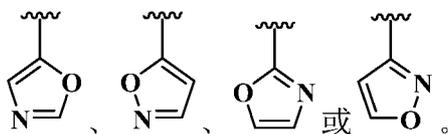
[0131]



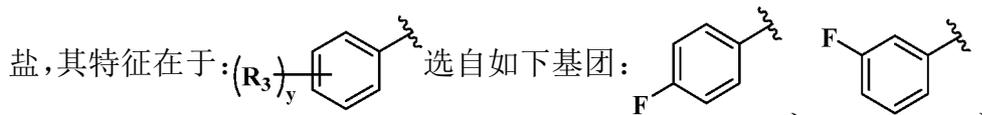
[0132] 环C选自如下基团：

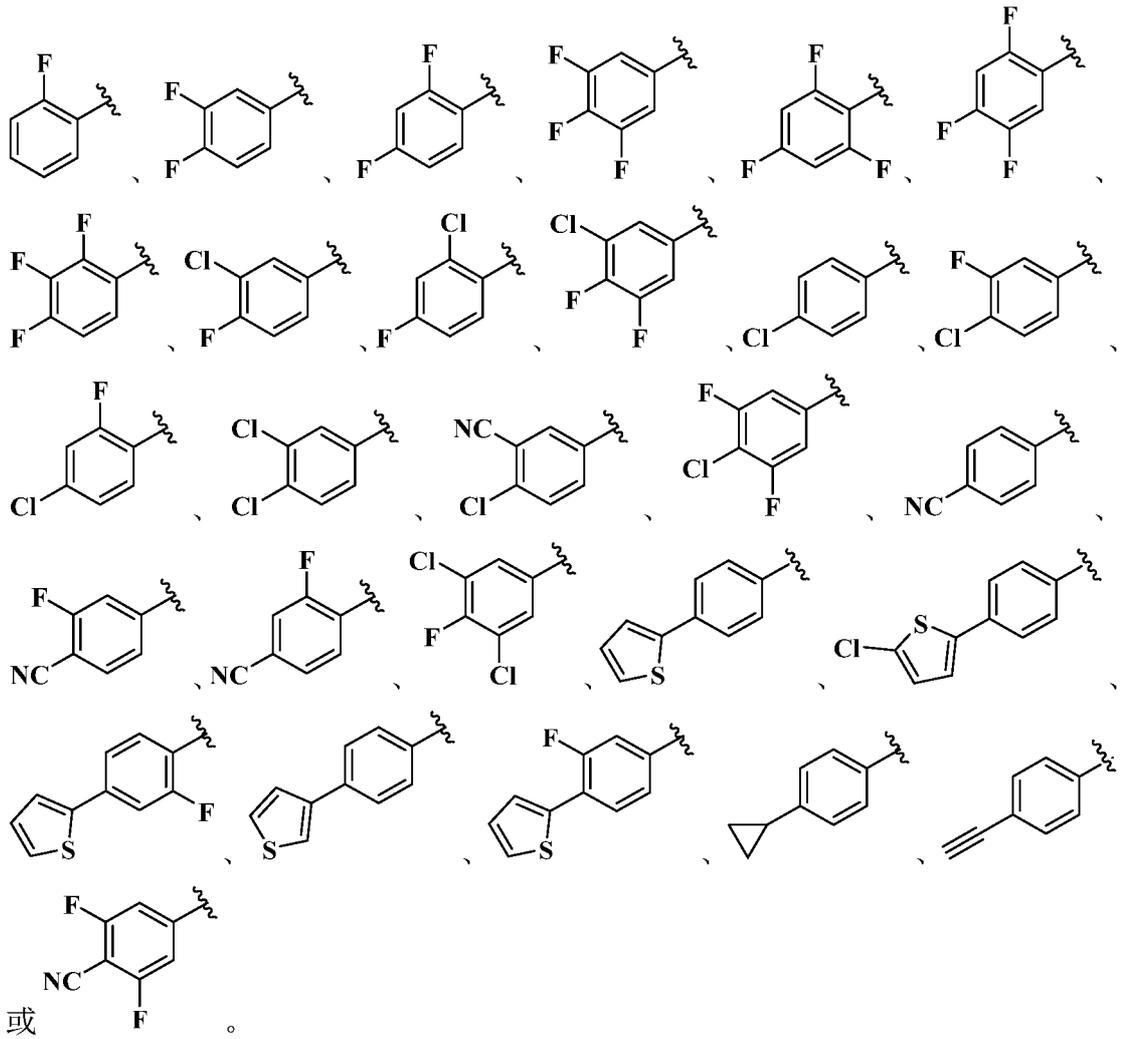


[0133]

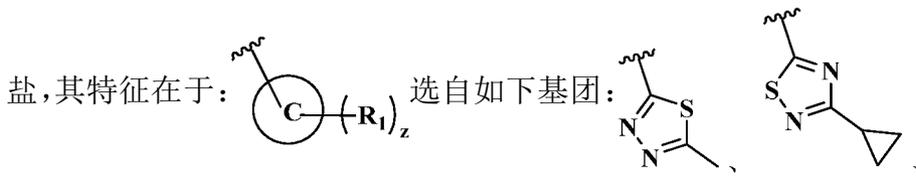


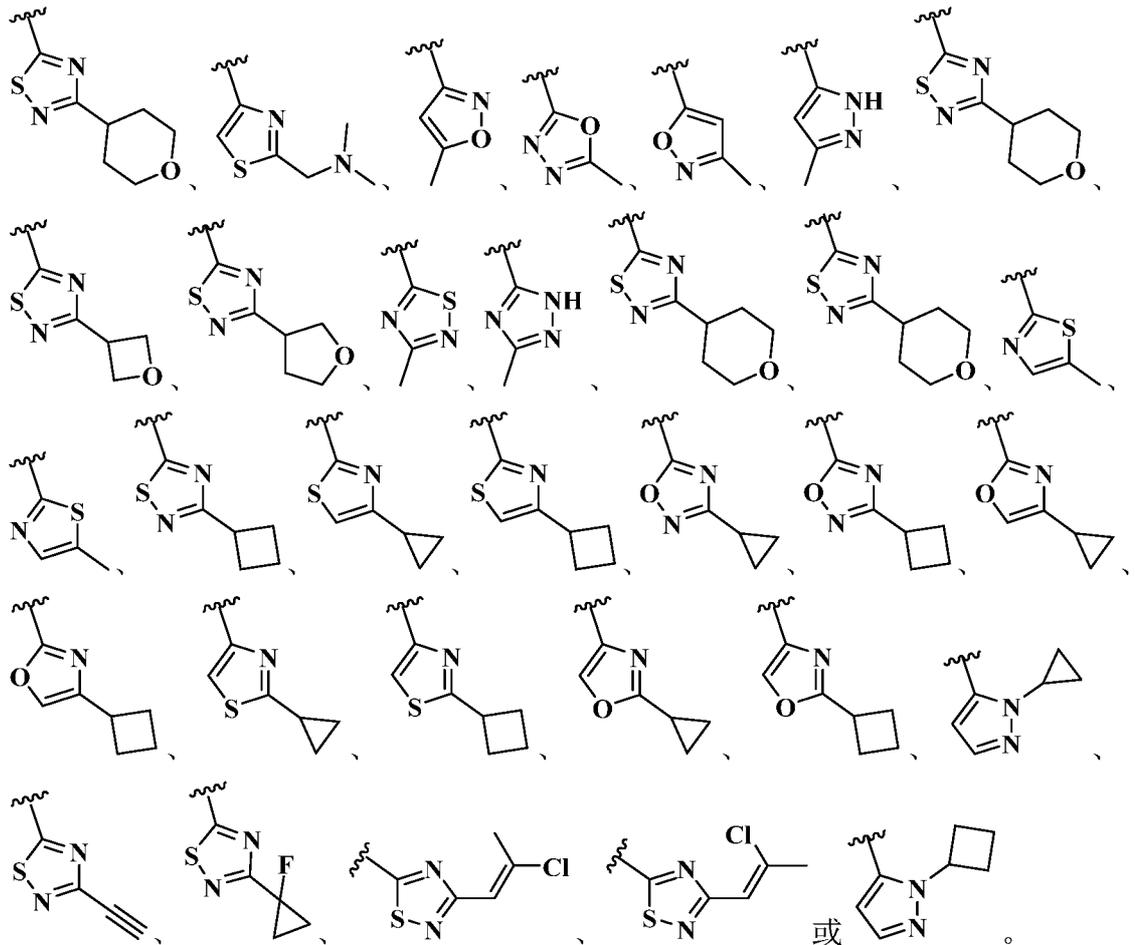
[0134] 本发明还提供了一种优选方案,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受





[0135] 本发明还提供了一种优选方案,所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受





[0136] 本发明还提供了一种优选方案,所述的各通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐:

[0137] L选自键、 $-(CH_2)_n CR_{aa} R_{bb}-$ 、 $-(CH_2)_n C(O)-$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_n S(O)_2-$ 、 $-(CH_2)_n S(O)_2NR_{aa}-$ 、 $-(CH_2)_n (CR_{aa}=CR_{bb})_m-$ 、 $-(CH_2)_n C(O) (CR_{aa}=CR_{bb})_m-$ 或 $-(CH_2)_n S(O)_m (CR_{aa}=CR_{bb})_m-$ ;优选 $-C(O)-$ ;

[0138]  $R_1$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-12元杂环基或 $-(CH_2)_n NR_{aa} R_{bb}$ ,所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3-12元杂环基,任选进一步被选自氢、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-12杂环基和 $-(CH_2)_n C(O)R_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代;

[0139]  $R_2$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、氧代基、 $C_{3-8}$ 环烷基或 $-(CH_2)_n NR_{aa} R_{bb}$ ;

[0140] 或者,任意两个相邻或不相邻的 $R_2$ 链接形成一个 $C_{3-8}$ 环烷基;

[0141]  $R_3$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 炔基、卤素、氧代基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-12元杂环基、 $C_{6-14}$ 芳基、5-12元杂芳基、 $-(CH_2)_n C(O)R_{aa}$ 或 $-(CH_2)_n C(O)NR_{aa} R_{bb}$ ,所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-12元杂环基、 $C_{6-14}$ 芳基和5-12元杂芳基,任选进一步被选自氢、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-12杂环基、 $C_{6-14}$ 芳基和5-12元杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

[0142] 或者,任意两个相邻或不相邻的 $R_3$ 链接形成一个 $C_{3-8}$ 环烷基、3-12元杂环基、 $C_{6-14}$ 芳基或5-12元杂芳基,所述的 $C_{3-8}$ 环烷基、3-12元杂环基、 $C_{6-14}$ 芳基和5-12元杂芳基,任选进一步被选自氢、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 $C_{3-8}$ 环烷基和3-12

杂环基中的一个或多个取代基所取代；

[0143]  $R_4$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-12元杂环基或 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ ，其中所述的3-12元杂环基，任选进一步被选自氢、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 $C_{3-8}$ 环烷基、3-12杂环基和 $-(CH_2)_nC(O)R_{cc}$ 中的一个或多个取代基所取代；

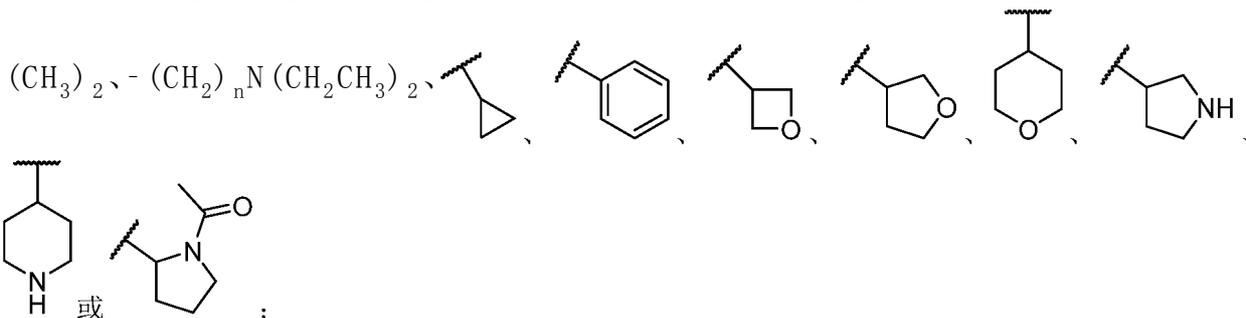
[0144]  $R_5$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、氧代基、 $C_{3-8}$ 环烷基或 $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ ；

[0145] 或者，任意两个相邻或不相邻的 $R_5$ 链接形成一个 $C_{3-8}$ 环烷基；

[0146]  $R_{aa}$ 、 $R_{bb}$ 、 $R_{cc}$ 和 $R_{dd}$ 各自独立地选自氢、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氘代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素或氰基。

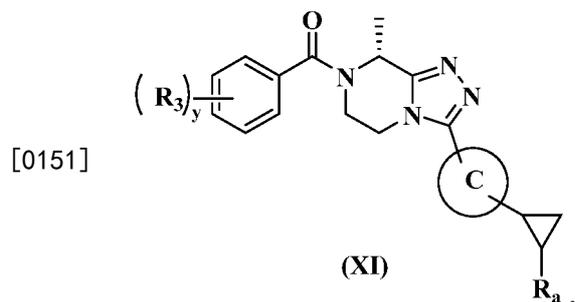
[0147] 本发明还提供了一种优选方案，所述的各通式所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受盐：

[0148]  $R_1$ 、 $R_2$ 或 $R_3$ 各自独立地选自氢，氘，卤素，羟基，氨基，氰基，氧代基， $C_{1-6}$ 烷基， $C_{1-6}$ 卤代烷基， $C_{2-6}$ 烯基， $C_{2-6}$ 炔基， $-(CH_2)_nC(O)R_{aa}$ ， $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ ， $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ ， $C_{6-14}$ 芳基， $C_{3-6}$ 环烷基或含1-2个氮原子、氧原子、硫原子的3-8元杂环基，任选被的卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-(CH_2)_nC(O)CH_3$ 、 $-(CH_2)_nC(O)CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_nC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_nN(CH_2CH_3)_2$ 中的一个或多个取代基取代；优选氘、卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $-(CH_2)_nC(O)CH_3$ 、 $-(CH_2)_nC(O)CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_nC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_nN$



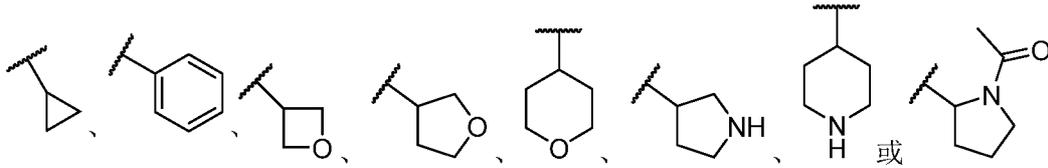
[0149]  $R_{aa}$ 和 $R_{bb}$ 各自独立地选自氢、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氘代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素或氰基。

[0150] 本发明还提供了一种优选方案，通式(I)进一步如通式(XI)所示：



[0152]  $R_3$ 选自氢，氘，卤素，羟基，氨基，氰基，氧代基， $C_{1-6}$ 烷基， $C_{1-6}$ 卤代烷基， $C_{2-6}$ 烯基， $C_{2-6}$ 炔基， $-(CH_2)_nC(O)R_{aa}$ ， $-(CH_2)_nC(O)NR_{aa}R_{bb}$ ， $-(CH_2)_nNR_{aa}R_{bb}$ ， $C_{6-14}$ 芳基， $C_{3-6}$ 环烷基或含1-2个氮原子、氧原子、硫原子的3-8元杂环基，任选被的卤素、羟基、氨基、氰基、氧代基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $-(CH_2)_nC(O)CH_3$ 、 $-(CH_2)_nC(O)CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_nC(O)N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_nC(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_nN(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_nN(CH_2CH_3)_2$ 中的一个或多个取代基取代；优选氘、卤素、羟

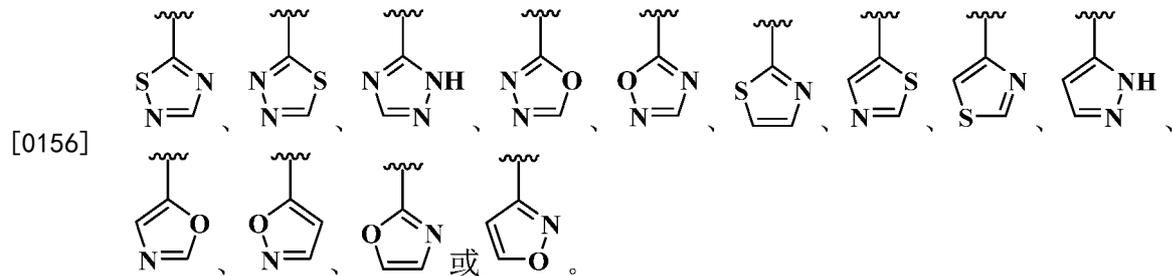
基、氨基、氰基、氧代基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{2-4}$ 烯基、 $C_{2-4}$ 炔基、 $-(CH_2)_n C(O)CH_3$ 、 $-(CH_2)_n C(O)CH_2CH_3$ 、 $-(CH_2)_n C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_n C(O)N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_n N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)_n N(CH_2CH_3)_2$ 、



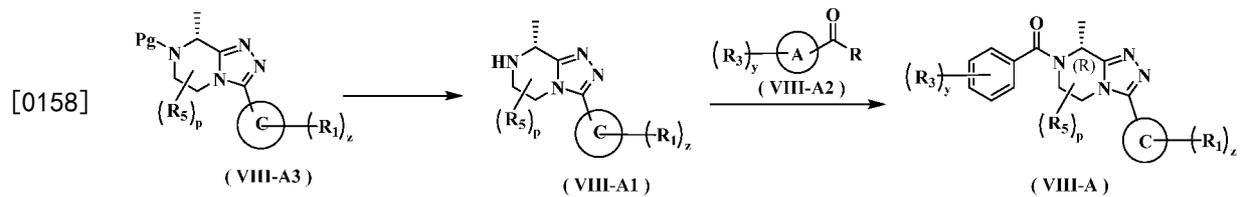
[0153]  $R_{aa}$ 和 $R_{bb}$ 各自独立地选自氢、氘、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氘代烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、卤素或氰基；

[0154]  $R_a$ 选自氢，氘，卤素，羟基，氨基，氰基，氧代基， $C_{1-6}$ 烷基， $C_{1-6}$ 卤代烷基， $C_{2-6}$ 烯基， $C_{2-6}$ 炔基， $C_{6-14}$ 芳基， $C_{3-6}$ 环烷基或含1-2个氮原子、氧原子、硫原子的3-8元杂环基；

[0155] 环C选自如下基团：



[0157] 本发明还涉及一种制备通式 (VII-A) 所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法，其中包含以下步骤，



[0159] 通式 (VIII-A3) 脱保护得到通式 (VIII-A1) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐；然后，通式 (VIII-A1) 与通式 (VIII-A2) 发生缩合反应，得到通式 (VIII-A) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐；

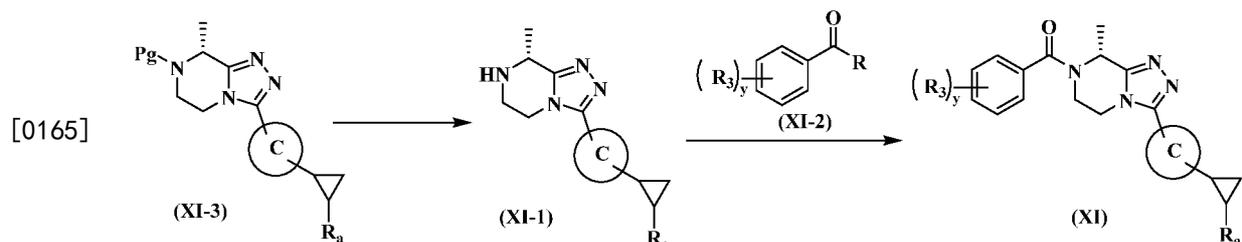
[0160] 其中，

[0161]  $Pg$ 选自氨基保护基；优选选自烯丙氧羰基、三氟乙酰基、2,4-二甲氧基苄基、硝基苄磺酰基、三苯甲基、苄氧羰基、对甲苯磺酰基、甲酸酯、乙酰基、苄氧羰基、叔丁氧羰基、苄基或对甲氧苄基；优选2,4-二甲氧基苄基；

[0162]  $R$ 选自卤素、羟基或 $-C(O)OR_6$ ，优选氟、氯、溴、碘或羟基；更优选氯或羟基；

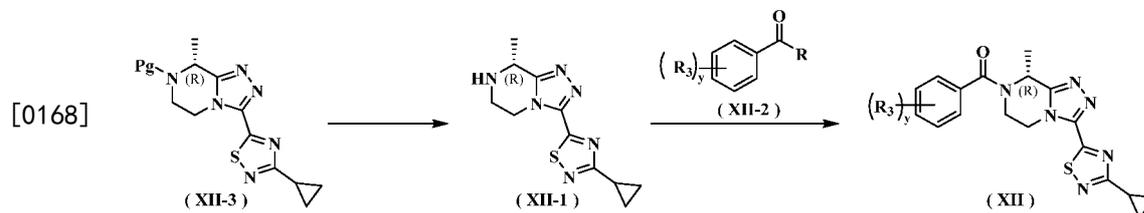
[0163]  $R_6$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基。

[0164] 本发明还涉及一种制备通式 (XI) 所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法，其中包含以下步骤，



[0166] 通式 (XI-3) 脱保护得到通式 (XI-1) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;然后,通式 (XI-1) 与通式 (XI-2) 发生偶联反应,得到通式 (XI) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

[0167] 本发明还涉及一种制备通式 (XII) 所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法,其中包含以下步骤,



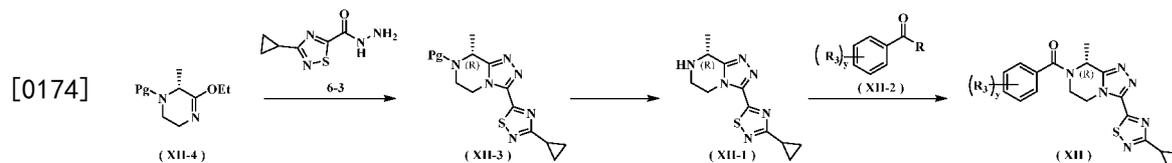
[0169] 步骤一:

[0170] 通式 (XII-3) 脱保护,得到通式 (XII-1) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

[0171] 步骤二:

[0172] 通式 (XII-1) 与通式 (XII-2) 发生偶联反应,得到通式 (XII) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐。

[0173] 本发明还涉及一种制备通式 (XII) 所示的化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐的方法,其中包含以下步骤,



[0175] 步骤一:

[0176] 通式 (XII-4) 与化合物 6-3 发生关环反应,得到通式 (XII-3) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

[0177] 步骤二:

[0178] 通式 (XII-3) 脱保护,得到通式 (XII-1) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐;

[0179] 步骤三:

[0180] 通式 (XII-A1) 与通式 (XII-A2) 发生偶联反应,得到通式 (XII) 所示化合物或其立体异构体及其药学上可接受盐。

[0181] 本发明还提供了一种药用组合物,其包括治疗有效剂量的所示的各通式化合物及其立体异构体或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0182] 本发明还提供了一种优选方案,还涉及所述的各通式化合物、及其立体异构体或其药学上可接受的盐,或所述的药物组合物在制备NK抑制剂相关药物中的应用。

[0183] 本发明还提供了一种优选方案,还涉及所述的各通式化合物、及其立体异构体或其药学上可接受的盐,或所述的药物组合物在制备NK3抑制剂相关药物中的应用。

[0184] 本发明还提供了一种优选方案,还涉及所述的通式 (I) 化合物及其立体异构体或其药学上可接受的盐,或所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防精神病性障碍、认知

障碍、帕金森病、疼痛、惊厥、肥胖症、炎性疾病、呕吐、先兆子痫、气道相关疾病、生殖障碍、性激素依赖性疾病或妇科疾病相关疾病的药物中的应用。

[0185] 本发明还提供了一种优选方案,还涉及所述的通式(I)化合物及其立体异构体或其药学上可接受的盐,或所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防更年期综合征相关疾病中的应用,所述的更年期综合征包含潮热、出汗、心悸、眩晕及肥胖等症状。

[0186] 本发明进一步涉及通式(I)所示的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐,或其药物组合物在制备用于治疗 and/或预防精神病性障碍、认知障碍、帕金森病、疼痛、惊厥、肥胖症、炎性疾病、呕吐、先兆子痫、气道相关疾病、生殖障碍、性激素依赖性疾病或妇科疾病相关疾病的药物的方法。

[0187] 本发明还涉及治疗 and/或预防精神病性障碍、认知障碍、帕金森病、疼痛、惊厥、肥胖症、炎性疾病、呕吐、先兆子痫、气道相关疾病、生殖障碍、性激素依赖性疾病或妇科疾病相关疾病的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0188] 在一些实施方案中,本方法涉及诸如治疗 and/或预防精神病性障碍、认知障碍、帕金森病、疼痛、惊厥、肥胖症、炎性疾病、呕吐、先兆子痫、气道相关疾病、生殖障碍、性激素依赖性疾病或妇科疾病相关病症的治疗。

[0189] 本文提供的治疗方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。在一个实施方案中,本发明提供了治疗哺乳动物中包括更年期潮热相关病症的方法。该方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的本发明的化合物,或其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物。

#### [0190] 发明的详细说明

[0191] 除非有相反陈述,在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

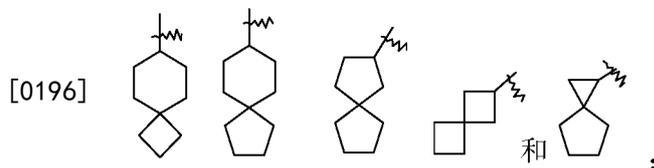
[0192] 术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团,其为包含1至20个碳原子的直链或支链基团,优选含有1至8个碳原子的烷基,更优选1至6个碳原子的烷基,最更优选1至3个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。更优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的

连接点上被取代,所述取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基,本发明优选甲基、乙基、异丙基、叔丁基、卤代烷基、氘代烷基、烷氧基取代的烷基和羟基取代的烷基。

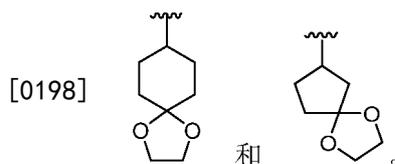
[0193] 术语“亚烷基”是指烷基的一个氢进一步被取代,例如:“亚甲基”指 $-\text{CH}_2-$ 、“亚乙基”指 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、“亚丙基”指 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、“亚丁基”指 $-(\text{CH}_2)_4-$ 等。术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基。

[0194] 术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含3至20个碳原子,优选包含3至12个碳原子,更优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等;多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基,优选环丙基、环丁基、环己基、环戊基和环庚基。

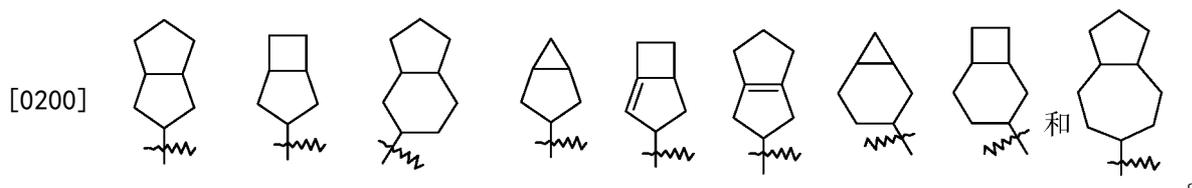
[0195] 术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括:



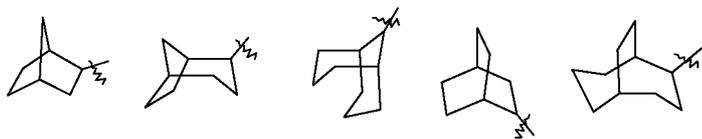
[0197] 也包含单螺环烷基与杂环烷基共用螺原子的螺环烷基,非限制性实例包括:



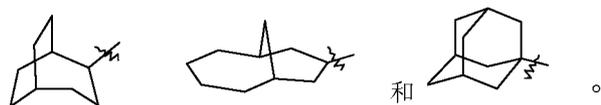
[0199] 术语“稠环烷基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括:



[0201] 术语“桥环烷基”指5至20元,任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括:



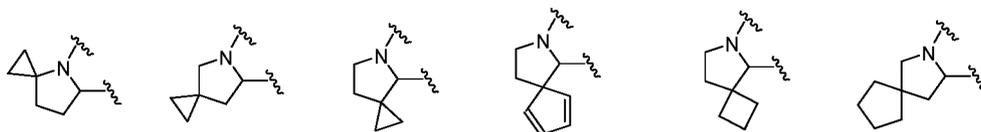
[0202]



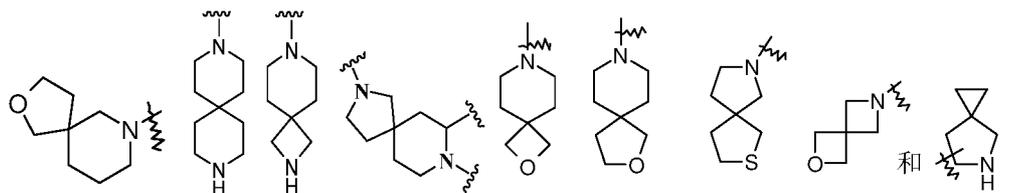
[0203] 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基,非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

[0204] 术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包含3至20个环原子,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$  (其中 $m$ 是整数0至2)的杂原子,但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分,其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子,其中1~4个是杂原子;更优选包含3至8个环原子;最优选包含3至8个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括氧杂环丁烷、四氢吡喃基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡啶基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基等,优选氧杂环丁烷、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环庚烷基、哌啶基和哌嗪基。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基;其中涉及到的螺环、稠环和桥环的杂环基任选与其他基团通过单键相连接,或者通过环上的任意两个或者两个以上的原子与其他环烷基、杂环基、芳基和杂芳基进一步并环连接。

[0205] 术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$  (其中 $m$ 是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括:

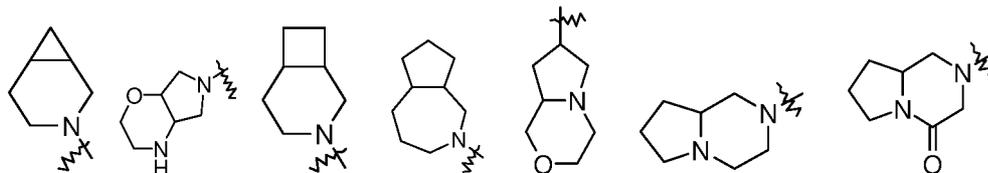
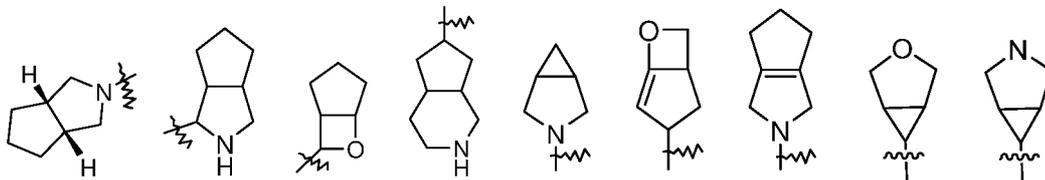


[0206]

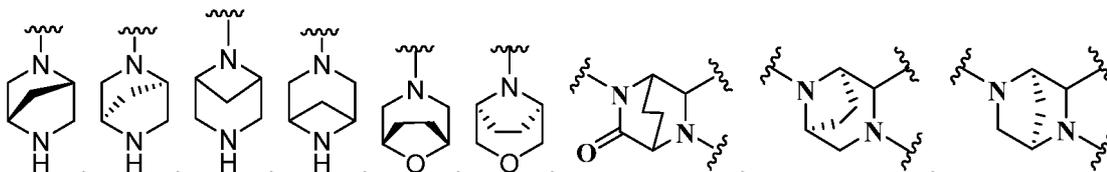


[0207] 术语“稠杂环基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对

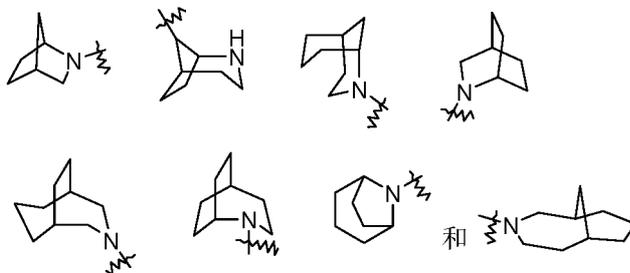
原子的多环杂环基团,一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)<sub>m</sub>(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括:



