



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107667107 B

(45) 授权公告日 2021.05.18

(21) 申请号 201680029481.6

(72) 发明人 乔治·耶施克 菲奥·奥哈拉

(22) 申请日 2016.08.02

让·马克·普朗谢

(65) 同一申请的已公布的文献号

安东尼奥·里奇 丹尼尔·吕厄

申请公布号 CN 107667107 A

埃里克·维埃拉

(43) 申请公布日 2018.02.06

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所  
11256

(30) 优先权数据

代理人 郁红

15179550.7 2015.08.03 EP

(51) Int.CI.

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C07D 487/04 (2006.01)

2017.11.21

A61K 31/519 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 25/16 (2006.01)

PCT/EP2016/068359 2016.08.02

(56) 对比文件

(87) PCT国际申请的公布数据

W0 2015/128307 A1, 2015.09.03

W02017/021384 EN 2017.02.09

W0 2015/104271 A1, 2015.07.16

(73) 专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司

W0 2015/044075 A1, 2015.04.02

地址 瑞士巴塞尔

审查员 吴凤意

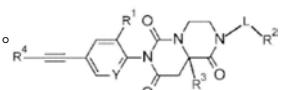
权利要求书8页 说明书70页 附图1页

(54) 发明名称

(I)

乙炔基衍生物

抑郁症和2型糖尿病。



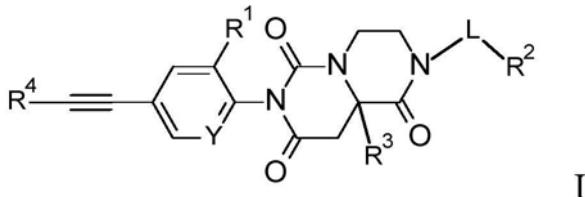
(57) 摘要

本发明涉及式(I)的化合物，其中R<sup>1</sup>是氢、F或Cl；L是键或低级亚烷基；R<sup>2</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-低级烷基、被卤素取代的低级烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)O-低级烷基、被低级烷基或卤素取代的苯基，或者是选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基的5或6元杂芳基，所述杂芳基任选地被低级烷基、卤素、低级烷氧基、=O、苄氧基、环烷基氧基、羟基、氰基、被卤素取代的低级烷基取代或被-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-低级烷基取代；n是1、2或3；R<sup>3</sup>是氢、低级烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-低级烷基；R<sup>4</sup>是苯基、吡啶基或嘧啶基，其任选地被F取代；Y是CF或CCl；或者涉及其药用盐或酸加成盐、外消旋混合物，或它的相对对映异构体和/或光学异构体和/或立体异构体。所述化合物可以用于治疗帕金森病、焦虑、呕吐、强迫症、自闭症、神经保护、癌症、

CN 107667107

CN

1. 一种式I的化合物，



I

其中

R<sup>1</sup>是氢、F或Cl；

L是键或C<sub>1-7</sub>亚烷基；

R<sup>2</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-C<sub>1-7</sub>烷基、被卤素取代的C<sub>1-7</sub>烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(0)O-C<sub>1-7</sub>烷基、被C<sub>1-7</sub>烷基或卤素取代的苯基，或者是选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基的5或6元杂芳基，所述杂芳基任选地被C<sub>1-7</sub>烷基、卤素、C<sub>1-7</sub>烷氧基、=O、苄氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基氧基、羟基、氰基、被卤素取代的C<sub>1-7</sub>烷基取代或被-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-C<sub>1-7</sub>烷基取代；

n是1、2或3；

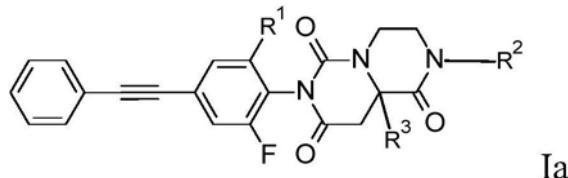
R<sup>3</sup>是氢、C<sub>1-7</sub>烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-C<sub>1-7</sub>烷基；

R<sup>4</sup>是苯基、吡啶基或嘧啶基，其任选地被F取代；

Y是CF或CCl；

或其药用盐，或者它的立体异构体。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物如式Ia所示：



Ia

其中

R<sup>1</sup>是F或Cl；

R<sup>2</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-C<sub>1-7</sub>烷基、被卤素取代的C<sub>1-7</sub>烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(0)O-C<sub>1-7</sub>烷基，

n是1、2或3；

R<sup>3</sup>是氢、C<sub>1-7</sub>烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-C<sub>1-7</sub>烷基；

或其药用盐，或者它的立体异构体。

3. 根据权利要求2所述的化合物，其中所述化合物是：

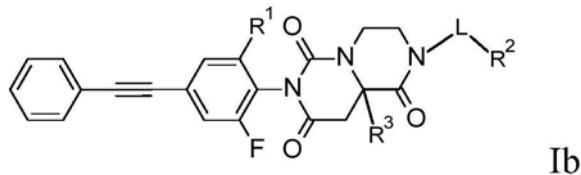
(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-甲氧基乙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3-甲氧基丙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮或

4-[(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-1,6,8-三氧化代-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-基]丁酸乙酯。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物如式Ib所示：



其中

R<sup>1</sup>是F或Cl；

L是C<sub>1-7</sub>亚烷基；

R<sup>2</sup>是被C<sub>1-7</sub>烷基或卤素取代的苯基；

R<sup>3</sup>是氢、C<sub>1-7</sub>烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-C<sub>1-7</sub>烷基；

n是1、2或3；

或其药用盐，或者它的立体异构体。

5. 根据权利要求4所述的化合物，其中所述化合物是

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(间甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(对甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(邻甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[(2,6-二甲基苯基)甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-2-[(2-氯苯基)甲基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

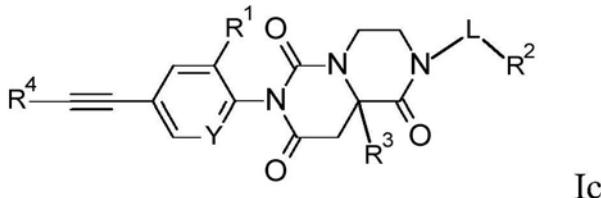
(9aRS)-2-[(3-氯苯基)甲基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[(2-氟苯基)甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[(3-氟苯基)甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮或

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[(4-氟苯基)甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮。

6. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物如式Ic所示：



其中

R<sup>1</sup>是氢、F或Cl；

L是键或C<sub>1-7</sub>亚烷基；

$R^2$ 是选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基的5或6元杂芳基，所述杂芳基任选地被 $C_{1-7}$ 烷基、卤素、 $C_{1-7}$ 烷氧基、=O、苯氧基、 $C_{3-7}$ 环烷基氧基、羟基、氰基、被卤素取代的 $C_{1-7}$ 烷基取代或被 $-(CH_2)_nO-C_{1-7}$ 烷基取代；

$n$ 是1、2或3；

$R^3$ 是氢、 $C_{1-7}$ 烷基或 $-(CH_2)_nO-C_{1-7}$ 烷基；

$R^4$ 是苯基、吡啶基或嘧啶基，其任选地被F取代；

Y是CF或CCl；

或其药用盐，或者它的立体异构体。

7. 根据权利要求6所述的化合物，其中所述化合物是

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3-吡啶基)-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-嘧啶-4-基-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-吡啶基)-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基-2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基-4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-(2,6-二氟-4-(苯基乙炔基)苯基)-9a-甲基-2-(4-甲基吡啶-2-基)四氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8(2H,7H)-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3,5-二甲基-4-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-2-(2-氯-4-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-2-(2-氯-4-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-2-(6-氯-3-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-2-(6-氯-3-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(6-甲氨基-3-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(6-甲氨基-3-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧代-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-5-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基吡嗪-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基嘧啶-4-基)-4,9-

二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-2-(2-叔丁氧基嘧啶-5-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS或9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-异丙氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-2-(2-苄氧基嘧啶-5-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-羟基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-2-[2-(环丙氧基)嘧啶-5-基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-2-(5-苄氧基吡嗪-2-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-哒嗪-3-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基哒嗪-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-哒嗪-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧代-哒嗪-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-噻唑-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基噻唑-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

2-[ (9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-1,6,8-三氧化代-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-基]噻唑-4-甲腈

(9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基咪唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1,4-二甲基咪唑-2-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)咪唑-4-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1-乙基吡唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1-异丙基吡唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[1-(3-甲氧基丙基)吡唑-4-基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS) -7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-

3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(嘧啶-4-基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[(2-甲基吡唑-3-基)甲基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-咪唑-1-基乙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(2-甲基吡唑-3-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aRS) -7-[2-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

(9aS) -7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮或

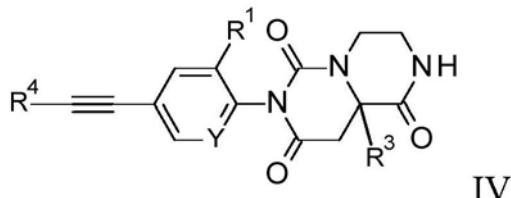
(9aS) -7-[2-氯-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮。

8. 根据权利要求1-2、4和6中任一项所述的化合物,其中所述药用盐是酸加成盐,所述立体异构体是光学异构体。

9. 根据权利要求8所述的化合物,其中所述光学异构体是对映异构体或外消旋混合物。

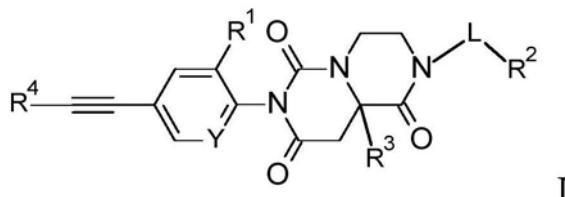
10. 如权利要求1至7中任一项所限定的化合物的制备方法,所述方法包括

a) 使式IV的化合物



与式XLR<sup>2</sup>的化合物反应,其中X是卤素,

得到式I的化合物



并且,如果需要,将获得的化合物转化为药用酸加成盐。

11. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,其用作治疗活性物质。

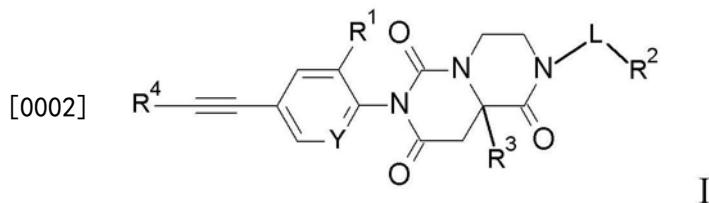
12. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,其用于治疗帕金森病、焦虑、呕吐、强迫症、自闭症、神经保护、癌症、抑郁症和2型糖尿病。

13. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-9中任一项所述的化合物和药用赋形剂。

14. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗帕金森病、焦虑、呕吐、强迫症、自闭症、神经保护、癌症、抑郁症和2型糖尿病。

## 乙炔基衍生物

[0001] 本发明涉及式I的化合物



[0003] 其中

[0004] R<sup>1</sup>是氢、F或Cl；

[0005] L是键或低级亚烷基；

[0006] R<sup>2</sup>是-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低级烷基、被卤素取代的低级烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(0)-低级烷基、被低级烷基或卤素取代的苯基，或者是选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基的5或6元杂芳基，所述杂芳基任选地被低级烷基、卤素、低级烷氧基、=O、苄氨基、环烷基氨基、羟基、氰基、被卤素取代的低级烷基取代，或被-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低级烷基取代；

[0007] n是1、2或3；

[0008] R<sup>3</sup>是氢、低级烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低级烷基；

[0009] R<sup>4</sup>是苯基、吡啶基或嘧啶基，其任选地被F取代；

[0010] Y是CF或CCl；

[0011] 或涉及其药用盐或酸加成盐，外消旋混合物，或它的相对对映异构体和/或光学异构体和/或立体异构体。

[0012] 已经出人意料地发现通式I的化合物是代谢型谷氨酸受体4(mGluR4)的正变构调节剂(PAM)。

[0013] 代谢型谷氨酸受体4是在人中由GRM4基因编码的蛋白质。

[0014] 其与GRM6、GRM7和GRM8一起属于代谢型谷氨酸受体家族的第III组，并且经由Gai/o蛋白的激活与腺苷酸环化酶负偶联。其主要表达在突触前端，作用为自受体或异受体并且其激活导致自突触前端的递质释放减少。目前，主要基于其独特的分布和最近的证据，即该受体的激活在许多CNS和非CNS通路中起关键的调节作用，mGluR4受到大量关注(Celanire S,Campo B,Expert Opinion in Drug Discovery,2012)。

[0015] Pop/02.05.2016

[0016] 第III组mGluR的配体结合结构域中的相似性使鉴定该受体的选择性正构激动剂具有挑战性，虽然在该领域已取得一些进展。然而，靶向正变构调节剂(PAM)而非正构激动剂为鉴定在mGluR间具有排他选择性的分子提供更大的机会。

[0017] mGluR4 PAM作为通过非多巴胺能方式的用于治疗运动(和非运动)症状的有希望的靶标以及帕金森病(Parkinson's disease)中的疾病调节剂出现。

[0018] 帕金森病是进行性神经退行性疾病，其导致黑质(SN)中多巴胺能神经元的丧失。该疾病中多巴胺的缺失的一个结果是一系列运动障碍，包括运动徐缓(bradykinesia)、运动不能(akinesia)、震颤(tremor)、步态障碍(gait disorders)和平衡问题。这些运动障碍成为PD的标志，虽然存在与该病相关的很多其他非运动症状。在该病的早期，PD症状通过利

用多巴胺D2受体激动剂、左旋多巴或单胺氧化酶B抑制剂的多巴胺补充或增加被有效治疗。然而,随着该病的进展,这些药剂在控制运动症状方面变得不那么有效。此外,其使用受限于不良作用的出现,所述不良作用包括多巴胺激动剂引发的运动障碍(dyskinesias)。因此,仍然需要提高运动症状控制的有效性的新的PD治疗方法。

[0019] 激活代谢型谷氨酸受体4(mGluR4)已被提议作为潜在的帕金森病治疗方法。作为第III组mGluR中的一员,mGluR4主要是在控制运动的基底神经节环路中的若干关键位置中表达的突触前谷氨酸受体。用第III组偏好的激动剂激活mGluR4降低抑制性和兴奋性突触后电势,其可能分别通过减少GABA和谷氨酸盐的释放。

[0020] 寻找减轻帕金森病的运动症状同时消弱进行中的黑质纹状体神经元的退化的新型药物是尤其令人关注的。正构mGluR4激动剂L-AP4在PD的6-OHDA啮齿动物模型中已经显示神经营护作用,并且第一个正变构调节剂(-)-PHCCC在用1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)处理的小鼠中减少黑质纹状体的退化。那些研究提供临床前证据,其表明mGluR4激活剂不仅对于PD的症状治疗,而且还潜在地作为疾病调节剂,构成强有力方法。

[0021] 选择性mGluR4激动剂的神经营护作用也被描述于Neuroreport,19(4),475-8,2008,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,100(23),13668-73,2003和J.Neurosci.26(27),7222-9,2006和Mol.Pharmacol.74(5),1345-58,2008中。

[0022] 焦虑症是世界上最流行的精神障碍之一,并且与帕金森病一同发生(Prediger R等Neuropharmacology 2012;62:115-24)。过多的谷氨酸能神经传递是焦虑病理生理学的一个重要特征。基于mGluR4在涉及焦虑和情绪障碍以及减弱过度脑兴奋性的脑区中的突触前定位,mGluR4激活剂可以代表新一代的抗焦虑治疗剂(Eur.J.Pharmacol.,498(1-3),153-6,2004)。

[0023] Addex在2010年报道了ADX88178在两个焦虑的临床前啮齿动物模型中具有活性:小鼠中的埋珠实验(marble burying test)以及小鼠和大鼠中的EPM。ADX88178还在大鼠EPM实验中在口服给药后显示类似抗焦虑药的特征。

[0024] mGluR4调节剂还被证明具有抗抑郁作用(Neuropharmacology,46(2),151-9,2004)。

[0025] 此外,mGluR4还被证明涉及胰高血糖素分泌抑制(Diabetes,53(4),998-1006,2004)。因此,mGluR4的正构或正变构调节剂通过其降低血糖的作用而具有治疗2型糖尿病的潜力。

[0026] 此外,mGluR4被证明表达于前列腺癌细胞系(Anticancer Res.29(1),371-7,2009)或结直肠癌(Cli.Cancer Research,11(9) 3288-95,2005)中。mGluR4调节剂因此还可以具有潜在的治疗癌症的作用。

[0027] 其他提出的mGluR4PAM的作用可以预期用于治疗呕吐(emesis)、强迫症(obsessive compulsive disorder)和自闭症 autism)。

[0028] 式I的化合物通过具有有价值的治疗性质而被区分。它们可以用于治疗或预防与mGluR4受体的变构调节剂有关的病症。

[0029] 作为mGluR4受体的变构调节剂的化合物的最优选的适应症有帕金森病、焦虑、呕吐、强迫症、自闭症、神经营护(neuroprotection)、癌症、抑郁症(depression)和2型糖尿病(type 2 diabetes)。

[0030] 本发明涉及式I的化合物及其药用盐,作为药物活性物质的这些化合物,其制备方法以及在治疗或预防与mGlur4受体的变构调节剂有关的病症中的用途,所述病症如帕金森病、焦虑、呕吐、强迫症、厌食症(anorexia)、自闭症、神经保护、癌症、抑郁症和2型糖尿病,并且涉及包含式I的化合物的药物组合物。