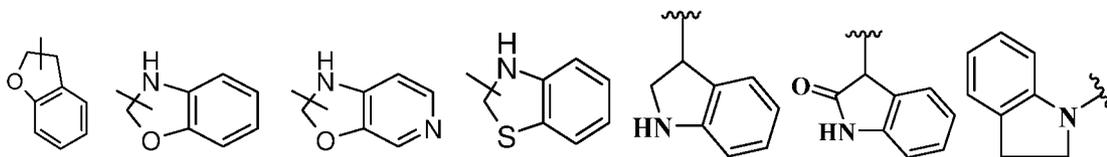
[0209] 术语“桥杂环基”指5至14元,任意两个环共用两个不直接连接的原子,的多环杂环基团,其可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 $\pi$ 电子系统,其中一个或多个环原子为选自氮、氧或S(0)<sub>m</sub>(其中m是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括:



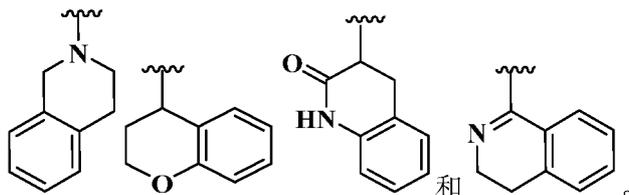
[0210]



[0211] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂环基,其非限制性实例包括:



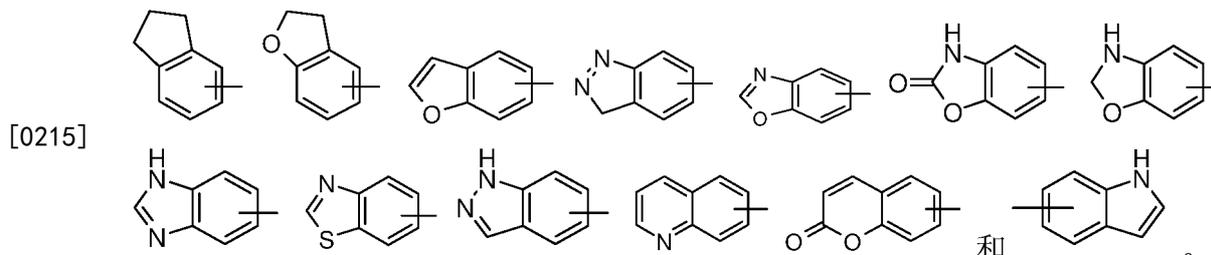
[0212]



[0213] 杂环基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以

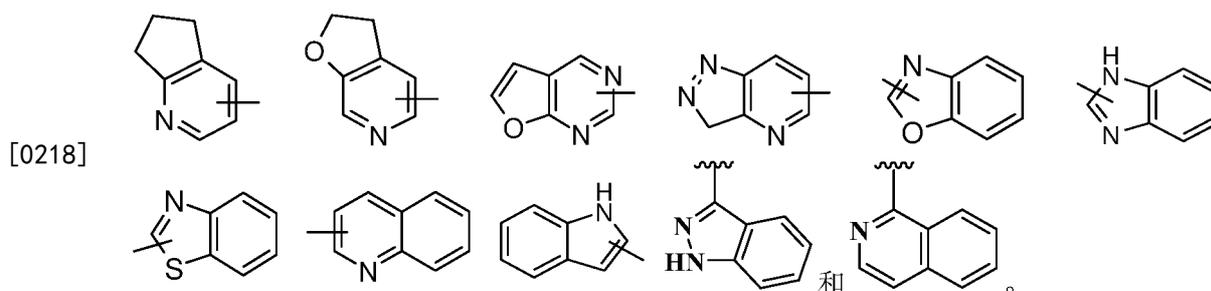
下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代基、羧基或羧酸酯基。

[0214] 术语“芳基”指具有共轭的 $\pi$ 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团,优选为6至10元,例如苯基和萘基。更优选苯基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,其非限制性实例包括:



[0216] 芳基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0217] 术语“杂芳基”指包含1至4个杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系,其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元,更优选为5元或6元,例如咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪基、噁二唑等,优选为三唑基、噻吩基、咪唑基、吡唑基或嘧啶基、噻唑基;更优选三唑基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、嘧啶基、吡唑基、噁唑基、噻二唑基和噁二唑基。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,其非限制性实例包括:



[0219] 杂芳基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0220] 术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基),其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括:甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫

基、羧基或羧酸酯基。

[0221] “卤代烷基”指被一个或多个卤素取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0222] “卤代烷氧基”指被一个或多个卤素取代的烷氧基,其中烷氧基如上所定义。

[0223] “羟烷基”指被羟基取代的烷基,其中烷基如上所定义。

[0224] “烯基”指链烯基,又称烯烃基,其中所述的烯基可以进一步被其他相关基团取代,例如:烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0225] “炔基”指( $\text{CH}\equiv\text{C}-$ ),其中所述的炔基可以进一步被其他相关基团取代,例如:烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、羧基或羧酸酯基。

[0226] “羟基”指-OH基团。

[0227] “卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0228] “氨基”指 $-\text{NH}_2$ 。

[0229] “氰基”指-CN。

[0230] “硝基”指 $-\text{NO}_2$ 。

[0231] “羧基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 。

[0232] “THF”指四氢呋喃。

[0233] “EtOAc”指乙酸乙酯。

[0234] “MeOH”指甲醇。

[0235] “DMF”指N,N-二甲基甲酰胺。

[0236] “DIPEA”指二异丙基乙胺。

[0237] “TFA”指三氟乙酸。

[0238] “MeCN”指乙腈。

[0239] “DMA”指N,N-二甲基乙酰胺。

[0240] “Et<sub>2</sub>O”指乙醚。

[0241] “DCE”指1,2-二氯乙烷。

[0242] “DIPEA”指N,N-二异丙基乙胺。

[0243] “NBS”指N-溴代琥珀酰亚胺。

[0244] “NIS”指N-碘代丁二酰亚胺。

[0245] “Cbz-Cl”指氯甲酸苄酯。

[0246] “Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>”指三(二亚苄基丙酮)二钯。

[0247] “Dppf”指1,1'-双二苯基膦二茂铁。

[0248] “HATU”指2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯。

[0249] “KHMDS”指六甲基二硅基胺基钾。

[0250] “LiHMDS”指双三甲基硅基胺基锂。

[0251] “MeLi”指甲基锂。

[0252] “n-BuLi”指正丁基锂。

[0253] “NaBH(OAc)<sub>3</sub>”指三乙酰氧基硼氢化钠。

[0254] “X选自A、B、或C”、“X选自A、B和C”、“X为A、B或C”、“X为A、B和C”等不同用语均表达

了相同的意义,即表示X可以是A、B、C中的任意一种或几种。

[0255] 本发明所述的氢均可被其同位素氘所取代,本发明涉及的实施例化合物中的任一氢也均可被氘取代。

[0256] “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0257] “取代的”指基团中的一个或多个氢,优选为最多5个,更优选为1~3个氢彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0258] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0259] “可药用盐”是指本发明化合物的盐,这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性,且具有应有的生物活性。

## 具体实施方式

[0260] 以下结合实施例进一步描述本发明,但这些实施例并非限制着本发明的范围。

### [0261] 实施例

[0262] 本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR化学位移( $\delta$ )以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO- $d_6$ ),氘代甲醇( $CD_3OD$ )和氘代氯仿( $CDCl_3$ ),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0263] 液质联用色谱LC-MS的测定用Agilent 1200 Infinity Series质谱仪。HPLC的测定使用安捷伦1200DAD高压液相色谱仪(Sunfire C18 150 $\times$ 4.6mm色谱柱)和Waters 2695-2996高压液相色谱仪(Gimini C18 150 $\times$ 4.6mm色谱柱)。

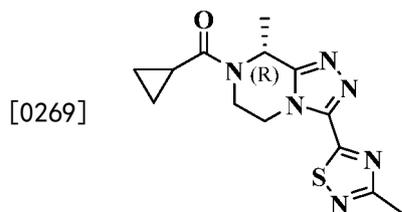
[0264] 薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板,TLC采用的规格是0.15mm~0.20mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4mm~0.5mm。柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体。

[0265] 本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到,或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

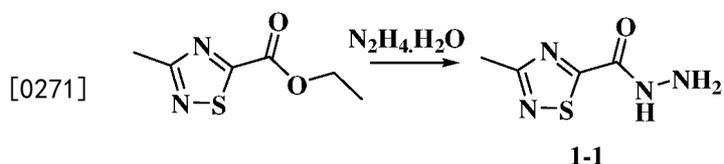
[0266] 在无特殊说明的情况下,本发明的所有反应均在连续的磁力搅拌下,在干燥氮气或氩气氛下进行,溶剂为干燥溶剂,反应温度单位为摄氏度。

### [0267] 实施例1

[0268] (R)-环丙基(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备



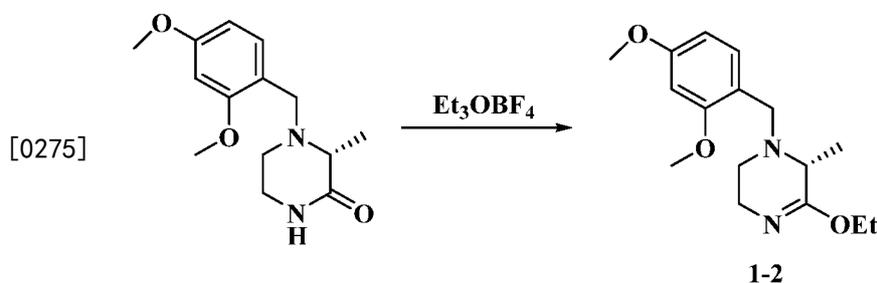
[0270] 第一步:3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-甲酰肼的制备



[0272] 将3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯(600mg,3.5mmol)溶于无水乙醇(5mL),加入85%水合肼(250mg,4.2mmol),在室温下搅拌半小时,有固体析出。反应液过滤,收集固体,干燥得到3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-甲酰肼(中间体1-1,520mg,产率:94%)。

[0273] MS m/z (ESI): 159.3 [M+H]<sup>+</sup>。

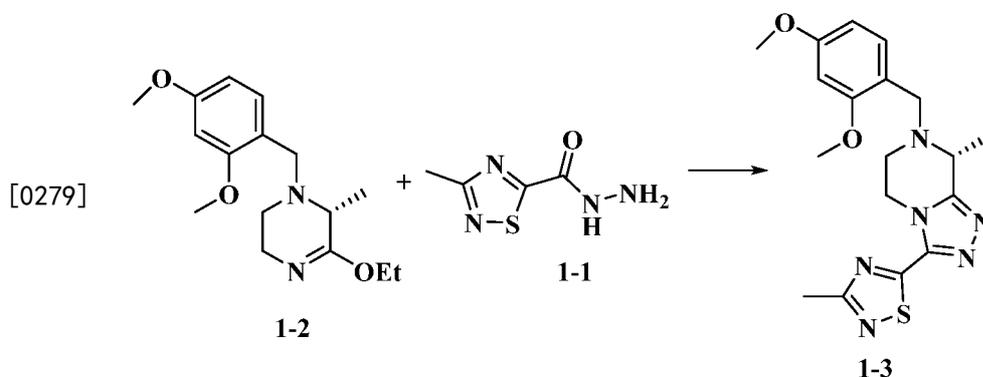
[0274] 第二步:(R)-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪的制备



[0276] 将(R)-4-(2,4-二甲氧苄基)-3-甲基哌嗪-2-酮(900mg,3.4mmol)溶于二氯乙烷(10mL),冰水浴冷却下加入三乙基氧鎓四氟硼酸盐(1M二氯甲烷溶液,13.6mL,13.6mmol),反应在室温下搅拌3小时。加入水(30mL),搅拌半小时,有固体析出,过滤,水相用二氯甲烷(100mL x 2)萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得(R)-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪(中间体1-2,903mg),粗品直接用于下一步。

[0277] MS m/z (ESI): 293.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0278] 第三步:(R)-3-甲基-5-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备

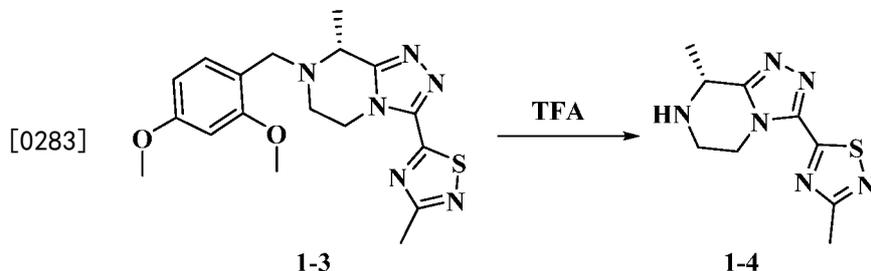


[0280] 将(R)-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪(中间体1-2,900mg,3.1mmol)溶于甲醇(30mL),加入3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-甲酰肼(中间体1-1,490mg,3.1mmol),反应在65℃下搅拌过夜。反应液旋干,粗品用硅胶柱层析分离(石油醚/乙

酸乙酯=98:1~25:75)纯化得到(R)-3-甲基-5-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体1-3,627mg,产率:52%)。

[0281] MS m/z (ESI): 387.0 [M+H]<sup>+</sup>.

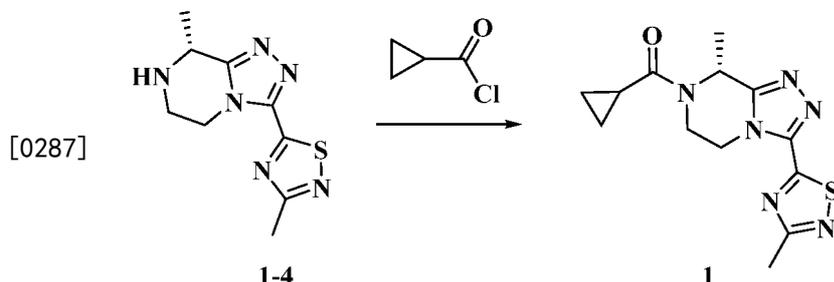
[0282] 第四步: (R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备



[0284] 将(R)-3-甲基-5-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体1-3,600mg,1.6mmol)溶于二氯甲烷(30mL),加入三氟乙酸(12mL),反应在室温搅拌2小时,TLC显示反应完全。加入水(100mL)洗,用二氯甲烷(50mL×3)洗涤。水相用6M氢氧化钠调节pH值为14,用二氯甲烷(100mL×5)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体1-4,322mg,产率:88%)。

[0285] MS m/z (ESI): 237.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0286] 第五步: (R)-环丙基(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备



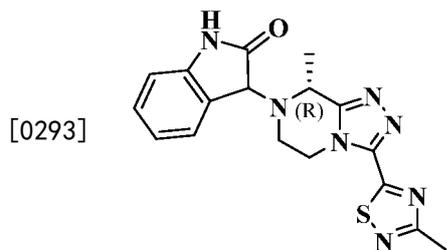
[0288] 将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体1-4,50mg,0.21mmol)溶于二氯甲烷(3mL),加入饱和碳酸钠水溶液(2mL),再加入环丙基甲酰氯(30mg,0.29mmol),反应在室温下搅拌1小时。加入水(10mL)洗,用二氯甲烷(10mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品用高效液相色谱纯化得到(R)-环丙基(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮(化合物1,42mg,产率:65%)。

[0289] MS m/z (ESI): 305.1 [M+H]<sup>+</sup>.

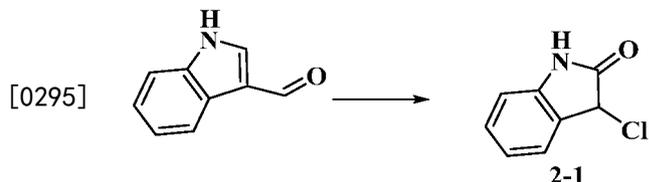
[0290] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ6.03-5.74 (m, 1H), 5.24-4.72 (m, 2H), 4.42-3.94 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.29-1.57 (m, 4H), 1.31-0.64 (m, 4H).

[0291] 实施例2

[0292] 3-((R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)二氢吡啶-2-酮的制备



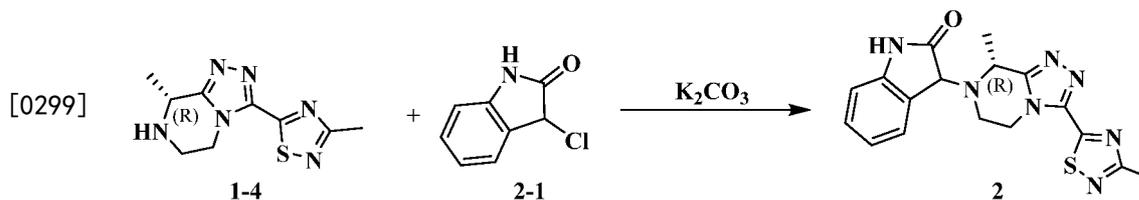
[0294] 第一步:3-氯二氢吲哚-2-酮的制备



[0296] 室温下,将吲哚-3-甲醛(500mg,3.4mmol),过硫酸氢钾复合盐(Oxone®,2.12g,3.4mmol)和氯化钠(400mg,6.8mmol)溶于乙腈和水(1:1,10mL)中,反应液室温搅拌3小时。反应完全后,用乙酸乙酯(10mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,硅胶柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=10/1),得到3-氯二氢吲哚-2-酮(中间体2-1,503mg,白色固体,收率87%)。

[0297] MS m/z (ESI):168.0[M+H]<sup>+</sup>。

[0298] 第二步:3-((R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)二氢吲哚-2-酮的制备

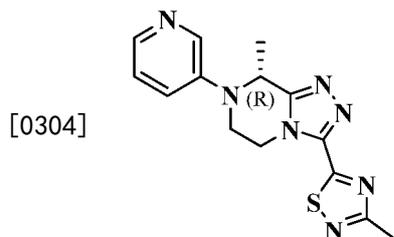


[0300] 将(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体1-4,50mg,0.21mmol)和3-氯二氢吲哚-2-酮(中间体2-1,39mg,0.23mmol)溶于乙腈(2mL)中,反应液在回流反应16小时。反应完全后,溶剂旋干,HPLC制备,得到3-((R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)二氢吲哚-2-酮(化合物2,30mg,白色固体,收率38%)。

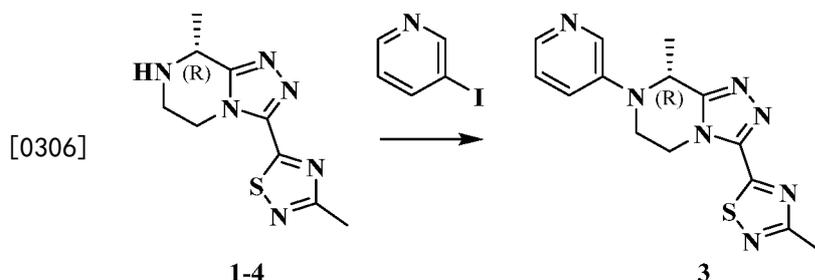
[0301] MS m/z (ESI):368.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0302] 实施例3

[0303] (R)-3-甲基-5-(8-甲基-7-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备



[0305] 第一步:(R)-3-甲基-5-(8-甲基-7-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备

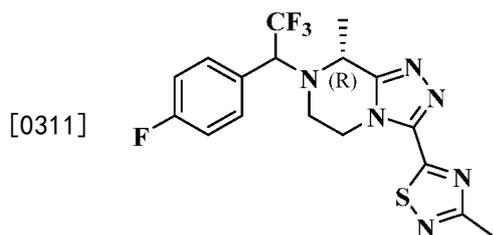


[0307] 50mL三口瓶中依次加入(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体1-4,100mg,0.42mmol),3-碘吡啶(130mg,0.63mmol),乙酸钡(4.75mg,21 $\mu$ mol),4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽(24mg,42 $\mu$ mol),叔丁醇钾(95mg,0.85mmol)和干燥二氧六环(10mL)。反应液在氮气下加热到100 $^{\circ}$ C搅拌3小时后,反应液蒸干,用二氯甲烷(20mL)溶解后用饱和食盐水洗涤(30mL $\times$ 3),有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,旋干。得粗产物经柱分离(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到(R)-3-甲基-5-(8-甲基-7-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(化合物3,58mg,产率:44%)。

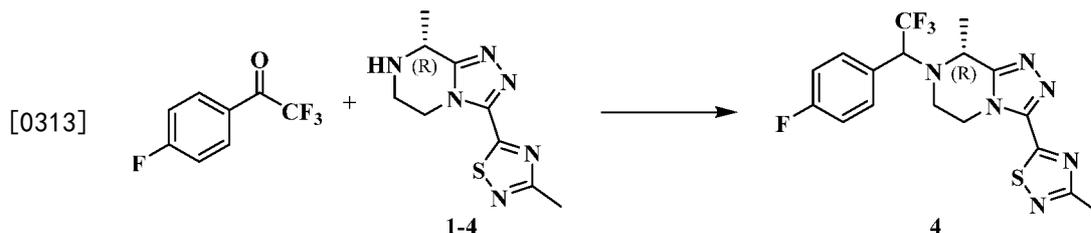
[0308] MS  $m/z$ (ESI):314.3[M+H] $^{+}$ 。

[0309] 实施例4

[0310] 3-甲基-5-((8R)-8-甲基-7-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备



[0312] 第一步:3-甲基-5-((8R)-8-甲基-7-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备

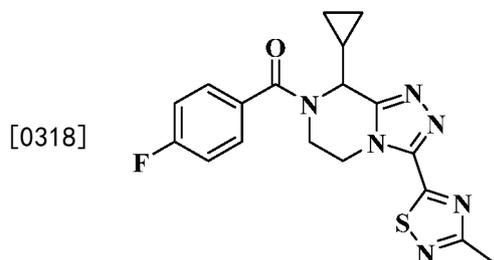


[0314] 50mL茄形瓶中依次加入2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙烷-1-酮(40mg,0.21mmol),(R)-3-甲基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体1-4,49mg,0.21mmol)和二氯乙烷(1mL),在氮气下,搅拌下加入四氯化钛(19.8mg,0.10mmol)的二氯乙烷(1mL)溶液和三乙胺(63mg,0.62mmol)。反应液在室温下搅拌16小时,后加入氰基硼氢化钠(39mg,0.62mmol)和甲醇(2mL)。反应液在室温下搅拌12小时后,用二氯甲烷(100mL)萃取后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤(30mL $\times$ 3),有机相经无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,得到粗品。粗产物柱层析分离(二氯甲烷/甲醇:50/1)纯化得到3-甲基-5-((8R)-8-甲基-7-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(化合物4,23mg,产率:27%)。

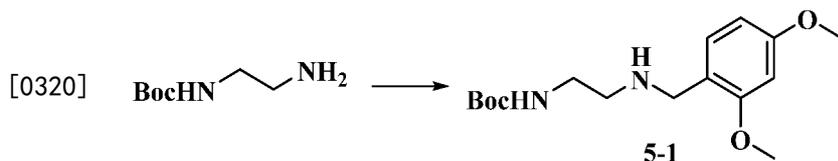
[0315] MS  $m/z$  (ESI) : 413.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0316] 实施例5

[0317] (8-环丙基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备



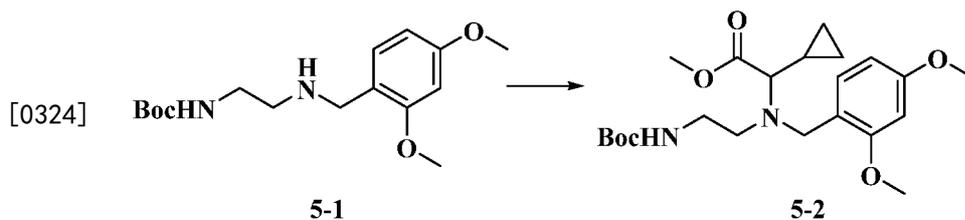
[0319] 第一步: (2-((2,4-二甲氧苄基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯的制备



[0321] 室温下,将(2-氨基乙基)氨基甲酸叔丁酯(5.0g,31.2mmol)溶解于甲醇(100mL),然后将2,4-二甲氧基苯甲醛(6.22g,37.44mmol)加入到反应体系中,室温搅拌过夜,然后将反应体系放置于冰盐浴中,将硼氢化钠(17.2g,80.12mmol)加入到反应体系中,室温搅拌过夜。旋干,残留物用乙酸乙酯(100mL)溶解,然后依次用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,粗产物用flash柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到(2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体5-1,6.49g,产率67%)。

[0322] MS  $m/z$  (ESI) : 311.4 [M+H]<sup>+</sup>.

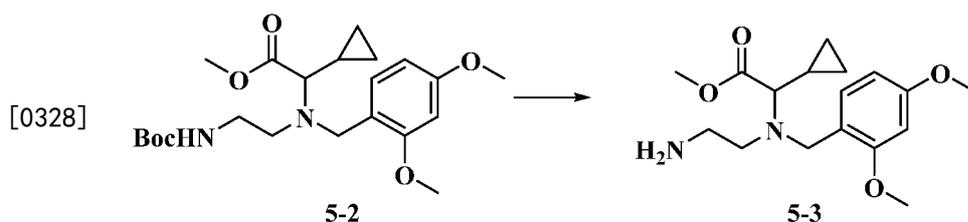
[0323] 第二步: 2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)(2,4-二甲氧苄基)氨基)-2-环丙基乙酸甲酯的制备



[0325] 室温下,将(2-((2,4-二甲氧基苄基)氨基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(中间体5-1,6.49g,20.91mmol)溶解于乙腈(40mL),然后将无水碳酸钾(5.78g,41.82mmol)加入到反应体系中,然后将2-溴-2-环丙基乙酸甲酯(6.05g,31.37mmol)加入到反应体系中,加热至80℃,反应四小时。冷却至室温,反应液用乙酸乙酯(50mL)稀释,然后用饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,粗产物用flash柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯:3:1)得到2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)(2,4-二甲氧苄基)氨基)-2-环丙基乙酸甲酯(中间体5-2,5.30g,产率:60%)。

[0326] MS  $m/z$  (ESI) : 423.1 [M+H]<sup>+</sup>.

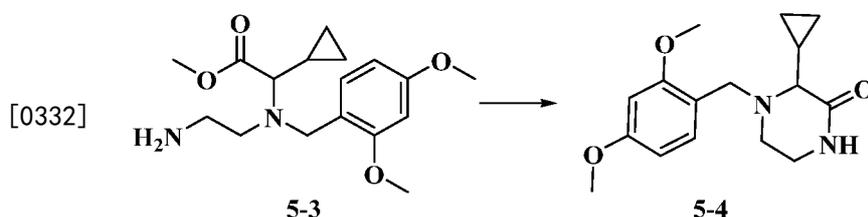
[0327] 第三步: 2-((2-氨基乙基)(2,4-二甲氧苄基)氨基)-2-环丙基乙酸甲酯的制备



[0329] 室温下,将2-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)乙基)(2,4-二甲氧苄基)氨基)-2-环丙基乙酸甲酯(中间体5-2,5.30g,12.5mmol)溶解于二氯甲烷(50mL),然后将三氟乙酸(10mL)加入到反应体系中,室温反应两小时。LCMS指示反应结束,直接将反应液旋干得到粗产物2-((2-氨基乙基)(2,4-二甲氧苄基)氨基)-2-环丙基乙酸甲酯(中间体5-3,5.50g),直接用于下一步。

[0330] MS  $m/z$ (ESI):323.0[M+H]<sup>+</sup>。

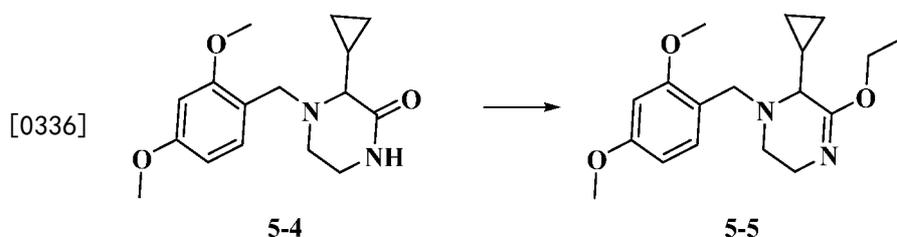
[0331] 第四步:3-环丙基-4-(2,4-二甲氧苄基)哌嗪-2-酮的制备



[0333] 室温下,将2-((2-氨基乙基)(2,4-二甲氧苄基)氨基)-2-环丙基乙酸甲酯(中间体5-3,5.50g)溶解于乙腈(40mL),然后将无水碳酸钾(3.46g,25.0mmol)加入到反应体系中,加热至80℃,反应四小时。冷却至室温,反应液用乙酸乙酯(50mL)稀释,然后用饱和食盐水洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,粗产物用flash柱色谱分离(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到3-环丙基-4-(2,4-二甲氧苄基)哌嗪-2-酮(中间体5-4,1.82g,产率:50%)。

[0334] MS  $m/z$ (ESI):291.1[M+H]<sup>+</sup>。

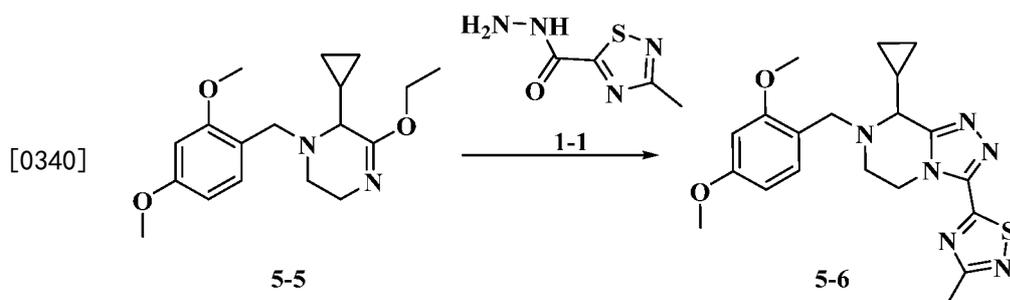
[0335] 第五步:6-环丙基-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-1,2,3,6-四氢吡嗪的制备



[0337] 室温下,将3-环丙基-4-(2,4-二甲氧苄基)哌嗪-2-酮(中间体5-4,1.82g,6.27mmol)溶解于二氯乙烷(30mL),然后将碳酸钠加入到反应体系中(1.99g,18.81mmol),然后将三乙氧基四氟化硼的二氯甲烷溶液慢慢滴加到反应体系中(1.0M的二氯甲烷溶液,25.08mL,25.08mmol)。室温搅拌三小时,TLC显示反应结束,然后将饱和食盐水(50mL)加入到反应体系中,然后用二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,得到粗产物6-环丙基-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-1,2,3,6-四氢吡嗪(中间体5-5,1.80g,粗产物)直接用于下一步。

[0338] MS  $m/z$ (ESI):319.0[M+H]<sup>+</sup>。

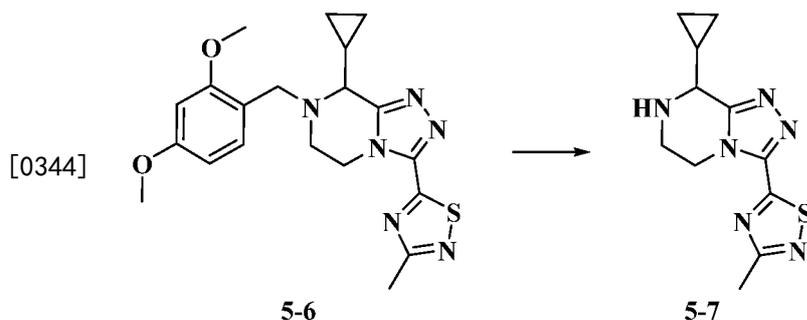
[0339] 第六步:5-(8-环丙基-7-(2,4-二甲氧苄基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑的制备



[0341] 室温下,将6-环丙基-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-1,2,3,6-四氢吡嗪(中间体5-5,1.80g,5.65mmol)溶解于甲醇(30mL),然后将3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-甲酰肼(中间体1-4,1.34g,8.46mmol)加入到反应体系中,置换氮气,加热至65℃,搅拌过夜。LCMS显示反应结束,反应液旋干,粗产物用柱层析分离(石油醚:乙酸乙酯=50:1~1:2)得到化合物5-(8-环丙基-7-(2,4-二甲氧苄基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑(中间体5-6,1.63g,产率:70%)。

[0342] MS  $m/z$  (ESI): 413.0 [M+H]<sup>+</sup>。

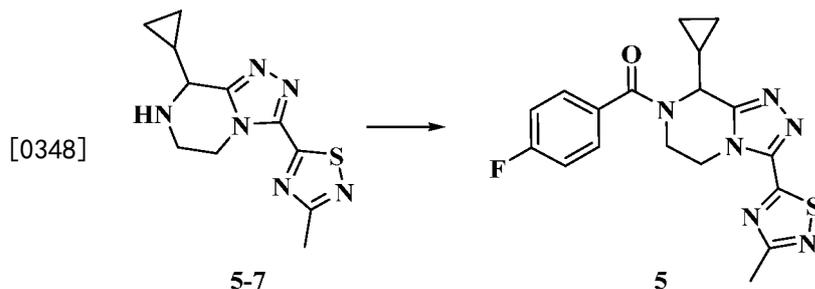
[0343] 第七步:5-(8-环丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑的制备



[0345] 0℃下,将5-(8-环丙基-7-(2,4-二甲氧苄基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑(中间体5-6,1.63g,3.95mmol)溶解于二氯甲烷(30mL),然后将三氟乙酸(10mL)加入到反应体系中,室温搅拌三小时。LCMS显示反应结束,然后将反应液旋干,然后将水(30mL)加入到残留物中,然后用氢氧化钠(3M)水溶液调节PH值到14,然后用二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,得到粗产物5-(8-环丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑(中间体5-7,0.93g,产率:90%)直接用于下一步。

[0346] MS  $m/z$  (ESI): 263.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[0347] 第八步:(8-环丙基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苄基)甲酮的制备



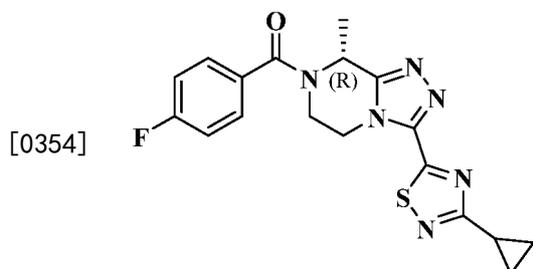
[0349] 室温下,将5-(8-环丙基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑(中间体5-7,100mg,0.38mmol)溶解于二氯甲烷(5mL),然后将碳酸氢钠(96mg,1.1mmol)水溶液(2mL)加入到反应体系中,然后将对氟苯甲酰氯(90mg,0.57mmol)加入到反应体系中,室温反应一小时。LCMS显示反应结束,然后往反应体系中加入水(20mL),然后用二氯甲烷萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,旋干,粗产物用反相色谱分离得到(8-环丙基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(化合物5,87.9mg,产率:60%)。

[0350] MS  $m/z$  (ESI): 385.1 [M+H]<sup>+</sup>.