[0031] 本发明的另一个目的是用于治疗或预防帕金森病、焦虑、呕吐、强迫症、自闭症、神经保护、癌症、抑郁症和2型糖尿病的方法,所述方法包括向有需要的哺乳动物给药有效量的式I的化合物。

[0032] 此外,本发明包括所有外消旋混合物、所有它们的相对映异构体和/或光学异构体。

[0033] 不管被讨论的术语单独或组合地出现,以下对本说明书中使用的通用术语的定义均适用。

[0034] 不管被讨论的术语单独或组合地出现,以下对本说明书中使用的通用术语的定义均适用。

[0035] 如本文中使用的,术语“低级烷基”表示含1至7个碳原子的饱和的直链或支链基团,例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、2-丁基、叔丁基等。优选的烷基是具有1-4个碳原子的基团。

[0036] 术语“被卤素取代的低级烷基”表示如以上定义的低级烷基,其中至少一个氢原子被卤素原子取代。

[0037] 术语“低级烷氧基”表示如以上定义的低级烷基,其中该基团与氧原子相连。

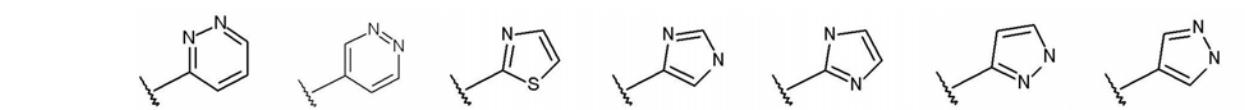
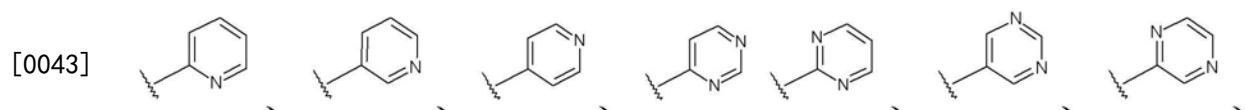
[0038] 术语“低级亚烷基”表示连接基团如-CH<sub>2</sub>-或-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-。

[0039] 术语“环烷基”表示包含3至7个碳原子的饱和环,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

[0040] 术语“环烷氧基”表示环烷基,其中该基团与氧原子相连。

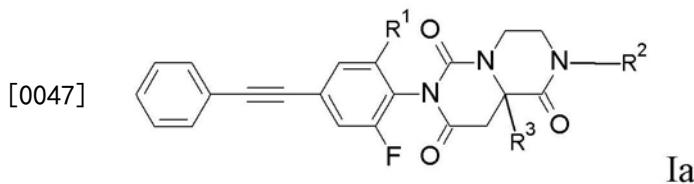
[0041] 术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

[0042] 术语“选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基的5或6元杂芳基”表示以下基团:



[0045] 术语“药用酸加成盐”包括与无机和有机酸,如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等的盐。

[0046] 本发明的一个实施方案是式Ia的化合物,



[0048]  $R^1$ 是F或Cl；

[0049]  $R^2$ 是 $-(CH_2)_nO-$ 低级烷基、被卤素取代的低级烷基或 $-(CH_2)_nC(=O)O-$ 低级烷基，

[0050] n是1、2或3；

[0051]  $R^3$ 是氢、低级烷基或 $-(CH_2)_nO-$ 低级烷基；

[0052] 或其药用盐或酸加成盐、外消旋混合物、或者它的相对对映异构体和/或光学异构体和/或立体异构体，

[0053] 例如以下化合物：

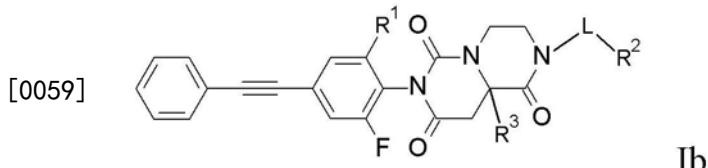
[0054] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-甲氧基乙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0055] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3-甲氧基丙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0056] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮或

[0057] 4-[(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-1,6,8-三氧化代-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-基]丁酸乙酯。

[0058] 本发明的另一个目的是式Ib的化合物



[0060] 其中

[0061]  $R^1$ 是F或Cl；

[0062] L是低级亚烷基；

[0063]  $R^2$ 是被低级烷基或被卤素取代的苯基；

[0064]  $R^3$ 是氢、低级烷基或 $-(CH_2)_nO-$ 低级烷基；

[0065] n是1、2或3；

[0066] 或其药用盐或酸加成盐、外消旋混合物、或者它的相对对映异构体和/或光学异构体和/或立体异构体，例如以下化合物

[0067] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(间甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0068] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(对甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0069] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(邻甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0070] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[(2,6-二甲基苯基)甲基]-9a-

甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0071] (9aRS)-2-[ (2-氯苯基) 甲基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

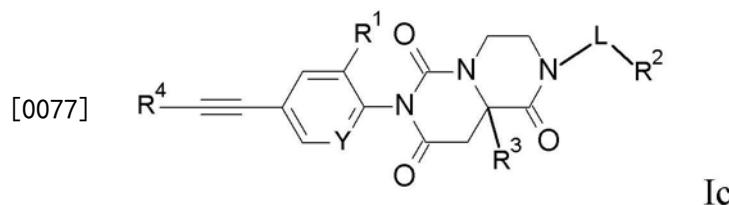
[0072] (9aRS)-2-[ (3-氯苯基) 甲基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0073] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-2-[ (2-氟苯基) 甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0074] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苟基]-2-[ (3-氟苯基) 甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮或

[0075] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苟基]-2-[ (4-氟苯基) 甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮。

[0076] 本发明的另一实施方案是式Ic的化合物



[0078] 其中

[0079] R<sup>1</sup>是氢、F或Cl；

[0080] L是键或低级亚烷基；

[0081] R<sup>2</sup>是选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、噻唑基、咪唑基、吡唑基或三唑基的5或6元杂芳基，所述杂芳基任选地被低级烷基、卤素、低级烷氧基、=O、苄氧基、环烷基氧基、羟基、氰基、被卤素取代的低级烷基取代或被-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低级烷基取代；

[0082] n是1、2或3；

[0083] R<sup>3</sup>是氢、低级烷基或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-低级烷基；

[0084] R<sup>4</sup>是苯基，其任选地被F取代；

[0085] Y是CF或CCl；

[0086] 或其药用盐或酸加成盐、外消旋混合物、或者它的相对对映异构体和/或光学异构体和/或立体异构体，例如以下化合物

[0087] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苟基]-2-(3-吡啶基)-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0088] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苟基]-2-嘧啶-4-基-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0089] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苟基]-2-(2-吡啶基)-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0090] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苟基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0091] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苟基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

- [0092] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0093] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0094] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0095] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0096] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基-2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0097] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基-4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0098] (9aRS)-7-(2,6-二氟-4-(苯基乙炔基)苯基)-9a-甲基-2-(4-甲基吡啶-2-基)四氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8(2H,7H)-三酮
- [0099] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0100] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0101] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0102] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0103] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3,5-二甲基-4-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0104] (9aRS)-2-(2-氯-4-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0105] (9aS)-2-(2-氯-4-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0106] (9aRS)-2-(6-氯-3-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0107] (9aS)-2-(6-氯-3-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0108] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0109] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0110] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧代-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0111] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-2-基-4,9-二

氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0112] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0113] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0114] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-5-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0115] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0116] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0117] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0118] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0119] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0120] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基吡嗪-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0121] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0122] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0123] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0124] (9aS)-2-(2-叔丁氧基嘧啶-5-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0125] (9aS或9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0126] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-异丙氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0127] (9aS)-2-(2-苄氧基嘧啶-5-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0128] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-羟基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0129] (9aS)-2-[2-(环丙氧基)嘧啶-5-基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0130] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

- [0131] (9aS)-2-(5-苄氧基吡嗪-2-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0132] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-哒嗪-3-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0133] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0134] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基哒嗪-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0135] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧化-哒嗪-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0136] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-哒嗪-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0137] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧化-哒嗪-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0138] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-噻唑-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0139] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基噻唑-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0140] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0141] 2-[(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-1,6,8-三氧化-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-基]噻唑-4-甲腈
- [0142] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0143] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0144] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基咪唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0145] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1,4-二甲基咪唑-2-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0146] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0147] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)咪唑-4-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0148] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0149] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0150] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-

4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0151] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0152] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0153] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0154] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0155] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1-乙基吡唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0156] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1-异丙基吡唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0157] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0158] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[1-(3-甲氧基丙基)吡唑-4-基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0159] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0160] (9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0161] (9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0162] (9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0163] (9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0164] (9aS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0165] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0166] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0167] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0168] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(嘧啶-4-基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

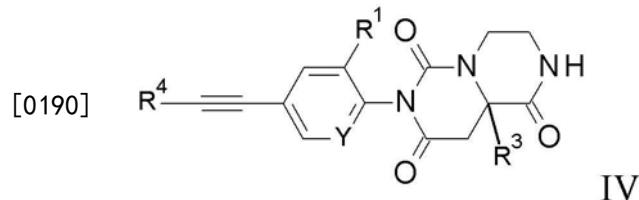
[0169] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

- [0170] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-甲基吡唑-3-基)甲基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0171] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-咪唑-1-基乙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0172] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0173] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(2-甲基吡唑-3-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0174] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0175] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0176] (9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0177] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0178] (9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0179] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0180] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0181] (9aRS)-7-[2-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0182] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0183] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮
- [0184] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮或
- [0185] (9aS)-7-[2-氯-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮。
- [0186] 本发明的式I的化合物的制备可以按顺序或会聚合成路线进行。本发明的化合物的合成显示在以下方案1中。进行反应和纯化所得的产物所需的技能对于本领域技术人员是已知的。以下方法描述中使用的取代基和符号具有上文中给出的含义。
- [0187] 式I的化合物可以通过以下给出的方法、通过实施例中给出的方法或通过类似方法制备。单个反应步骤的适当反应条件是本领域技术人员已知的。反应顺序不限于方案中显示的顺序，然而，取决于起始材料和其各自的反应性，反应步骤的顺序可以自由地改变。起始材料是可商购的或可以通过与下文给出的方法类似的方法，通过说明书引用的参考文

献中或实施例中描述的方法,或通过本领域已知的方法制备。

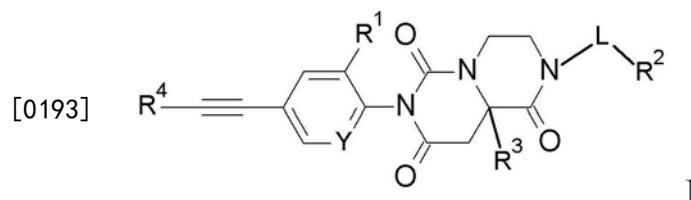
[0188] 本发明的式I的化合物及它们的药用盐可以通过本领域已知的方法,例如通过以下描述的方法变化方案制备,所述方法包括

[0189] a) 使式IV的化合物



[0191] 与式XLR<sup>2</sup>的化合物反应,其中X是卤素,

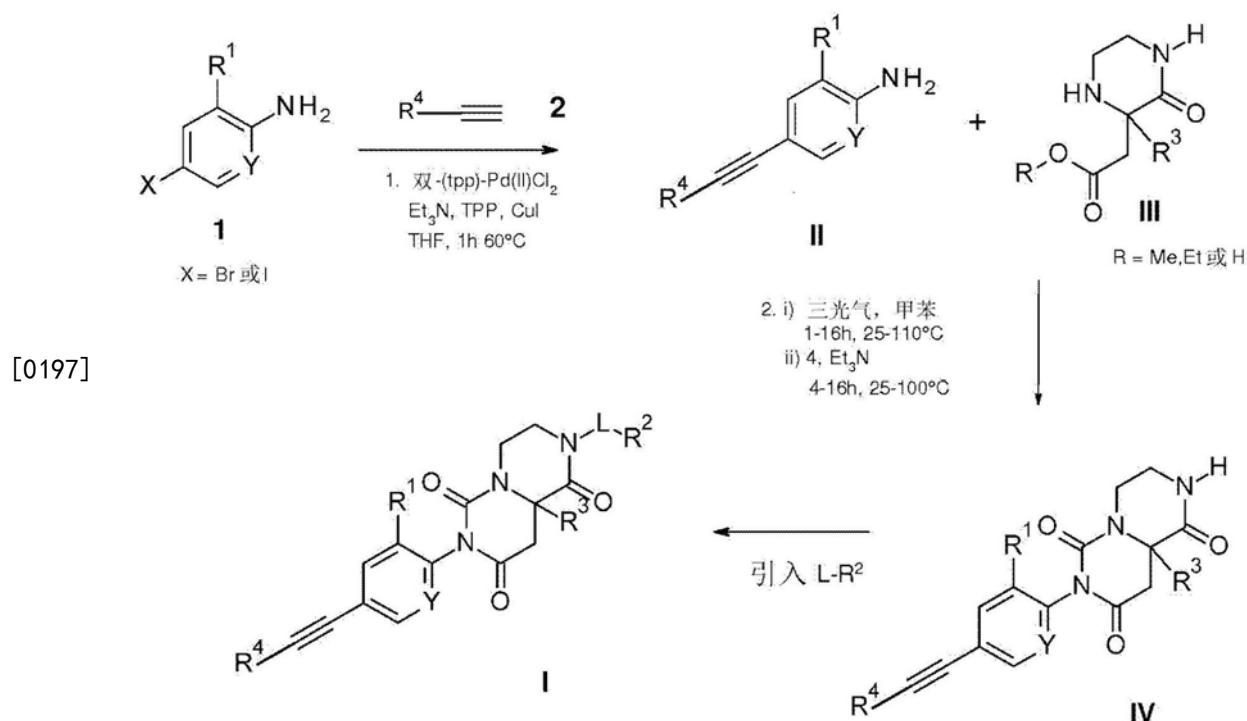
[0192] 得到式I的化合物



[0194] 并且,如果需要,将得到的化合物转化为药用酸加成盐。

[0195] 式I化合物的制备还更详细地描述于方案1和2以及实施例1-112中。

[0196] 方案1



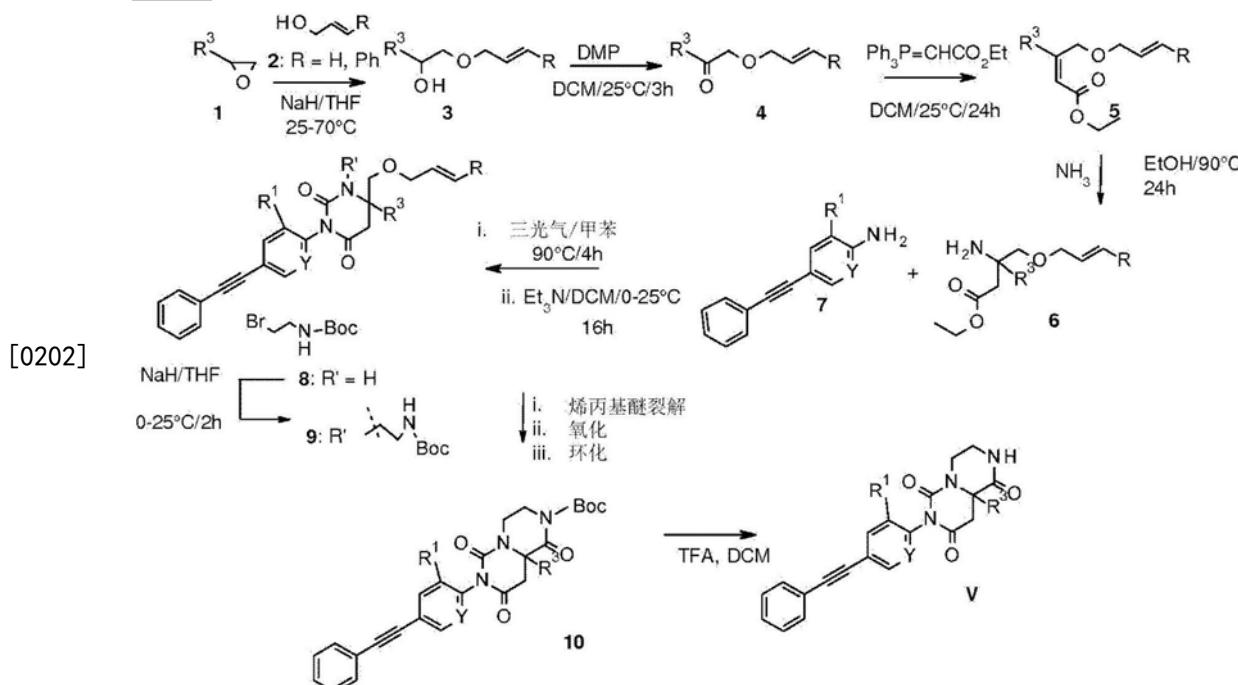
[0198] 通式I的取代的嘧啶-2,6-二酮化合物可以例如通过以下方式获得:适当取代的苯胺或氨基吡啶1与苯基-乙炔2进行Sonogashira偶联以生成所需的式II的乙炔基化合物。使式II的乙炔基化合物与适当取代的式III的氨基酯或氨基酸和光气或光气等效物如三光气或碳酸二咪唑(CDI)在存在或不存在碱如三乙胺的情况下在溶剂如甲苯或二噁烷中反应,形成所需的通式IV的乙炔基-苯基、乙炔基-吡啶基或乙炔基-嘧啶基取代的咪唑烷-2,4-二