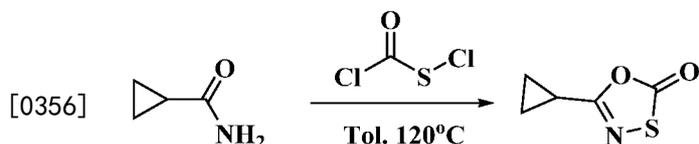
[0351] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 (dd, J<sub>1</sub>=5.2Hz, J<sub>2</sub>=8.0Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.0Hz, 2H), 5.45-5.60 (br, 1H), 4.92 (d, J=14Hz, 1H), 4.50-4.65 (br, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 3.78-3.89 (br, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.32-1.40 (br 1H), 0.42-0.75 (m, 4H).

[0352] 实施例6

[0353] (R)-(3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备



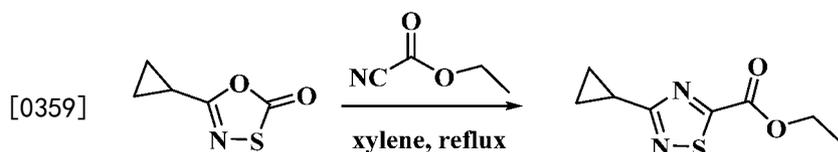
[0355] 第一步:5-环丙基-1,3,4-噁噻唑-2-酮的制备



6-1

[0357] 将环丙甲酰胺(1.00g,11.8mmol)溶于甲苯(20mL),加入氯化次氯亚酸硫代酸酐(3.00g,23.5mmol),反应在120℃下搅拌8小时。冷却至室温,溶剂旋干,粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=50/1~10/1)纯化得到5-环丙基-1,3,4-噁噻唑-2-酮(中间体6-1,0.70g,产率:42%)。

[0358] 第二步:3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯的制备



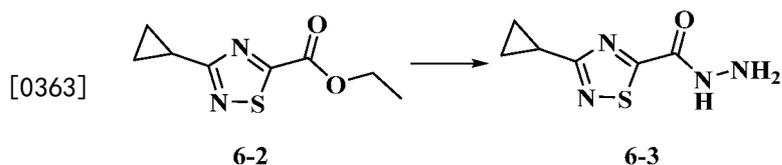
6-1

6-2

[0360] 将5-环丙基-1,3,4-噁噻唑-2-酮(中间体6-1,0.70g,4.9mmol)溶于二甲苯(10mL),加入氰甲酸乙酯(1.45g,14.5mmol),反应在140℃下搅拌5小时。冷却至室温,溶剂旋干,粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=50/1~1/1)纯化得到乙基3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸酯(中间体6-2,0.70g,产率:72%)。

[0361] MS  $m/z$  (ESI): 199.3  $[M+H]^+$ .

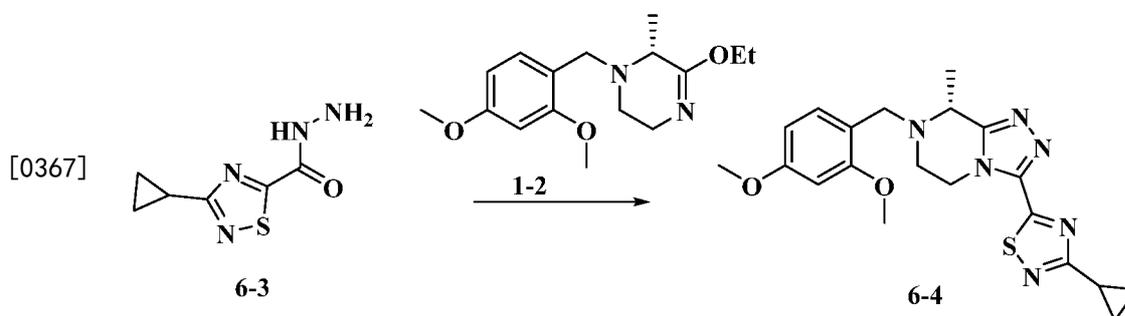
[0362] 第三步: 3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-甲酰肼的制备



[0364] 将3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-羧酸乙酯(中间体6-2, 0.70g, 3.5mmol)溶于无水乙醇(7mL), 加入85%水合肼(0.19g, 3.9mmol), 在室温下搅拌半小时, 有固体析出。反应液过滤, 收集固体, 旋干得到3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-甲酰肼(中间体6-3, 0.60g, 产率: 92%)。

[0365] MS  $m/z$  (ESI): 185.2  $[M+H]^+$ .

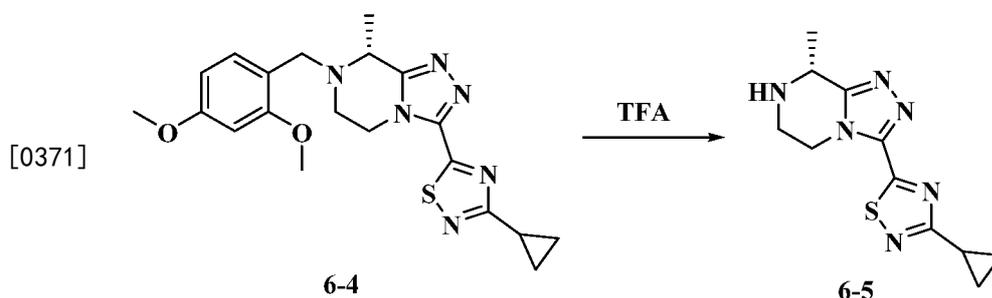
[0366] 第四步: (R)-3-环丙基-5-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备



[0368] 将(R)-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪(中间体6-3, 200mg, 0.7mmol)溶于甲醇(10mL), 加入3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-甲酰肼(130mg, 0.7mmol), 反应在65°C下搅拌过夜。反应液旋干, 粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯=10/1-1/3)纯化得到(R)-3-环丙基-5-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体6-4, 150mg, 产率: 54%)。

[0369] MS  $m/z$  (ESI): 413.4  $[M+H]^+$ .

[0370] 第五步: (R)-3-环丙基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备



[0372] 将(R)-3-环丙基-5-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体6-4, 150mg, 0.36mmol)溶于二氯甲烷(10mL), 加入三氟乙酸(4mL), 反应在室温搅拌2小时, TLC显示反应完全。加入水(30mL)洗, 用二氯甲烷(30mL x 5)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得(R)-3-环丙基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体6-5, 70mg, 产率:

74%, ee值>99%)。

[0373] MS m/z (ESI): 263.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0374] 手性HPLC的测定方法:

[0375] 安捷伦Agilent 1260 HPLC with VWD detector;

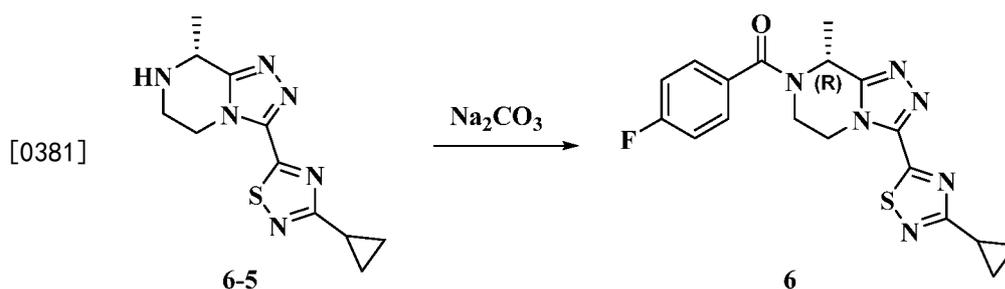
[0376] 色谱柱: CHIRALPAK AD-H 4.6\*250mm, 5μm;

[0377] 检测波长=225nm, 温度=25℃,

[0378] 流动相: n-Hexane (0.1% 二乙胺) : 2-propanol = 70:30,

[0379] 流速: 0.8mL/min, 20分钟。

[0380] 第六步: (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基) 甲酮的制备



[0382] 将(R) -3-环丙基-5- (8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基) -1,2,4-噻二唑 (中间体6-5, 70mg, 0.27mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL), 加入饱和碳酸钠水溶液 (2.5mL), 再加入4-氟苯甲酰氯化 (85mg, 0.54mmol), 反应在室温下搅拌1小时。加入水 (10mL) 洗, 用二氯甲烷 (10mL x 2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品用高效液相色谱纯化得到(R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基) 甲酮 (实施例6, 30mg, 产率: 29%, ee值>99%)。

[0383] 手性HPLC的测定方法:

[0384] 安捷伦Agilent 1260 HPLC with VWD detector;

[0385] 色谱柱: CHIRALPAK AD-H 4.6\*250mm, 5μm;

[0386] 检测波长=225nm, 温度=25℃,

[0387] 流动相: n-Hexane (0.1% 二乙胺) : 2-propanol = 70:30,

[0388] 流速: 0.8mL/min, 20分钟。

[0389] MS m/z (ESI): 385.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0390] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59-7.42 (m, 2H), 7.24-7.10 (m, 2H), 5.95-5.57 (m, 1H), 4.95-4.78 (m, 1H), 4.76-4.47 (m, 1H), 4.36-4.15 (m, 1H), 3.66-3.42 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 1H), 1.77 (d, J=4.0Hz, 3H), 1.21-1.07 (m, 4H) .

[0391] 实施例6也可由实施例151手性拆分获得。

[0392] 手性制备条件:

[0393]

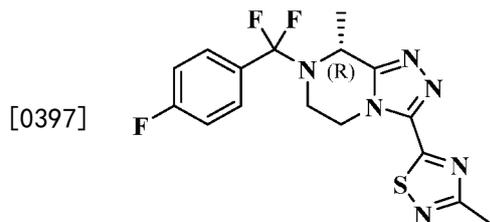
仪器	SFC-150 (Thar, Waters)
柱型	IG 20*250mm, 10um (Daicel)
流动相	CO <sub>2</sub> /甲醇 (0.2% 氨 甲醇溶液) = 45/55
流速	120g/min
背压	100bar

检测波长	UV 214nm
柱温	35℃
循环时间	3min
样品溶液	60mg/10mL甲醇
进样体积	1.9mL

[0394]  $t_R = 4.65\text{min}$

[0395] 实施例7

[0396] (R)-5-(7-(二氟(4-氟苯基)甲基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪吡啶-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑的制备

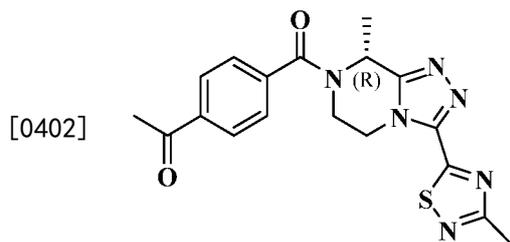


[0398] 制备方法参照实施例2。

[0399] MS  $m/z$  (ESI) : 381.1  $[M+H]^+$ .

[0400] 实施例8

[0401] (R)-1-(4-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)-苯基)乙-1-酮的制备



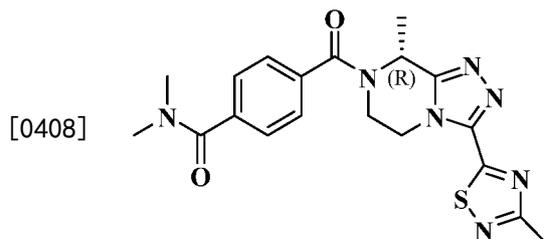
[0403] 制备方法参照实施例1第五步。

[0404] MS  $m/z$  (ESI) : 383.1  $[M+H]^+$ .

[0405]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.56 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 2H), 5.11-4.80 (m, 1H), 4.50-4.10 (m, 2H), 3.73-3.25 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.80-1.77 (m, 3H).

[0406] 实施例9

[0407] (R)-N,N-二甲基-4-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)苯甲酰胺的制备



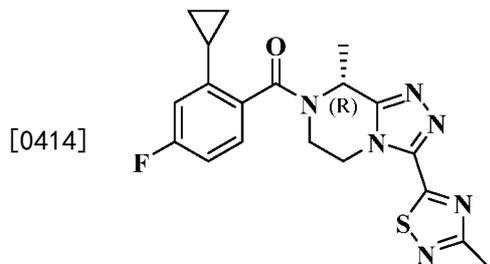
[0409] 制备方法参照实施例1第五步。

[0410] MS  $m/z$  (ESI) : 412.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0411] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49-7.55 (m, 4H) , 5.73-6.15 (br, 1H) , 4.92 (d, J=14.4Hz, 1H) , 4.49-4.56 (br, 1H) , 4.18-4.31 (m, 1H) , 3.43-3.64 (m, 1H) , 3.14 (s, 3H) , 3.00 (s, 3H) , 2.74 (s, 3H) 1.76 (d, J=6.8Hz, 3H) .

[0412] 实施例10

[0413] (R) - (2-环丙基-4-氟苯基) (8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H) -基) 甲酮的制备



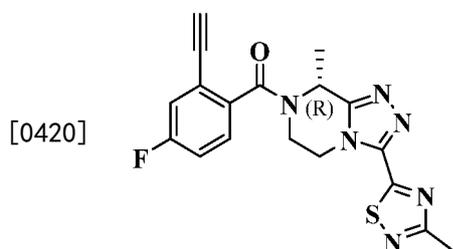
[0415] 制备方法参照实施例1第五步。

[0416] MS  $m/z$  (ESI) : 399.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0417] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ 7.38-7.26 (m, 1H) , 7.05-7.01 (m, 1H) , 6.86-6.75 (m, 1H) , 6.16-6.11 (m, 1H) , 5.09-4.87 (m, 2H) , 4.26-4.18 (m, 1H) , 3.81-3.77 (m, 1H) , 2.74-2.69 (m, 3H) , 1.95-1.93 (m, 1H) , 1.78-1.76 (m, 2H) , 1.62-1.60 (m, 1H) , 1.33-1.28 (m, 1H) , 1.03-0.67 (m, 3H) .

[0418] 实施例11

[0419] (R) - (2-乙炔基-4-氟苯基) (8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H) -基) 甲酮的制备

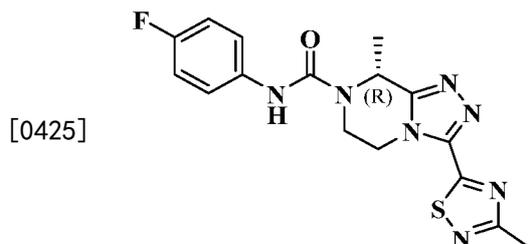


[0421] 制备方法参照实施例1第五步。

[0422] MS  $m/z$  (ESI) : 383.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0423] 实施例12

[0424] (R) -N-(4-氟苯基) -8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H) -甲酰胺的制备



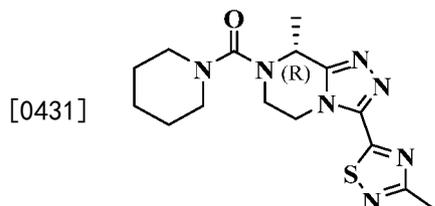
[0426] 制备方法参照实施例1。

[0427] MS  $m/z$  (ESI) : 374.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0428] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43-7.39 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 2H), 5.86-5.81 (m, 1H), 4.92-4.88 (m, 1H), 4.77-4.72 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.76 (d, J=4.0Hz, 3H).

[0429] 实施例13

[0430] (R) - (8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(哌啶-1-基)甲酮的制备

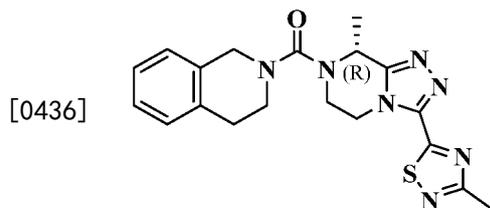


[0432] 制备方法参照实施例1第五步。

[0433] MS  $m/z$  (ESI) : 348.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0434] 实施例14

[0435] (R) - (3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备



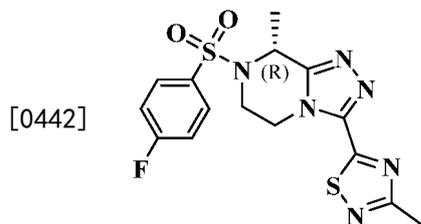
[0437] 制备方法参照实施例1第五步。

[0438] MS  $m/z$  (ESI) : 396.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0439] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.17-7.22 (m, 3H), 7.10-7.12 (m, 1H), 5.30 (q, J=6.4Hz, 1H), 4.78 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.45-4.61 (m, 3H), 4.03 (dd, J<sub>1</sub>=4.0Hz, J<sub>2</sub>=14.4Hz, 1H), 3.55-3.68 (m, 2H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.90-3.04 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.78 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0440] 实施例15

[0441] (R) - 5-(7-((4-氟苯基)磺酰基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑的制备



[0443] 制备方法参照实施例1第五步。

[0444] MS  $m/z$  (ESI) : 395.1 [M+H]<sup>+</sup>.

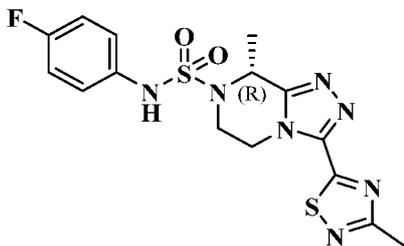
[0445] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88-7.93 (m, 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 5.57 (q, J=6.8Hz, 1H), 4.81-4.87 (m, 1H), 4.26 (dd, J<sub>1</sub>=4.0Hz, J<sub>2</sub>=14.4Hz, 1H), 4.06-4.13 (m, 1H), 3.59 (t, J

=14.4Hz, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.68 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0446] 实施例16

[0447] (R)-N-(4-氟苯基)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-磺酰胺的制备

[0448]



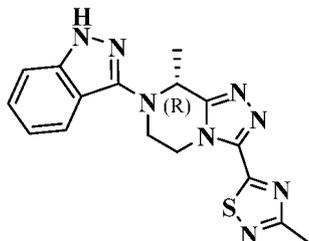
[0449] 制备方法参照实施例1第五步。

[0450] MS m/z (ESI): 410.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0451] 实施例17

[0452] (R)-5-(7-(1H-吡唑-3-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑的制备

[0453]



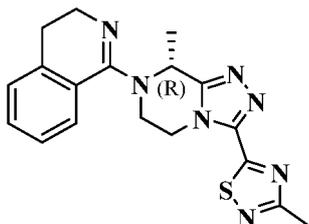
[0454] 制备方法参照实施例3。

[0455] MS m/z (ESI): 353.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0456] 实施例18

[0457] (R)-5-(7-(3,4-二氢异喹啉-1-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑的制备

[0458]



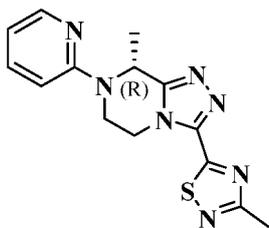
[0459] 制备方法参照实施例2。

[0460] MS m/z (ESI): 366.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0461] 实施例19

[0462] (R)-3-甲基-5-(8-甲基-7-(吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备

[0463]



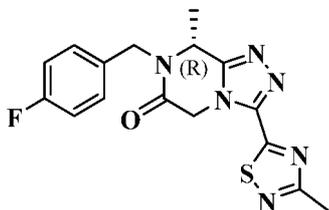
[0464] 制备方法参照实施例2。

[0465] MS m/z (ESI) : 314.1 [M+H]<sup>+</sup>.[0466] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ8.34-8.15 (m, 1H) , 7.77-7.48 (m, 1H) , 6.94-6.58 (m, 2H) , 5.89-5.64 (m, 1H) , 5.26-4.76 (m, 2H) , 4.43-4.11 (m, 1H) , 3.68-3.28 (m, 1H) , 2.75 (s, 3H) , 1.73 (d, J=6.9Hz, 3H) .

[0467] 实施例20

[0468] (R) -7-(4-氟苄基) -8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) -7,8-二氢-[1,2,4]三唑并并[4,3-a]吡嗪-6(5H) -酮的制备

[0469]



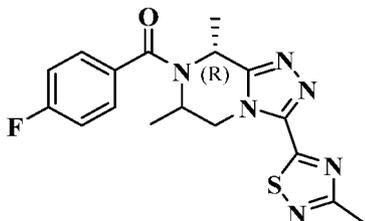
[0470] 制备方法参照实施例2和5。

[0471] MS m/z (ESI) : 359.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0472] 实施例21

[0473] ((8R) -6,8-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并并[4,3-a]吡嗪-7(8H) -基) (4-氟苄基) 甲酮的制备

[0474]



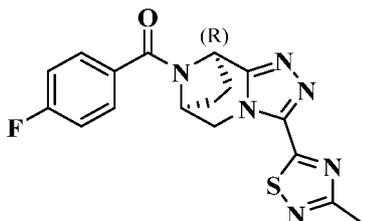
[0475] 制备方法参照实施例5。

[0476] MS m/z (ESI) : 373.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0477] 实施例22

[0478] (4-氟苄基) ((6S,9R) -3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) -6,7,8,9-四氢-5H-6,9-桥亚氨[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂-10-基) 甲酮的制备

[0479]



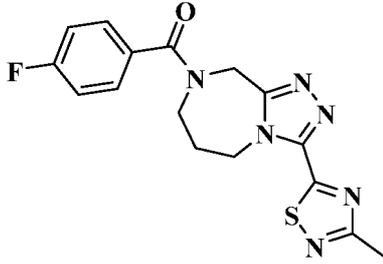
[0480] 制备方法参照实施例1。

[0481] MS m/z (ESI) : 371.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0482] 实施例23

[0483] (4-氟苯基)(3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-8-(9H)-基)甲酮的制备

[0484]



[0485] 制备方法参照实施例5。

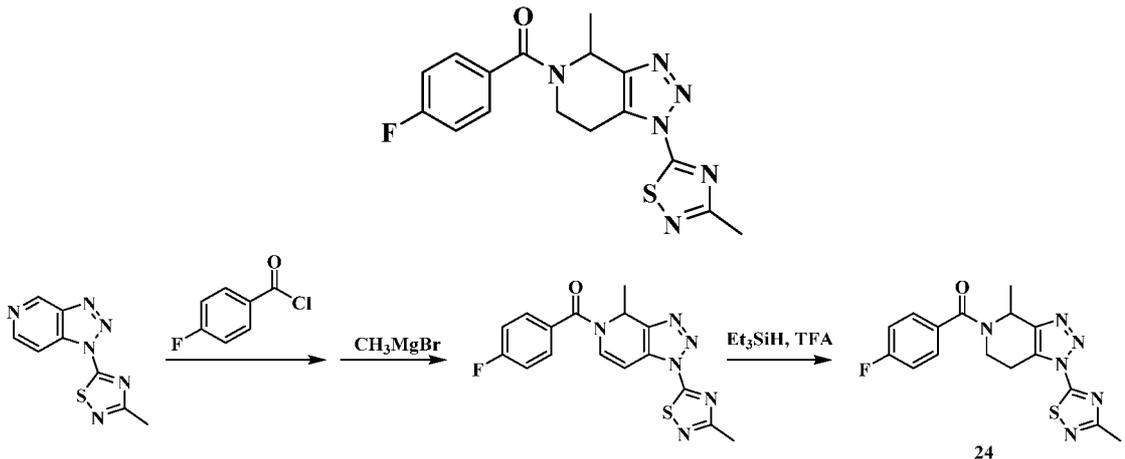
[0486] MS  $m/z$  (ESI) : 359.1  $[M+H]^+$ .

[0487]  $^1H$  NMR (400MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.56-7.37 (m, 2H) , 7.20-7.03 (m, 2H) , 5.22-4.61 (m, 4H) , 4.31-3.68 (m, 2H) , 2.76 (s, 3H) , 2.42-1.99 (m, 2H) .

[0488] 实施例24

[0489] (4-氟苯基)(4-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1,4,6,7-四氢-5H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲酮的制备

[0490]



[0491] 实施例24采用以上合成路线制备。

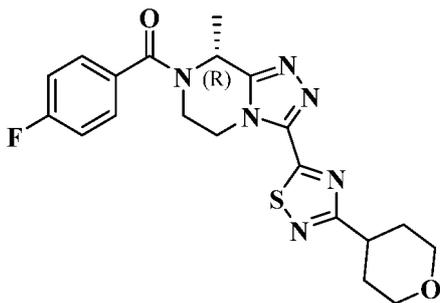
[0492] MS  $m/z$  (ESI) : 359.1  $[M+H]^+$

[0493]  $^1H$  NMR (400MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.53-7.39 (m, 2H) , 7.21-7.05 (m, 2H) , 5.48-5.18 (m, 1H) , 3.58-2.98 (m, 4H) , 2.67 (s, 3H) , 1.60-1.65 (m, 3H) .

[0494] 实施例25

[0495] (R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

[0496]



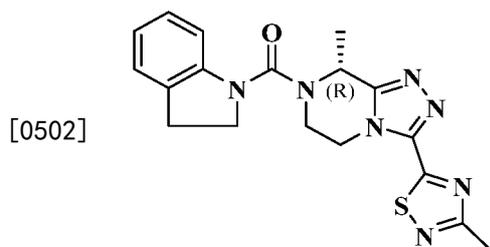
[0497] 制备方法参照实施例6。

[0498] MS  $m/z$  (ESI) : 429.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0499] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.48 (m, 2H) , 7.20-6.16 (m, 2H) , 5.81-5.75 (m, 1H) , 4.94-4.91 (m, 1H) , 4.65-4.59 (m, 1H) , 4.33-4.27 (m, 1H) , 4.10-4.07 (m, 2H) , 3.62-3.55 (m, 3H) , 3.34-3.26 (m, 1H) , 2.07-2.02 (m, 4H) , 1.77 (d, J=8.0Hz, 3H) .

[0500] 实施例26

[0501] (R) - 二氢吡啶-1-基 (8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

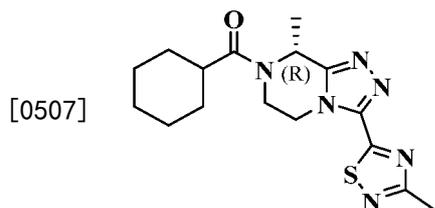


[0503] 制备方法参照实施例1。

[0504] MS  $m/z$  (ESI) : 382.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0505] 实施例27

[0506] (R) - 环己基 (8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



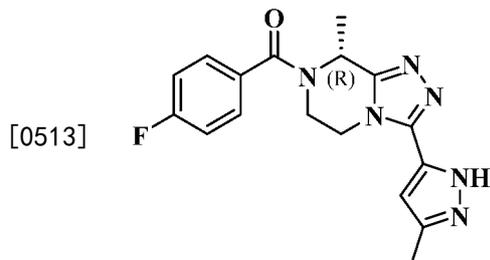
[0508] 制备方法参照实施例1第五步。

[0509] MS  $m/z$  (ESI) : 347.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0510] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 6.33-5.96 (m, 1H) , 5.76-5.35 (m, 1H) , 5.19-4.76 (m, 2H) , 4.41-3.96 (m, 2H) , 3.80-3.51 (m, 1H) , 3.26-3.01 (m, 1H) , 2.74 (s, 3H) , 2.63-2.44 (m, 2H) , 2.05-1.55 (m, 9H) .

[0511] 实施例28

[0512] (R) - (4-氟苯基) (8-甲基-3-(3-甲基-1H-吡唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

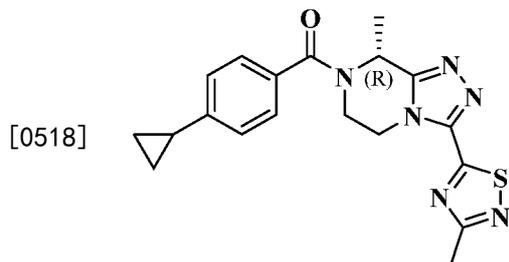


[0514] 制备方法参照实施例6。

[0515] MS  $m/z$  (ESI) : 341.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0516] 实施例29

[0517] (R) - (4-环丙基苯基) (8-甲基-3- (3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

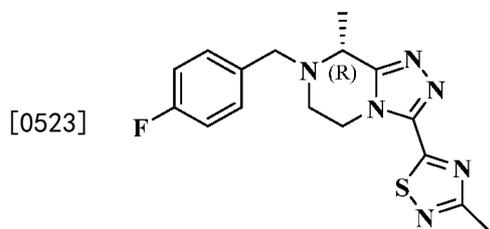


[0519] 制备方法参照实施例1第五步。

[0520] MS m/z (ESI) : 381.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0521] 实施例30

[0522] (R) - 5- (7- (4-氟苄基) -8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基) -3-甲基-1,2,4-噻二唑的制备



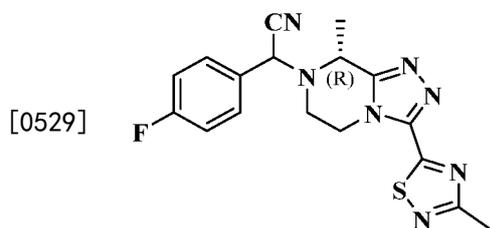
[0524] 制备方法参照实施例2第二步。

[0525] MS m/z (ESI) : 345.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0526] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (dd, J<sub>1</sub> = 5.6Hz, J<sub>2</sub> = 7.6Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.6Hz, 2H), 4.48-4.55 (m, 1H), 4.30-4.41 (m, 1H), 4.12-4.20 (m, 1H), 4.06 (d, J = 13.6Hz, 1H), 3.54 (d, J = 13.6Hz, 1H), 3.17-3.23 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.73 (d, J = 6.8Hz, 3H).

[0527] 实施例31

[0528] 2- (4-氟苄基) -2- ((R) - 8-甲基-3- (3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)乙腈的制备

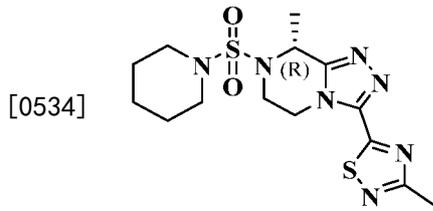


[0530] 制备方法参照实施例4。

[0531] MS m/z (ESI) : 370.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0532] 实施例32

[0533] (R) - 3-甲基-5- (8-甲基-7- (哌啶-1-基磺酰基) -5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基) -1,2,4-噻二唑的制备

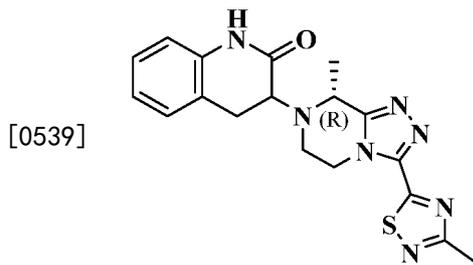


[0535] 制备方法参照实施例1第五步。

[0536] MS m/z (ESI) : 384.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0537] 实施例33

[0538] 3-((R)-8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮的制备

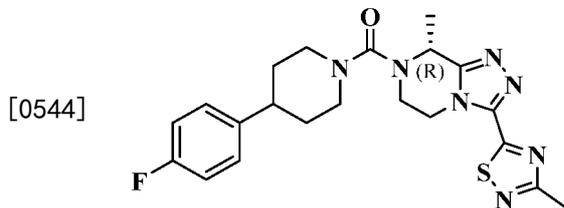


[0540] 制备方法参照实施例2第二步。

[0541] MS m/z (ESI) : 382.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0542] 实施例34

[0543] (R)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-基(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

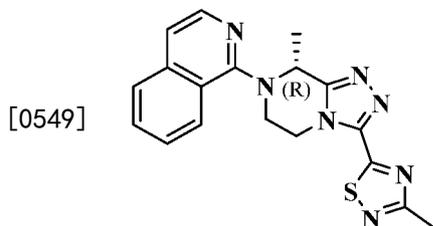


[0545] 制备方法参照实施例1第五步。

[0546] MS m/z (ESI) : 442.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0547] 实施例35

[0548] (R)-5-(7-(异喹啉-1-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑的制备



[0550] 制备方法参照实施例3。

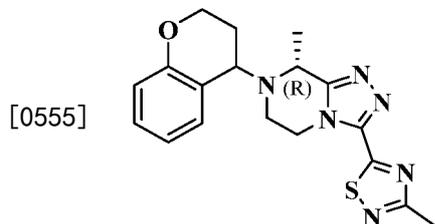
[0551] MS m/z (ESI) : 364.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0552] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ8.28-8.08 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80-7.68 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.43 (d, J=5.7Hz, 1H), 5.72-5.42 (m, 1H), 4.91-4.73 (m,

1H), 4.73-4.56 (m, 1H), 4.21-4.01 (m, 1H), 4.01-3.77 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.73 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0553] 实施例36

[0554] 5-((8R)-7-(苯并二氢吡喃-4-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-甲基-1,2,4-噻二唑的制备

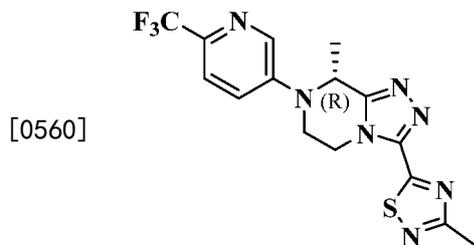


[0556] 制备方法参照实施例2第二步。

[0557] MS m/z (ESI): 369.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0558] 实施例37

[0559] (R)-3-甲基-5-(8-甲基-7-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备



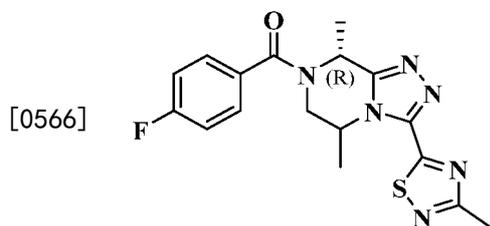
[0561] 制备方法参照实施例3。

[0562] MS m/z (ESI): 382.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0563] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 8.59-8.30 (m, 1H), 7.76-7.54 (m, 1H), 7.48-7.31 (m, 1H), 5.74-5.44 (m, 1H), 5.21-4.93 (m, 1H), 4.69-4.37 (m, 1H), 4.31-4.06 (m, 1H), 3.92-3.63 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 1.89-1.65 (m, 3H).

[0564] 实施例38

[0565] ((8R)-5,8-二甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备



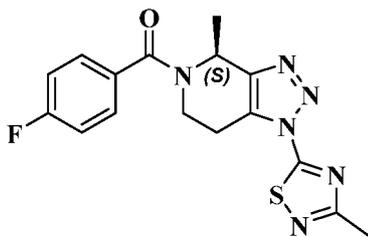
[0567] 制备方法参照实施例5。

[0568] MS m/z (ESI): 373.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0569] 实施例39

[0570] (S)-(4-氟苯基)(4-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1,4,6,7-四氢-5H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲酮的制备

[0571]



[0572] 实施例39的由实施例24经手性拆分得到。

[0573] 手性制备条件：

[0574]

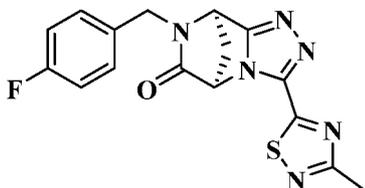
仪器	SFC-80 (Thar, Waters)
柱型	OD 20*250mm, 10um (Daicel)
流动相	CO <sub>2</sub> /甲醇 (0.2%氨 甲醇溶液) = 70/30
流速	80g/min
背压	100bar
检测波长	UV 214nm
柱温	35℃
循环时间	3.5min
样品溶液	62mg/10mL 甲醇
进样体积	1.0mL

[0575]  $t_R = 4.02\text{min}$ [0576] MS  $m/z$  (ESI) : 359.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0577] 实施例40

[0578] (5R,8R)-7-(4-氟苄基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-7,8-二氢-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-6(5H)-酮的制备

[0579]



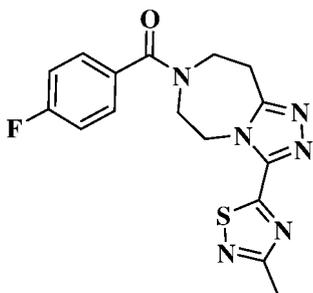
[0580] 制备方法参照实施例2和1。

[0581] MS  $m/z$  (ESI) : 357.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0582] 实施例41

[0583] (4-氟苄基)(3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,8,9-四氢7H-[1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]二氮杂-7-基)甲酮的制备

[0584]



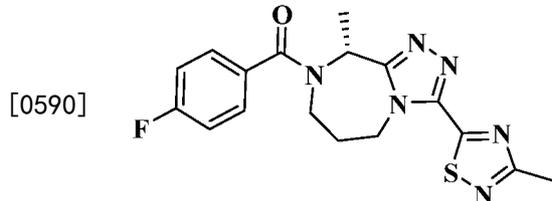
[0585] 制备方法参照实施例1。

[0586] MS m/z (ESI) : 359.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0587] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.57-7.40 (m, 2H) , 7.23-7.06 (m, 2H) , 5.51-4.64 (m, 2H) , 4.28-3.61 (m, 4H) , 3.59-3.08 (m, 2H) , 2.75 (s, 3H) .

[0588] 实施例42

[0589] (R) - (4-氟苯基) (9-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6,7-二氢-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-8-(9H)-基)甲酮的制备

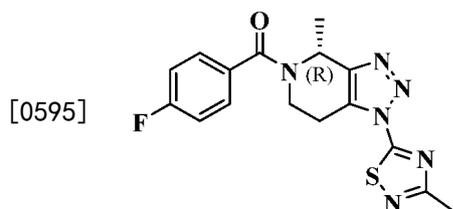


[0591] 制备方法参照实施例5。

[0592] MS m/z (ESI) : 373.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0593] 实施例43

[0594] (R) - (4-氟苯基) (4-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1,4,6,7-四氢-5H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲酮的制备



[0596] 实施例43由实施例24经手性拆分得到。

[0597] 手性制备条件：

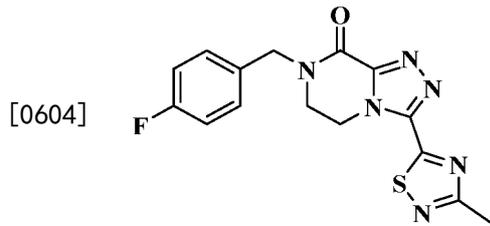
[0598]	仪器	SFC-80 (Thar, Waters)
	柱型	OD 20*250mm, 10um (Daicel)
	流动相	CO <sub>2</sub> / 甲醇 (0.2%氨 甲醇溶液) = 70/30
	流速	80 g/min
	背压	100 bar
	检测波长	UV 214 nm
	柱温	35°C
[0599]	循环时间	3.5 min
	样品溶液	62 mg /10 mL 甲醇
	进样体积	1.0 mL

[0600]  $t_R = 3.27\text{min}$

[0601] MS m/z (ESI) : 359.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0602] 实施例44

[0603] 7-(4-氟苄基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-6,7-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8(5H)-酮的制备

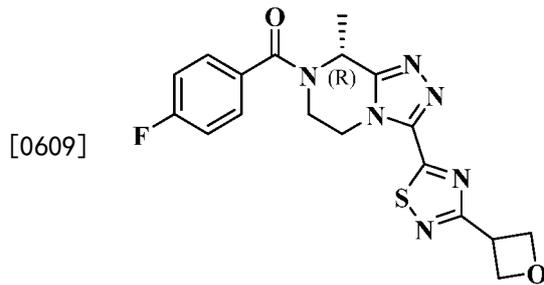


[0605] 制备方法参照实施例1和2。

[0606] MS  $m/z$  (ESI) : 345.0  $[M+H]^+$ .

[0607] 实施例45

[0608] (R) - (4-氟苯基) (8-甲基-3- (3- (氧杂环丁烷-3-基) -1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

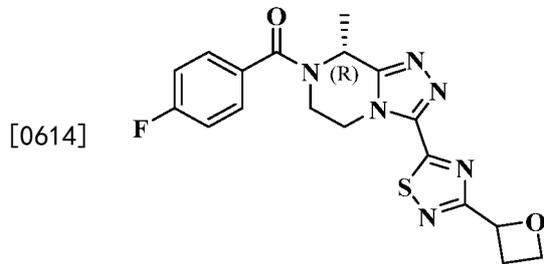


[0610] 制备方法参照实施例6。

[0611] MS  $m/z$  (ESI) : 401.2  $[M+H]^+$ .

[0612] 实施例46

[0613] (4-氟苯基) ((8R)-8-甲基-3- (3- (氧杂环丁烷-2-基) -1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

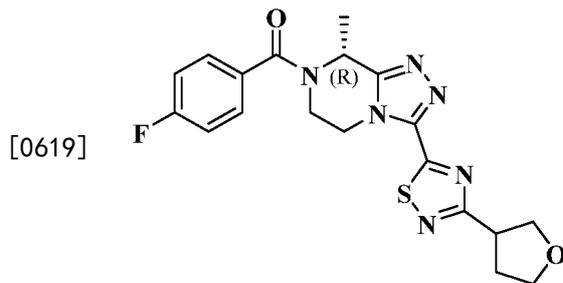


[0615] 制备方法参照实施例6。

[0616] MS  $m/z$  (ESI) : 401.1  $[M+H]^+$ .

[0617] 实施例47

[0618] (4-氟苯基) ((8R)-8-甲基-3- (3- (四氢呋喃-3-基) -1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



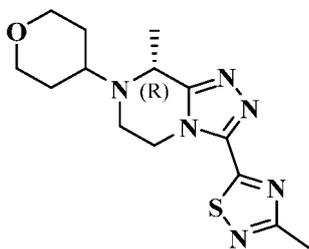
[0620] 制备方法参照实施例6。

[0621] MS m/z (ESI) : 415.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0622] 实施例48

[0623] (R) - 3-甲基-5-(8-甲基-7-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备

[0624]



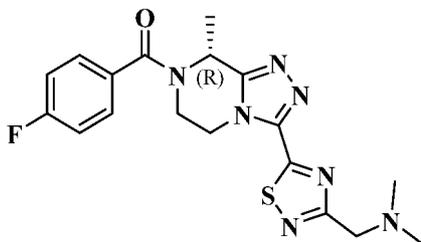
[0625] 制备方法参照实施例2第二步。

[0626] MS m/z (ESI) : 321.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0627] 实施例49

[0628] (R) - (3-(3-((二甲基氨基)甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

[0629]



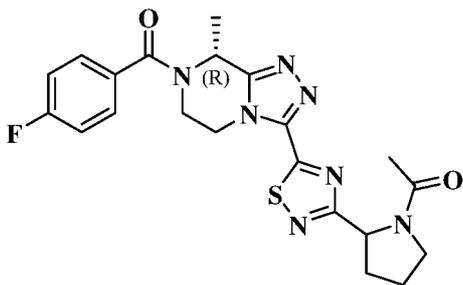
[0630] 制备方法参照实施例6。

[0631] MS m/z (ESI) : 402.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0632] 实施例50

[0633] 1-(2-(5-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑-3-基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮的制备

[0634]

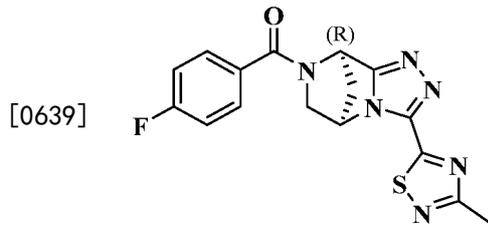


[0635] 制备方法参照实施例6。

[0636] MS m/z (ESI) : 456.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0637] 实施例51

[0638] (4-氟苯基)((5R,8R)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-5,8-二甲基[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

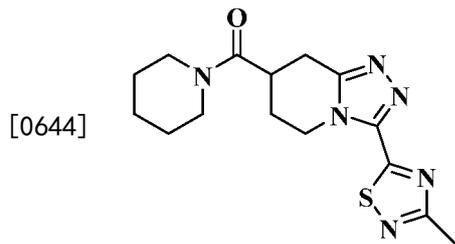


[0640] 制备方法参照实施例1。

[0641] MS m/z (ESI) : 357.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0642] 实施例52

[0643] (3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)(哌啶-1-基)甲酮的制备

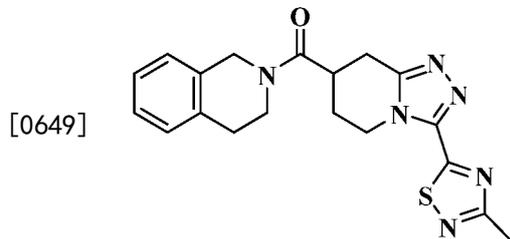


[0645] 制备方法参照实施例5。

[0646] MS m/z (ESI) : 333.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0647] 实施例53

[0648] (3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲酮的制备

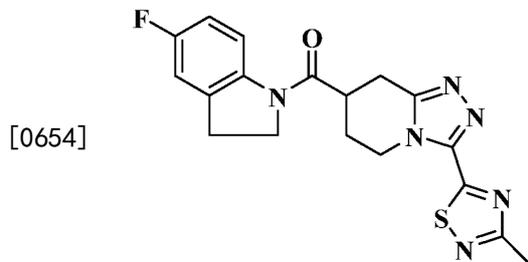


[0650] 制备方法参照实施例5。

[0651] MS m/z (ESI) : 381.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0652] 实施例54

[0653] (5-氟二氢-1-基)(3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲酮的制备

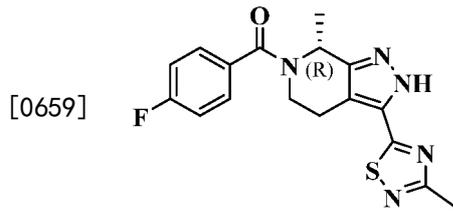


[0655] 制备方法参照实施例5。

[0656] MS m/z (ESI) : 385.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0657] 实施例55

[0658] (R) - (4-氟苯基) (7-甲基-3- (3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) -2,4,5,7四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基) 甲酮的制备

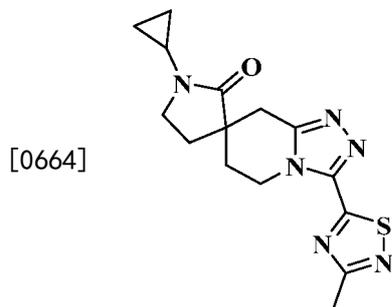


[0660] 制备方法参照实施例5。

[0661] MS m/z (ESI) : 358.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0662] 实施例56

[0663] 1-环丙基-3''-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5'',6'-二氢8'H螺[吡咯烷-3,7'-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶]-2-酮的制备

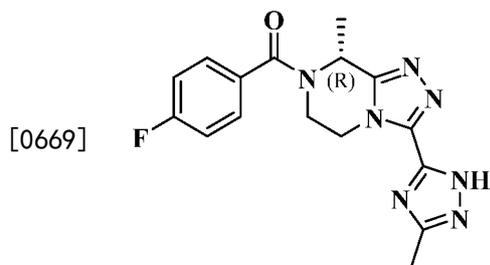


[0665] 制备方法参照实施例5。

[0666] MS m/z (ESI) : 331.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0667] 实施例57

[0668] (R) - (4-氟苯基) (8-甲基-3- (3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



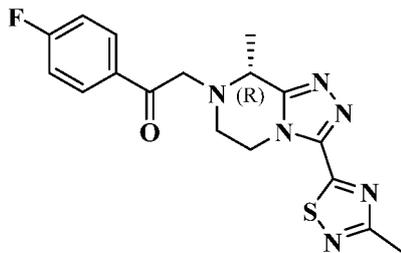
[0670] 制备方法参照实施例6。

[0671] MS m/z (ESI) : 342.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0672] 实施例58

[0673] (R) -1- (4-氟苯基) -2- (8-甲基-3- (3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 乙-1-酮的制备

[0674]



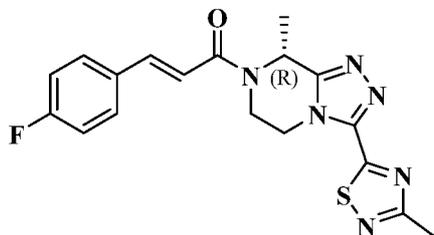
[0675] 制备方法参照实施例1。

[0676] MS  $m/z$  (ESI) : 373.1 [M+H]<sup>+</sup>.[0677] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04-8.07 (m, 2H), 7.17 (t, J=8.4Hz, 2H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.42-4.49 (m, 2H), 4.30 (d, J=16.8Hz, 1H), 4.12 (d, J=16.8Hz, 1H), 3.25-3.38 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.77 (d, J=6.8Hz, 3H).

[0678] 实施例59

[0679] (R,E)-3-(4-氟苯基)-1-(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)丙-2-烯-1-酮的制备

[0680]



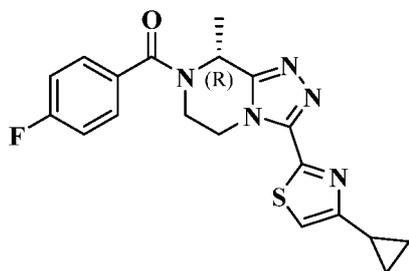
[0681] 制备方法参照实施例1第五步。

[0682] MS  $m/z$  (ESI) : 385.1 [M+H]<sup>+</sup>.[0683] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.55 (dd, J<sub>1</sub>=5.6Hz, J<sub>2</sub>=8.4Hz, 2H), 7.11 (t, J=8.4Hz, 2H), 6.82 (d, J=15.2Hz, 1H), 5.72-5.98 (br, 1H), 5.08-5.25 (br, 1H), 5.00 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.19-4.29 (m, 1H), 3.26-3.52 (br, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.78 (d, J=6.8Hz, 3H).

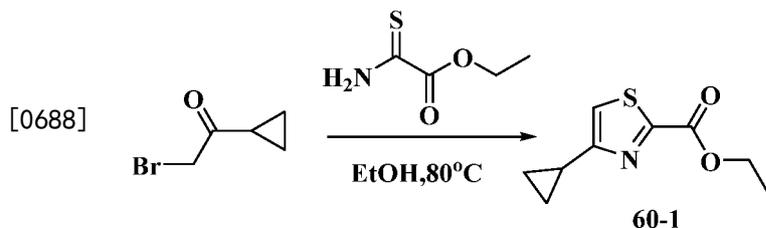
[0684] 实施例60

[0685] (R)-(3-(4-环丙基噻唑-2-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

[0686]



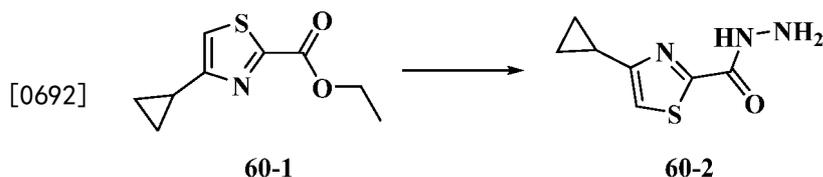
[0687] 第一步:4-环丙基噻唑-2-羧酸乙酯的制备



[0689] 将2-溴-1-环丙基乙烷-1-酮(1.2g, 7.4mmol)溶于乙醇(20mL),加入2-氨基-2-硫代乙酸乙酯(0.98g, 7.4mmol),反应在80°C下搅拌16小时。冷却至室温,溶剂旋干,粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯:10/1~5/1)纯化得到4-环丙基噻唑-2-羧酸乙酯(1.4g,产率:96%)。

[0690] MS m/z (ESI): 198.0 [M+H]<sup>+</sup>.

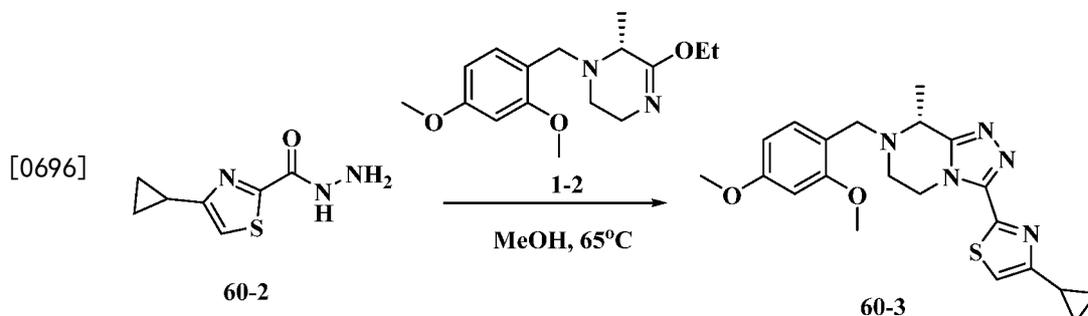
[0691] 第二步:4-环丙基噻唑-2-甲酰肼的制备



[0693] 将4-环丙基噻唑-2-羧酸乙酯(0.4g, 2mmol)溶于无水乙醇(10mL),加入85%水合肼(0.15g, 3mmol),在室温下搅拌4小时。旋干得到4-环丙基噻唑-2-甲酰肼(0.28g,产率:75%)。

[0694] MS m/z (ESI): 184.2 [M+H]<sup>+</sup>.

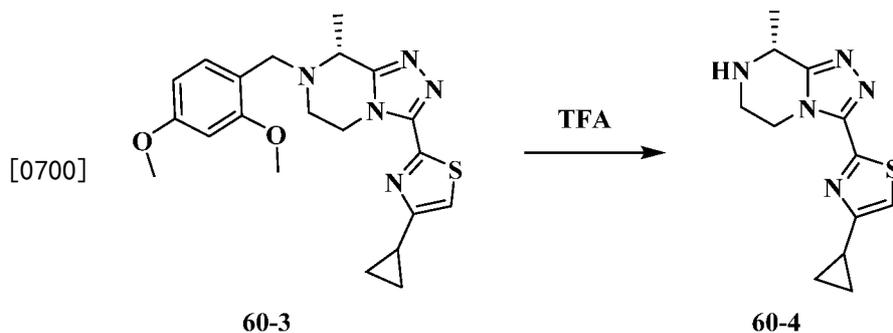
[0695] 第三步:(R)-4-环丙基-2-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑的制备



[0697] 将(R)-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪(0.3g, 1mmol)溶于甲醇(10mL),加入4-环丙基噻唑-2-甲酰肼(0.18g, 1mmol),反应在65°C下搅拌过夜。反应液旋干,粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯:5/1~1/3)纯化得到(R)-4-环丙基-2-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑(0.25g,产率:59%)。

[0698] MS m/z (ESI): 412.2 [M+H]<sup>+</sup>.

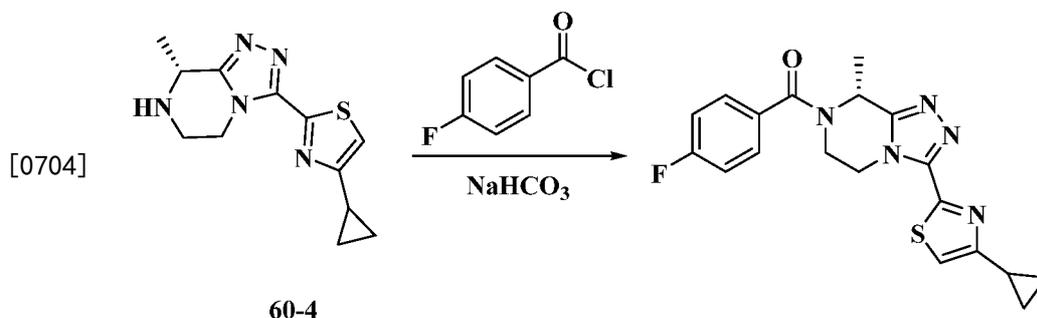
[0699] 第四步:(R)-4-环丙基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑的制备



[0701] 将(R)-4-环丙基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑(0.25g,0.6mmol)溶于二氯甲烷(2mL),加入三氟乙酸(2mL),反应在室温搅拌2小时,TLC显示反应完全。加入水(10mL)洗,再加入3M的氢氧化钠溶液,至水相的pH>14,用二氯甲烷(20mL×3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得(R)-4-环丙基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑(140mg,产率:89%)。

[0702] MS m/z (ESI): 262.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0703] 第五步: (R)-(3-(4-环丙基噻唑-2-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备



[0705] 将(R)-4-环丙基-2-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑(30mg,0.11mmol)溶于二氯甲烷(3mL),加入饱和碳酸氢钠水溶液(1mL),再加入4-氟苯甲酰氯化(27mg,0.17mmol),反应在室温下搅拌1小时。加入水(10mL)洗,用二氯甲烷(10mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品用高效液相色谱纯化得到(R)-(3-(4-环丙基噻唑-2-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(23.3mg,产率:55%)。

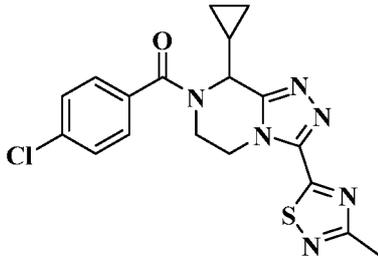
[0706] MS m/z (ESI): 384.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0707] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.89-5.78 (m, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.96-0.91 (m, 2H).

[0708] 实施例61

[0709] (4-氯苯基)(8-环丙基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

[0710]



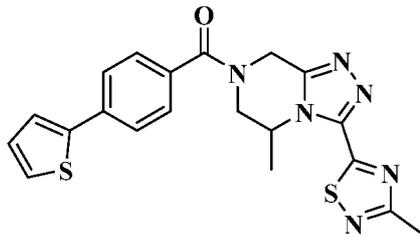
[0711] 制备方法参照实施例5。

[0712] MS  $m/z$  (ESI) : 401.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0713] 实施例62

[0714] (5-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-(噻吩-2-基)苯基)甲酮的制备

[0715]



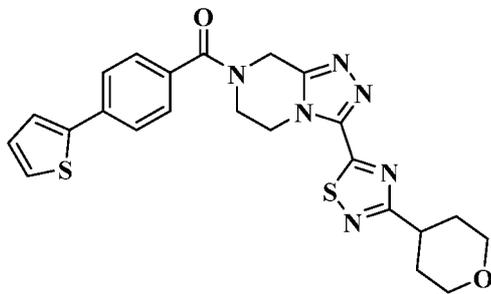
[0716] 制备方法参照实施例5。

[0717] MS  $m/z$  (ESI) : 423.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0718] 实施例63

[0719] (3-(3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-(噻吩-2-基)苯基)甲酮的制备

[0720]



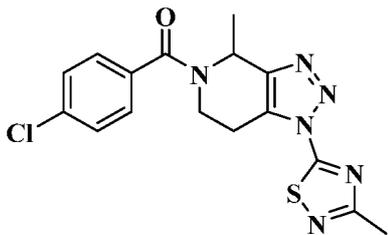
[0721] 制备方法参照实施例6。

[0722] MS  $m/z$  (ESI) : 479.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0723] 实施例64

[0724] (S)-(4-氟苯基)(4-甲基-1-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-1,4,6,7-四氢-5H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲酮的制备

[0725]



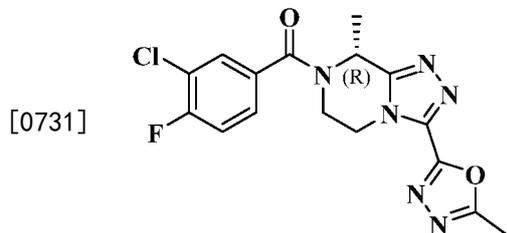
[0726] 实施例64的制备方法参照实施例6第六步。

[0727] MS  $m/z$  (ESI) : 375.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0728]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$ 7.70-7.33 (m, 4H), 5.48-5.18 (m, 1H), 3.58-2.98 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 1.60-1.65 (m, 3H).

[0729] 实施例65

[0730] (R) - (3-氯-4-氟苯基) (8-甲基-3-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

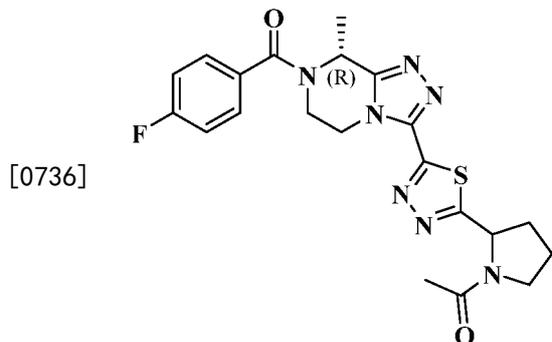


[0732] 制备方法参照实施例6。

[0733] MS m/z (ESI) : 377.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0734] 实施例66

[0735] 1-(2-(5-((R)-7-(4-氟苯甲酰基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,3,4-噁二唑-2-基)吡咯烷-1-基)乙-1-酮的制备

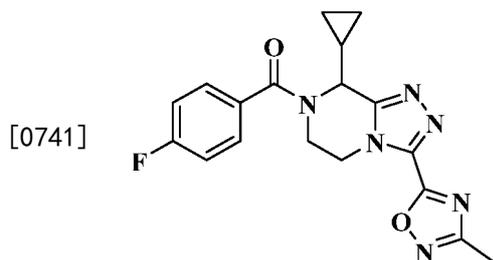


[0737] 制备方法参照实施例6。

[0738] MS m/z (ESI) : 456.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0739] 实施例67

[0740] (8-环丙基-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基)甲酮的制备

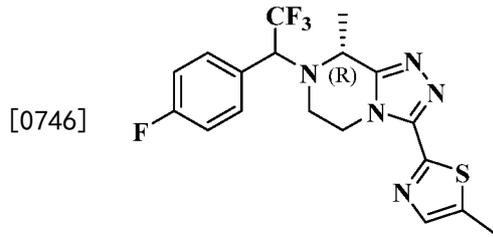


[0742] 制备方法参照实施例5和6。

[0743] MS m/z (ESI) : 369.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0744] 实施例68

[0745] 5-甲基-2-((8R)-8-甲基-7-(2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑的制备

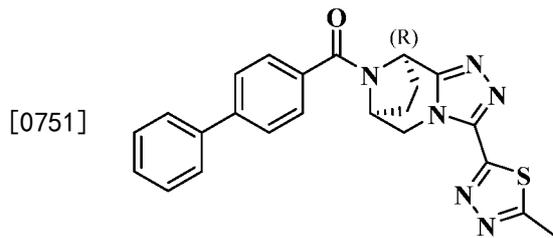


[0747] 制备方法参照实施例4和1。

[0748] MS m/z (ESI) : 412.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0749] 实施例69

[0750] [1,1'-联苯]-4-基-((6S,9R)-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)-6,7,8,9-四氢-5H--6,9-桥亚胺[1,2,4]三唑并[4,3-a]氮杂-10-基)甲酮的制备

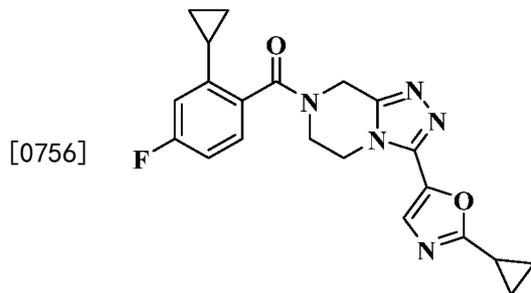


[0752] 制备方法参照实施例1。

[0753] MS m/z (ESI) : 429.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0754] 实施例70

[0755] (2-环丙基-4-氟苯基)(3-(2-环丙基1,3-噁唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

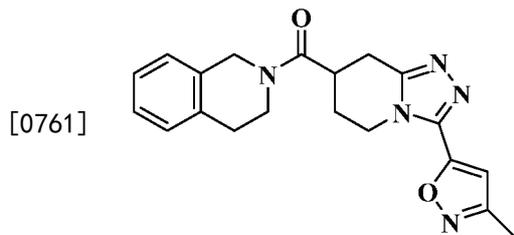


[0757] 制备方法参照实施例1。

[0758] MS m/z (ESI) : 394.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0759] 实施例71

[0760] (3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)(3-(3-甲基异恶唑-5-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7-基)甲酮的制备

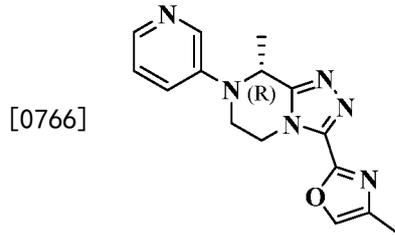


[0762] 制备方法参照实施例1。

[0763] MS m/z (ESI) : 364.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0764] 实施例72

[0765] (R)-4-甲基-2-(8-甲基-7-(吡啶-3-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)恶唑的制备

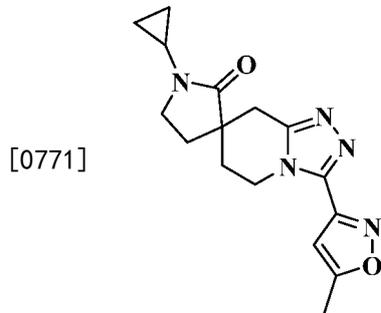


[0767] 制备方法参照实施例3和1。

[0768] MS  $m/z$  (ESI): 297.2  $[M+H]^+$ .