酮化合物(方案1)。涉及中间体II和III的反应以形成脲衍生物,其然后与酯基团反应以形成式IV的嘧啶二酮的两个步骤,可以以一锅两步反应进行,或者取决于可用的起始材料这两个步骤可以以正常或相反顺序(酰胺形成,然后是脲形成)相继进行。还可以通过相应中间体III或IV的官能化在合成序列中在各个点处实现L-R<sup>2</sup>取代基的引入。

[0199] 还可以通过以下引入R<sup>4</sup>取代基:使式I的化合物与三甲基甲硅烷基乙炔反应,然后是在氟的存在下与芳基碘化物或溴化物R<sup>4</sup>-X的另一Sonogashira反应以生成相应的R<sup>4</sup>取代的乙炔衍生物II。

[0200] 一般而言,在某些情况下也可以进一步改变用于合成式I的化合物的步骤的顺序。还可以在手性固定相上分离式I、III或IV的化合物的外消旋混合物以生成相应的光学纯的对映异构体。还可以例如使用以下方法(方案2)合成式IV的中间体:

[0201] 方案2



[0203] 在碱性或酸性条件下利用具有连接的保护基部分的醇(2)如烯丙醇或肉硅醇使适当取代的环氧化物(1)开环。将所形成的仲醇(3)氧化成相应的酮4,其然后使用维蒂希(Wittig)或维蒂希-霍纳(Wittig-Horner)条件转化为相应的α,β-不饱和酯5。然后所述酯用氨处理以生成迈克尔加成(Michael-addition)产物6,将其使用前述相同条件环化以生成化合物8。然后将脲氮使用适当保护的溴乙基氨基-衍生物烷基化以生成烷基化化合物9。将醇脱保护然后氧化成羧酸得到环化产物(10),将其脱保护以生成中间体V,然后可以将其进一步转化以形成式I的化合物。

[0204] 生物学测定和数据:

[0205] 利用Ca<sup>2+</sup>动员体外测定确定对HEK293细胞中表达的重组人mGlu4的EC<sub>50</sub>值:

[0206] 生成用编码人mGlu4受体的cDNA稳定转染的单克隆HEK-293细胞系;对于使用mGlu4正变构调节剂(PAM)的工作,选择具有低受体表达水平和低组成型受体活性的细胞系,以允许区分激动活性与PAM活性。细胞按照标准方案(Freshney, 2000)在高葡萄糖的Dulbecco改良伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)中培养,在该培养基中

添加了1mM谷氨酰胺、10% (vol/vol) 热灭活的小牛血清、青霉素/链霉素、50μg/ml潮霉素和15μg/ml杀稻瘟素 (所有细胞培养试剂和抗生素获自Invitrogen, Basel, Switzerland)。

[0207] 实验前约24小时, 将 $5 \times 10^4$ 个细胞/孔接种在聚-D-赖氨酸涂覆的黑色/透明底的96孔板中。细胞用处于加样缓冲液(1xHBSS, 20mM HEPES)中的2.5μM Fluo-4AM在37°C负载1小时, 并用加样缓冲液洗涤五次。细胞转移至功能性药物筛选系统7000 (Functional Drug Screening System 7000) (Hamamatsu, Paris, France) 中, 并加入处于37°C的测试化合物的11个半对数系列稀释液, 并将细胞温育10-30分钟, 并在线纪录荧光。在此预温育步骤后, 向细胞加入与EC<sub>20</sub>对应的浓度的激动剂(2S)-2-氨基-4-膦酰基丁酸(L-AP4), 并在线纪录荧光; 为了说明在细胞的响应性中逐日的变化, 在每次实验即将进行之前通过记录L-AP4的全剂量响应曲线测定L-AP4的EC<sub>20</sub>。

[0208] 响应测量为荧光的峰增值减去基线(即, 不添加L-AP4的荧光), 将用使用饱和浓度的L-AP4获得的最大刺激效应归一化。使用XLfit用%最大刺激作图, XLfit是一个曲线拟合程序, 其使用Levenburg Marquardt算法将数据迭代绘图。使用的单一位点竞争分析方程为 $y = A + ((B - A) / (1 + ((x/C)^D)))$ , 其中y是%最大刺激效应, A是最小的y, B是最大的y, C是EC<sub>50</sub>, x是竞争化合物的浓度的log10, 并且D是曲线的斜率(希尔系数(Hill Coefficient))。从这些曲线, 计算EC<sub>50</sub>(实现50%的最大受体激活的药物浓度)、希尔系数(Hill coefficient)以及用饱和浓度的L-AP4获得的最大刺激效应的%表示的最大响应(见图1)。

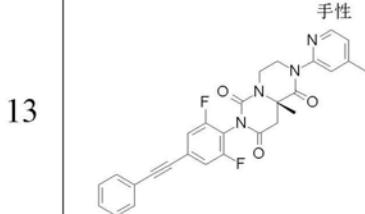
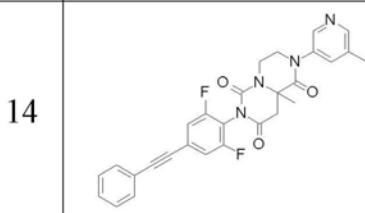
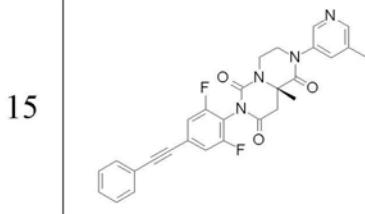
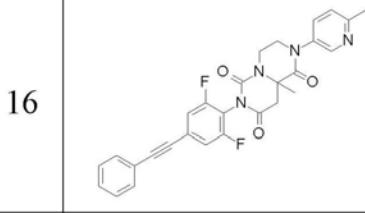
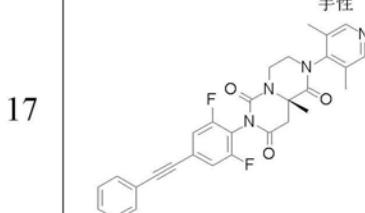
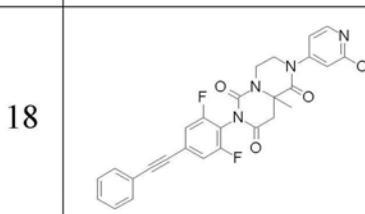
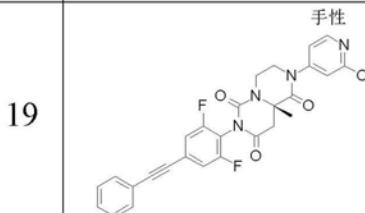
[0209] 在与PAM测试化合物预温育期间(即, 在施加EC<sub>20</sub>浓度的L-AP4之前)获得的阳性信号指示激动活性, 缺少此信号则证明缺少激动活性。在添加EC<sub>20</sub>浓度的L-AP4后观察到的信号的减弱指示该测试化合物的抑制性活性。

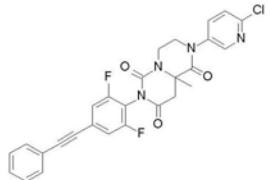
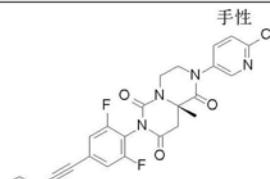
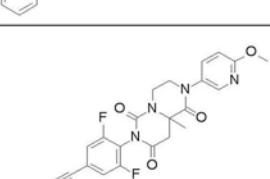
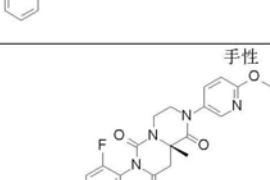
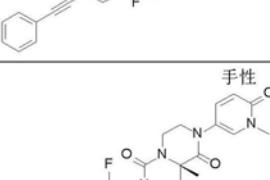
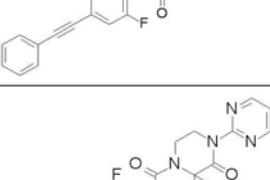
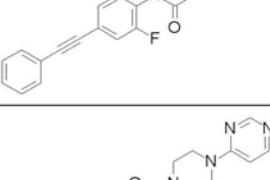
[0210] 图1:mGlu4 PAM Ca<sup>2+</sup>动员筛选测定以及EC<sub>50</sub>和%Emax值的确定的实验概略的图示。

[0211] 实施例和数据列表:

实 施 例	结构	名称	EC <sub>50</sub> (nM) mGlu4PAM	功 效 (%)
1		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3-吡啶基)-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	224	105
2		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-嘧啶-4-基-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	85	88
[0212]		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-吡啶基)-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	235	116
4		(9aS)-7-(2,6-二氟-4-(苯基乙炔基)苯基)-9a-甲基-2-(2-吡啶-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8(2H,7H)-三酮	119	110
5		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	46	92

	6		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	118	122
	7		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	73	126
	8		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	129	118
[0213]	9		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	29	85
	10		(9aRS)-7-(2,6-二氟-4-(苯基乙炔基)苯基)-9a-甲基-2-(6-甲基吡啶-2-基)四氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8(2H,7H)-三酮	163	127
	11		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基-4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	214	119
	12		(9aRS)-7-(2,6-二氟-4-(苯基乙炔基)苯基)-9a-甲基-2-(4-甲基吡啶-2-基)四氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8(2H,7H)-三酮	131	126

[0214]	13		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-甲基-2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	131	148
	14		(9aRS)-7-(2,6-二氟-4-(苯基乙炔基)苯基)-9a-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)四氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8(2H,7H)-三酮	105	129
	15		(9aS)-7-(2,6-二氟-4-(苯基乙炔基)苯基)-9a-甲基-2-(5-甲基吡啶-3-基)四氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8(2H,7H)-三酮	152	90
	16		(9aRS)-7-(2,6-二氟-4-(苯基乙炔基)苯基)-9a-甲基-2-(6-甲基吡啶-3-基)四氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8(2H,7H)-三酮	298	125
	17		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3,5-二甲基-4-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	201	136
	18		(9aRS)-2-(2-氯-4-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	114	131
	19		(9aS)-2-(2-氯-4-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	69	100

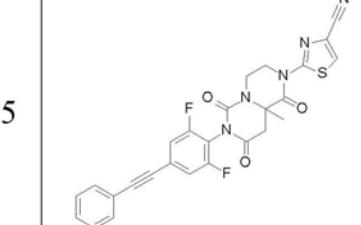
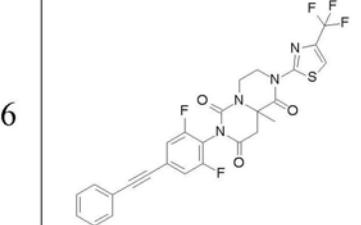
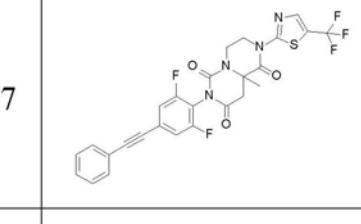
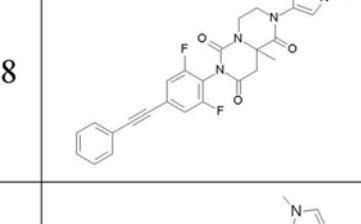
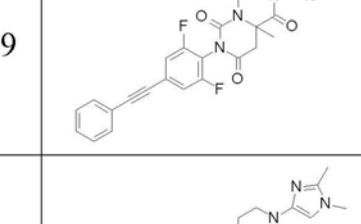
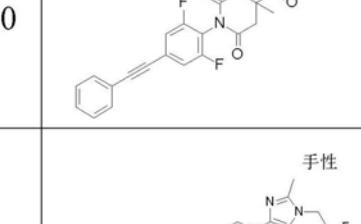
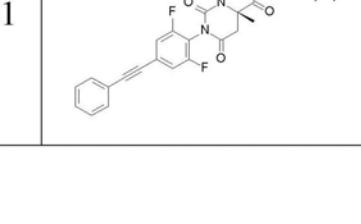
	20		(9aRS)-2-(6-氯-3-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	116	101
[0215]	21		(9aS)-2-(6-氯-3-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	73	142
	22		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	105	106
	23		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	61	114
	24		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧化-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	128	103
	25		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	135	122
	26		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	36	101

27		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	39	136	
28		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-5-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	145	120	
29		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	177	112	
[0216]	30		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	113	101
	31		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	88	91
	32		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	88	112
	33		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	46	107

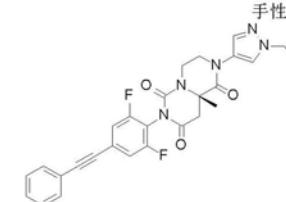
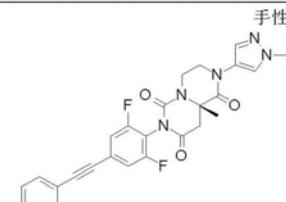
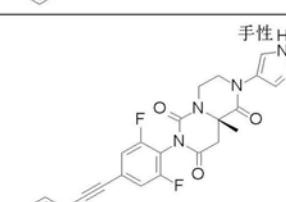
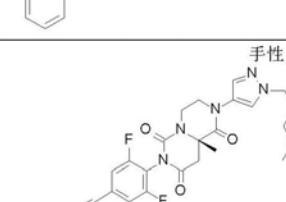
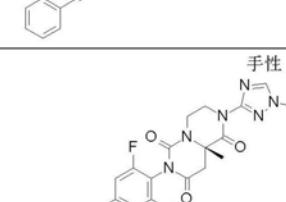
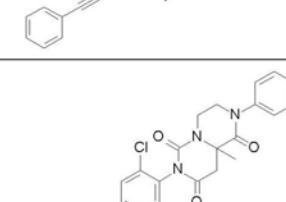
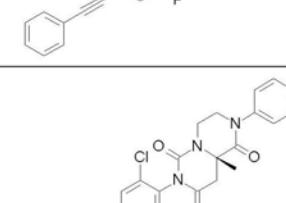
34		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基吡嗪-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	148	114		
35		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	91	121		
36		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	86	132		
[0217]	37		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	55	90	
	38		(9aS)-2-(2-叔丁氧基嘧啶-5-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	157	107	
	39		(9aS 或 9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	96	103	
	40		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-异丙氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	113	103	

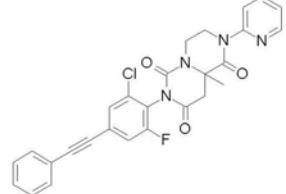
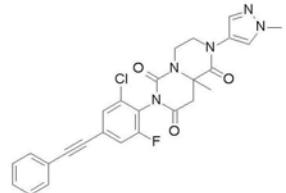
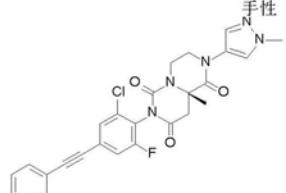
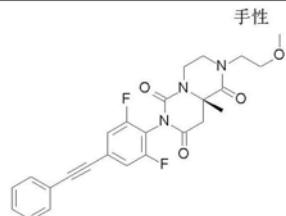
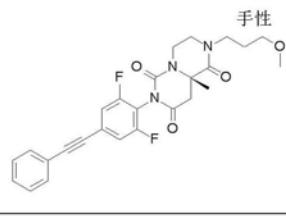
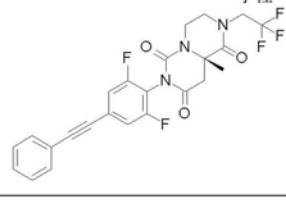
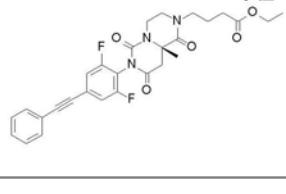
[0218]	41		(9aS)-2-(2-苄氧基嘧啶-5-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	81	99
	42		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-羟基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	73	129
	43		(9aS)-2-[2-(环丙氧基)嘧啶-5-基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	171	153
	44		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	123	107
	45		(9aS)-2-(5-苄氧基吡嗪-2-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	190	122
	46		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-哒嗪-3-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	132	106
	47		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-哒嗪-3-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	55	98

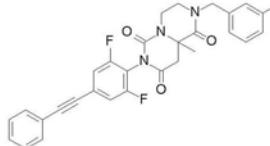
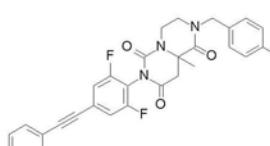
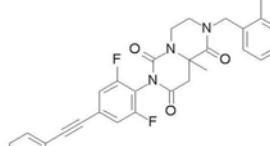
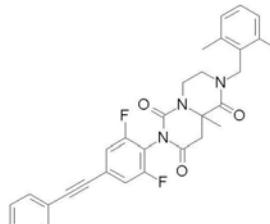
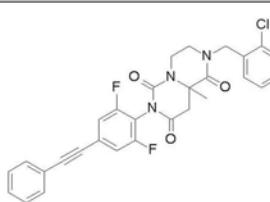
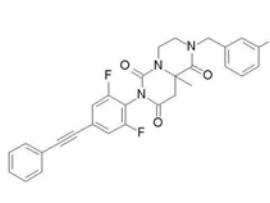
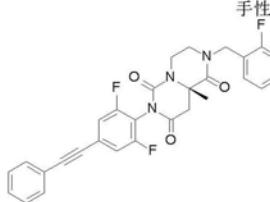
	48		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基哒嗪-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	198	120
	49		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧代-3H-吡嗪-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	197	109
	50		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-哒嗪-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	74	133
[0219]	51		(9aRS)-7-(2,6-二氟-4-(苯基乙炔基)苯基)-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡嗪-4-基)四氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8(2H,7H)-三酮	191	120
	52		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-噻唑-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	113	97
	53		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基噻唑-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	88	100
	54		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	48	97

55		2-[(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-1,6,8-三氧代-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]噻啶-2-基]噻唑-4-甲腈	77	94	
56		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[4-(三氟甲基)噻唑-2-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]噻啶-1,6,8-三酮	166	88	
57		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]噻啶-1,6,8-三酮	108	103	
[0220]	58		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基咪唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]噻啶-1,6,8-三酮	214	91
	59		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1,4-二甲基咪唑-2-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]噻啶-1,6,8-三酮	104	107
	60		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]噻啶-1,6,8-三酮	145	137
	61		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)咪唑-4-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]噻啶-1,6,8-三酮	272	172

	62		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	149	112
[0221]	63		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	165	136
	64		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	125	155
	65		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	92	92
	66		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	85	142
	67		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	113	129
	68		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	90	135

	69		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1-乙基吡唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	151	184
	70		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1-异丙基吡唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	139	150
	71		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	101	182
[0222]	72		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[1-(3-甲氧基丙基)吡唑-4-基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	122	149
	73		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	244	138
	74		(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	102	120
	75		(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	210	128

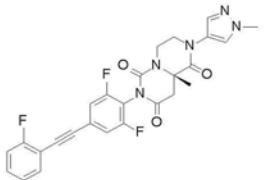
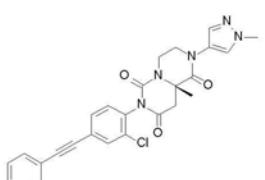
	76		(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	128	150
	77		(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	104	111
	78		(9aS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	75	117
[0223]	79		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-甲氧基乙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	137	122
	80		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3-甲氧基丙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	135	132
	81		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	112	172
	82		4-[(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-1,6,8-三氧化-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-基]丁酸乙酯	201	134

	83		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(间甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	173	79
	84		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(对甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	117	87
	85		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(邻甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	205	83
[0224]	86		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[(2,6-二甲基苯基)甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	68	118
	87		(9aRS)-2-[(2-氯苯基)甲基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	87	131
	88		(9aRS)-2-[(3-氯苯基)甲基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	73	134
	89		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[(2-氟苯基)甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	149	98

90		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[(3-氟苯基)甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	187	109
91		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[(4-氟苯基)甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	147	101
92		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	198	91
[0225]		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	217	90
94		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	127	84
95		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(嘧啶-4-基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	142	96
96		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[(1-甲基吡唑-4-基)甲基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	214	151

97		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[2-甲基吡唑-3-基)甲基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	76	128	
98		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-咪唑-1-基乙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	283	135	
99		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	282	146	
[0226]	100		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(2-甲基吡唑-3-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	219	123
	101		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	125	129
102		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	129	136	
103		(9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	169	118	

104		(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	273	148		
105		(9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	61	144		
106		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	95	112		
[0227]	107		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	104	125	
	108		(9aRS)-7-[2-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	267	103	
	109		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	56	85	
	110		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	31	90	

[0228]	111		(9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮	56	120
	112		(9aS)-7-[2-氯-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮		

[0229] 式(I)的化合物和其药用盐可以用作药物,例如以药物制剂的形式。该药物制剂可以口服施用,例如,以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬剂形式。然而,也可以通过直肠进行施用,例如,以栓剂的形式,或者经肠胃外使用,例如,以注射液的形式。

[0230] 可以将式(I)的化合物及其药用盐与药学惰性的、无机或有机的载体进行加工,用于制备药物制剂。例如,可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等作为用于片剂、包衣片剂、糖锭和硬明胶胶囊的载体。用于软明胶胶囊的适合的载体是例如植物油、蜡、脂肪、半固体和液态多元醇等;但是,取决于活性物质的性质,在软明胶胶囊的情况下通常不需要载体。用于制备溶液和糖浆的适合的载体是例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。辅料,如醇、多元醇、甘油、植物油等,可以用于式(I)的化合物的水溶性盐的注射水溶液,但是一般来说这不是必不可少的。适用于栓剂的载体是例如天然或硬化油、蜡、脂肪和半液体或液体多元醇等。

[0231] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲剂、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有另外的其他有治疗价值的物质。

[0232] 如先前提到的,含有式(I)的化合物或其药用盐以及治疗惰性赋形剂的药物也是本发明的一个目的,与用于制备这样的药物的方法一样,所述方法包括将一种或多种式I的化合物或其药用盐和需要时的一种或多种其他有治疗价值的物质与一种或多种治疗惰性载体一起制成盖仑剂型。

[0233] 如先前还提到的,式(I)的化合物用于制备可用于预防和/或治疗上述疾病的药物的用途也是本发明的一个目的。

[0234] 剂量可以在宽范围内变化,并且当然会在每个具体情形中与个体需求相适应。通常,口服或肠胃外给药的有效剂量在0.01-20mg/kg/天之间,0.1-10mg/kg/天对于所有描述的适应症是优选的。体重70kg的成人的每日剂量相应地在0.7-1400mg/天之间,优选在7和700mg/天之间。

[0235] 包含本发明的化合物的药物组合物的制备:

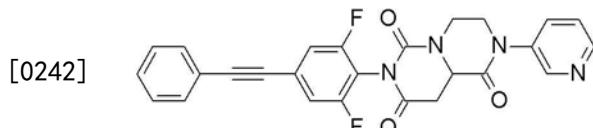
[0236] 以常规方式制备具有以下组成的片剂:

[0237]	<u>mg/片</u>	
	活性成分	100
	粉末状乳糖	95
	白玉米淀粉	35
[0238]	聚乙烯基吡咯烷酮	8
	羧甲基淀粉 Na	10
	硬脂酸镁	2
	片剂重量	250

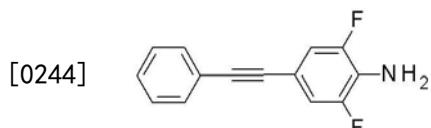
[0239] 实验部分：

[0240] 实施例1

[0241] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3-吡啶基)-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

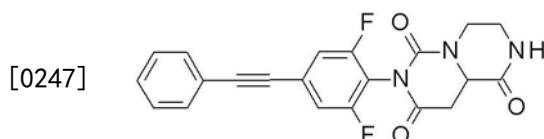


[0243] 步骤1:2,6-二氟-4-苯基乙炔基-苯基胺



[0245] 将双-(三苯基膦)-二氯化钯(II) (826mg, 1.18mmol, 0.02当量)溶解在100ml THF中。在室温加入2,6-二氟-4-碘苯胺(15g, 58.8mmol)和苯基乙炔(7.2g, 7.8ml, 70.6mmol, 1.2当量)。加入三乙胺(29.8g, 41ml, 0.29mol, 5当量)、三苯基膦(617mg, 2.35mmol, 0.04当量)和碘化铜(I) (112mg, 0.58mmol, 0.01当量)并将混合物在60℃搅拌1小时。将反应混合物冷却并用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液萃取并用乙酸乙酯萃取两次。将有机层用水洗涤三次,用硫酸钠干燥并蒸发至干。将粗产物通过在硅胶柱上的利用乙酸乙酯:庚烷梯度0:100至40:60进行洗脱的急骤色谱纯化。获得所需的2,6-二氟-4-苯基乙炔基-苯基胺(12.6g, 93%收率),为黄色固体, MS:m/e=230.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0246] 步骤2:(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-3,4,9,9a-四氢-2H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0248] 在6ml密闭容器中引入2,6-二氟-4-苯基乙炔基-苯基胺(实施例1、步骤1) (100mg, 0.44mmol)和甲苯(2.5ml)。在室温加入羰基二咪唑(149mg, 0.92mmol, 2.1当量)。将混合物在115℃搅拌40min。向混合物加入2-(3-氧代哌嗪-2-基)乙酸乙酯[Abelman&a1., Tetrahedron Lett. 44, 1823 (2003)] (81mg, 0.44mmol, 1.0当量)并在115℃搅拌16小时。将

反应混合物冷却,在真空中浓缩并且直接加载到硅胶柱上。将粗产物通过利用10:90至100:0乙酸乙酯:庚烷梯度进行洗脱的急骤色谱纯化。获得标题化合物(50mg,29%收率),为淡黄色固体,MS:m/e=396.1(M+H<sup>+</sup>)。

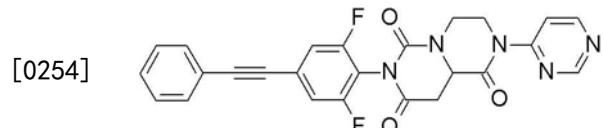
[0249] 步骤3: (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3-吡啶基)-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0250] 将(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-3,4,9,9a-四氢-2H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(70mg,0.177mmol)溶解于二噁烷(2.0ml)。

[0251] 在室温加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(115mg,0.354mmol,2.0当量)、3-溴吡啶(31mg,0.195mmol,1.1当量)、乙酸钯(II)(8.0mg,0.035mmol,0.2当量)和4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨[Xantphos®](30.7mg,0.053mmol,0.3当量)。将混合物在110℃搅拌4小时。将反应混合物蒸发并且直接加载到硅胶柱上。将粗产物通过利用乙酸乙酯:庚烷0:100至100:0梯度进行洗脱的急骤色谱纯化。获得标题化合物(47mg,56%收率),为白色固体,MS:m/e=473.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0252] 实施例2

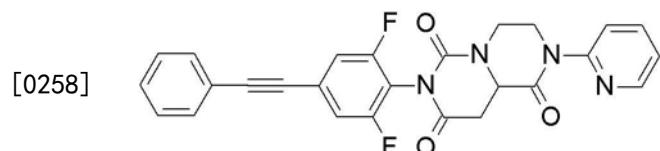
[0253] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-嘧啶-4-基-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0255] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-3,4,9,9a-四氢-2H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例1、步骤2)和4-溴嘧啶盐酸盐开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=474.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0256] 实施例3

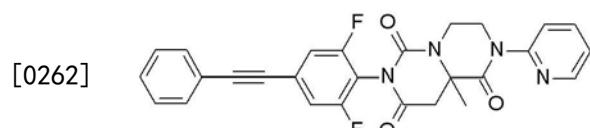
[0257] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-吡啶基)-3,4,9,9a-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



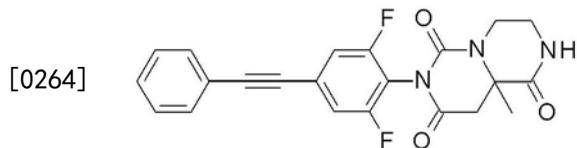
[0259] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-3,4,9,9a-四氢-2H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例1、步骤2)和2-溴嘧啶开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=473.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0260] 实施例4

[0261] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

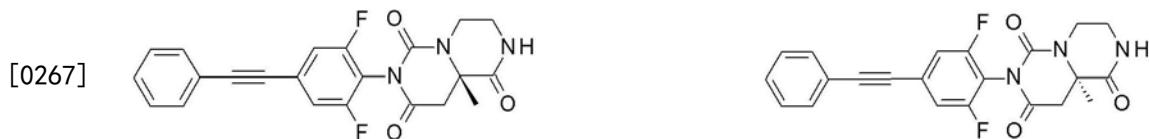


[0263] 步骤1: (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡

嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(4.1)：

[0265] 使用与实施例1、步骤2中所述类似的化学,由2,6-二氟-4-苯基乙炔基-苯基胺(实施例1、步骤1)和2-[ (2RS) - 2 - 甲基 - 3 - 氧代 - 味嗪 - 2 - 基]乙酸甲酯[Abelman&al., Tetrahedron Lett.44,1823 (2003) ]开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=410.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0266] 步骤2: (9aS) - 和 (9aR) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(4.2a和4.2b) :



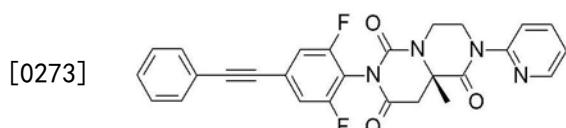
[0268] 通过利用使用(己烷/EtOH/DCM/Et<sub>2</sub>N-70/20/10/0.1%)的Chiralpak IE柱的手性HPLC实现对映异构体的手性分离,以获得(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(4.2a),为灰白色固体(MS:410.1 (M+H<sup>+</sup>)) ;和(9aR) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(4.2b),为灰白色固体(MS:410.1 (M+H<sup>+</sup>))。

[0269] 步骤2: (9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0270] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(4.1)(实施例4、步骤1)和2-溴吡啶开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=487.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0271] 实施例5

[0272] (9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

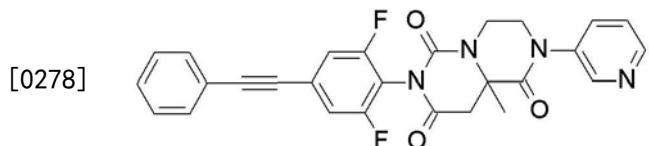


[0274] 将(9aS) -7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(4.2a)(实施例4、步骤2)(60mg,0.15mmol)、2-碘吡啶(60.1mg,0.29mmol,2.0当量)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(40.5mg,0.29mmol,2.0当量)与二噁烷(1.8ml)合并得到褐色悬浮液。在氩气下超声处理3分钟后,加入碘化铜(I)(5.58mg,0.29mmol,0.2当量)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(8.34mg,9.27μl,0.59mmol,0.4当量)。将反应混合物在氩气下在140℃搅拌2h。

[0275] 将反应混合物在真空中浓缩并且吸收在氨基相硅胶上。将粗制物料通过在20g硅胶上的利用20%至100%EtOAc/庚烷梯度进行洗脱的急骤色谱纯化。获得标题化合物(46mg,65%收率),为白色固体,MS:m/e=487.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0276] 实施例6

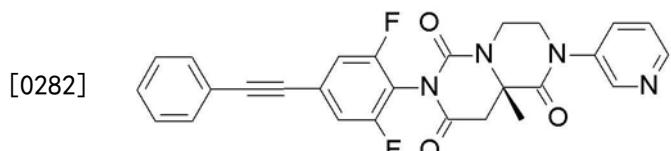
[0277] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0279] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和3-溴吡啶开始,获得标题化合物,为灰白色固体,MS:m/e=487.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0280] 实施例7

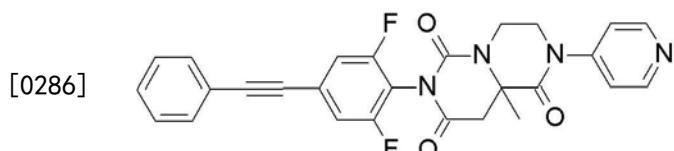
[0281] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0283] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和3-碘吡啶开始,获得标题化合物,为灰白色固体,MS:m/e=487.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0284] 实施例8

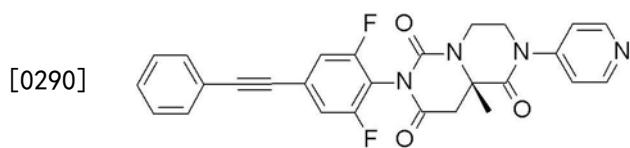
[0285] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0287] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和4-溴吡啶开始,获得标题化合物,为灰白色固体,MS:m/e=487.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0288] 实施例9

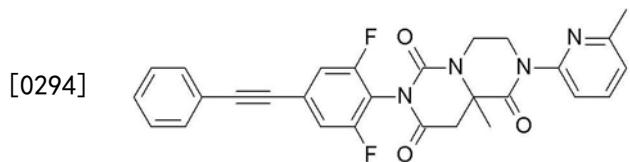
[0289] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0291] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和4-碘吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=487.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0292] 实施例10

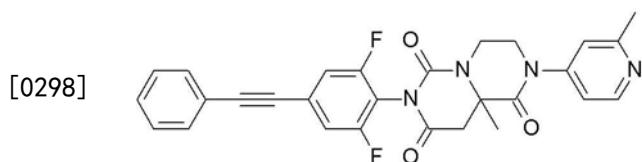
[0293] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基-2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0295] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴-6-甲基吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=501.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0296] 实施例11

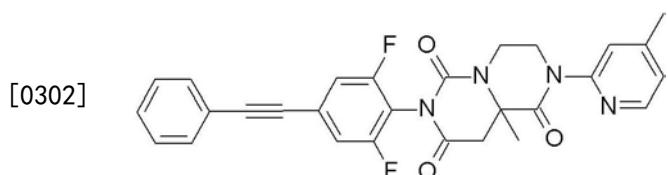
[0297] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基-4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0299] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和4-溴-2-甲基吡啶开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=501.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0300] 实施例12

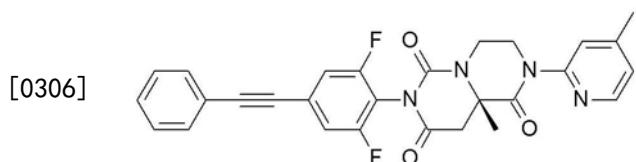
[0301] (9aRS)-7-(2,6-二氟-4-(苯基乙炔基)苯基)-9a-甲基-2-(4-甲基吡啶-2-基)四氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8(2H,7H)-三酮



[0303] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴-4-甲基吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=501.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0304] 实施例13

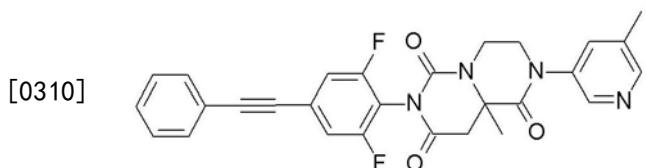
[0305] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0307] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和2-溴-4-甲基吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=501.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0308] 实施例14

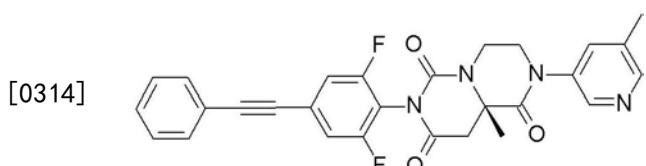
[0309] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0311] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和3-溴-5-甲基吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS: $m/e=501.2(M+H^+)$ 。