[0769] 实施例73

[0770] 1-环丙基-3''-(5-甲基异唑-3-基)-5'',6'-二氢8'H螺[吡咯烷-3,7'-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶]-2-酮的制备

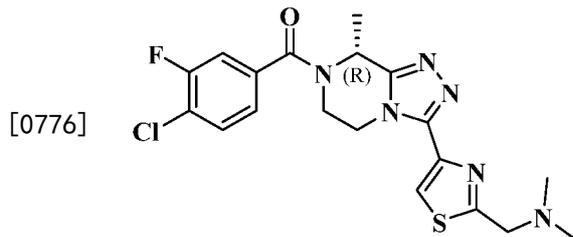


[0772] 制备方法参照实施例1。

[0773] MS  $m/z$  (ESI): 314.1  $[M+H]^+$ .

[0774] 实施例74

[0775] (R)-(4-氯-3-氟苯基)(3-(2-((二甲基氨基)甲基)噻唑-4-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

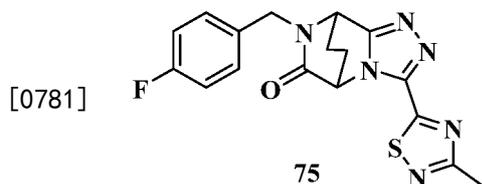


[0777] 制备方法参照实施例6。

[0778] MS  $m/z$  (ESI): 435.0  $[M+H]^+$ .

[0779] 实施例75

[0780] 9-(4-氟苯基)-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6,7,8-四氢-8,5-(环亚氨基亚甲基)[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-10-酮

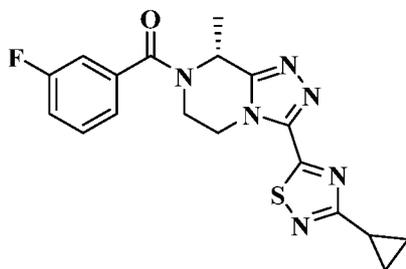


[0782] 制备方法参照实施例2和1。

[0783] MS  $m/z$  (ESI) : 371.1  $[M+H]^+$ .

[0784] 实施例76

[0785] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (3-氟苯基)甲酮的制备



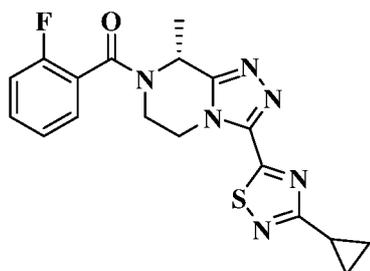
[0786]

[0787] 实施例76的制备方法参照实施例6第六步。

[0788] MS  $m/z$  (ESI) : 385.3  $[M+H]^+$ .

[0789] 实施例77

[0790] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (2-氟苯基)甲酮的制备



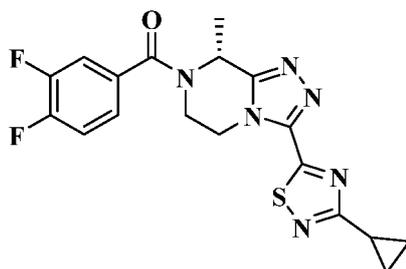
[0791]

[0792] 实施例77的制备方法参照实施例6第六步。

[0793] MS  $m/z$  (ESI) : 385.2  $[M+H]^+$ .

[0794] 实施例78

[0795] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (3,4-二氟苯基)甲酮的制备



[0796]

[0797] 实施例78的制备方法参照实施例6第六步。

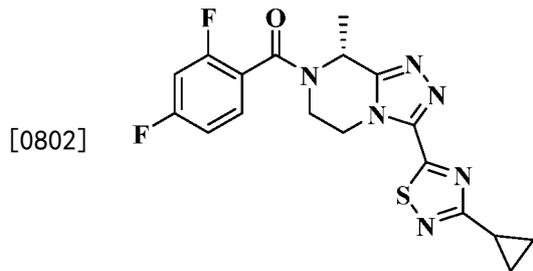
[0798] MS  $m/z$  (ESI) : 403.0  $[M+H]^+$ .

[0799]  $^1\text{H}$  NMR (400M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27-7.38 (m, 3H) , 5.54-6.01 (m, 1H) , 4.06-4.92 (m, 3H) , 3.23-3.87 (br, 1H) , 2.38-2.50 (m, 1H) , 1.90 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) , 1.03-1.33 (m, 4H) .

[0800] 实施例79

[0801] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,

3-a]吡嗪-7(8H)-基)(2,4-二氟苯基)甲酮的制备



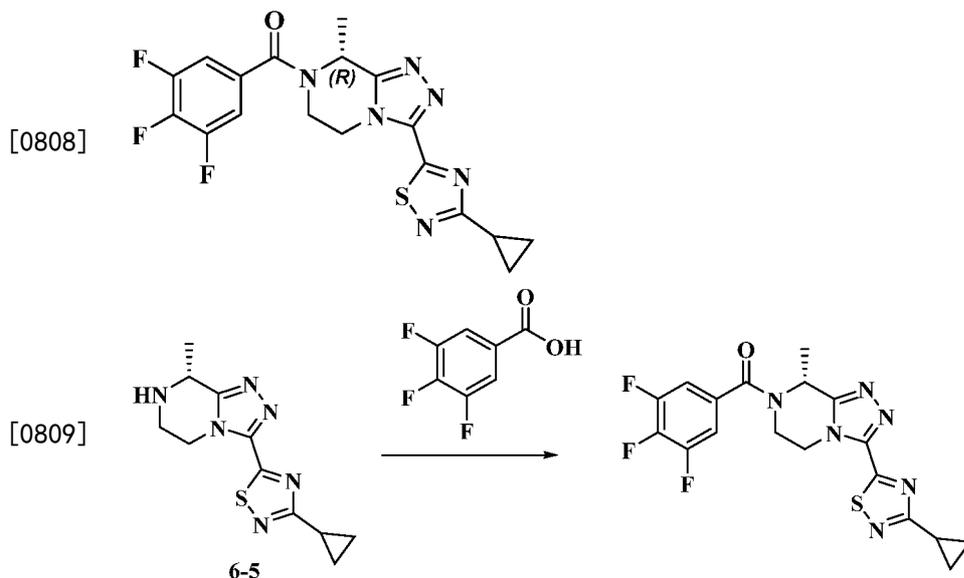
[0803] 实施例79的制备方法参照实施例6第六步。

[0804] MS  $m/z$  (ESI) : 403.0  $[M+H]^+$ .

[0805]  $^1H$  NMR (400M,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42-7.52 (m, 1H) , 6.98-7.08 (m, 1H) , 6.91-6.96 (m, 1H) , 5.12-5.24 (m, 1H) , 4.81-4.97 (m, 1H) , 4.14-4.37 (br, 1H) , 3.86-4.04 (br, 1H) , 3.55-3.63 (m, 1H) , 2.35-2.48 (m, 1H) , 1.80 (d,  $J=6.8Hz$ , 3H) , 1.06-1.22 (m, 4H) .

[0806] 实施例80

[0807] (R)-3-(3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(3,4,5-三氟苯基)甲酮的制备



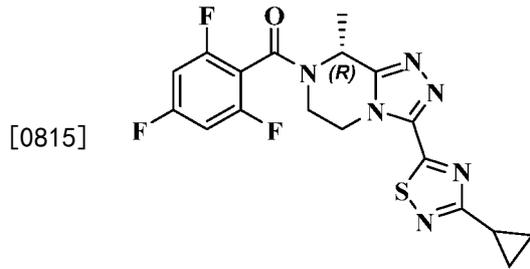
[0810] 实施例80的制备以(R)-3-环丙基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体6-5)和3,4,5-三氟苯甲酸为原料参照实施例6第六步。

[0811] MS  $m/z$  (ESI) : 421.2  $[M+H]^+$ .

[0812]  $^1H$  NMR (400MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.22-7.07 (m, 2H) , 6.03-5.39 (m, 1H) , 4.98-4.75 (m, 1H) , 4.76-4.36 (m, 1H) , 4.36-4.17 (m, 1H) , 3.75-3.37 (m, 1H) , 2.49-2.32 (m, 1H) , 1.78 (d,  $J=6.8Hz$ , 3H) , 1.21-0.99 (m, 4H) .

[0813] 实施例81

[0814] (R)-3-(3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(2,4,6-三氟苯基)甲酮的制备



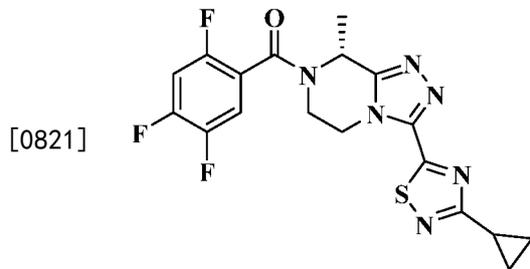
[0816] 实施例81的制备方法参照实施例6第六步。

[0817] MS  $m/z$  (ESI) : 421.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0818] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d)  $\delta$  7.23-7.03 (m, 1H) , 6.68-6.47 (m, 1H) , 6.07-5.84 (m, 1H) , 5.01-4.69 (m, 2H) , 4.45-4.18 (m, 1H) , 3.65-3.41 (m, 1H) , 2.53-2.33 (m, 1H) , 1.93-1.76 (m, 3H) , 1.22-0.90 (m, 4H) .

[0819] 实施例82

[0820] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (2,4,5-三氟苯基)甲酮的制备

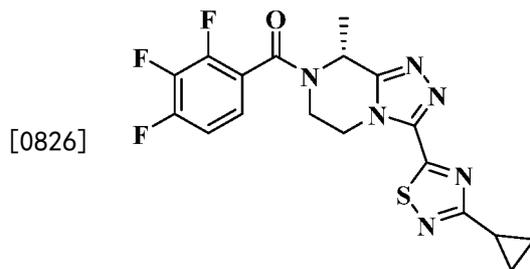


[0822] 实施例82的制备方法参照实施例6第六步。

[0823] MS  $m/z$  (ESI) : 421.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0824] 实施例83

[0825] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (2,3,4-三氟苯基)甲酮的制备



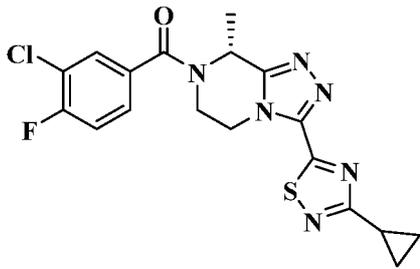
[0827] 实施例83的制备方法参照实施例6第六步。

[0828] MS  $m/z$  (ESI) : 421.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0829] 实施例84

[0830] (R) - (3-氯-4-氟苯基) (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

[0831]



[0832] 实施例84的制备方法参照实施例6第六步。

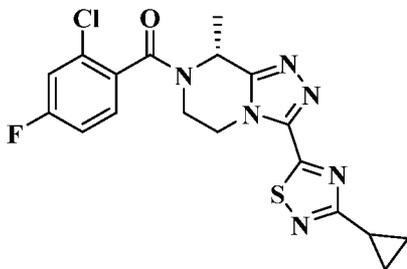
[0833] MS  $m/z$  (ESI) : 419.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0834] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54-7.58 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 5.59-5.95 (br, 1H), 4.86-4.90 (m, 1H), 4.49-4.71 (m, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 3.48-3.64 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 1.77 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.14-1.16 (m, 4H).

[0835] 实施例85

[0836] (R) - (2-氯-4-氟苯基) (3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

[0837]



[0838] 实施例85的制备方法参照实施例6第六步。

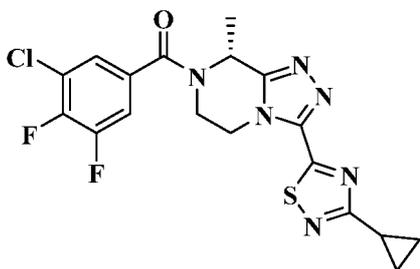
[0839] MS  $m/z$  (ESI) : 419.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0840] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.39 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 2H), 6.22-6.34 (m, 0.5H), 4.89-5.27 (m, 2H), 4.23-4.38 (m, 1H), 3.75-3.88 (m, 1H), 3.35-3.52 (br, 0.5H), 2.30-2.51 (br, 1H), 1.70-1.85 (br, 1.5H), 1.60-1.69 (m, 1.5H), 1.12-1.20 (m, 4H).

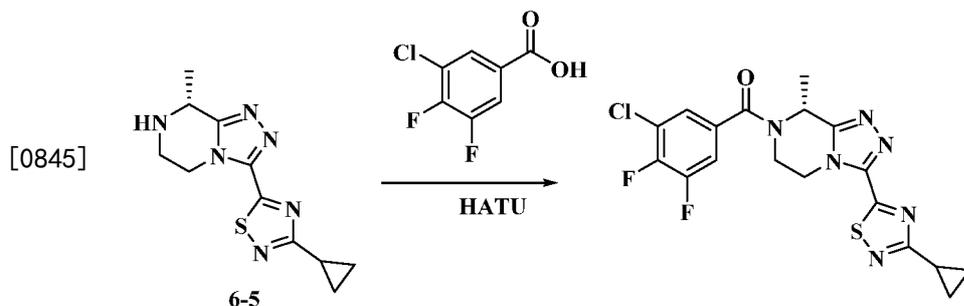
[0841] 实施例86

[0842] (R) - (3-氯-4,5-二氟苯基) (3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

[0843]



[0844] 第一步: (R) - (3-氯-4,5-二氟苯基) (3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



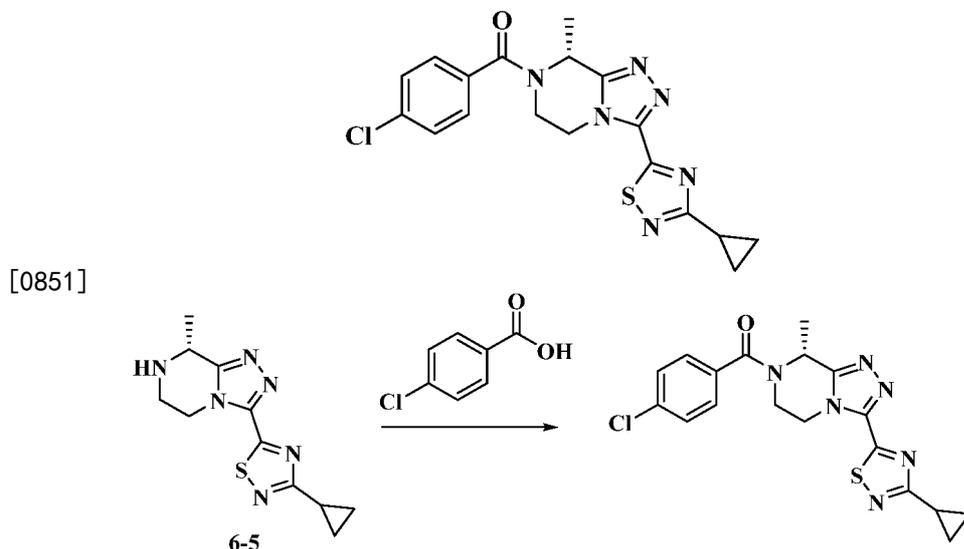
[0846] 将(R)-3-环丙基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体6-5,0.60g,2.29mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30mL),加入2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(1.0g,2.75mmol),3-氯-4,5-二氟苯甲酸(0.53g,2.75mmol)和二异丙基乙基胺(0.89g,6.87mmol),反应在室温下搅拌过夜。加入水(100mL),用二氯甲烷(100mL x 2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品用柱层析(PE/EA=10/1~1/3)纯化得到(R)-(3-氯-4,5-二氟苯基)(3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮(686mg,产率:68%)。

[0847]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.31 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 5.93-5.59 (m, 1H), 4.95-4.82 (m, 1H), 4.75-4.36 (m, 1H), 4.24 (t,  $J=11.4\text{Hz}$ , 1H), 3.65-3.51 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 1.78 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 1.15 (m, 4H) .

[0848] MS  $m/z$  (ESI): 437.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  .

[0849] 实施例87

[0850] (R)-(4-氯苯基)(3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备



[0852] 实施例87的制备以(R)-3-环丙基-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(中间体6-5)和对氯苯甲酸为原料参照实施例第六步。

[0853] MS  $m/z$  (ESI): 401.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$  .

[0854] 手性HPLC: ee值 > 99% .

[0855] 手性HPLC的测定方法:

[0856] 安捷伦Agilent 1260 HPLC with VWD detector;

[0857] 色谱柱:CHIRALPAK AD-H 4.6\*250mm,5 $\mu$ m;

[0858] 检测波长=225nm,温度=25 $^{\circ}$ C,

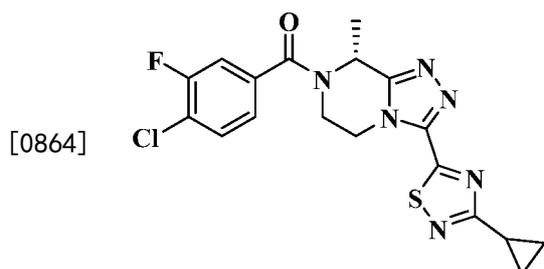
[0859] 流动相:n-Hexane(0.1%二乙胺):2-propanol=70:30,

[0860] 流速:0.8mL/min,20分钟。

[0861]  $^1\text{H NMR}$  (400M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.47 (d,  $J=7.6\text{Hz}$  2H), 7.42 (d,  $J=7.6\text{Hz}$  2H), 5.48-5.94 (br, 1H), 4.87 (d,  $J=13.2\text{Hz}$  1H), 4.17-4.33 (m, 1H), 3.46-3.62 (m, 1H), 2.56-2.92 (m, 1H), 2.36-2.49 (m, 1H), 1.77 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.14-1.16 (m, 4H) .

[0862] 实施例88

[0863] (R) - (4-氯-3-氟苯基) (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



[0865] 实施例88的制备方法参照实施例6第六步。

[0866] 手性HPLC:ee值>99%。

[0867] 手性HPLC的测定方法:

[0868] 安捷伦Agilent 1260 HPLC with VWD detector;

[0869] 色谱柱:CHIRALPAK AD-H 4.6\*250mm,5 $\mu$ m;

[0870] 检测波长=225nm,温度=25 $^{\circ}$ C,

[0871] 流动相:n-Hexane(0.1%二乙胺):2-propanol=70:30,

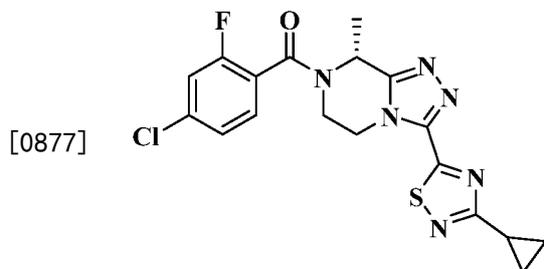
[0872] 流速:0.8mL/min,20分钟。

[0873] MS  $m/z$  (ESI) :419.0[M+H] $^{+}$ .

[0874]  $^1\text{H NMR}$  (400M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.49-7.60 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 5.59-5.95 (br, 1H), 4.81-5.08 (br, 1H), 4.47-4.71 (br, 1H), 4.16-4.39 (br, 1H), 3.41-3.73 (br, 1H), 2.39-2.48 (br, 1H), 1.81 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.08-1.21 (m, 4H) .

[0875] 实施例89

[0876] (R) - (4-氯-2-氟苯基) (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

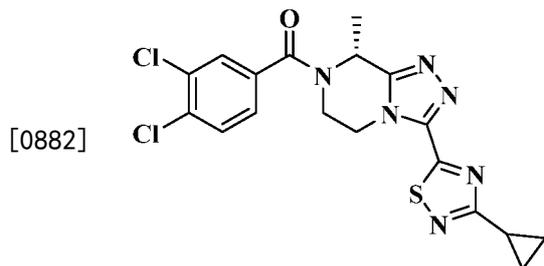


[0878] 实施例89的制备方法参照实施例6第六步。

[0879] MS  $m/z$  (ESI) :419.2[M+H] $^{+}$ .

[0880] 实施例90

[0881] (R) - (3,4-二氯苯基) (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



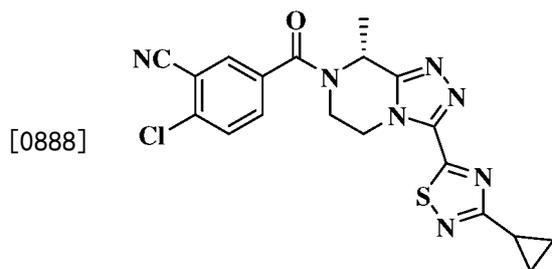
[0883] 实施例90的制备方法参照实施例6第六步。

[0884] MS  $m/z$  (ESI) : 435.4  $[M+H]^+$ .

[0885]  $^1H$  NMR (400M,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.57-7.59 (m, 2H) , 7.32 (dd,  $J_1=1.6Hz$ ,  $J_2=8.0Hz$ , 1H) , 5.53-6.04 (br, 1H) , 4.87 (d,  $J=12.4Hz$  1H) , 4.16-4.32 (m, 1H) , 3.50-3.66 (m, 1H) , 2.48-2.76 (br, 1H) , 2.38-2.46 (m, 1H) , 1.76 (d,  $J=6.8Hz$ , 3H) , 1.13-1.18 (m, 4H) .

[0886] 实施例91

[0887] (R) - 2-氯-5- (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基) 苯甲腈的制备

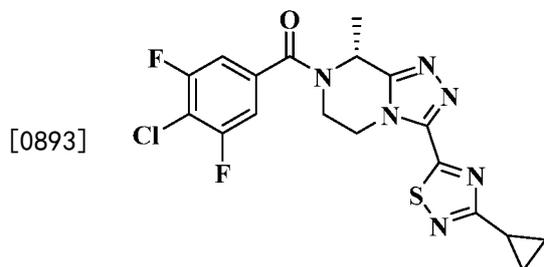


[0889] 实施例91的制备方法参照实施例6第六步。

[0890] MS  $m/z$  (ESI) : 426.5  $[M+H]^+$ .

[0891] 实施例92

[0892] (R) - (4-氯-3,5-二氟苯基) (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



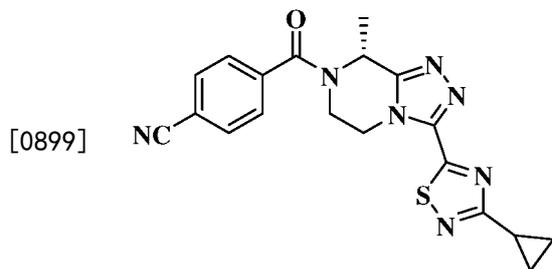
[0894] 实施例92的制备方法参照实施例6第六步。

[0895] MS  $m/z$  (ESI) : 437.3  $[M+H]^+$ .

[0896]  $^1H$  NMR (400M,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.12 (d,  $J=6.0Hz$  2H) , 5.56-6.03 (br, 1H) , 4.87-4.92 (m, 1H) , 4.43-4.75 (br, 1H) , 4.15-4.33 (m, 1H) , 3.52-3.68 (br, 1H) , 2.38-2.47 (m, 1H) , 1.77 (d,  $J=6.4Hz$ , 3H) , 1.14-1.16 (m, 4H) .

[0897] 实施例93

[0898] (R)-4-(3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)苯甲腈的制备

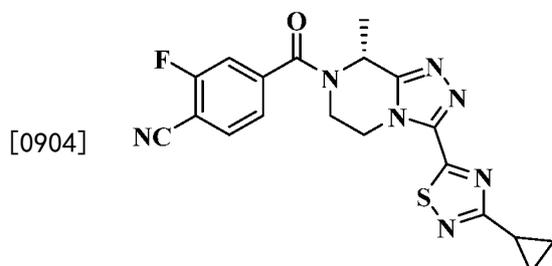


[0900] 实施例93的制备方法参照实施例6第六步。

[0901] MS  $m/z$  (ESI) : 392.4  $[M+H]^+$ .

[0902] 实施例94

[0903] (R)-4-(3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)-2-氟苯甲腈的制备

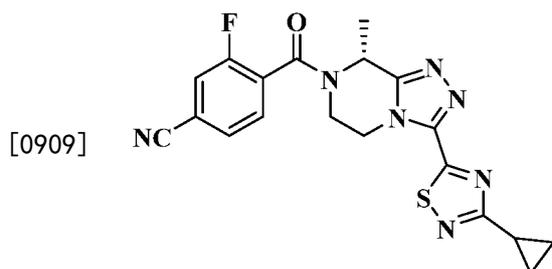


[0905] 实施例94的制备方法参照实施例6第六步。

[0906] MS  $m/z$  (ESI) : 410.0  $[M+H]^+$ .

[0907] 实施例95

[0908] (R)-4-(3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7-羰基)-3-氟苯甲腈的制备

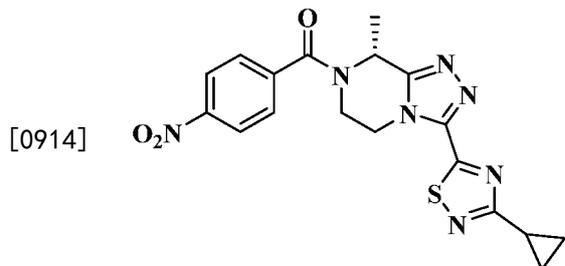


[0910] 实施例95的制备方法参照实施例6第六步。

[0911] MS  $m/z$  (ESI) : 410.3  $[M+H]^+$ .

[0912] 实施例96

[0913] (R)-(3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-硝基苯基)甲酮的制备

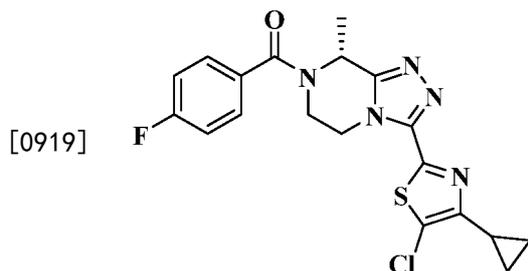


[0915] 实施例96的制备方法参照实施例6第六步。

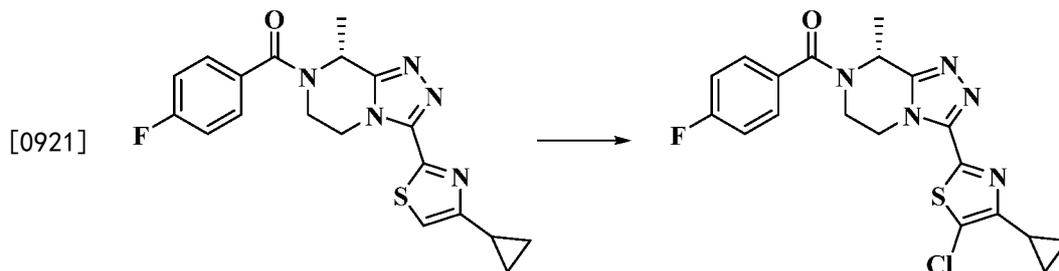
[0916] MS  $m/z$  (ESI) : 412.2  $[M+H]^+$ .

[0917] 实施例97

[0918] (R) - (3- (5-氯-4-环丙基噻唑-2-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基) 甲酮的制备



[0920] 第一步: (R) - (3- (5-氯-4-环丙基噻唑-2-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基) 甲酮的制备



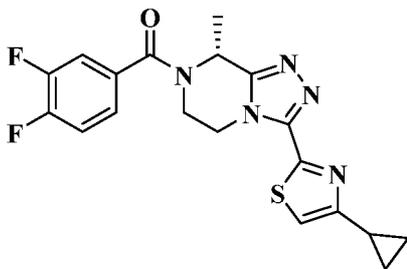
[0922] 将 (R) - (3- (4-环丙基噻唑-2-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基) 甲酮 (50mg, 0.13mmol) 溶于乙酸酐苯 (10mL), 冰水浴冷却下滴加浓盐酸 (0.15mL) 及浓硝酸 (0.10mL) 的混合溶液, 反应液在室温下搅拌1小时, 倾倒入水 (100mL) 中。混合物用10%氢氧化钠调节至pH) 13, 室温搅拌过夜, 用二氯甲烷 (50mL×3) 萃取, 减压浓缩, 残余物柱层析分离 (石油醚/乙酸乙酯=95/5到70/30洗脱) 纯化得到 (R) - (3- (5-氯-4-环丙基噻唑-2-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基) 甲酮 (实施例97, 4.6mg, 产率: 8.4%)。

[0923] MS  $m/z$  (ESI) : 384.3  $[M+H]^+$ .

[0924] 实施例98

[0925] (R) - (3- (4-环丙基噻唑-2-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (3,4-二氟苯基) 甲酮的制备

[0926]



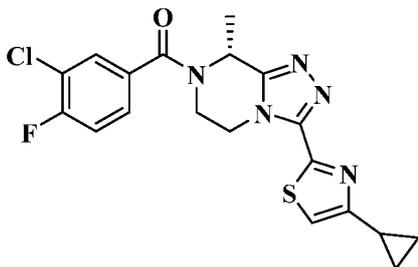
[0927] 实施例98的制备方法参考实施例60的制备方法第五步。

[0928] MS  $m/z$  (ESI) : 402.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0929] 实施例99

[0930] (R)-((3-氯-4-氟苯基)amino)-8-甲基-5,6-二氢-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

[0931]



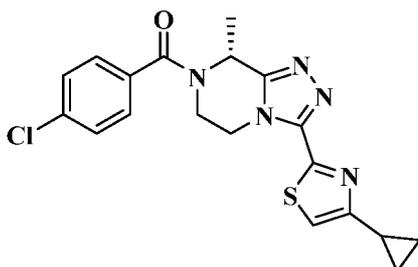
[0932] 实施例99的制备方法参考实施例60的制备方法第五步。

[0933] MS  $m/z$  (ESI) : 418.0 [M+H]<sup>+</sup>.[0934] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.56 (dd, J=6.8, 2.1Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.86-5.57 (m, 1H), 4.89 (dd, J=13.6, 3.7Hz, 1H), 4.69-4.47 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.57-3.52 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.76 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.01-0.92 (m, 4H).

[0935] 实施例100

[0936] (R)-((4-氯苯基)amino)-8-甲基-5,6-二氢-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

[0937]

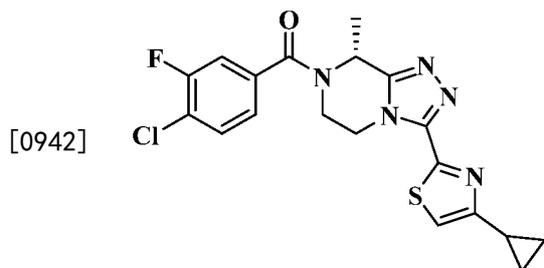


[0938] 实施例100的制备方法参考实施例60的制备方法第五步。

[0939] MS  $m/z$  (ESI) : 400.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0940] 实施例101

[0941] (R)-((4-氯-3-氟苯基)amino)-8-甲基-5,6-二氢-1,2,4-三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备



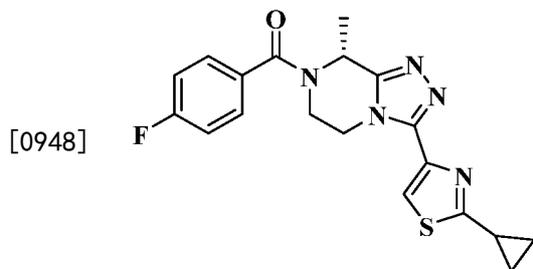
[0943] 实施例101的制备方法参考实施例60的制备方法第五步。

[0944] MS  $m/z$  (ESI) : 418.0 [M+H]<sup>+</sup>.

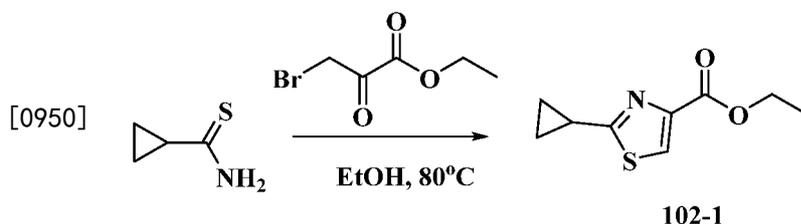
[0945] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.53 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.29 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.03 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.87-5.63 (m, 1H), 4.90 (d, J=13.4Hz, 1H), 4.71-4.48 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 1.78 (d, J=5.2Hz, 3H), 1.03-0.91 (m, 4H).

[0946] 实施例102

[0947] (R)-3-(2-(2-环丙基噻唑-4-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备



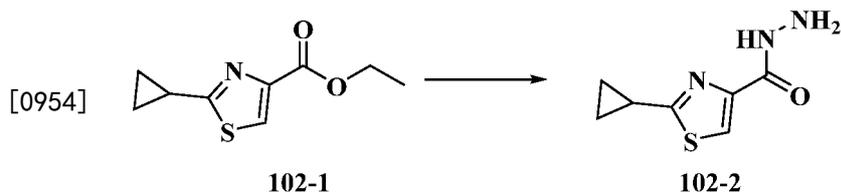
[0949] 第一步: 2-环丙基噻唑-4-羧酸乙酯的制备



[0951] 将环丙甲硫代酰胺(1.00g, 9.8mmol)溶于乙醇(20mL), 加入3-溴-2-羰基丙酸乙酯(2.00g, 10.2mmol), 反应在80°C下搅拌16小时。冷却至室温, 溶剂旋干, 粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯: 10/1~5/1)纯化得到2-环丙基噻唑-4-羧酸乙酯(0.30g, 产率: 15%)。

[0952] MS  $m/z$  (ESI) : 198.0 [M+H]<sup>+</sup>.

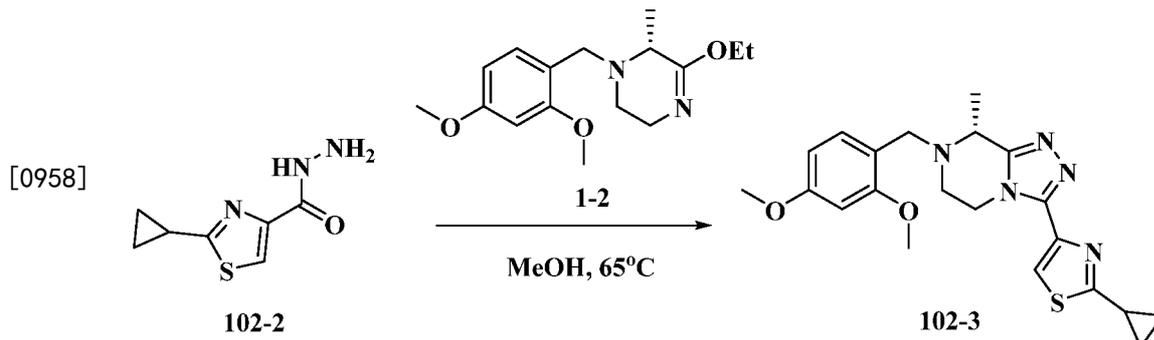
[0953] 第二步: 2-环丙基噻唑-4-甲酰肼的制备



[0955] 将2-环丙基噻唑-4-羧酸乙酯(0.30g, 1.5mmol)溶于无水乙醇(5mL), 加入85%水合肼(0.13g, 2.3mmol), 在室温下搅拌4小时。旋干得到2-环丙基噻唑-4-甲酰肼(0.25g, 产率: 90%)。

[0956] MS  $m/z$  (ESI): 184.2  $[M+H]^+$ .

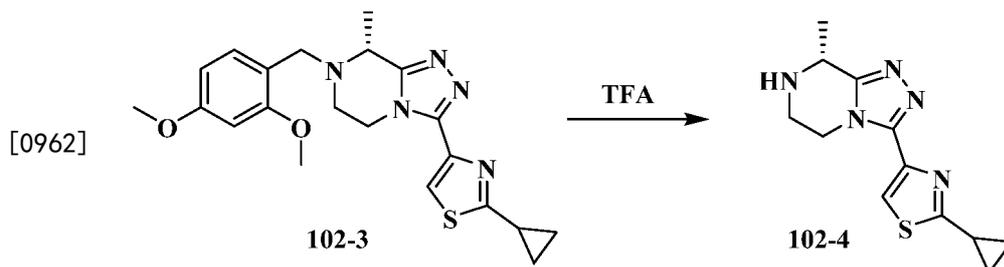
[0957] 第三步: (R)-2-环丙基-4-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑的制备



[0959] 将(R)-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪(0.30g, 1mmol)溶于甲醇(10mL),加入2-环丙基噻唑-4-甲酰肼(0.18g, 1mmol),反应在65°C下搅拌过夜。反应液旋干,粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯:5/1~1/3)纯化得到(R)-2-环丙基-4-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑(0.30g,产率:71%)。

[0960] MS  $m/z$  (ESI): 412.3  $[M+H]^+$ .

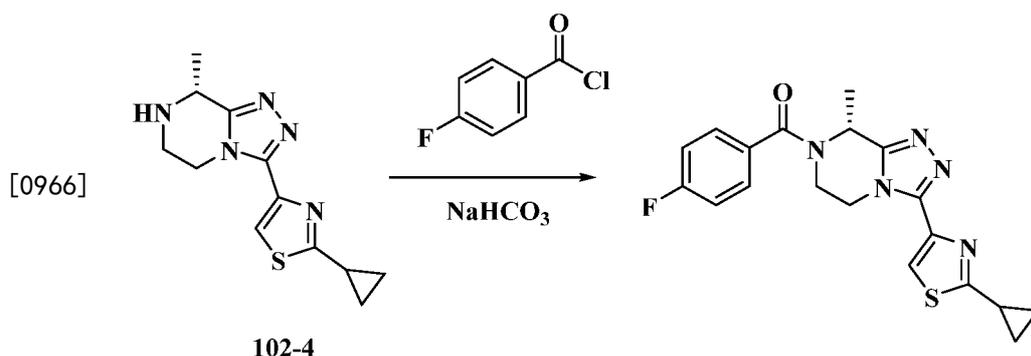
[0961] 第四步: (R)-2-环丙基-4-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑的制备



[0963] 将(R)-2-环丙基-4-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑(0.3g, 0.73mmol)溶于二氯甲烷(3mL),加入三氟乙酸(3mL),反应在室温搅拌2小时,TLC显示反应完全。加入水(10mL)洗,再加入3M的氢氧化钠溶液,至水相的pH大于14,用二氯甲烷(20mL×3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得(R)-2-环丙基-4-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑(140mg,产率:74%)。

[0964] MS  $m/z$  (ESI): 262.4  $[M+H]^+$ .

[0965] 第五步: (R)-(3-(2-环丙基噻唑-4-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备



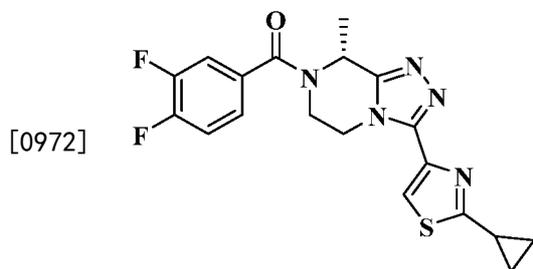
[0967] 将(R)-2-环丙基-4-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)噻唑(30mg,0.11mmol)溶于二氯甲烷(3mL),加入饱和碳酸氢钠水溶液(1mL),再加入4-氟苯甲酰氯(27mg,0.17mmol),反应在室温下搅拌1小时。加入水(10mL)洗,用二氯甲烷(10mL×2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品用高效液相色谱纯化得到(R)-(3-(2-环丙基噻唑-4-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(10.8mg,产率:25%)。

[0968] MS m/z (ESI): 384.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0969] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (s, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.77-5.64 (m, 1H), 4.91-4.88 (m, 1H), 4.66-4.54 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 2.38-2.31 (m, 1H), 1.77 (d, J=4Hz, 3H), 1.25-1.19 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H).

[0970] 实施例103

[0971] (R)-(3-(2-环丙基噻唑-4-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(3,4-二氟苯基)甲酮的制备

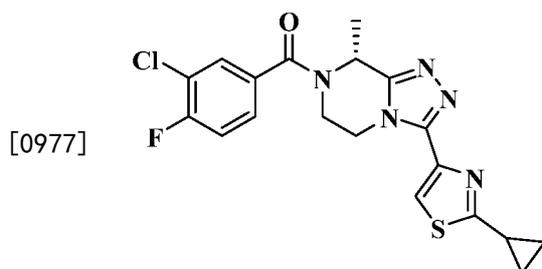


[0973] 实施例103的制备方法参考实施例102的制备方法第五步。

[0974] MS m/z (ESI): 402.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0975] 实施例104

[0976] (R)-(3-(3-氯-4-氟苯基)(3-(2-环丙基噻唑-4-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

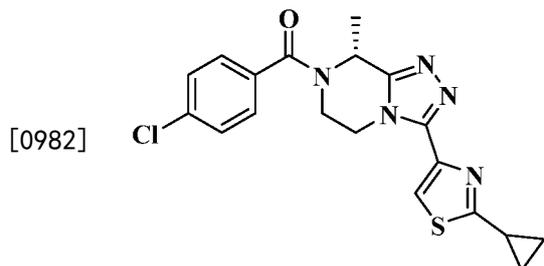


[0978] 实施例104的制备方法参考实施例102的制备方法第五步。

[0979] MS m/z (ESI): 418.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0980] 实施例105

[0981] (R) - (4-氯苯基) (3- (2-环丙基噻唑-4-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

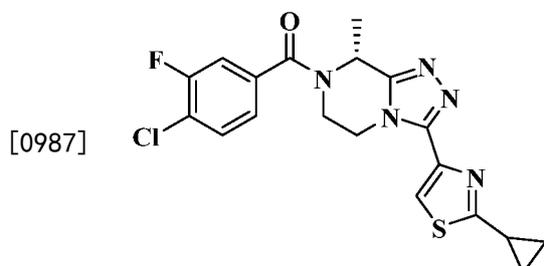


[0983] 实施例105的制备方法参考实施例102的制备方法第五步。

[0984] MS  $m/z$  (ESI) : 400.4  $[M+H]^+$ .

[0985] 实施例106

[0986] (R) - (3-氯-4-氟苯基) (3- (2-环丙基噻唑-4-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

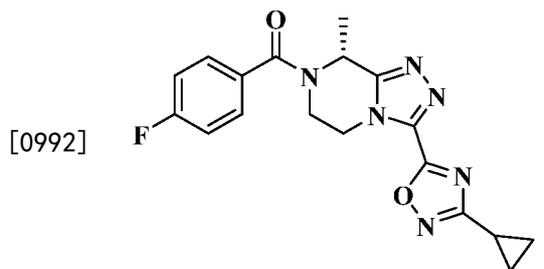


[0988] 实施例106的制备方法参考实施例102的制备方法第五步。

[0989] MS  $m/z$  (ESI) : 418.2  $[M+H]^+$ .

[0990] 实施例107

[0991] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基)甲酮的制备



[0993] 实施例107的制备方法参考实施例6的制备方法第三到第六步。

[0994] MS  $m/z$  (ESI) : 369.1  $[M+H]^+$ .

[0995]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.47 (m, 2H) , 7.26-7.16 (m, 2H) , 5.90-5.70 (m, 1H) , 4.77-4.74 (m, 1H) , 4.73-4.63 (m, 1H) , 4.30-4.20 (m, 1H) , 3.60-3.50 (m, 1H) , 2.30-2.10 (m, 1H) , 1.78 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) , 1.17-1.12 (m, 4H) .

[0996] 实施例108

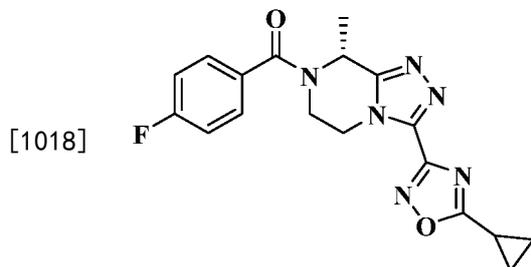
[0997] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噁二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (3,4-二氟苯基)甲酮的制备



[1015] MS m/z (ESI) : 403.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1016] 实施例112

[1017] (R) - (3- (5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基)甲酮的制备



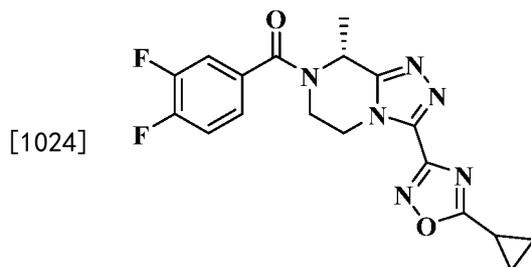
[1019] 实施例112的制备方法参考实施例6的制备方法第三到第六步。

[1020] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.45-7.35 (m, 2H) , 7.14-7.05 (m, 2H) , 4.66-4.55 (m, 2H) , 4.26-4.05 (m, 1H) , 3.59-3.29 (m, 2H) , 2.34-2.15 (m, 1H) , 1.67 (d, J=6.9Hz, 3H) , 1.38-1.22 (m, 4H) .

[1021] MS m/z (ESI) : 369.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1022] 实施例113

[1023] (R) - (3- (5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (3,4-二氟苯基)甲酮的制备

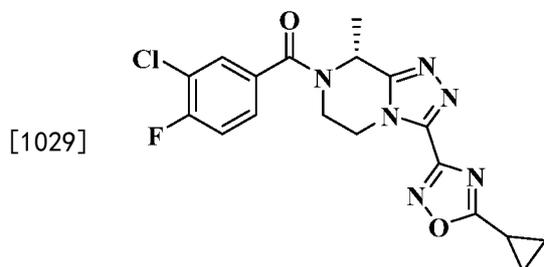


[1025] 实施例113的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1026] MS m/z (ESI) : 387.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1027] 实施例114

[1028] (R) - (3-氯-4-氟苯基) (3- (5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备



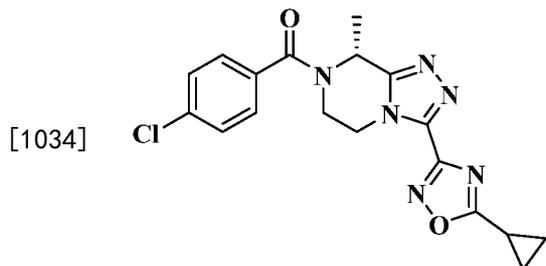
[1030] 实施例114的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1031] MS m/z (ESI) : 403.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1032] 实施例115

[1033] (R) - (4-氯苯基) (3- (5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]

三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

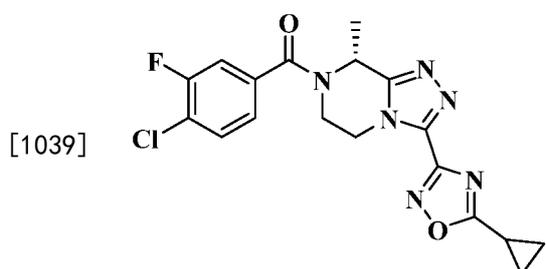


[1035] 实施例115的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1036] MS  $m/z$  (ESI) : 385.5  $[M+H]^+$ .

[1037] 实施例116

[1038] (R) - (4-氯-3-氟苯基) (3- (5-环丙基-1,2,4-噁二唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

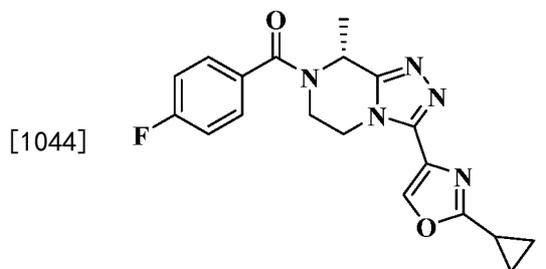


[1040] 实施例116的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1041] MS  $m/z$  (ESI) : 403.2  $[M+H]^+$ .

[1042] 实施例117

[1043] (R) - (3- (2-环丙基噁唑-4-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基)甲酮的制备



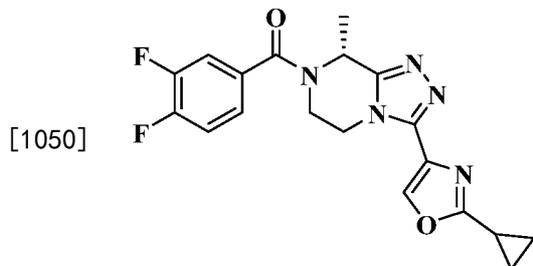
[1045] 实施例117的制备方法参考实施例6的制备方法第三到第六步。

[1046] MS  $m/z$  (ESI) : 368.0  $[M+H]^+$ .

[1047]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H) , 7.49-7.46 (m, 2H) , 7.18-7.14 (m, 2H) , 5.80-5.60 (m, 1H) , 4.76-4.73 (m, 1H) , 4.60-4.45 (m, 1H) , 4.20-4.15 (m, 1H) , 3.55-3.45 (m, 1H) , 2.12-2.09 (m, 1H) , 1.72 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H) , 1.12-1.10 (m, 4H) .

[1048] 实施例118

[1049] (R) - (3- (2-环丙基噁唑-4-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (3,4-二氟苯基)甲酮的制备



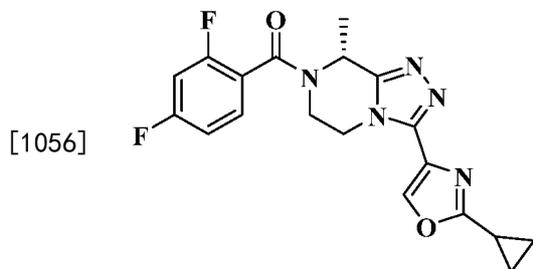
[1051] 实施例118的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1052] MS m/z (ESI) : 386.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1053] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (s, 1H), 7.35-7.26 (m, 3H), 5.80-5.60 (m, 1H), 4.80-4.75 (m, 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.13-2.10 (m, 1H), 1.73 (d, J=8.0Hz, 3H), 1.12-1.11 (m, 4H).

[1054] 实施例119

[1055] (R) - (3- (2-环丙基噁唑-4-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基) (2,4-二氟苯基) 甲酮的制备



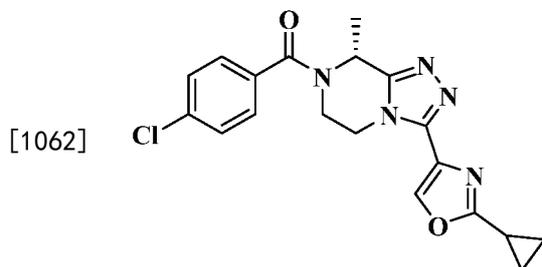
[1057] 实施例119的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1058] MS m/z (ESI) : 386.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1059] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.33 (s, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 2H), 6.18-6.12 (m, 1H), 5.19-5.08 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.87-3.44 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 3H), 1.15-1.10 (m, 4H).

[1060] 实施例120

[1061] (R) - (4-氯苯基) (3- (2-环丙基噁唑-4-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基) 甲酮的制备

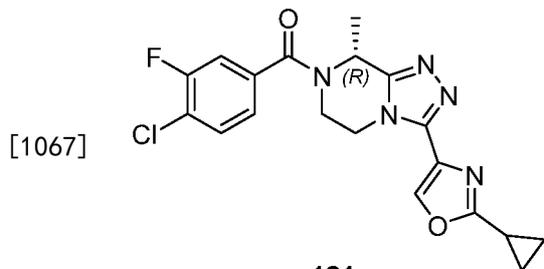


[1063] 实施例120的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1064] MS m/z (ESI) : 384.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1065] 实施例121

[1066] (R) - (4-氯-3-氟苯基) (3- (2-环丙基噁唑-4-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-7(8H)-基) 甲酮的制备



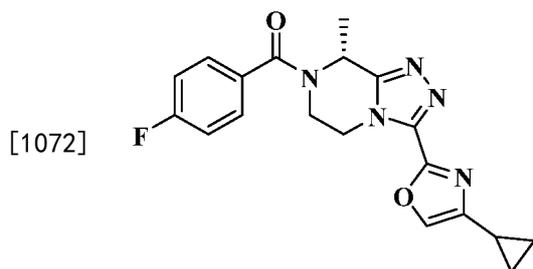
121

[1068] 实施例121的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1069] MS  $m/z$  (ESI) : 402.4  $[M+H]^+$ .

[1070] 实施例122

[1071] (R) - (3- (4- 环丙基噁唑-2-基) -8- 甲基-5,6- 二氢- [1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡嗪-7 (8H) -基) (4- 氟苯基) 甲酮的制备

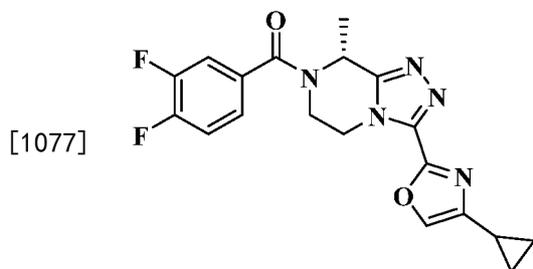


[1073] 实施例122的制备方法参考实施例6的制备方法第三到第六步。

[1074] MS  $m/z$  (ESI) : 368.2  $[M+H]^+$ .

[1075] 实施例123

[1076] (R) - (3- (4- 环丙基噁唑-2-基) -8- 甲基-5,6- 二氢- [1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡嗪-7 (8H) -基) (3,4- 二氟苯基) 甲酮的制备

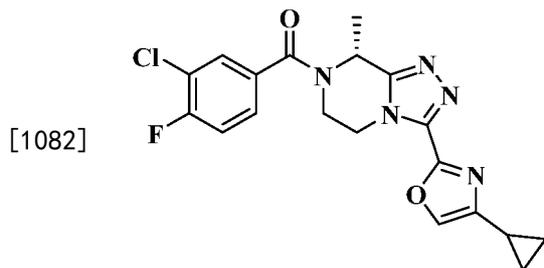


[1078] 实施例123的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1079] MS  $m/z$  (ESI) : 386.3  $[M+H]^+$ .

[1080] 实施例124

[1081] (R) - (3- 氯-4- 氟苯基) (3- (4- 环丙基噁唑-2-基) -8- 甲基-5,6- 二氢- [1,2,4] 三唑并[4,3-a] 吡嗪-7 (8H) -基) 甲酮的制备

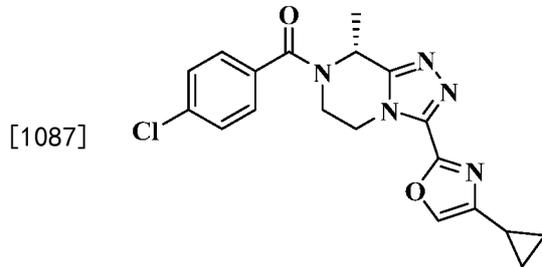


[1083] 实施例124的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1084] MS  $m/z$  (ESI) : 402.1  $[M+H]^+$ .

[1085] 实施例125

[1086] (R) - (4-氯苯基) (3- (4-环丙基噁唑-2-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

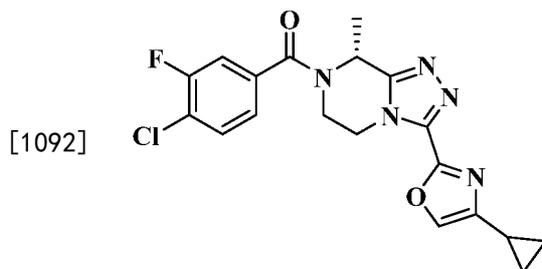


[1088] 实施例125的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1089] MS  $m/z$  (ESI) : 384.1  $[M+H]^+$ .

[1090] 实施例126

[1091] (R) - (4-氯-3-氟苯基) (3- (4-环丙基噁唑-2-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

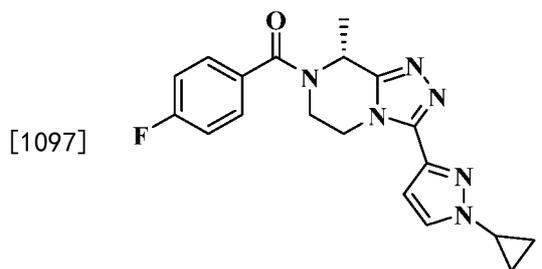


[1093] 实施例126的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

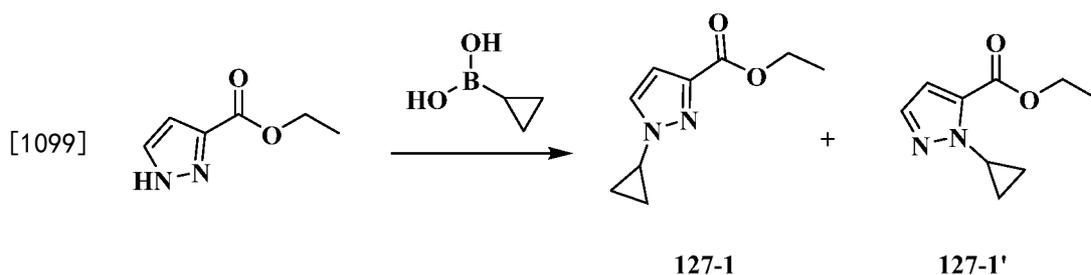
[1094] MS  $m/z$  (ESI) : 402.5  $[M+H]^+$ .

[1095] 实施例127

[1096] (R) - (3- (1-环丙基-1H-吡唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基) 甲酮的制备



[1098] 第一步: 1-环丙基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯和1-环丙基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯的制备



[1100] 将1H-吡唑-3-羧酸乙酯(1.00g,7.1mmol)溶于1,2-二氯乙烷(30mL),加入环丙基硼酸(1.20g,14.2mmol),二联吡啶(110g,7.1mmol),醋酸铜(1.30g,7.1mmol)和碳酸钠(1.50g,14.2mmol),在70℃下空气氛围中反应16小时。过滤后浓缩,粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯:10/1~2/1)纯化得到1-环丙基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(0.60g,产率:47%) and 1-环丙基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯(0.50g,产率:39%)。

[1101] 1-环丙基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯:

[1102] MS  $m/z$  (ESI): 181.1  $[M+H]^+$ .

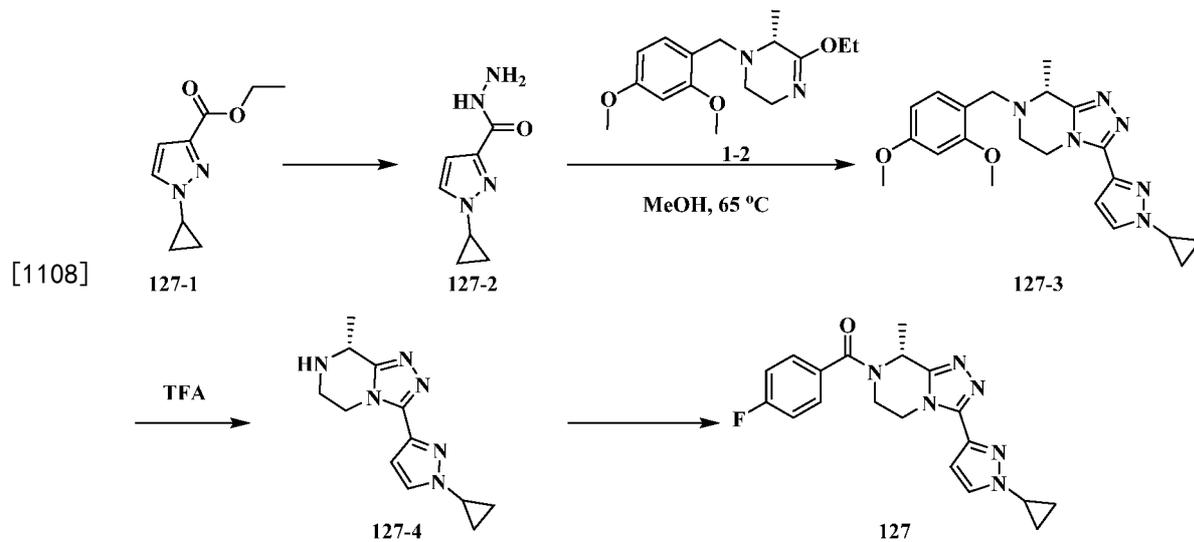
[1103]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.45 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 6.77 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 4.30 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 1.39 (d,  $J=7.2$ Hz, 3H), 1.20-1.26 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H).

[1104] 1-环丙基-1H-吡唑-5-羧酸乙酯:

[1105] MS  $m/z$  (ESI): 181.1  $[M+H]^+$ .

[1106]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41 (d,  $J=2$ Hz, 1H), 6.83 (d,  $J=2$ Hz, 1H), 4.37 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 4.33-4.27 (m, 1H), 1.39 (d,  $J=7.2$ Hz, 3H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H).

[1107] 第二步到五步: (R) - (3- (1-环丙基-1H-吡唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基)甲酮的制备

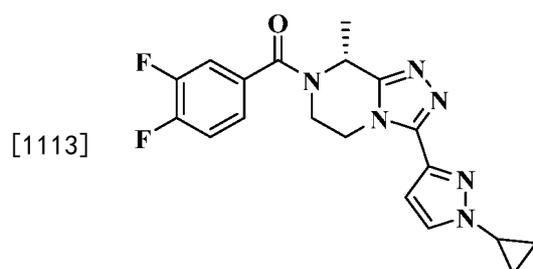


[1109] 实施例127的第二到五步制备方法参考实施例6的制备方法第三到第六步。

[1110] MS  $m/z$  (ESI): 367.1  $[M+H]^+$ .

[1111] 实施例128

[1112] (R) - (3- (1-环丙基-1H-吡唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (3,4-二氟苯基)甲酮的制备

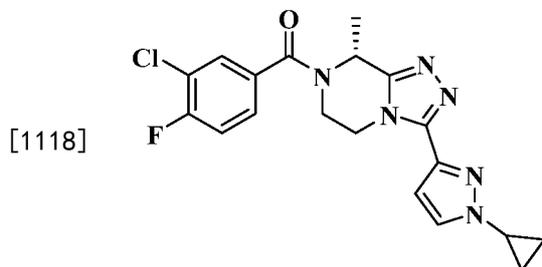


[1114] 实施例128的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1115] MS  $m/z$  (ESI) : 385.2  $[M+H]^+$ .

[1116] 实施例129

[1117] (R) - (3-氯-4-氟苯基) (3- (1-环丙基-1H-吡唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

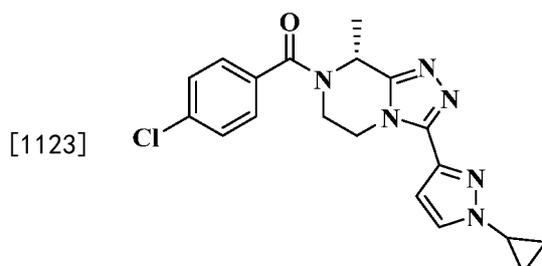


[1119] 实施例129的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1120] MS  $m/z$  (ESI) : 401.1  $[M+H]^+$ .

[1121] 实施例130

[1122] (R) - (4-氯苯基) (3- (1-环丙基-1H-吡唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

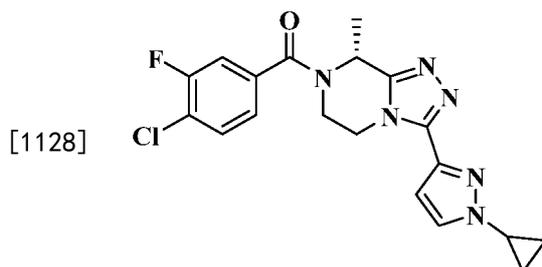


[1124] 实施例130的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1125] MS  $m/z$  (ESI) : 383.4  $[M+H]^+$ .

[1126] 实施例131

[1127] (R) - (4-氯-3-氟苯基) (3- (1-环丙基-1H-吡唑-3-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

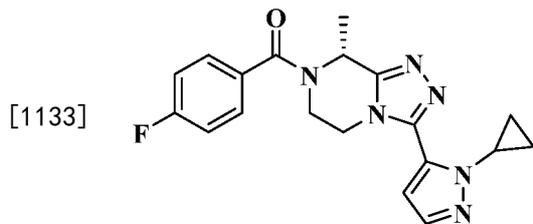


[1129] 实施例131的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1130] MS  $m/z$  (ESI) : 401.2  $[M+H]^+$ .

[1131] 实施例132

[1132] (R) - (3- (1-环丙基-1H-吡唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基)甲酮的制备

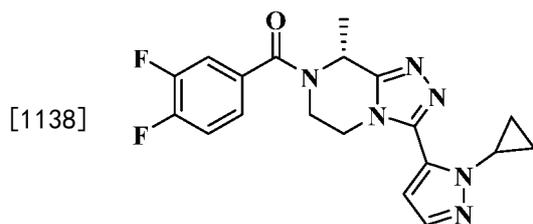


[1134] 实施例132的制备方法参考实施例127。

[1135] MS m/z (ESI) : 367.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1136] 实施例133

[1137] (R) - (3- (1-环丙基-1H-吡唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (3,4-二氟苯基)甲酮的制备

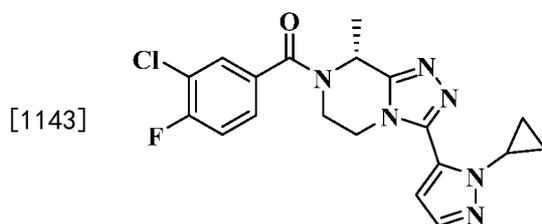


[1139] 实施例133的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1140] MS m/z (ESI) : 385.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1141] 实施例134

[1142] (R) - (3-氯-4-氟苯基) (3- (1-环丙基-1H-吡唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

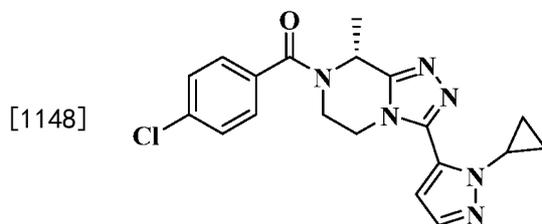


[1144] 实施例133的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1145] MS m/z (ESI) : 401.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1146] 实施例135

[1147] (R) - (4-氯苯基) (3- (1-环丙基-1H-吡唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备



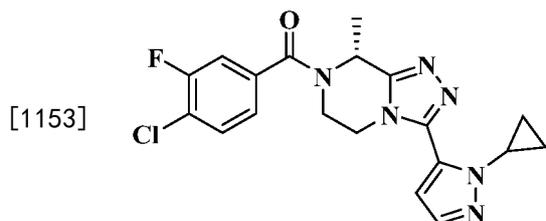
[1149] 实施例134的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1150] MS m/z (ESI) : 383.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[1151] 实施例136

[1152] (R) - (4-氯-3-氟苯基) (3- (1-环丙基-1H-吡唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备

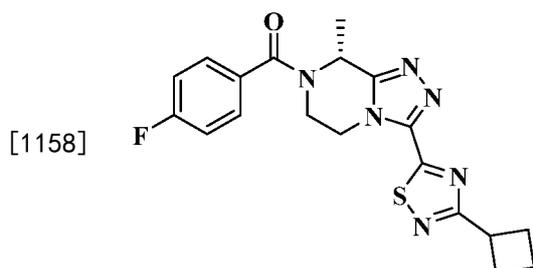


[1154] 实施例136的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1155] MS  $m/z$  (ESI) : 401.2  $[M+H]^+$ .