[0312] 实施例15

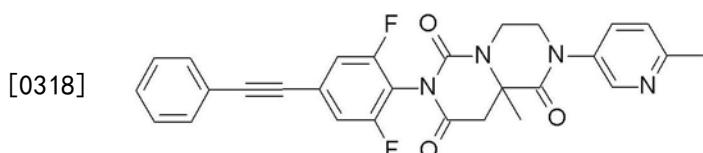
[0313] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0315] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和3-溴-5-甲基吡啶开始,获得标题化合物,为灰白色固体,MS: $m/e=501.2(M+H^+)$ 。

[0316] 实施例16

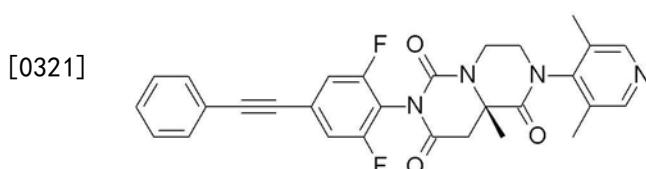
[0317] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0319] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和5-溴-2-甲基吡啶开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS: $m/e=501.3(M+H^+)$ 。

[0320] 实施例17

手性

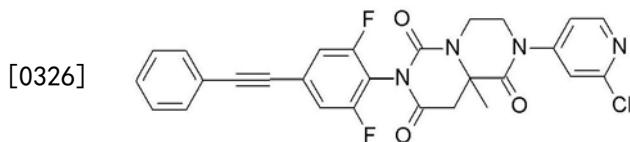


[0322] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3,5-二甲基-4-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

[0323] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和4-溴-3,5-二甲基吡啶盐酸盐开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS: $m/e=515.2(M+H^+)$ 。

[0324] 实施例18

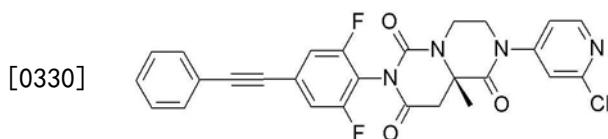
[0325] (9aRS)-2-(2-氯-4-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0327] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-氯-4-碘吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=521.2、523.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0328] 实施例19

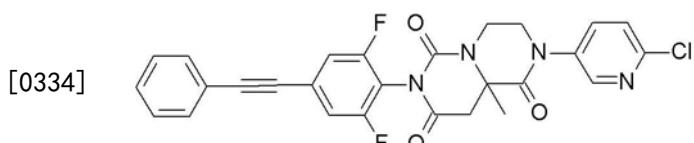
[0329] (9aS)-2-(2-氯-4-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0331] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和2-氯-4-碘吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=521.2、523.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0332] 实施例20

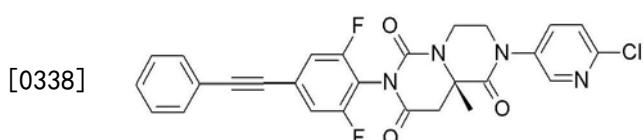
[0333] (9aRS)-2-(6-氯-3-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0335] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-氯-5-碘吡啶开始,获得标题化合物,为结晶淡黄色结晶固体,MS:m/e=521.2、523.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0336] 实施例21

[0337] (9aS)-2-(6-氯-3-吡啶基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

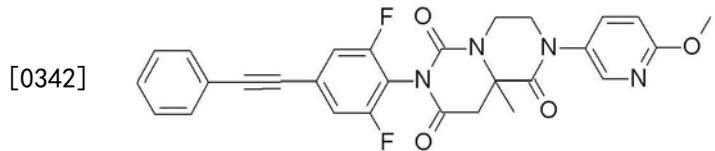


[0339] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和2-氯-5-碘吡啶开始,获得标题化合物,为结晶淡黄色结晶固体,MS:m/e=521.2、523.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0340] 实施例22

[0341] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-9a-甲

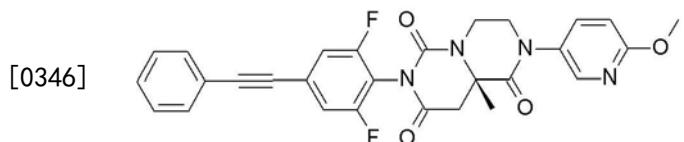
基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0343] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和5-碘-2-甲氧基吡啶开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=517.4(M+H<sup>+</sup>)。

[0344] 实施例23

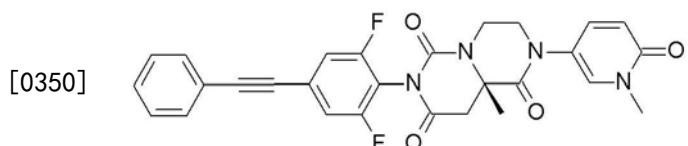
[0345] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0347] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-碘-2-甲氧基吡啶开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=517.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0348] 实施例24

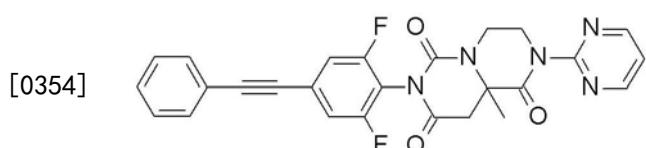
[0349] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧化-3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0351] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=517.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0352] 实施例25

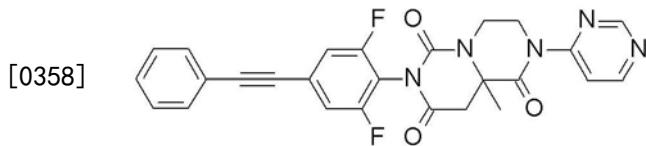
[0353] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0355] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴嘧啶开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=488.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0356] 实施例26

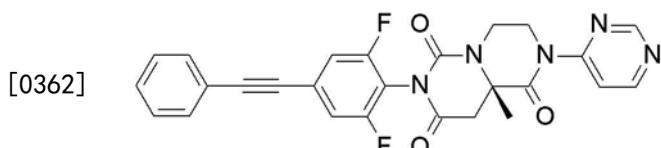
[0357] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0359] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和4-溴嘧啶盐酸盐开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=488.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0360] 实施例27

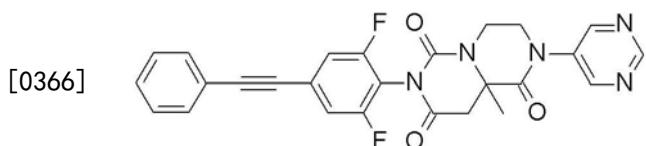
[0361] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0363] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和4-溴嘧啶盐酸盐开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=488.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0364] 实施例28

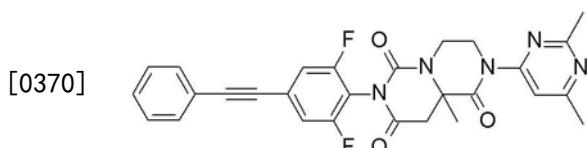
[0365] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-5-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0367] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和5-溴嘧啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=488.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0368] 实施例29

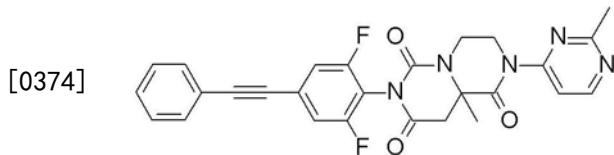
[0369] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2,6-二甲基嘧啶-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0371] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和4-溴-2,6-二甲基嘧啶开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=516.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0372] 实施例30

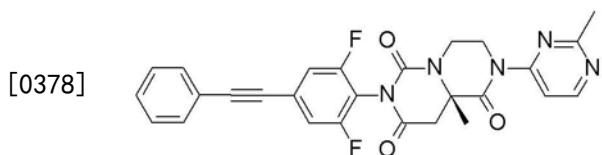
[0373] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0375] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和4-溴-2-甲基嘧啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=502.4 (M+H<sup>+</sup>)。

[0376] 实施例31

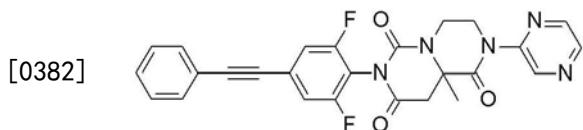
[0377] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0379] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和4-溴-2-甲基嘧啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=502.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0380] 实施例32

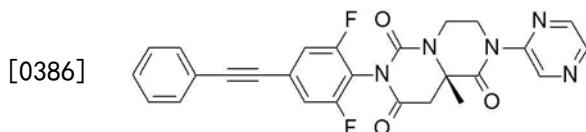
[0381] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0383] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴吡嗪开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=488.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0384] 实施例33

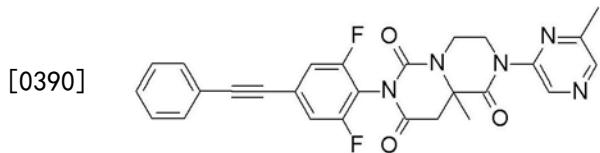
[0385] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0387] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和2-溴吡嗪开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=488.4 (M+H<sup>+</sup>)。

[0388] 实施例34

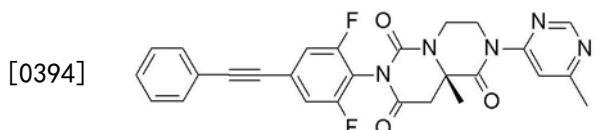
[0389] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基吡嗪-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0391] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴吡嗪开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=502.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0392] 实施例35

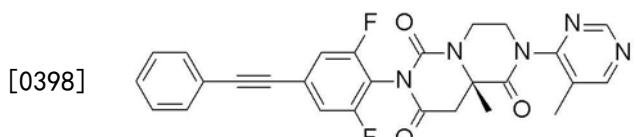
[0393] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0395] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和4-溴-6-甲基嘧啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=502.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0396] 实施例36

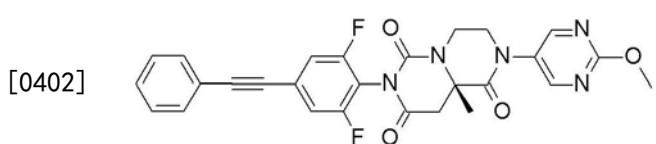
[0397] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基嘧啶-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0399] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和4-溴-6-甲基嘧啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=502.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0400] 实施例37

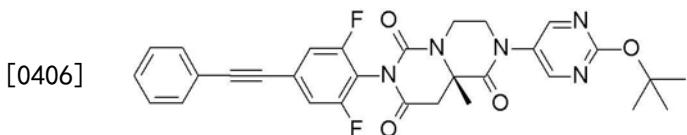
[0401] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0403] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-溴-2-甲氧基嘧啶开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=518.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0404] 实施例38

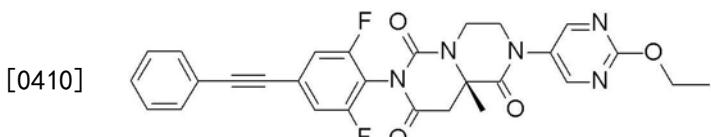
[0405] (9aS)-2-(2-叔丁氧基嘧啶-5-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0407] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-溴-2-(叔丁氧基)嘧啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS: $m/e=504.3$ ( $[M-tBu]^+$ )。

[0408] 实施例39

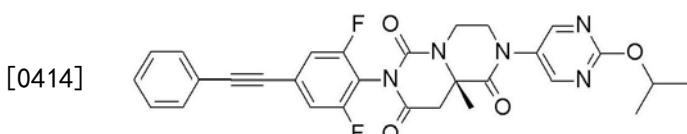
[0409] (9aS或9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-乙氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氯-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0411] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-溴-2-乙氧基嘧啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS: $m/e=532.3(M+H^+)$ 。

[0412] 实施例40

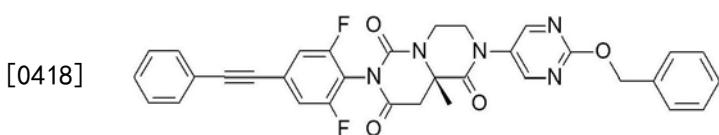
[0413] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-异丙氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氯-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0415] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-溴-2-异丙氧基嘧啶开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=546.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0416] 实施例41

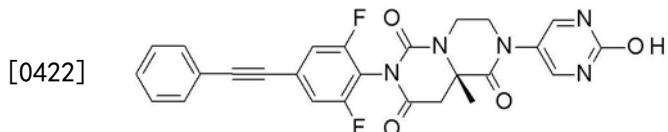
[0417] (9aS)-2-(2-苄氧基嘧啶-5-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0419] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和2-(苄氨基)-5-溴嘧啶开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=594.3(M<sup>+</sup>H<sup>+</sup>)。

[0420] 实施例42

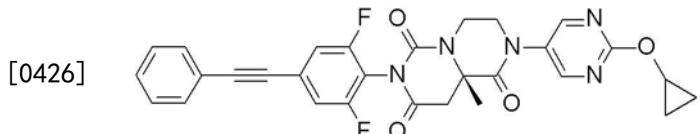
[0421] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-羟基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0423] 将 (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例36)(60mg,0.116mmol)溶解于氯仿(3.0ml)。在5min的时间加入0.139ml(0.139mmol,1.2当量)三溴化硼在二氯甲烷中的1M溶液在0.5ml氯仿中的溶液。将混合物在室温搅拌3.5h,然后通过加入5%NaHCO<sub>3</sub>溶液(0.6ml)猝灭。将反应混合物用30ml乙酸乙酯稀释并蒸发。该操作重复两次。将粗产物通过利用乙酸乙酯:庚烷50:50至100:0梯度,然后用MeOH:乙酸乙酯6:94,然后用MeOH:二氯甲烷15:85进行洗脱的急骤色谱纯化。获得标题化合物(19mg,33%收率),为淡黄色固体,MS:m/e=504.2(M+H<sup>+</sup>)。

#### [0424] 实施例43

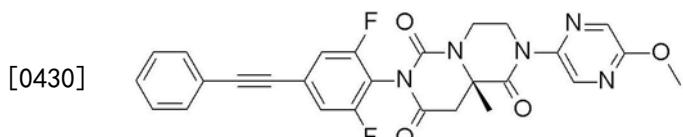
[0425] (9aS)-2-[2-(环丙氧基)嘧啶-5-基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0427] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-溴-2-环丙氧基嘧啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=544.2(M+H<sup>+</sup>)。

#### [0428] 实施例44

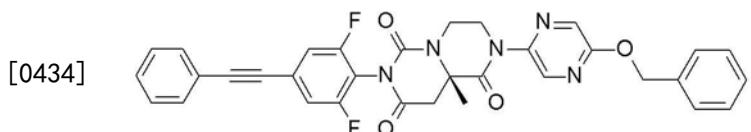
[0429] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(5-甲氧基吡嗪-2-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0431] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和2-溴-5-甲氧基吡嗪开始,获得标题化合物,为淡黄色结晶固体,MS:m/e=518.3(M+H<sup>+</sup>)。

#### [0432] 实施例45

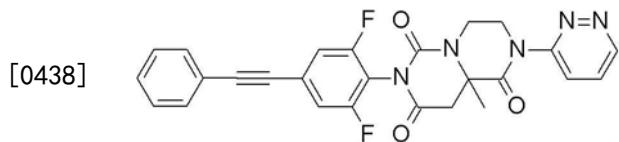
[0433] (9aS)-2-(5-苄氧基吡嗪-2-基)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0435] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和2-(苄氧基)-5-溴吡嗪开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=594.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0436] 实施例46

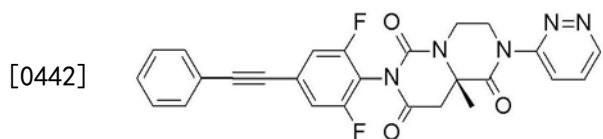
[0437] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-哒嗪-3-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0439] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和3-碘哒嗪开始,获得标题化合物,为淡黄色结晶固体,MS:m/e=488.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0440] 实施例47

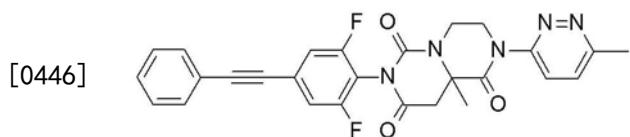
[0441] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-吡嗪-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0443] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和3-碘哒嗪开始,获得标题化合物,为灰白色固体,MS:m/e=488.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0444] 实施例48

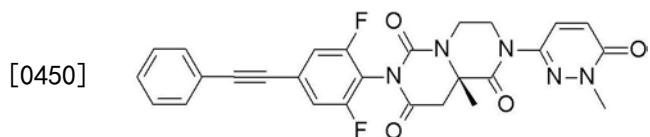
[0445] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(6-甲基哒嗪-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0447] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和3-碘-6-甲基哒嗪开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=502.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0448] 实施例49

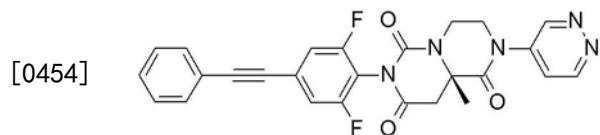
[0449] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧代-哒嗪-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0451] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和6-溴-3-甲基哒嗪-3(2H)-酮(CAS:1123169-25-4)开始,获得标题化合物,为淡黄色结晶固体,MS:m/e=518.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0452] 实施例50