[1156] 实施例137

[1157] (R) - (3 - (3 - 环丁基 - 1,2,4 - 噻二唑 - 5 - 基) - 8 - 甲基 - 5,6 - 二氢 - [1,2,4] 三唑并[4,3-a]吡嗪 - 7(8H) - 基) (4 - 氟苯基) 甲酮的制备



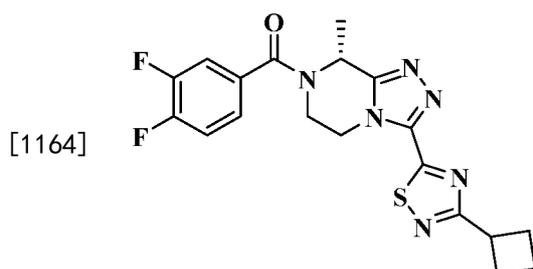
[1159] 实施例137的制备方法参考实施例6的制备方法第一到第六步。

[1160] MS  $m/z$  (ESI) : 399.0  $[M+H]^+$ .

[1161]  $^1\text{H}$  NMR (400M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (dd,  $J_1 = 5.2\text{Hz}$ ,  $J_2 = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.18 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 5.54-6.01 (br, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 4.47-4.79 (br, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 3.92 (q,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 3.50-3.59 (m, 1H), 2.44-2.51 (m, 4H), 2.03-2.09 (m, 2H), 1.77 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 3H).

[1162] 实施例138

[1163] (R) - (3 - (3 - 环丁基 - 1,2,4 - 噻二唑 - 5 - 基) - 8 - 甲基 - 5,6 - 二氢 - [1,2,4] 三唑并[4,3-a]吡嗪 - 7(8H) - 基) (3,4 - 二氟苯基) 甲酮的制备



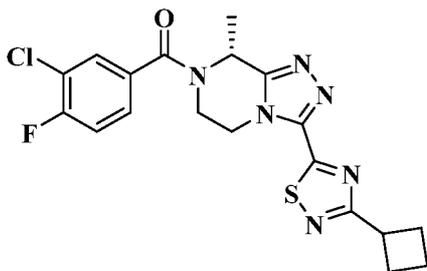
[1165] 实施例138的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1166] MS  $m/z$  (ESI) : 417.1  $[M+H]^+$ .

[1167] 实施例139

[1168] (R) - (3 - 氯 - 4 - 氟苯基) (3 - (3 - 环丁基 - 1,2,4 - 噻二唑 - 5 - 基) - 8 - 甲基 - 5,6 - 二氢 - [1,2,4] 三唑并[4,3-a]吡嗪 - 7(8H) - 基) 甲酮的制备

[1169]



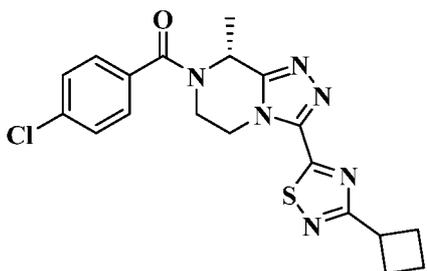
[1170] 实施例139的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1171] MS  $m/z$  (ESI) : 433.4  $[M+H]^+$ .

[1172] 实施例140

[1173] (R) - (4-氯苯基) (3- (3-环丁基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

[1174]



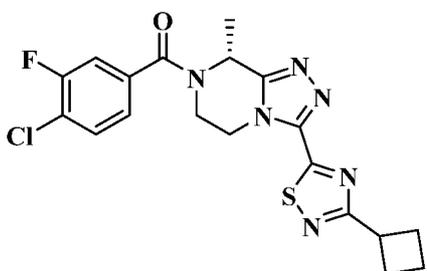
[1175] 实施例140的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1176] MS  $m/z$  (ESI) : 415.2  $[M+H]^+$ .

[1177] 实施例141

[1178] (R) - (4-氯-3-氟苯基) (3- (3-环丁基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备

[1179]



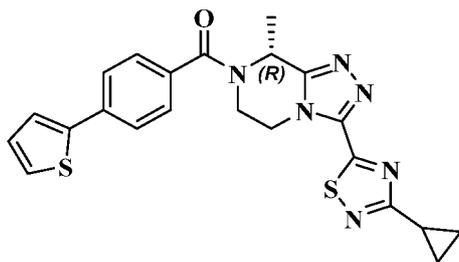
[1180] 实施例141的制备方法参考实施例6的制备方法第六步。

[1181] MS  $m/z$  (ESI) : 433.1  $[M+H]^+$ .

[1182] 实施例142

[1183] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4- (噻吩-2-基) 苯基) 甲酮的制备

[1184]



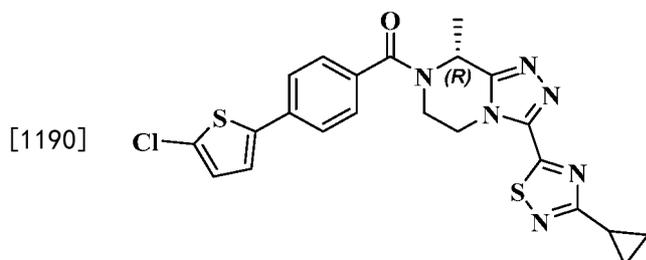
[1185] 实施例142的制备方法参照实施例6第六步。

[1186] MS  $m/z$  (ESI) : 449.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1187] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72-7.70 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.84-5.78 (m, 1H), 4.87-4.82 (m, 1H), 4.67-7.61 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.56-3.52 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.77 (d, J=4.0Hz, 3H), 1.16-1.13 (m, 4H).

[1188] 实施例143

[1189] (R) - (4 - (5 - 氯噻吩 - 2 - 基) 苯基) (3 - (3 - 环丙基 - 1, 2, 4 - 噻二唑 - 5 - 基) - 8 - 甲基 - 5, 6 - 二氢 - [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3 - a] 吡嗪 - 7 (8H) - 基) 甲酮的制备



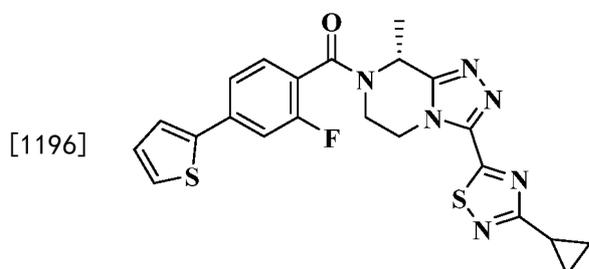
[1191] 实施例143的制备方法参照实施例6第六步。

[1192] MS  $m/z$  (ESI) : 483.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1193] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.16 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.94 (d, J=4.0Hz, 1H), 5.69-5.94 (br, 1H), 4.85 (dd, J<sub>1</sub>=3.2Hz, J<sub>2</sub>=14.4Hz, 1H), 4.49-4.60 (br, 1H), 4.20-4.31 (m, 1H), 3.49-3.61 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 1.76 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.13-1.18 (m, 4H).

[1194] 实施例144

[1195] (R) - (3 - (3 - 环丙基 - 1, 2, 4 - 噻二唑 - 5 - 基) - 8 - 甲基 - 5, 6 - 二氢 - [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3 - a] 吡嗪 - 7 (8H) - 基) (2 - 氟 - 4 - (噻吩 - 2 - 基) 苯基) 甲酮的制备



[1197] 实施例144的制备方法参照实施例6第六步。

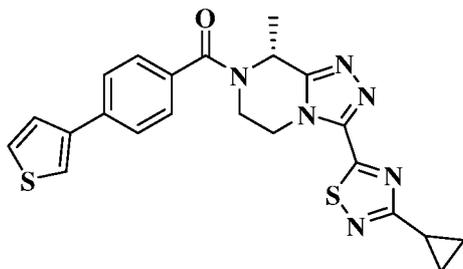
[1198] MS  $m/z$  (ESI) : 467.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1199] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.55 (m, 5H), 7.13 (t, J=4.0Hz, 1H), 6.17-6.27 (br, 0.5H), 5.27-5.38 (br, 0.5H), 4.83-4.93 (m, 1H), 3.93-4.36 (m, 1.5H), 3.56-3.61 (m, 1.5H), 2.35-2.47 (br, 1H), 1.76 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.13-1.18 (m, 4H).

[1200] 实施例145

[1201] (R) - (3 - (3 - 环丙基 - 1, 2, 4 - 噻二唑 - 5 - 基) - 8 - 甲基 - 5, 6 - 二氢 - [1, 2, 4] 三唑并 [4, 3 - a] 吡嗪 - 7 (8H) - 基) (4 - (噻吩 - 3 - 基) 苯基) 甲酮的制备

[1202]



[1203] 实施例145的制备方法参照实施例6第六步。

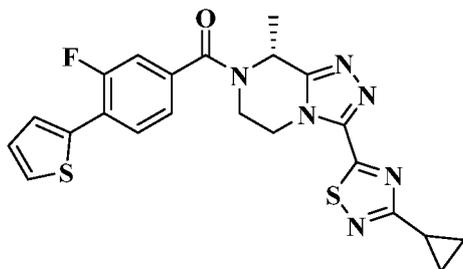
[1204] MS  $m/z$  (ESI) : 449.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1205] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 5.65-5.98 (br, 1H), 4.83-4.87 (m, 1H), 4.49-4.70 (br, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 3.52-3.57 (m, 1H), 2.38-2.45 (m, 1H), 1.77 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.13-1.18 (m, 4H).

[1206] 实施例146

[1207] (R)-3-(3-(环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(3-氟-4-(噻吩-2-基)苯基)甲酮的制备

[1208]



[1209] 实施例146的制备方法参照实施例6第六步。

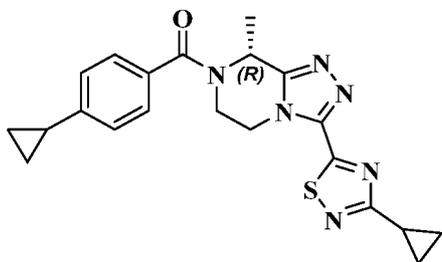
[1210] MS  $m/z$  (ESI) : 467.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1211] <sup>1</sup>H NMR (400M, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.16 (t, J=4.0Hz, 1H), 5.63-5.95 (br, 1H), 4.86 (dd, J<sub>1</sub>=3.2Hz, J<sub>2</sub>=13.6Hz, 1H), 4.49-4.60 (br, 1H), 4.23-4.29 (m, 1H), 3.50-3.62 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 1.76 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.13-1.18 (m, 4H).

[1212] 实施例147

[1213] (R)-3-(3-(环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-环丙基苯基)甲酮的制备

[1214]



[1215] 实施例147的制备方法参照实施例6第六步。

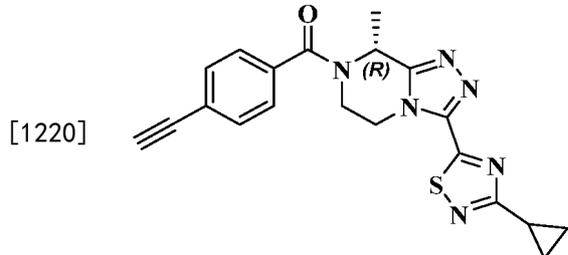
[1216] MS  $m/z$  (ESI) : 407.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1217] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.34 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 5.82-5.76 (m, 1H),

4.85-4.82 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.54-3.48 (m, 1H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.76 (d, J=8.0Hz, 3H), 1.16-1.14 (m, 4H), 1.06-1.04 (m, 2H), 0.78-0.74 (m, 2H).

[1218] 实施例148

[1219] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-乙炔基) 苯基) 甲酮的制备



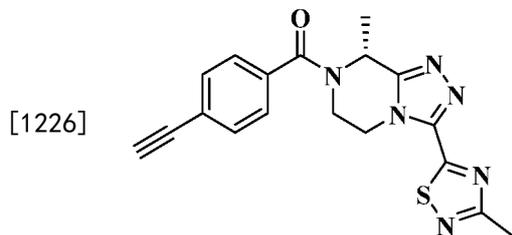
[1221] 实施例148的制备方法参照实施例6第六步。

[1222] MS m/z (ESI) : 391.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1223] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.43-7.27 (m, 2H), 5.75-5.69 (m, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.75 (d, J=4.0Hz, 3H), 1.15-1.13 (m, 4H).

[1224] 实施例149

[1225] (R) - (4-乙炔基) 苯基) (8-甲基-3- (3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



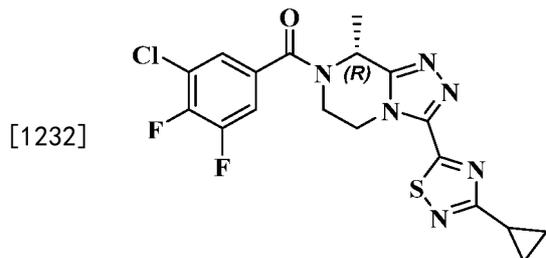
[1227] 实施例149的制备方法参照实施例6第六步。

[1228] MS m/z (ESI) : 365.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1229] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.60 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.18-5.46 (m, 1H), 5.03-4.83 (m, 1H), 4.69-4.10 (m, 2H), 3.70-3.39 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.77 (d, J=6.9Hz, 3H).

[1230] 实施例150

[1231] (R) - (3-氯-4,5-二氟苯基) (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



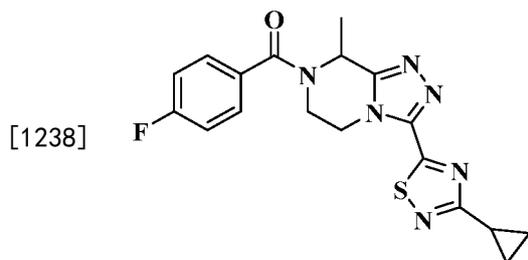
[1233] 实施例150的制备方法参照实施例6第六步。

[1234] MS m/z (ESI) : 437.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1235] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.33 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 5.79-5.73 (m, 1H), 4.90-4.87 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.61-3.55 (m, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H), 1.78 (d, J=4.0Hz, 3H), 1.16-1.14 (m, 4H).

[1236] 实施例151

[1237] (3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备

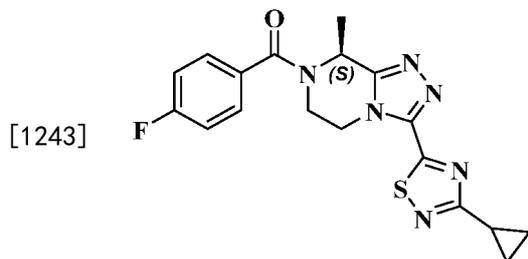


[1239] 实施例151的制备方法参照实施例6第四到六步。

[1240] MS m/z (ESI) : 385.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1241] 实施例152

[1242] (S)-(3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备



[1244] 实施例152由实施例151手性拆分制备。

[1245] 手性制备条件:

[1246]

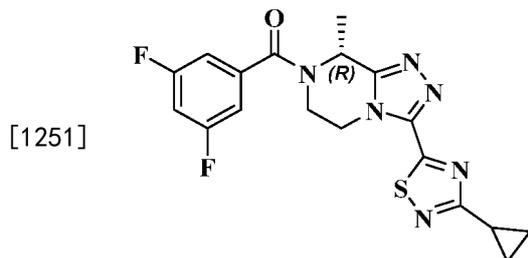
仪器	SFC-150 (Thar, Waters)
柱型	IG 20*250mm, 10um (Daicel)
流动相	CO <sub>2</sub> /甲醇 (0.2%氨 甲醇溶液) = 45/55
流速	120g/min
背压	100bar
检测波长	UV 214nm
柱温	35°C
循环时间	3min
样品溶液	60mg/10mL 甲醇
进样体积	1.9mL

[1247] t<sub>R</sub> = 3.16min

[1248] MS m/z (ESI) : 385.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1249] 实施例153

[1250] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (3,5-二氟苯基)甲酮的制备



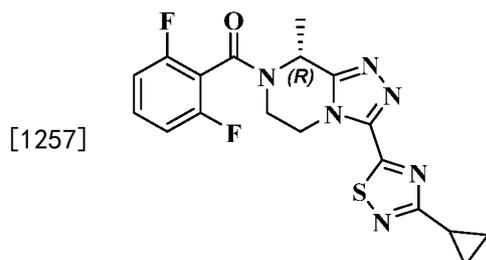
[1252] 实施例153的制备方法参照实施例6第六步。

[1253] MS  $m/z$  (ESI) : 403.1  $[M+H]^+$ .

[1254]  $^1H$  NMR (400M,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.96-7.05 (m, 3H) , 5.60-5.88 (br, 1H) , 4.88 (d,  $J=16.0$ Hz, 1H) , 4.43-4.55 (br, 1H) , 4.20-4.33 (m, 1H) , 3.48-3.68 (br, 1H) , 2.39-2.47 (m, 1H) , 1.78 (d,  $J=6.4$ Hz, 3H) , 1.14-1.17 (m, 4H) .

[1255] 实施例154

[1256] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (2,6-二氟苯基)甲酮的制备



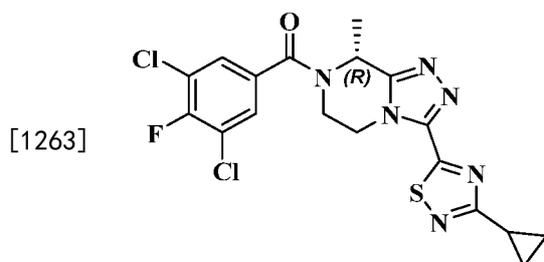
[1258] 实施例154的制备方法参照实施例6第六步。

[1259] MS  $m/z$  (ESI) : 403.1  $[M+H]^+$ .

[1260]  $^1H$  NMR (400M,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42-7.52 (m, 1H) , 7.05 (m, 1.5H) , 6.96-7.00 (m, 0.5H) , 6.23-6.31 (m, 0.5H) , 5.20-5.29 (m, 1H) , 4.88-4.99 (m, 1H) , 4.13-4.32 (m, 1H) , 3.92-3.95 (m, 0.5H) , 3.68-3.80 (m, 0.5H) , 3.43-3.49 (m, 0.5H) , 2.38-2.48 (m, 1H) , 1.82 (d,  $J=6.4$ Hz, 1.5H) , 1.69 (d,  $J=6.4$ Hz, 1.5H) , 1.11-1.18 (m, 4H) .

[1261] 实施例155

[1262] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (3,5-二氯-4氟苯基)甲酮的制备



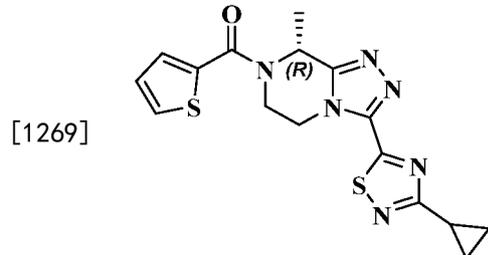
[1264] 实施例155的制备方法参照实施例6第六步。

[1265] MS  $m/z$  (ESI) : 453.1, 455.1  $[M+H]^+$ .

[1266]  $^1\text{H}$  NMR (400M,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.44-7.50 (m, 2H), 5.51-5.96 (br, 1H), 4.88 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.43-4.65 (br, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 3.52-3.65 (br, 1H), 2.39-2.45 (m, 1H), 1.77 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 1.14-1.17 (m, 4H).

[1267] 实施例156

[1268] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (噻吩-2-基)甲酮的制备



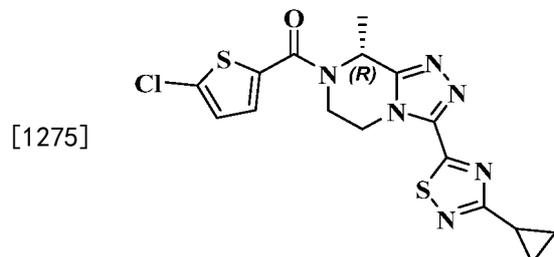
[1270] 实施例156的制备方法参照实施例6第六步。

[1271] MS  $m/z$  (ESI) : 373.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[1272]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.56-7.55 (m, 1H), 7.46-7.45 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 4.88-4.82 (m, 2H), 4.35-4.28 (m, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 2.46-2.39 (m, 1H), 1.84 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 3H), 1.17-1.14 (m, 4H).

[1273] 实施例157

[1274] (R) - (5-氯噻吩-2-基) (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备



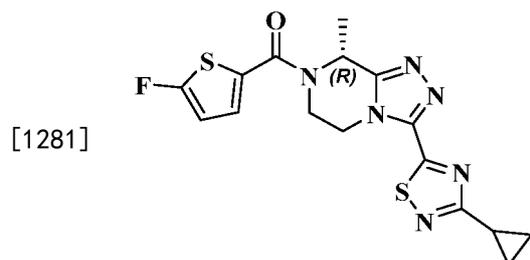
[1276] 实施例157的制备方法参照实施例6第六步。

[1277] MS  $m/z$  (ESI) : 407.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1278]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{Chloroform-d}$ )  $\delta$ 7.25 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 6.08-5.84 (m, 1H), 5.12-4.68 (m, 2H), 4.48-4.18 (m, 1H), 3.69-3.33 (m, 1H), 2.55-2.31 (m, 1H), 1.83 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 1.27-1.01 (m, 4H).

[1279] 实施例158

[1280] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (5-氟噻吩-2-基)甲酮的制备

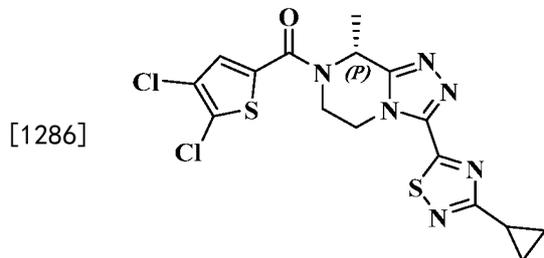


[1282] 实施例158的制备方法参照实施例6第六步。

[1283] MS  $m/z$  (ESI) : 391.1  $[M+H]^+$ 。

[1284] 实施例159

[1285] (R) - (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4,5-二氯噻吩-2-基) 甲酮的制备



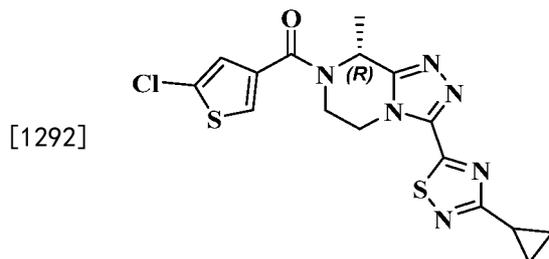
[1287] 实施例159的制备方法参照实施例6第六步。

[1288] MS  $m/z$  (ESI) : 441.0  $[M+H]^+$ 。

[1289]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.23 (s, 1H) , 5.99-5.70 (m, 1H) , 4.99-4.84 (m, 1H) , 4.84-4.70 (m, 1H) , 4.41-4.16 (m, 1H) , 3.73-3.46 (m, 1H) , 2.54-2.29 (m, 1H) , 1.83 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) , 1.23-1.02 (m, 4H) .

[1290] 实施例160

[1291] (R) - (5-氯噻吩-3-基) (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



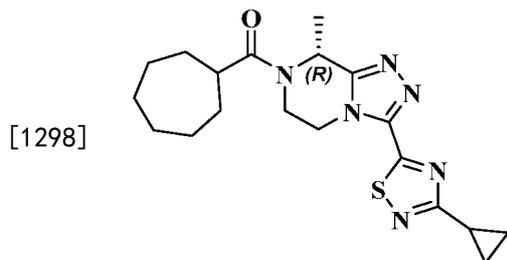
[1293] 实施例160的制备方法参照实施例6第六步。

[1294] MS  $m/z$  (ESI) : 407.0  $[M+H]^+$ 。

[1295]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7.42 (s, 1H) , 7.07 (s, 1H) , 6.08-5.48 (m, 1H) , 5.04-4.80 (m, 1H) , 4.80-4.43 (m, 1H) , 4.37-4.10 (m, 1H) , 3.68-3.36 (m, 1H) , 2.52-2.32 (m, 1H) , 1.78 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H) , 1.24-0.98 (m, 4H) .

[1296] 实施例161

[1297] (R) - 环庚基 (3- (3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



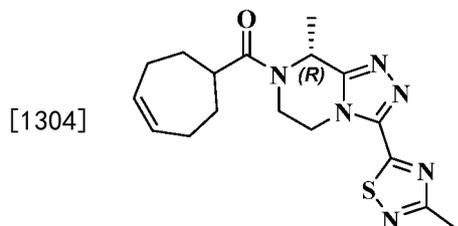
[1299] 实施例161的制备方法参照实施例6第六步。

[1300] MS  $m/z$  (ESI) : 387.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1301] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.10-6.08 (m, 0.5H), 5.56-5.54 (m, 0.5H), 5.07-5.04 (m, 0.5H), 4.89-4.77 (m, 1H), 4.20-4.09 (m, 1.5H), 3.63-3.61 (m, 0.5H), 3.16-3.14 (m, 0.5H), 2.70-2.69 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 1.83-1.49 (m, 15H), 1.16-1.14 (m, 4H).

[1302] 实施例162

[1303] (R)-环庚-4-烯-1-基(3-(8-甲基-3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备



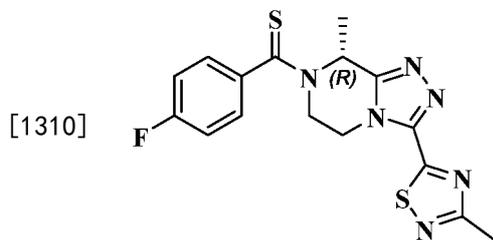
[1305] 实施例162的制备方法参照实施例6第六步。

[1306] MS  $m/z$  (ESI) : 359.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1307] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 6.35-5.97 (m, 1H), 5.94-5.72 (m, 2H), 5.72-5.47 (m, 1H), 5.22-4.76 (m, 2H), 4.42-3.93 (m, 2H), 3.56-3.01 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.48-2.24 (m, 2H), 2.24-1.46 (m, 7H).

[1308] 实施例163

[1309] (R)-(4-氟苯基)(8-甲基-3-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)硫代甲酮



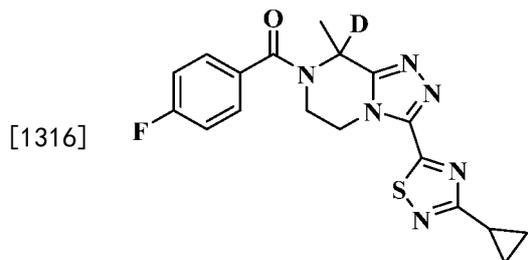
[1311] 实施例163由Fezolinetant与劳森试剂反应制备。

[1312] MS  $m/z$  (ESI) : 375.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1313] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.32 (m, 2H), 7.14-7.10 (m, 2H), 5.94-5.88 (m, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.52-4.30 (m, 2H), 3.77-3.71 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.87-1.81 (m, 3H).

[1314] 实施例164

[1315] (3-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基-8-氘代(4-氟苯基)甲酮的制备



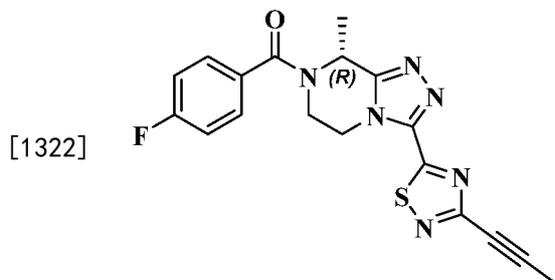
[1317] 实施例164由实施例6经氢氧化钾在重水中氘代制备。

[1318] MS  $m/z$  (ESI) : 386.0  $[M+H]^+$ .

[1319]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.50-7.47 (m, 2H) , 7.20-7.16 (m, 2H) , 4.87-4.83 (m, 1H) , 4.68-4.62 (m, 1H) , 4.27-4.22 (m, 1H) , 3.56-3.53 (m, 1H) , 2.44-2.41 (m, 1H) , 1.75 (s, 3H) , 1.16-1.14 (m, 4H) .

[1320] 实施例165

[1321] (R) - (4-氟苯基) (8-甲基-3- (3- (丙-1-炔-1-基) -1,2,4-噻二唑-5-基) -5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) 甲酮的制备



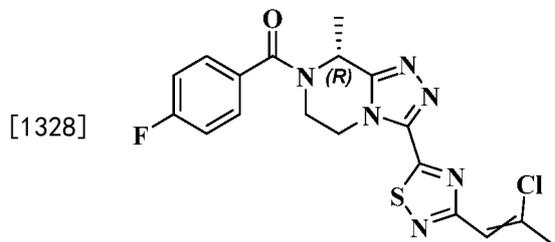
[1323] 实施例165的制备方法参照实施例6。

[1324] MS  $m/z$  (ESI) : 383.0  $[M+H]^+$ .

[1325]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.50-7.46 (m, 2H) , 7.19-7.15 (m, 2H) , 5.85-5.81 (m, 1H) , 4.94-4.91 (m, 1H) , 4.55-4.50 (m, 1H) , 4.33-4.28 (m, 1H) , 3.57-3.51 (m, 1H) , 2.14 (s, 3H) , 1.76 (d,  $J=8.0$ Hz, 3H) .

[1326] 实施例166

[1327] (R) - (3- (3- (2-氯丙-1-烯-1-基) -1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基) 甲酮的制备



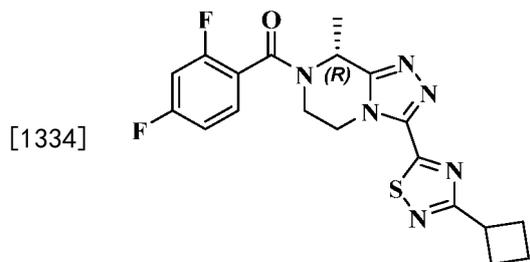
[1329] 实施例166的制备方法参照实施例6。

[1330] MS  $m/z$  (ESI) : 419.0  $[M+H]^+$ .

[1331]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.51-7.47 (m, 2H) , 7.20-7.16 (m, 2H) , 6.86 (s, 1H) , 5.81-5.75 (m, 1H) , 5.04-5.01 (m, 1H) , 4.67-4.61 (m, 1H) , 4.32-4.29 (m, 1H) , 3.59-3.53 (m, 1H) , 2.41 (s, 3H) , 1.78 (d,  $J=8.0$ Hz, 3H) .

[1332] 实施例167

[1333] (R) - (3- (3-环丁基-1,2,4-噻二唑-5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (2,4-二氟苯基) 甲酮的制备



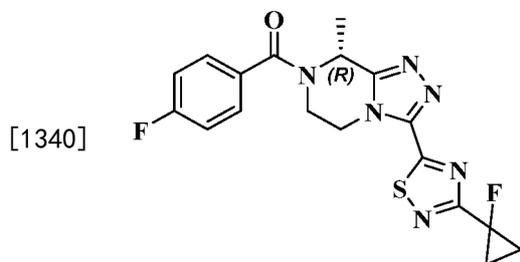
[1335] 实施例167的制备方法参照实施例6第六步。

[1336] MS  $m/z$  (ESI) : 399.0  $[M+H]^+$ .