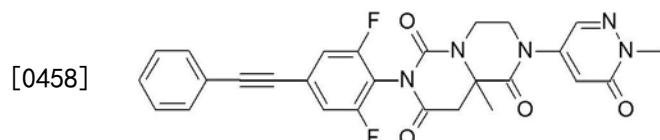
[0453] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-哒嗪-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0455] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和4-溴哒嗪氢溴酸盐开始,获得标题化合物,为黄色固体,MS: $m/e=488.2(M+H^+)$ 。

[0456] 实施例51

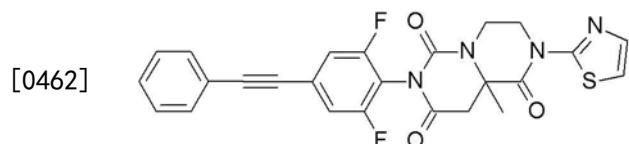
[0457] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-6-氧代-哒嗪-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0459] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和5-碘-3-甲基哒嗪-3(2H)-酮(CAS:153239-91-9)开始,获得标题化合物,为淡红色固体,MS: $m/e=518.2(M+H^+)$ 。

[0460] 实施例52

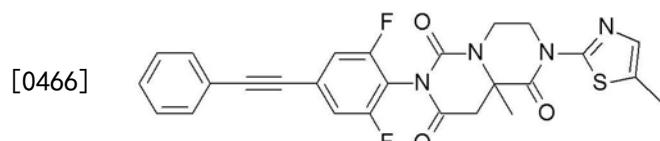
[0461] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-噻唑-2-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0463] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴噻唑开始,获得标题化合物,为淡黄色结晶固体,MS: $m/e=493.1(M+H^+)$ 。

[0464] 实施例53

[0465] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(5-甲基噻唑-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

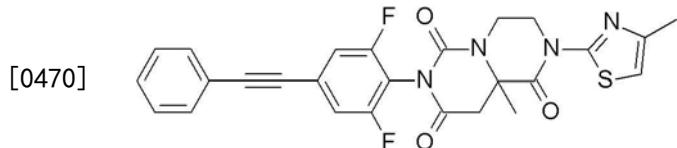


[0467] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴-5-甲基噻唑开始,获得标题化合物,为白色固体,MS: $m/e=507.1(M+H^+)$ 。

[0468] 实施例54

[0469] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-甲基噻唑-2-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

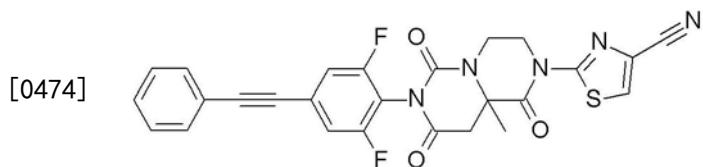
## 4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0471] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴-4-甲基噻唑开始,获得标题化合物,为黄色固体,MS:m/e=507.1 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0472] 实施例55

[0473] 2-[(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-1,6,8-三氧代-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-基]噻唑-4-甲腈

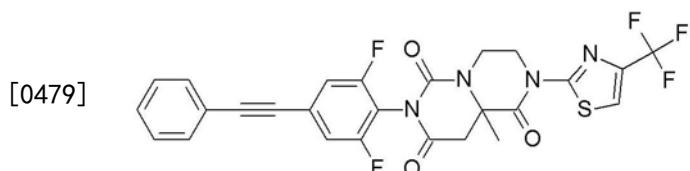


[0475] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴噻唑-4-甲腈开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=518.1 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0476] 实施例56

[0477] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[4-(三氟甲基)噻唑-

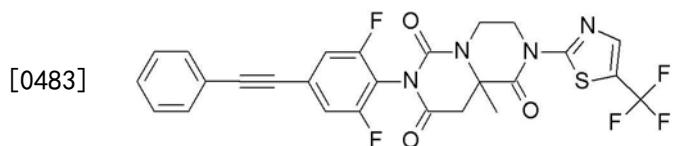
[0478] -2-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0480] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴-4-(三氟甲基)噻唑开始,获得标题化合物,为黄色固体,MS:m/e=561.1 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0481] 实施例57

[0482] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[5-(三氟甲基)噻唑-2-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

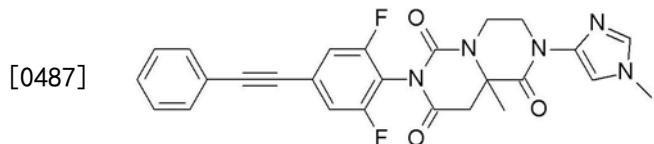


[0484] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴-5-(三氟甲基)噻唑开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=561.1 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0485] 实施例58

[0486] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基咪唑-4-基)-

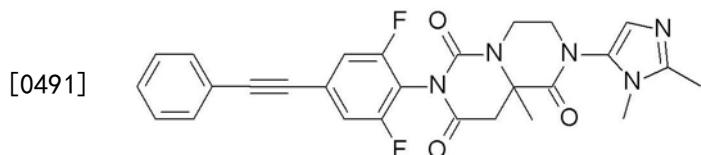
## 4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0488] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和4-溴-1-甲基-1H-咪唑开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=490.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0489] 实施例59

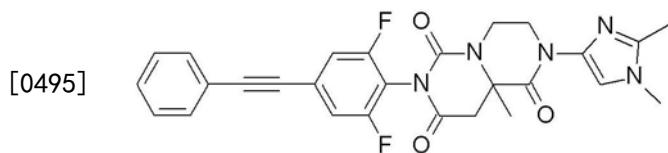
[0490] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1,4-二甲基咪唑-2-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0492] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-溴-1,4-二甲基-1H-咪唑开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=504.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0493] 实施例60

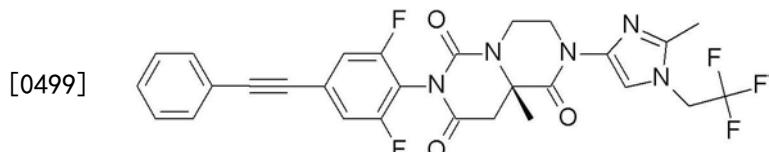
[0494] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1,2-二甲基咪唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0496] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和4-溴-1,2-二甲基-1H-咪唑开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=504.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0497] 实施例61

[0498] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)咪唑-4-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

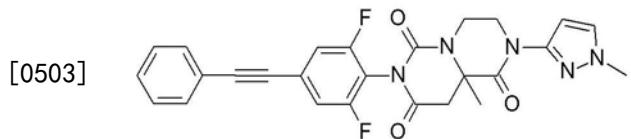


[0500] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和4-碘-2-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=572.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0501] 实施例62

[0502] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-

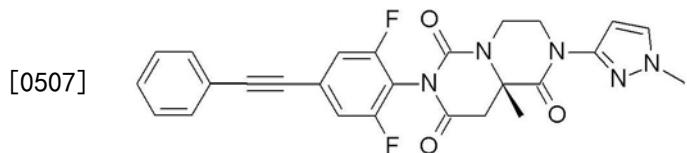
## 4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0504] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和3-溴-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=490.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0505] 实施例63

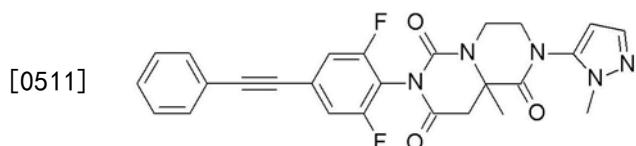
[0506] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0508] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和3-溴-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=490.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0509] 实施例64

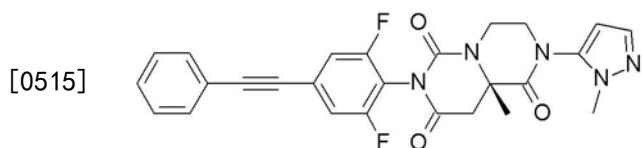
[0510] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0512] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和5-碘-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=490.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0513] 实施例65

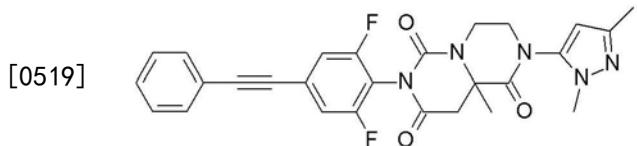
[0514] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-甲基吡唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0516] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-碘-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=490.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## [0517] 实施例66

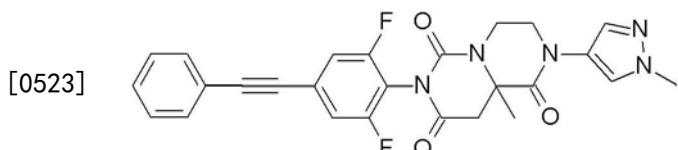
[0518] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0520] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和5-溴-1,3-二甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=504.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0521] 实施例67

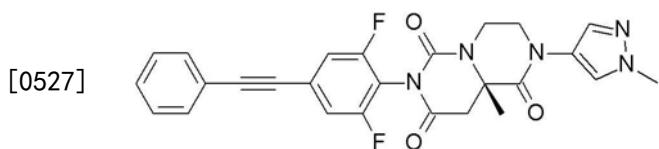
[0522] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0524] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和3-溴-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=490.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0525] 实施例68

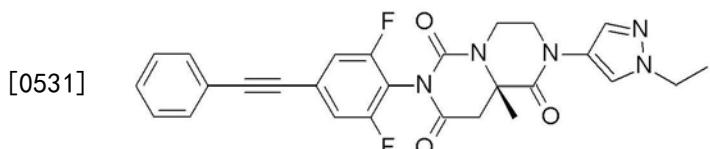
[0526] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0528] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和3-溴-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=490.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0529] 实施例69

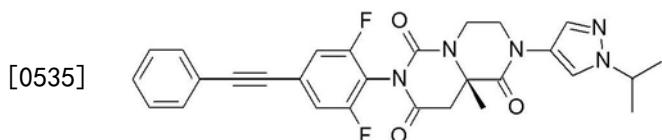
[0530] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1-乙基吡唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0532] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和1-乙基-4-碘-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=504.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0533] 实施例70

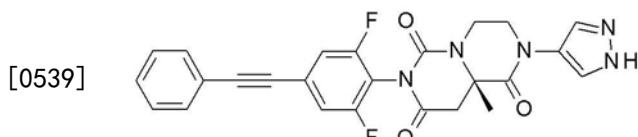
[0534] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(1-异丙基吡唑-4-基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



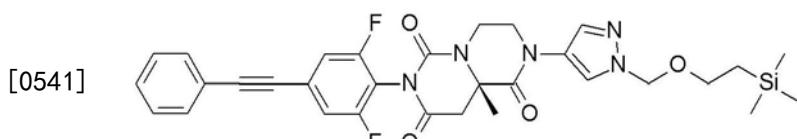
[0536] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和1-异丙基-4-碘-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=518.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0537] 实施例71

[0538] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0540] 步骤1: (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-4-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:



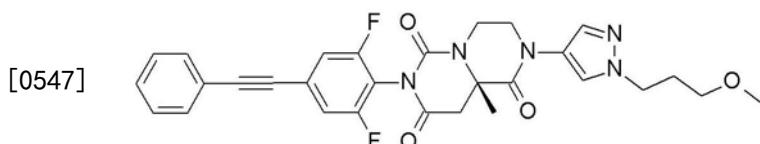
[0542] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和4-碘-1-(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基-1H-吡唑(CAS:[220299-49-0])开始,获得标题化合物,为白色固体。

[0543] 步骤2: (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:

[0544] 同(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)吡唑-4-基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(85mg,0.140mmol)在2ml二噁烷中的充分搅拌溶液中加入0.35ml(1.4mmol,10当量)的HCl在二噁烷中的4M溶液。将反应在55℃搅拌4h并在室温搅拌16h。将溶液通过加入25%氢氧化铵溶液(0.48ml,3.08mmol,22当量)调至>8并在真空中浓缩。将残留物溶解于乙酸乙酯。将有机相用水洗涤,并且在真空中浓缩。将粗制物料通过在SiO<sub>2</sub>(20g)上的使用50:50至0:100庚烷-乙酸乙酯梯度然后是在乙酸乙酯中的4%MeOH作为洗脱剂的急骤色谱纯化。获得标题化合物(43mg,64%收率),为白色固体,MS:m/e=476.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0545] 实施例72

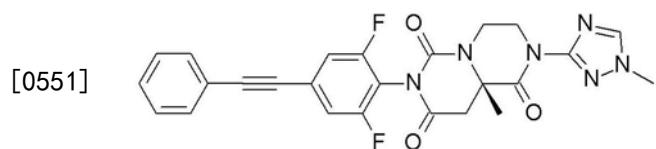
[0546] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[1-(3-甲氧基丙基)吡唑-4-基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0548] 在0℃向(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(36mg,0.076mmol)在DMF(2ml)中的溶液中加入氢化钠在矿物油中的60%悬浮液(3.9mg,0.1mmol,1.3当量)。将反应搅拌5min并且加入1-溴-3-甲氧基丙烷(12.7mg,9.3μl,0.083mmol,1.1当量)。将黄色溶液升温至室温并搅拌2h。将反应混合物用水猝灭。在用乙酸乙酯/水的标准后处理后,将有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将粗制物料通过使用在庚烷中的50%至100%乙酸乙酯梯度的急骤色谱(SiO<sub>2</sub>(20g))纯化。获得标题化合物(16mg,39%收率),为灰白色固体,MS:m/e=548.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0549] 实施例73

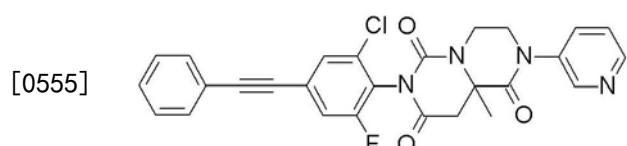
[0550] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



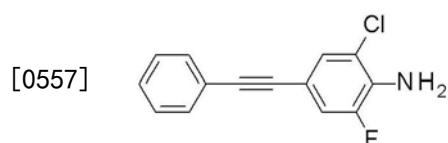
[0552] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和3-碘-1-甲基-1,2,4-三唑开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=491.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0553] 实施例74

[0554] (9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

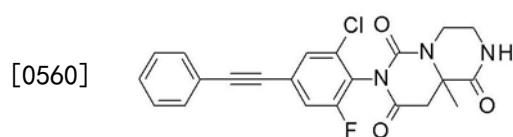


[0556] 步骤1:2-氯-6-氟-4-苯基乙炔基-苯基胺



[0558] 使用与实施例1、步骤1中所述类似的化学,由2-氯-6-氟-4-碘苯胺和苯基乙炔开始,获得标题化合物,为橙色固体,MS:m/e=246.1、248.1(M+H<sup>+</sup>)。

[0559] 步骤2:(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:



[0561] 使用与实施例1、步骤2中所述类似的化学,由2-氯-6-氟-4-苯基乙炔基-苯基胺(实施例73、步骤1)和2-[ (2RS)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-2-基]乙酸甲酯开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=424.3、426.2(M+H<sup>+</sup>)。

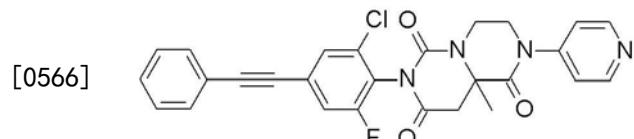
[0562] 步骤3:(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-

4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮：

[0563] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例73、步骤2)和3-碘吡啶开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=503.2、505.2(M+H<sup>+</sup>)。

## [0564] 实施例75

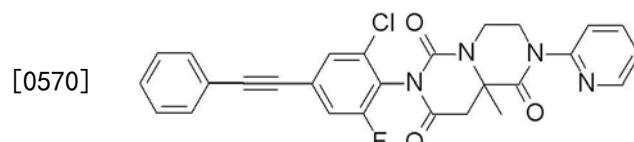
[0565] (9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0567] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例73、步骤2)和4-碘吡啶开始,获得标题化合物,为浅褐色固体,MS:m/e=503.2、505.2(M+H<sup>+</sup>)。

## [0568] 实施例76

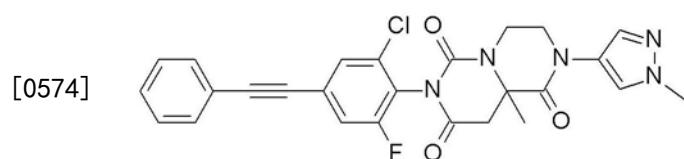
[0569] (9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0571] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例73、步骤2)和2-碘吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=503.2、505.1(M+H<sup>+</sup>)。

## [0572] 实施例77

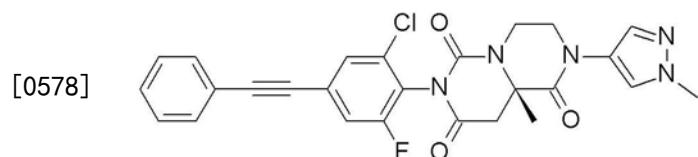
[0573] (9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0575] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例73、步骤2)和4-碘-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为灰白色固体,MS:m/e=506.2、508.2(M+H<sup>+</sup>)。