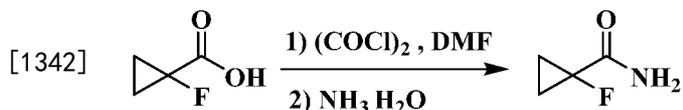
[1337]  $^1H$  NMR (400M,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.5`-7.59 (m, 1H) , 6.96-7.05 (m, 2H) , 5.00-5.30 (m, 1H) , 4.94-4.98 (m, 1H) , 4.33-4.47 (m, 1H) , 4.29-4.35 (m, 1H) , 3.74-3.94 (m, 1H) , 3.43-3.50 (m, 1H) , 2.40-2.46 (m, 4H) , 2.04-2.15 (m, 2H) 1.76 (d,  $J=6.8Hz$ , 3H) ,

[1338] 实施例168

[1339] (R) - (3- (3- (1-氟环丙基) -1,2,4-噻二唑 -5-基) -8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基) (4-氟苯基)甲酮的制备



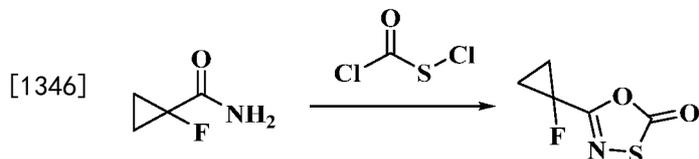
[1341] 第一步:1-氟环丙烷-1-甲酰胺的制备



[1343] 将1-氟环丙烷-1-羧酸 (5g, 48.0mmol) 溶于二氯甲烷 (80mL) , 加入N,N'-二甲基甲酰胺 (0.5mL) , 冷却至0℃, 加入草酰氯 (7.3g, 58.0mmol) , 反应在室温下搅拌1小时。将上述溶液缓慢滴加至0℃的氨水 (100mL) 中, 有固体析出, 反应在室温下搅拌过夜。反应液过滤, 固体用水 (10mL x 3) 洗, 抽干, 得到1-氟环丙烷-1-甲酰胺 (3.5g, 产率: 70%) 。

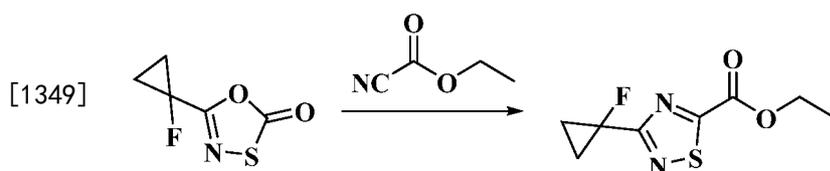
[1344]  $^1H$  NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H) , 7.57 (s, 1H) , 1.28-1.11 (m, 4H) .

[1345] 第二步:5-(1-氟环丙基)-1,3,4-噁噻唑-2-酮的制备



[1347] 将1-氟环丙烷-1-甲酰胺 (3.5g, 34.0mmol) 溶于1,2-二氯乙烷 (30mL) , 加入氯化次氯酸硫酸酐 (8.9g, 68.0mmol) , 反应在85℃下搅拌过夜。冷却至室温, 溶剂用减压蒸馏蒸出, 得粗品5-(1-氟环丙基)-1,3,4-噁噻唑-2-酮 (4.0g, 产率: 100% crude) 。

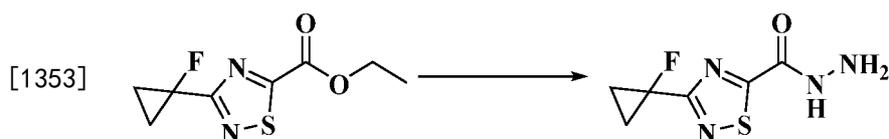
[1348] 第三步:乙基3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑-5-羧酸酯的制备



[1350] 将5-(1-氟环丙基)-1,3,4-噻唑-2-酮(4.0g, 25.0mmol)溶于苯甲醚(20mL), 加入氰化酸乙酯(4.9g, 50mmol), 反应在160℃下搅拌8小时。冷却至室温, 溶剂旋干, 粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯: 50/1~10/1)纯化得到乙基3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑-5-羧酸酯(0.6g, 产率: 11%)。

[1351] MS m/z (ESI): 217.0 [M+H]<sup>+</sup>。

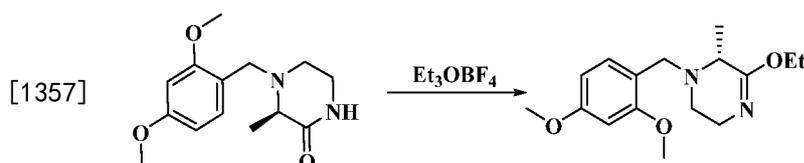
[1352] 第四步: 3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰肼的制备



[1354] 将乙基3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑-5-羧酸酯(0.6g, 2.8mmol)溶于无水乙醇(20mL), 加入85%水合肼(0.18g, 3.1mmol), 在室温下搅拌1小时。反应液旋干, 得到3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰肼(0.56g, 产率: 100% crude)。

[1355] MS m/z (ESI): 203.0 [M+H]<sup>+</sup>。

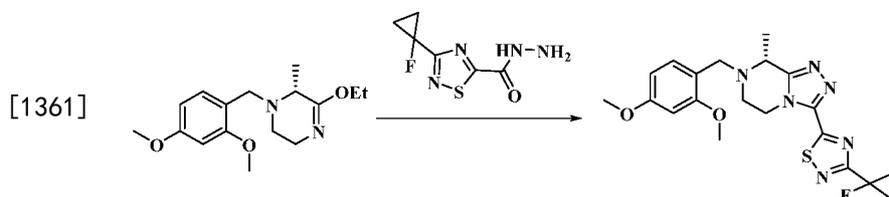
[1356] 第五步: (R)-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪的制备



[1358] 将(R)-4-(2,4-二甲氧苄基)-3-甲基哌嗪-2-酮(1.0g, 3.8mmol)溶于二氯乙烷(20mL), 冷却至0℃, 加入碳酸钠(2.0g, 19.0mmol), 三乙基氧鎢四氟硼酸盐(15.0mL, 15.0mmol), 反应在室温下搅拌3小时, 加入水(50mL), 水相用二氯甲烷(30mL x 2)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得(R)-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪(11g, 产率: 100% crude), 直接用于下一步。

[1359] MS m/z (ESI): 293.0 [M+H]<sup>+</sup>。

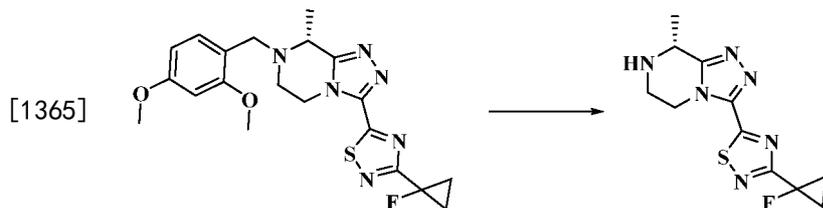
[1360] 第六步: (R)-5-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑的制备



[1362] 将(R)-1-(2,4-二甲氧苄基)-5-乙氧基-6-甲基-1,2,3,6-四氢吡嗪(1.1g, 3.8mmol)溶于甲醇(10mL), 加入3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑-5-甲酰肼(0.57g, 2.8mmol), 反应在65℃下搅拌过夜。反应液旋干, 粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯: 50/1~1/3)纯化得到(R)-5-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑(0.85g, 产率: 53%)。

[1363] MS m/z (ESI) : 431.1 [M+H]<sup>+</sup>.

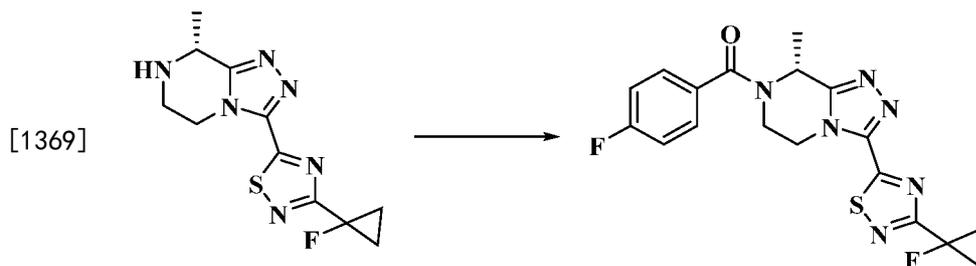
[1364] 第七步: (R)-3-(1-氟环丙基)-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑的制备



[1366] 将(R)-5-(7-(2,4-二甲氧苄基)-8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑(0.85g, 2.0mmol)溶于二氯甲烷(20mL),冷却至0℃,加入三氟乙酸(7mL),反应在室温搅拌1小时,TLC显示反应完全。加入水(20mL),搅拌半小时,过滤,滤液用3M的氢氧化钠溶液调pH>14,用二氯甲烷(30mL x 3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得(R)-3-(1-氟环丙基)-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(0.5g,产率:90%)。

[1367] MS m/z (ESI) : 281.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1368] 第八步: (R)-(3-(3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮的制备



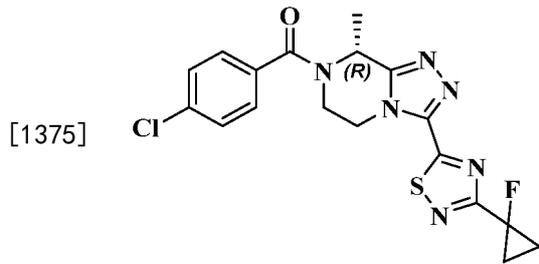
[1370] 将(R)-3-(1-氟环丙基)-5-(8-甲基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)-1,2,4-噻二唑(0.20g, 0.76mmol)溶于二氯甲烷(10mL),加入饱和碳酸氢钠水溶液(5mL),再加入4-氟苯甲酰氯(0.14g, 0.86mmol),反应在室温下搅拌1小时。加入水(20mL),用二氯甲烷(20mL x 2)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品用柱层析分离(石油醚/乙酸乙酯:10/1~1/2)纯化得到(R)-(3-(3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)(4-氟苯基)甲酮(140.0mg,产率:49%)。

[1371] MS m/z (ESI) : 403.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1372] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50-7.47 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 2H), 5.81-5.75 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 1.76 (d, J=4.0Hz, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H).

[1373] 实施例169

[1374] (R)-(4-氯苯基)(3-(3-(1-氟环丙基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-8-甲基-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基)甲酮的制备



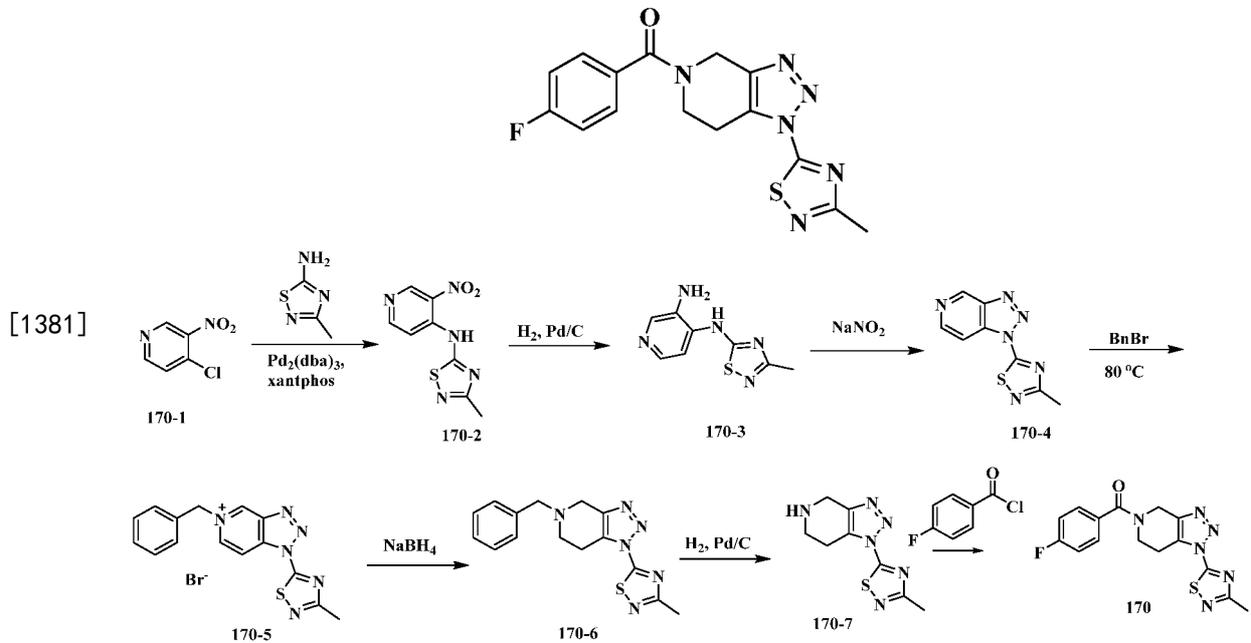
[1376] 实施例169的制备方法参照实施例168第八步。

[1377] MS  $m/z$  (ESI) : 419.2 [M+H]<sup>+</sup>.

[1378] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48-7.46 (m, 2H), 7.42-7.40 (m, 2H), 5.80-5.74 (m, 1H), 4.85-4.82 (m, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 1H), 1.76 (d, J = 4.0Hz, 3H), 1.69-1.51 (m, 4H).

[1379] 实施例170

[1380] (4-氟苯基)(1-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)-1,4,6,7-四氢-5H-[1,2,3]三唑并[4,5-c]吡啶-5-基)甲酮的制备



[1382] 实施例170采用以上合成路线制备。

[1383] MS  $m/z$  (ESI) : 345.1 [M+H]<sup>+</sup>.

[1384] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Chloroform-d) δ 7.57-7.41 (m, 2H), 7.21-7.07 (m, 2H), 5.21-4.48 (m, 2H), 4.25-3.64 (m, 2H), 3.55-3.11 (m, 2H), 2.67 (s, 3H).

[1385] 生物学测试评价

[1386] 以下结合测试例进一步描述解释本发明,但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

[1387] 一、细胞功能实验

[1388] 测试例1、本发明化合物在稳定表达NK3受体细胞中对钙离子流动能力影响的测定

[1389] 实验目的:该测试例的目的是测量化合物对NK3受体的抑制作用。

[1390] 实验仪器:

[1391] 384孔-试验板(Corning;3712);

- [1392] 移液管(Axygen) ;
- [1393] FLIPR(Molecular Devices) ;
- [1394] 实验试剂:
- [1395] DMEM(Invitrogen;11965) ;
- [1396] 胎牛血清(Biowest;S1810-500) ;
- [1397] 透析血清(S-FBS-AU-065;Serana) ;
- [1398] 青霉素及链霉素(Biowest;L0022-100) ;
- [1399] 潮霉素B(CABIOCHEM,400052) ;
- [1400] Matrigel (BD;354230) ;
- [1401] DMSO(Sigma;D2650) ;
- [1402] HBSS(Invitrogen;14065) ;
- [1403] HEPES(Invitrogen;15630080) ;
- [1404] Probenecid(Sigma;P8761) ;
- [1405] BSA(renview;FA016) ;
- [1406] 胰蛋白酶(HDB;0458)。
- [1407] 实验方法:
- [1408] 1.缓冲液制备:1x HBSS,20mM HEPES,2.5mM probenecid(probenecid为400mM stock in 1M NaOH),0.1%BSA;实验当天新鲜加入Probenecid和BSA;实验缓冲液包括染料缓冲液和化合物稀释缓冲液等。
- [1409] 2.细胞用胰蛋白酶消化后,以 $1 \times 10^4$ 个细胞/well的密度播种到384孔-试验板孵育16-24小时(至少过夜)。
- [1410] 3.丢弃培养液,并加入20 $\mu$ L染料;37 $^{\circ}$ C避光孵育60min,读取钙信号。
- [1411] 4.实验前制备拮抗剂;将5uL/well浓度5x拮抗剂化合物加入384孔-试验板中,室温下避光孵育15min;将试验板转移至FLIPR,加入5uL/well 6x浓度的激动剂化合物;使用FLIPR读取数值并保存数据;总化验体积为30uL,包括20uL/well染料缓冲液、5uL/well 5x浓度的实验化合物和5uL/well 6x浓度的激动剂化合物。
- [1412] 实验数据处理方法:
- [1413] 通过FLIPR读取钙信号值,实验中每个采样时间点的计算后的输出结果是340/510nm与380/510nm波长信号的比值,最大值减去最小值的计算来源自比值信号曲线;使用GraphPad prism拟合百分比抑制率和十点浓度数据至参数非线性逻辑公式计算出化合物的IC<sub>50</sub>值。
- [1414] 实验结果:
- [1415] 表1:化合物在稳定表达NK3受体细胞对钙离子流动能力的IC<sub>50</sub>值

实施例编号	IC <sub>50</sub> (nM)
Fezolinetant	611
6	96
60	38
64	230
78	100
79	268
80	143
84	40
87	116
88	30
[1416] 90	28
92	98
99	38
101	24
137	231
142	271
144	221
145	186
146	248
159	175
161	150
163	143
167	75

[1417] 实验结论:

[1418] 从表中数据可以看出,本发明实施例化合物在稳定表达NK3细胞功能钙流实验中显示出良好的抑制活性。

[1419] 测试例2、本发明化合物在稳定表达NK1/NK2受体细胞中对钙离子流动能力影响的测定

[1420] 实验目的:该测试例的目的是测量化合物对NK1和NK2受体的抑制作用。

[1421] 实验仪器:

[1422] 384孔-试验板(Corning;3712);

[1423] 移液管(Axygen);

[1424] FLIPR(Molecular Devices)。

[1425] 实验试剂:

[1426] DMEM(Invitrogen;11965);

[1427] 胎牛血清(Biowest;S1810-500);

[1428] 透析血清(S-FBS-AU-065;Serana);

[1429] 青霉素及链霉素(Biowest;L0022-100);

[1430] 潮霉素B(CABIACHEM,400052);

- [1431] Matrigel (BD;354230) ;
- [1432] DMSO (Sigma;D2650) ;
- [1433] HBSS (Invitrogen;14065) ;
- [1434] HEPES (Invitrogen;15630080) ;
- [1435] Probenecid (Sigma;P8761) ;
- [1436] BSA (renview;FA016) ;
- [1437] 胰蛋白酶 (HDB;0458) 。
- [1438] 实验方法:
- [1439] 1. 缓冲液制备: 1x HBSS, 20mM HEPES, 2.5mM probenecid (probenecid为400mM stock in 1M NaOH), 0.1% BSA。实验当天新鲜加入Probenecid和BSA。实验缓冲液包括染料缓冲液和化合物稀释缓冲液等。
- [1440] 2. 细胞用胰蛋白酶消化后, 以 $1 \times 10^4$ 个细胞/well的密度播种到384孔-试验板孵育16-24小时 (至少过夜) 。
- [1441] 3. 丢弃培养液, 并加入20 $\mu$ L染料。37 $^{\circ}$ C避光孵育60min, 读取钙信号。
- [1442] 4. 实验前制备拮抗剂。拮抗剂模式: 将5uL/well浓度5x拮抗剂化合物加入384孔-试验板中, 室温下避光孵育15min。将试验板转移至FLIPR, 加入5uL/well 6x浓度的激动剂化合物。使用FLIPR读取数值并保存数据。总化验体积为30uL, 包括20uL/well染料缓冲液、5uL/well 5x浓度的试验化合物和5uL/well 6x浓度的激动剂化合物。
- [1443] 实验数据处理方法:
- [1444] 通过FLIPR读取钙信号值。实验中每个采样时间点的计算后的输出结果是340/510nm与380/510nm波长信号的比值。最大值减去最小值的计算来源自比值信号曲线。使用GraphPad prism拟合百分比抑制率和十点浓度数据至参数非线性逻辑公式计算出化合物的IC<sub>50</sub>值。
- [1445] 实验结果:
- [1446] 本发明实施例化合物在稳定表达NK1和NK3受体细胞功能钙流实验中的IC<sub>50</sub>>10000nM。
- [1447] 实验结论:
- [1448] 本发明实施例化合物在稳定表达NK3和NK1/NK3细胞受体细胞功能钙流试验中显示出良好的选择性。
- [1449] 二、放射性配体受体结合实验
- [1450] 测试例1、本发明化合物对NK3受体结合能力的测定
- [1451] 实验目的:
- [1452] 测量化合物与NK3受体的亲和力。
- [1453] 实验仪器:
- [1454] 涡旋混合器 (IKA;MS3 basic) ;
- [1455] 电热恒温培养箱 (上海一恒;DHP-9032) ;
- [1456] 微板振动筛 (VWR;12620-928) ;
- [1457] TopCount (PerkinElmer;NTX) ;
- [1458] Universal Harvester (PerkinElmer;UNIFILTER-96) 。

[1459] 实验试剂:

[1460] [<sup>3</sup>H]-SB-222200 (ARC;ART 1213-250 $\mu$ Ci);

[1461] NK3 Receptor membrane (Pharmaron);

[1462] SB-222200 (MCE;HY-15722);

[1463] ULTIMA GOLD (Perkin Elmer;77-16061);

[1464] 96round deep well plate 1.1mL (Perkin Elmer;P-DW-11-C);

[1465] UNIFILTER-96GF/B filter plate (PerkinElmer;6005177);

[1466] 聚乙烯亚胺, branched (Sigma;408727);

[1467] 离心管 (BD, 352096;352070);

[1468] Loading slot (JET BIOFIL;LTT001050);

[1469] 移液枪头 (Axygen;T-300-R-S,T-200-Y-R-S,T-1000-B-R-S);

[1470] 氯化镁 (Sigma), Tris-base (Sigma);

[1471] Bovine Serum Albumin (Sigma);

[1472] HCl (Beijing XingJing Precision Chemical Technology CO.,LTD)。

[1473] 实验方法:

[1474] 在96孔-试验板中加入0.5-5 $\mu$ L待测化合物(0.005nM-100nM,共10个浓度)及100 $\mu$ L缓冲液。每孔中加入0.5 $\mu$ L细胞膜及300 $\mu$ L缓冲液。缓冲液中加入[<sup>3</sup>H]-methylspiperone,27 $^{\circ}$ C孵育1h。将加入0.5%PEI预先孵育1h的UNIFILTER-96GF/B filter plate用1ml/well缓冲液洗涤2次,并将细胞膜混悬液加入UNIFILTER-96GF/B filter plate,并洗涤4次,55 $^{\circ}$ C烘10min。每孔加入40 $\mu$ L ULTIMA GOLD,进行液闪计数。

[1475] 实验数据处理方法:

[1476] 通过TopCount读取CPM(Counts per minute)值。根据High control (DMSO对照物)和Low control (100nM阳性化合物)实验组的读值计算的百分比抑制[<sup>3</sup>H]-methylspiperone结合的数据{ %抑制率 =  $(\text{CPM}_{\text{sample}} - \text{CPM}_{\text{low control}}) / (\text{CPM}_{\text{highcontrol}} - \text{CPM}_{\text{low control}}) \times 100$  }。化合物的浓度经过反应体系稀释3倍后的10个浓度为100nM至0.005nM。使用GraphPad prism拟合百分比抑制率和十点浓度数据至参数非线性逻辑公式计算出化合物的IC<sub>50</sub>值。

[1477] 实验结果:

[1478] 表3本发明中化合物对NK3结合的IC<sub>50</sub>值

[1479]

实施例编号	IC <sub>50</sub> (nM)
6	76
80	64
87	54
88	44

[1480] 实验结论:

[1481] 从表中数据可以看出,本发明化合物对NK3受体具有良好的亲和力。

[1482] 三、Ba1b/C小鼠药代动力学测定

[1483] 1. 研究目的:

[1484] 以Ba1b/C小鼠为受试动物,研究本发明化合物,在5mg/kg剂量下口服给药在小鼠

体内(血浆和脑组织)的药代动力学行为。

[1485] 2.实验方案:

[1486] 2.1实验药品:

[1487] 本发明实施例化合物,自制。

[1488] 2.2实验动物:

[1489] Balb/C Mouse每组21只,雄性,上海杰思捷实验动物有限公司,动物生产许可证号(SCXK(沪)2013-0006N0.311620400001794)。

[1490] 2.3制剂处方:

[1491] 0.5%CMC-Na(1%Tween80),超声溶解,配制为澄清溶液或均一混悬液。

[1492] 2.4给药:

[1493] Balb/C小鼠每组21只,雄性;禁食一夜后分别p.o.,剂量为5mg/kg,给药体积10mL/kg。

[1494] 2.5样品采集:

[1495] 小鼠给药前和给药后,在0、0.5、1、2、4、8和24小时,采用CO<sub>2</sub>处死,心脏采血0.2mL,置于EDTA-K<sub>2</sub>试管中,4℃6000rpm离心6min分离血浆,于-80℃保存;全脑组织取出称重后,置于2mL离心管中,于-80℃保存。

[1496] 2.6样品处理:

[1497] 1)血浆样品40uL加入160uL乙腈沉淀,混合后3500×g离心5~20分钟。

[1498] 2)血浆和脑匀浆样品30uL加入90uL含内标(100ng/mL)乙腈沉淀,混合后13000rpm离心8分钟。

[1499] 3)取处理后上清溶液70uL加入70uL水,涡旋混合10分钟,随后取20uL进行LC/MS/MS分析待测化合物的浓度,LC/MS/MS分析仪器:AB Sciex API4000Qtrap。

[1500] 2.7液相分析:

[1501] ●液相条件:Shimadzu LC-20AD泵

[1502] ●色谱柱:Agilent ZORBAX XDB-C18(50×2.1mm,3.5μm)移动相:A液为0.1%甲酸水溶液,B液为乙腈

[1503] ●流速:0.4mL/min

[1504] ●洗脱时间:0-4.0分钟,洗脱液如下:

时间/分钟	A 液	B 液
0.01	90%	10%
0.5	90%	10%
[1505] 0.8	5%	95%
2.4	5%	95%
2.5	90%	10%
4.0	Stop	

[1506] 3.试验结果与分析

[1507] 药代动力学主要参数用WinNonlin 6.1计算得到,小鼠药代实验结果见下表4所示:

[1508] 表4:小鼠药代实验结果

实施例	药代实验(5 mg/kg)				
	达峰时间	血药浓度	曲线面积	半衰期	平均滞留时间
	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-t}$ (ng/mL×h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
6 Plasma	0.5	3243.3	7068.8	1.35	2.36
6 Brain	0.5	1038.7	5433.6	5.31	3.41
80 Plasma	1.0	980.0	3229.0	2.20	3.30
80 Brain	1.0	416.0	1064.0	NA	NA
[1509] 87 Plasma	0.5	1310.0	7769.3	2.79	4.42
87 Brain	0.5	817.3	1180.0	NA	NA
88 Plasma	0.5	1058.7	3644.2	2.60	3.90
88 Brain	1.0	456.7	1190.7	NA	NA
92 Plasma	0.5	522.0	3615.0	3.80	5.10
92 Brain	1.0	207.0	686.0	NA	NA
142 Plasma	1.0	1673.3	14072.3	4.37	5.19
142 Brain	0.5	480.0	5903.1	NA	NA
149 Plasma	1.0	2226.7	5226.0	1.45	2.30
149 Brain	1.0	1330.7	1841.3	NA	NA
[1510] 150 plasma	0.5	1393.0	3975.0	1.80	3.20
150 brain	0.5	639.0	1215.0	NA	NA
163 plasma	0.5	1152.7	2390.6	1.15	1.97
163 brain	0.5	442.9	529.8	NA	NA
168 plasma	0.5	3633.0	15399.0	2.50	4.00
168 brain	0.5	999.0	2427.0	NA	NA

[1511] NA: 未检测。

[1512] 4. 实验结论:

[1513] 从表中小鼠药代实验结果可以看出: 本发明实施例化合物表现出良好的代谢性质, 暴露量AUC和最大血药浓度 $C_{max}$ 都表现良好。

[1514] 四、受试化合物在高脂饲料诱导的双侧卵巢切除小鼠模型上的药效学研究

[1515] 1. 实验目的:

[1516] 评价受试化合物对高脂饲料诱导的双侧卵巢切除小鼠的体重及摄食量的影响。

[1517] 2. 实验仪器与试剂：

[1518] 2.1 仪器：

[1519] 天平 (BSA2202s-CW, Sartorius)。

[1520] 2.2 饲料

[1521] 高脂饲料 (D12492, Resarch Diets)。

[1522] 2.3 试剂

[1523] CMCNa (30036365, 国药试剂)；

[1524] 吐温80 (30189828, 国药试剂)。

[1525] 2.4 实验动物

[1526] 双侧卵巢切除C57BL/6小鼠, 10周龄, 雌性, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司。动物饲养于SPF级动物房中, 每笼5只小鼠。笼子、垫料、饲料和水在使用前进行高温消毒, 所有动物均可自由采食、饮水。实验开始前用一次性大小鼠通用耳标标记于小鼠右耳。

[1527] 2.5 受试化合物：

[1528] 本发明实施例化合物, 自制。

[1529] 3 实验操作：

[1530] 10周龄雌性C57BL/6小鼠, 双侧卵巢切除术恢复10天后, 用60%脂肪热能的啮齿动物饲料诱导, 共诱导4周。饲料诱导2周后根据体重随机分组, 并从第3周开始给予溶媒或受试化合物, 每天口服给药2次、持续14天, 给药剂量30mg/Kg, 给药体积为10mL/kg。给药期间每周称2次体重、换2次新鲜的高脂饲料, 并计算体重改变量 (Body weight Change, BWC) 和累计摄食量。

[1531] 4. 数据处理：

[1532] 体重改变量 (BWC) = (治疗组平均体重<sub>14</sub> - 模型组平均体重<sub>14</sub>) / 模型组平均体重<sub>14</sub> \* 100%, 14为给药第14天。

[1533] 5. 实验结果：

[1534] 表5: HFD诱导OVX小鼠体重模型药效数据

实施例	BWC, %
Vehicle	0.00
Fezolinetant	-3.85
6	-5.67
80	-8.07
87	-7.98

[1536] 6. 实验结论：

[1537] 根据表中数据可知, 本发明实施例化合物可以显著改善HFD诱导的卵巢切除小鼠体重增加的情况, 提示其对更年期女性体重增加有改善作用。

[1538] 五、受试化合物在Senktide诱导的双侧卵巢切除大鼠尾温模型上的药效学研究

[1539] 1. 实验目的：

[1540] 评价受试化合物对senktide诱导的双侧卵巢切除大鼠尾温的影响。

[1541] 2. 实验仪器与试剂：

[1542] 2.1仪器:

[1543] 天平(BSA2202s-CW,Sartorius);

[1544] 温度计(BAT-10,Physitemp);

[1545] 探针(SST-1,Physitemp);

[1546] 2.2试剂

[1547] Senktide(106128-89-6,MCE);

[1548] NaCl(10019318,国药试剂);

[1549] DMSO(D2650-100ML,Sigma);

[1550] CMCNa(30036365,国药试剂);

[1551] 吐温80(30189828,国药试剂)。

[1552] 2.3实验动物

[1553] 双侧卵巢切除SD大鼠,10周龄,雌性,购自北京维通利华实验动物技术有限公司。动物饲养于SPF级动物房中,每笼5只SD大鼠。笼子、垫料、饲料和水在使用前进行高温消毒,所有动物均可自由采食、饮水。

[1554] 2.4受试化合物:

[1555] 本发明实施例化合物,自制。

[1556] 3实验操作:

[1557] 10周龄雌性SD大鼠,双侧卵巢切除术后恢复两周后,根据体重随机分为阴性对照组、模型组和给药组,每组8只。用医用胶带将探针固定于大鼠尾部背侧面,位置距离大鼠尾根部1-2cm处。

[1558] 阴性对照组和模型组口服给予溶媒,各给药组口服给予不同的受试化合物,给药剂量30mg/Kg,给药体积为10mL/kg。

[1559] 口服给予溶媒或受试化合物30分钟后,阴性对照组皮下注射生理盐水(注射体积为5mL/kg);模型组和各给药组皮下注射浓度为0.2mg/mL Senktide(注射体积为5mL/kg)用于诱导热潮红样症状。测量和记录注射前第0分钟尾部温度(tailskin temperature,TST);注射后每隔5分钟测量一次,累计测量1小时。

[1560] 4.数据处理:

[1561] 计算各时间点相对于0点的尾部温度变化值( $\Delta TST$ ),并绘制尾部温度变化 $\Delta TST$ -时间曲线,计算曲线下面积( $AUC_{\Delta TST}$ )。 $\Delta TST = TST_n - TST_0$ , $TST_0$ 为皮下注射生理盐水或Senktide前第0分钟的尾部温度; $TST_n$ 为皮下注射第n分钟尾部温度。 $AUC_{\Delta TST} = \sum (\Delta TST_n + \Delta TST_{n+5}) * 5/2$ ;  $\Delta TST_{max}$  = 测得的最高尾部温度- $TST_0$ 。

[1562] \*\*\*\*表示 $p < 0.0001$ ,\*\*\*表示 $p < 0.001$ , $p < 0.01$ 表示差异性极显著。

[1563] 5.实验结果:

[1564] 表6:OVX大鼠尾温模型药效数据

[1565]

实施例	$\Delta TST_{max}$ , °C, Mean $\pm$ SD	$AUC_{\Delta TST}$ , °C $\cdot$ min
Vehicle	0.1 $\pm$ 0.2****	-20.7 $\pm$ 7.7****
Vehicle/Senktide	5.0 $\pm$ 0.7	140.3 $\pm$ 21.7
80	1.3 $\pm$ 0.6****	21.6 $\pm$ 17.4****
87	1.4 $\pm$ 0.4****	41.1 $\pm$ 15.4***

[1566] 6.实验结论:

[1567] 根据表中数据可知,本发明实施例化合物可以有效抑制Senktide诱导的卵巢切除大鼠的潮热症状。