## [0576] 实施例78

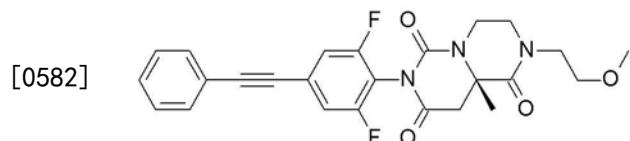
[0577] (9aS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0579] 使用如实施例4、步骤2中所述类似的分离技术；通过利用使用(庚烷/EtOH/NH<sub>4</sub>OAc-60/39.9/0.1%)作为洗脱剂的Chiralpak AD柱的手性HPLC实现对映异构体的手性分离，以获得(9aS)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-乙炔基苯基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(稳定阻转异构体的1:1混合物)，为浅褐色固体，MS:m/e=506.3、508.2(M+H<sup>+</sup>)；以及(9aR)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-乙炔基苯基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(1个稳定阻转异构体=实体A)，为浅褐色固体，(MS:506.2、508.2(M+H<sup>+</sup>))；和(9aR)-7-[2-氯-6-氟-4-(2-乙炔基苯基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(1个稳定阻转异构体=实体B)，为浅褐色固体(MS:506.2、508.1(M+H<sup>+</sup>))。

[0580] 实施例79

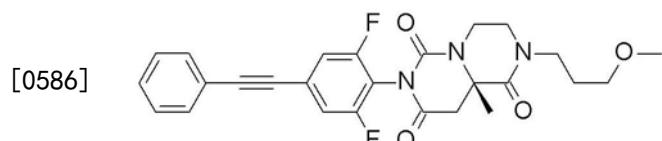
[0581] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-甲氧基乙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0583] 在0℃向(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(60mg,0.147mmol)在DMF(2ml)中的溶液中加入氢化钠在矿物油中的60%悬浮液(12mg,0.3mmol,2当量)。将反应搅拌10min并且加入2-溴-2-甲氧基乙烷(61mg,42μl,0.44mmol,3当量)。将溶液在0℃搅拌2h然后升温至室温并搅拌1h。将反应混合物用水猝灭。在用乙酸乙酯/水的标准后处理后，将有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将粗制物料通过使用在庚烷中的20%至100%乙酸乙酯梯度的急骤色谱(SiO<sub>2</sub>(20g))纯化。获得标题化合物(18mg,26%收率)，为白色固体，MS:m/e=468.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0584] 实施例80

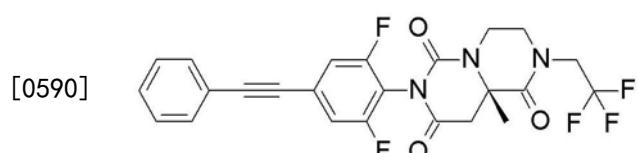
[0585] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(3-甲氧基丙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0587] 使用与实施例79中所述类似的化学，由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和1-溴-3-甲氧基丙烷开始，获得标题化合物，为白色结晶固体，MS:m/e=482.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0588] 实施例81

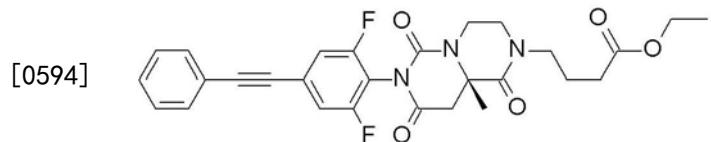
[0589] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2,2,2-三氟乙基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0591] 在室温向 (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(60mg,0.147mmol)和三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(61mg,38μl,0.26mmol,1.8当量)在DMF(2ml)中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(61mg,0.44mmol,3当量)。将反应搅拌10min并且加入2-溴-2-甲氧基乙烷(61mg,42μl,0.44mmol,3当量)。将溶液在室温搅拌1h然后升温至65℃并搅拌6h。然后加入三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(20μl)并且将反应在65℃搅拌16h。加入另外20μl的三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯并且将混合物在65℃搅拌1h。将反应混合物用水猝灭。在用乙酸乙酯/水的标准后处理后,将有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将粗制物料通过使用在庚烷中的10%至100%乙酸乙酯梯度的急骤色谱(SiO<sub>2</sub>(20g))纯化并与未反应的起始材料分离。获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=492.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0592] 实施例82

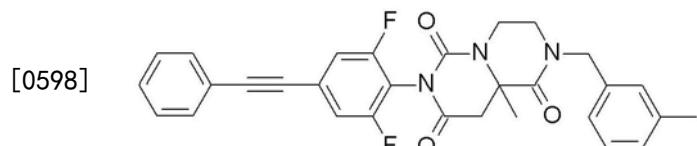
[0593] 4-[(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-1,6,8-三氧化代-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-基]丁酸乙酯



[0595] 在室温向 (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)(55mg,0.134mmol)和4-溴丁酸乙酯(52mg,39μl,0.27mmol,2.0当量)在DMF(1.5ml)中的溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(88mg,0.27mmol,2.0当量)。将反应在70℃搅拌16h。将反应混合物用水猝灭。在用乙酸乙酯/水的标准后处理后,将有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将粗制物料通过使用在庚烷中的10%至100%乙酸乙酯梯度的急骤色谱(SiO<sub>2</sub>(20g))纯化并与未反应的起始材料分离。获得标题化合物,为淡黄色蜡状固体,MS:m/e=524.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0596] 实施例83

[0597] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(间甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

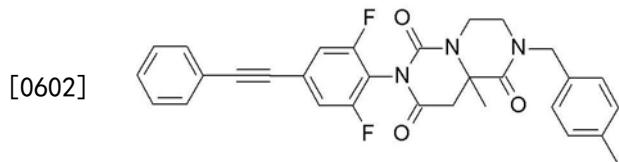


[0599] 在室温向 (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1H-吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)(50mg,0.122mmol)和1-(溴甲基)-3-甲基苯(27mg,20μl,0.147mmol,1.2当量)在DMF(1.8ml)中的溶液中加入Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(80mg,0.24mmol,2.0当量)。将反应在室温搅拌24h。将反应混合物用水猝灭。在用乙酸乙酯/水的标准后处理后,将有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将粗制物料通过使用在庚烷中的10%至80%乙酸乙酯梯度的急骤色谱(SiO<sub>2</sub>(20g))纯化并与未反应的起始材料分离。获得标题化合物(59mg,94%),为白色固体,MS:m/e=514.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0600] 实施例84

[0601] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(对甲苯基甲基)-4,

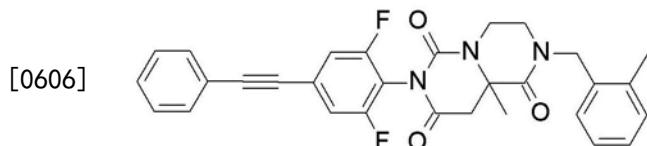
## 9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0603] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和1-(溴甲基)-4-甲基苯开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS: $m/e=514.3(M+H^+)$ 。

## [0604] 实施例85

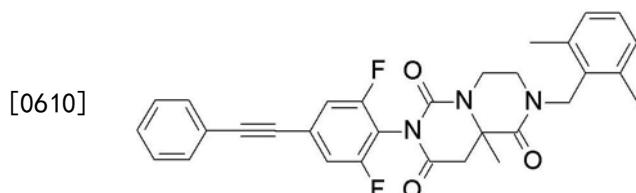
[0605] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(邻甲苯基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0607] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和1-(溴甲基)-2-甲基苯开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS: $m/e=514.3(M+H^+)$ 。

## [0608] 实施例86

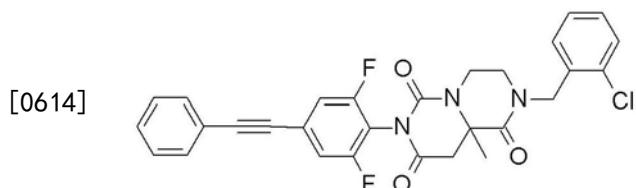
[0609] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-[(2,6-二甲基苯基)甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0611] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-(溴甲基)-1,3-二甲基苯开始,获得标题化合物,为白色固体,MS: $m/e=528.4(M+H^+)$ 。

## [0612] 实施例87

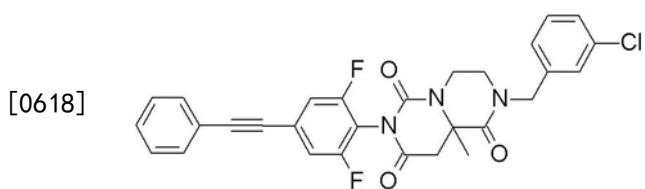
[0613] (9aRS)-2-[(2-氯苯基)甲基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0615] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和1-(溴甲基)-2-氯苯开始,获得标题化合物,为白色固体,MS: $m/e=534.3,536.3(M+H^+)$ 。

## [0616] 实施例88

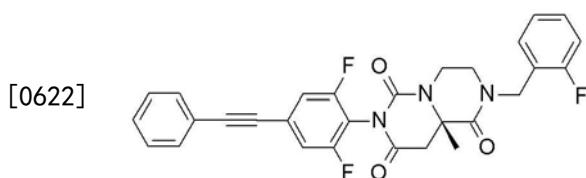
[0617] (9aRS)-2-[ (3-氯苯基) 甲基]-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0619] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和1-(溴甲基)-3-氯苯开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=534.3、536.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0620] 实施例89

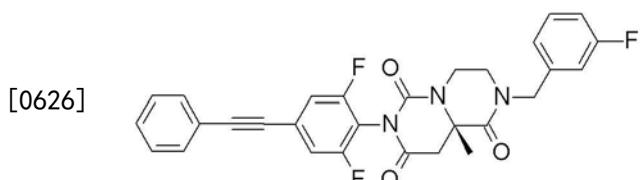
[0621] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-2-[ (2-氟苯基) 甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0623] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和1-(溴甲基)-2-氟苯开始,获得标题化合物,为白色结晶固体,MS:m/e=518.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0624] 实施例90

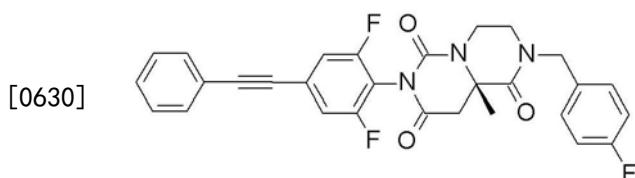
[0625] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-2-[ (3-氟苯基) 甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0627] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和1-(溴甲基)-3-氟苯开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=518.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0628] 实施例91

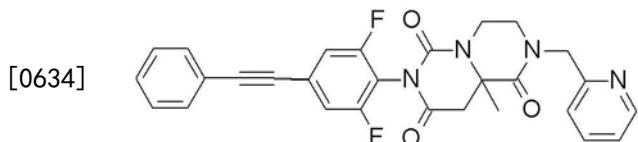
[0629] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-2-[ (4-氟苯基) 甲基]-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0631] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基) 苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和1-(溴甲基)-3-氟苯开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=518.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0632] 实施例92

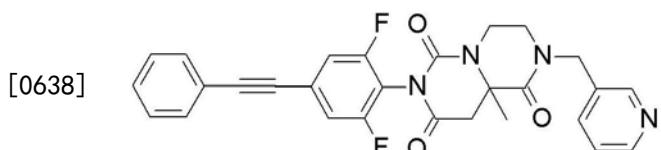
[0633] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(2-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0635] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和2-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐开始,获得标题化合物,为淡黄色结晶固体,MS:m/e=501.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0636] 实施例93

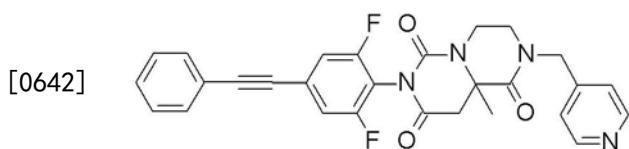
[0637] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0639] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和3-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=501.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0640] 实施例94

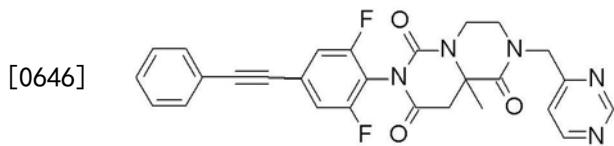
[0641] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(4-吡啶基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0643] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和4-(溴甲基)吡啶氢溴酸盐开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=501.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0644] 实施例95

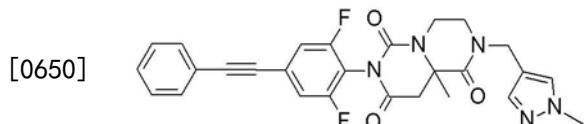
[0645] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(嘧啶-4-基甲基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0647] 使用与实施例83中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和4-(溴甲基)嘧啶氢溴酸盐开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=502.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0648] 实施例96

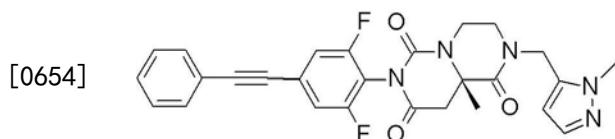
[0649] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[1-甲基吡唑-4-基]甲基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0651] 使用与实施例79中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤1)和4-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑氢溴酸盐开始,获得标题化合物,为浅褐色固体,MS: $m/e=504.3$ (M+H $+$ )。

[0652] 实施例97

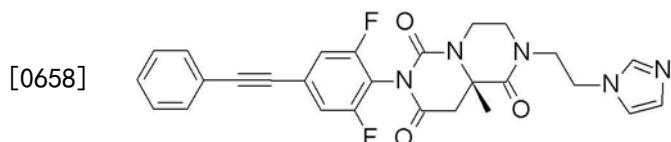
[0653] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-甲基吡唑-3-基]甲基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0655] 使用与实施例79中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS: $m/e=504.3$ (M+H $+$ )。

[0656] 实施例98

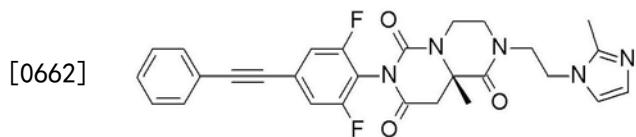
[0657] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-2-(2-咪唑-1-基乙基)-9a-甲基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0659] 使用与实施例79中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-(溴甲基)-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色固体,MS: $m/e=504.2$ (M+H $+$ )。

[0660] 实施例99

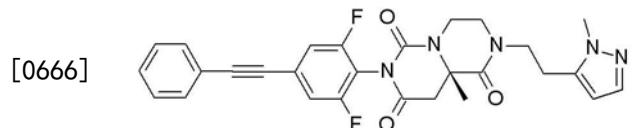
[0661] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(2-甲基咪唑-1-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0663] 使用与实施例79中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和1-(2-溴乙基)-2-甲基-1H-咪唑氢溴酸盐开始,获得标题化合物,为白色固体,MS: $m/e=518.2$ (M+H $+$ )。

[0664] 实施例100

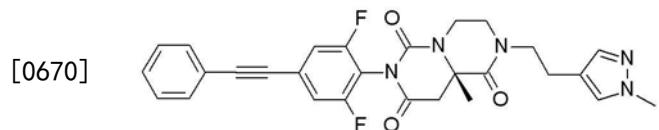
[0665] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(2-甲基吡唑-3-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0667] 使用与实施例79中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和5-(2-溴乙基)-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=518.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0668] 实施例101

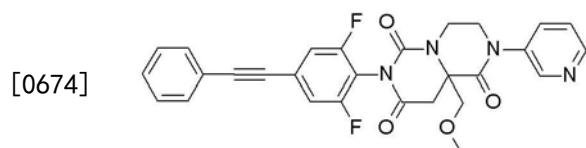
[0669] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-[2-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



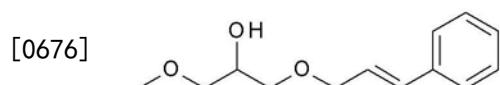
[0671] 使用与实施例79中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例4、步骤2)和4-(2-溴乙基)-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=518.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0672] 实施例102

[0673] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

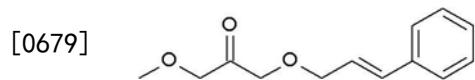


[0675] 步骤1:1-[(E)-肉桂基]氧基-3-甲氧基-丙-2-醇:



[0677] 将NaH(在油中的60%) (5.44g, 136.2mmol) 在0℃加入到反式-肉桂醇(18.27g, 136.2mmol)在THF(150ml)中的搅拌溶液中并且将反应混合物在25℃搅拌30min。然后将缩水甘油基甲基醚(10g, 113.5mmol)加入到反应混合物并且将反应混合物在70℃搅拌16h。将反应混合物用水猝灭并用乙酸乙酯(2x250ml)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。将得到的粗制物料通过在硅胶上的柱色谱(10-12%EtOAc/己烷)纯化。获得标题化合物(8.4g, 25%),为黄色液体。

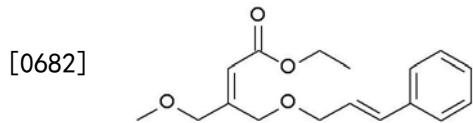
[0678] 步骤2:1-[(E)-肉桂基]氧基-3-甲氧基-丙-2-酮:



[0680] 将戴斯-马丁高碘烷(Dess-Martin periodinane) (6.93g, 16.4mmol)在25℃加入到1-[(E)-肉桂基]氧基-3-甲氧基-丙-2-醇(实施例102、步骤1) (2.42g, 10.9mmol)在二氯甲烷(60ml)中的搅拌溶液,并且将反应混合物在25℃搅拌3h,用水猝灭并用二氯甲烷

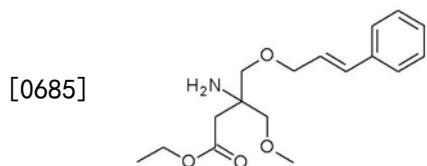
(2x60ml)萃取。将合并的有机层用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩。将得到的粗制物料通过在硅胶上的柱色谱(15%EtOAc/己烷)纯化。获得标题化合物(2.00g,83%),为黄色油状物。

[0681] 步骤3: (Z)-3-[[ (E)-肉桂基] 氧基甲基]-4-甲氧基-丁-2-烯酸乙酯:



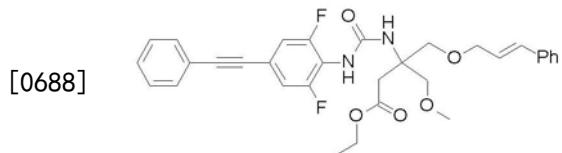
[0683] 向1-[(E)-肉桂基] 氧基-3-甲氧基-丙烷-2-酮(实施例102、步骤2)(3.00g,13.6mmol)在二氯甲烷(150ml)中的溶液中加入(乙氧甲酰基亚甲基)三苯基-磷烷(9.50g,27.3mmol)并且将反应混合物在25℃搅拌24h。将溶剂蒸发并且将得到的粗制物料通过柱色谱(10-15%EtOAc/己烷)纯化。获得标题化合物(3.26g,82%),为淡黄色油状物,MS:m/e=291.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0684] 步骤4: (3RS)-3-氨基-3-[[ (E)-肉桂基] 氧基甲基]-4-甲氧基-丁酸乙酯:



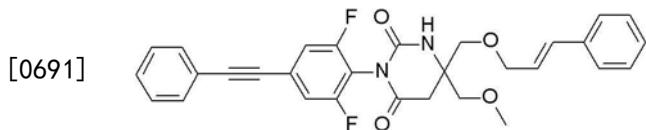
[0686] 将(Z)-3-[[ (E)-肉桂基] 氧基甲基]-4-甲氧基-丁-2-烯酸乙酯(实施例102、步骤3)(3.62g,12.5mmol)溶解于在密封管中的NH<sub>3</sub>在乙醇(4ml)中的饱和溶液,将其在90℃加热24h。将溶剂蒸发并且将得到的粗制物料通过柱色谱(EtOAc)纯化。获得标题化合物(1.9g,85%,基于回收的起始材料),为黄色油状物,MS:m/e=307.9(M+H<sup>+</sup>)。

[0687] 步骤5: (3RS)-3-[[ (E)-肉桂基] 氧基甲基]-3-[[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-氨基甲酰基氨基]-4-甲氧基-丁酸乙酯:



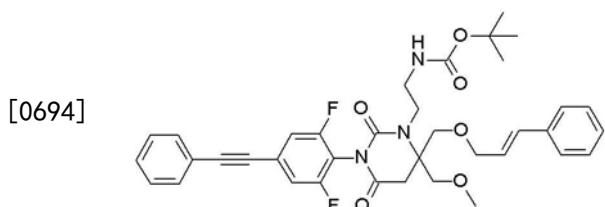
[0689] 将三光气(1.29g,4.37mmol)在25℃加入到2,6-二氟-4-苯基乙炔基-苯基胺(实施例1、步骤1)(1.00g,4.37mmol)在甲苯(100ml)中的搅拌溶液并且将反应混合物在90℃搅拌4h。将溶剂蒸发,并且将得到的异氰酸酯用二氯甲烷(50ml)稀释并在0℃加入到(3RS)-3-氨基-3-[[ (E)-肉桂基] 氧基甲基]-4-甲氧基-丁酸乙酯(实施例102、步骤4)(1.34g,4.37mmol)和Et<sub>3</sub>N(1.82ml,13.1mmol)在二氯甲烷(30ml)中的搅拌溶液。然后将反应混合物在室温搅拌16h。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用水洗涤。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将得到的粗制物料通过在硅胶上的柱色谱(30-40%EtOAc/己烷)纯化以生成标题化合物(1.38g,56%),为灰白色固体,MS:m/e=563.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0690] 步骤6: (6RS)-6-[[ (E)-肉桂基] 氧基甲基]-3-[[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-6-(甲氧基甲基)六氢嘧啶-2,4-二酮:



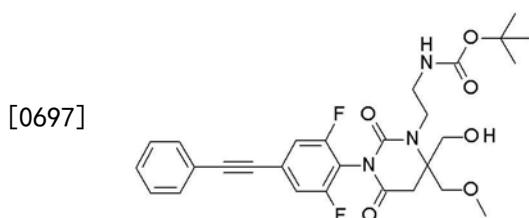
[0692] 将 (3RS) -3- [[(E) -肉桂基] 氧基甲基] -3- [[2,6-二氟-4- (2-苯基乙炔基) 芳基] -氨基甲酰基氨基] -4- 甲氧基-丁酸乙酯(实施例102、步骤5) (3.00g, 5.34mmol) 在THF (30ml) 中的溶液在0℃加入到NaH(在油中的60%) (320mg, 8.01mmol) 在THF (40ml) 中的充分搅拌的溶液并且将反应混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物用水猝灭并用EtOAc (2x 120ml) 萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发。将得到的粗制物料通过在硅胶上的柱色谱 (20-30% EA/己烷) 纯化以获得标题化合物 (2.50g, 91%) , 为灰白色固体, MS:m/e=517.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0693] 步骤7:N- [2- [(6RS) -6- [[(E) -肉桂基] 氧基甲基] -3- [2,6-二氟-4- (2-苯基乙炔基) 芳基] -6- (甲氧基甲基) -2,4-二氧化代-六氢嘧啶-1-基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯:



[0695] 向 (6RS) -6- [[(E) -肉桂基] 氧基甲基] -3- [2,6-二氟-4- (2-苯基乙炔基) -苯基] -6- (甲氧基甲基) 六氢嘧啶-2,4-二酮(实施例102、步骤6) (1.00g, 1.94mmol) 在DMF (6.7ml) 中的溶液加入 (2-溴乙基) 氨基甲酸叔丁酯 (0.868g, 3.87mmol) 和碳酸铯 (1.39g, 4.26mmol)。将反应混合物在55℃搅拌16h。将溶剂在真空中蒸发, 并且将残留物溶解于60ml EtOAc/庚烷3:1。将不溶物料过滤出, 并且将滤液用水、盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并浓缩。将得到的粗制物料通过在硅胶上的使用在己烷中的0-40% EtOAc梯度的急骤色谱纯化以获得标题化合物 (1.18g, 92%) , 为白色泡沫, MS:m/e=560.2 ((M-Boc)+H<sup>+</sup>)。

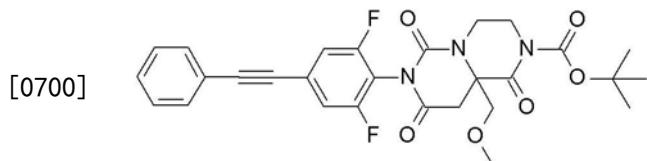
[0696] 步骤8:N- [2- [(6RS) -3- [2,6-二氟-4- (2-苯基乙炔基) 芳基] -6- (羟甲基) -6- (甲氧基甲基) -2,4-二氧化代-六氢嘧啶-1-基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯:



[0698] 向N- [2- [(6RS) -6- [[(E) -肉桂基] 氧基甲基] -3- [2,6-二氟-4- (2-苯基乙炔基) 芳基] -6- (甲氧基甲基) -2,4-二氧化代-六氢嘧啶-1-基] 乙基] 氨基甲酸叔丁酯(实施例102、步骤7) (1.150g, 1.74mmol) 在硝基甲烷 (30ml) 中的溶液加入氯化铈 (III) 七水合物 (0.714g, 1.92mmol)、碘化钠 (0.287g, 1.92mmol) 和1,3-丙二醇 (0.208g, 194ul, 1.92mmol)。将混合物在100℃搅拌32h。将反应混合物在真空中浓缩并溶解于60ml二氯甲烷/MeOH 93:7。将固体过滤出并且将滤液用水洗涤。将有机相浓缩, 并且将残留物通过在Silica-Aminophase柱上的使用1:1EtOAc/庚烷、然后EtOAc并且最后EtOAc/MeOH 95:5作为洗脱剂的急骤色谱纯化, 以生成490mg包含脱boc化物料和难以分离的杂质的淡黄色固体。将该物料溶解于THF (22ml), 加入三乙胺 (0.168g, 231ul, 1.66mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (0.289g, 1.33mmol) , 并

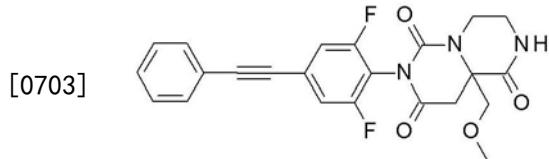
且将混合物在25℃搅拌2h。将混合物浓缩，并且将残留物通过在硅胶上的使用在庚烷中的0-100%EtOAc梯度的急骤色谱纯化以生成标题化合物(0.362g,38%)，为白色固体，MS:m/e=444.2((M-Boc)+H<sup>+</sup>)。

[0699] 步骤9: (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-1,6,8-三氧代-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-甲酸叔丁酯：



[0701] 向N-[2-[(6RS)-3-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-6-(羟甲基)-6-(甲氧基甲基)-2,4-二氧代-六氢嘧啶-1-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(实施例102、步骤8)(0.260g,0.478mmol)在二氯甲烷(11ml)和DMF(1.6ml)中的溶液中加入0.900g粉末状活化的4A分子筛、重铬酸吡啶鎓(0.675g,1.79mmol,3.75当量)和乙酸(0.124g,118ul,2.06mmol)。将混合物在室温搅拌16h。将反应用50ml EtOAc稀释，然后加入Speedex(大约5g)，并且将悬浮液搅拌5min。将固体过滤出并用50ml EtOAc洗涤。将滤液用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发。将得到的粗制物料通过在硅胶上的使用在庚烷中的0-80%EtOAc梯度的柱色谱纯化以获得标题化合物(0.114g,54%)，为白色固体，MS:m/e=440.2((M-Boc)+H<sup>+</sup>)。

[0702] 步骤10: (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮：



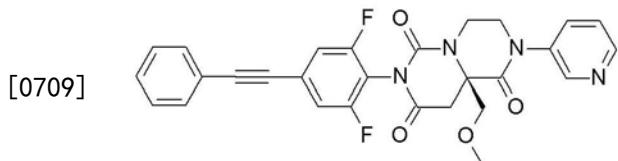
[0704] 将(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-1,6,8-三氧代-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-甲酸叔丁酯(实施例102、步骤9)(0.140g,0.259mmol)在7ml二氯甲烷中的溶液冷却至0-2℃。然后加入HCl/二噁烷的4N溶液(0.519ml,2.08mmol,8当量)。在室温搅拌2h后，将溶液用20ml二氯甲烷稀释，通过加入5ml5%NaHCO<sub>3</sub>溶液猝灭，然后用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，并浓缩，以生成标题化合物(0.109g,96%)，为结晶白色固体，MS:m/e=440.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0705] 步骤11: (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮：

[0706] 使用与实施例5中所述类似的化学，由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例102、步骤10)和3-碘吡啶开始，获得标题化合物，为白色固体，MS:m/e=517.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0707] 实施例103

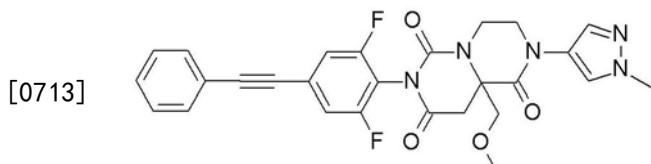
[0708] (9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0710] 通过在使用(己烷/EtOH/NH<sub>4</sub>OAc-70/30/0.1%)作为洗脱剂的Reprosil Chiral-NR柱上的手性HPLC实现实施例102的外消旋物的手性分离,其生成(9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮,为白色固体(MS:517.3(M+H<sup>+</sup>)) ;和(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮,为白色固体(MS:517.3(M+H<sup>+</sup>))。

[0711] 实施例104

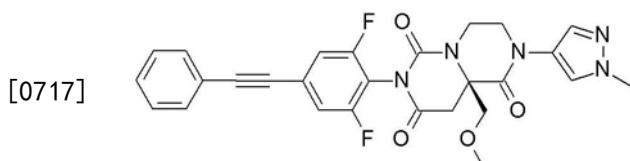
[0712] (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0714] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例102、步骤10)和4-碘-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=520.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0715] 实施例105

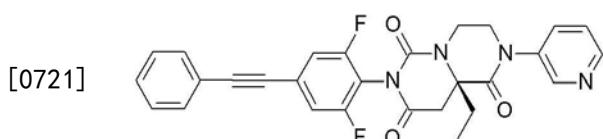
[0716] (9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



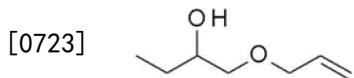
[0718] 通过外消旋的(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-(甲氧基甲基)-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例104)在使用(庚烷/EtOH/NH<sub>4</sub>OAc-60/40/0.1%)作为洗脱剂的Chiraldpak AD柱上的手性HPLC分离,获得标题化合物,为灰白色固体,MS:m/e=520.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0719] 实施例106

[0720] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

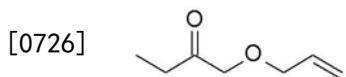


[0722] 步骤1:1-烯丙基丁-2-醇:



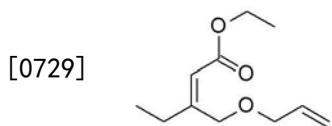
[0724] 将1,2-环氧丁烷(19.33g,332.82mmol)在THF(100ml)中的溶液在0℃加入到NaH(13.31g,332.82mmol)在THF(130ml)中的悬浮液中并且将反应混合物在25℃搅拌30min。然后在25℃加入烯丙醇(20.0g,277.35mmol)在THF(70ml)中的溶液并且将反应混合物回流16h。在用水猝灭和用EtOAc(2x500ml)萃取后,将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且浓缩。将得到的粗制物料通过在硅胶上的柱色谱(15-20%EtOAc/己烷)纯化。获得标题化合物(13g,36%)，为黄色液体。

[0725] 步骤2:1-烯丙氧基丁-2-酮:



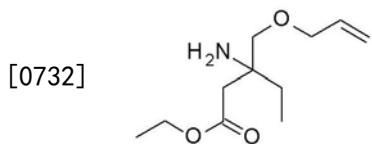
[0727] 在25℃向1-烯丙氧基-丁烷-2-醇(实施例106、步骤1)(5.0g,38.5mmol)在二氯甲烷(100ml)中的溶液加入重铬酸吡啶鎓(20.72g,96.15mmol)并且将反应混合物在25℃搅拌5h,通过硅藻土过滤,并将滤液浓缩。获得标题化合物(4.3g,87%)，为褐色油状物,其足够纯以直接用于下一步骤。

[0728] 步骤3: (EZ)-3-(烯丙氧基甲基)戊-2-烯酸乙酯:



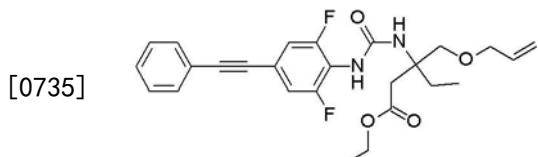
[0730] 在0℃向NaH(405mg,10.1mmol)在THF(20ml)中的悬浮液中加入磷酰基乙酸三乙酯(2.62g,11.7mmol)并且将反应混合物在25℃搅拌30min。然后加入1-烯丙氧基-丁烷-2-酮(实施例106、步骤2)(1g,7.80mmol)在THF(5ml)中的溶液并且将反应混合物在25℃搅拌3h。将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液猝灭并用EtOAc(2x40mL)萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,并且将得到的粗制物料通过在硅胶上的柱色谱(10-15%EtOAc/己烷)纯化。获得标题化合物(1.0g,65%)，为黄色液体。

[0731] 步骤4: (3RS)-3-(烯丙氧基甲基)-3-氨基-戊酸乙酯:



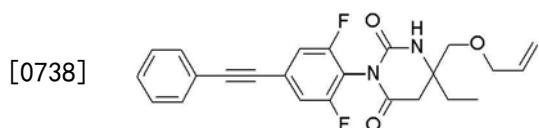
[0733] 将(EZ)-3-(烯丙氧基甲基)戊-2-烯酸乙酯(实施例102、步骤3)(2.8g,14.12mmol)溶解于在密封管中的NH<sub>3</sub>在乙醇(5ml)中的饱和溶液,将其在90℃加热16h。将溶剂蒸发并且将得到的粗制物料通过在硅胶上的柱色谱(80-100%EtOAc/己烷)纯化。获得标题化合物(1.5g,49%,基于回收的起始材料(1.0g))，为淡黄色液体。

[0734] 步骤5: (3RS)-3-(烯丙氧基甲基)-3-[[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-氨基甲酰基氨基]戊酸乙酯:



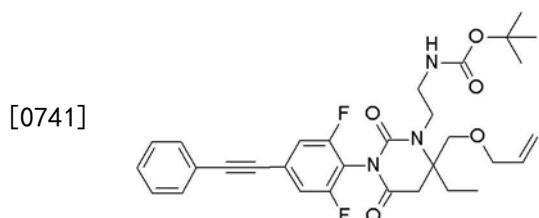
[0736] 将三光气 (2.76g, 9.3mmol) 在25℃加入到2,6-二氟-4-苯基乙炔基-苯基胺(实施例1、步骤1) (2.13g, 9.3mmol) 在甲苯(100ml)中的搅拌溶液并且将反应混合物在90℃搅拌4h。将溶剂蒸发，并且将得到的异氰酸酯用二氯甲烷(50ml)稀释并在0℃加入到(3RS)-3-(烯丙氧基甲基)-3-氨基-戊酸乙酯(实施例106、步骤4) (2.0g, 9.3mmol) 和Et<sub>3</sub>N (3.91ml, 27.9mmol) 在二氯甲烷(50ml)中的搅拌溶液。然后将反应混合物在25℃搅拌16h。将反应混合物用二氯甲烷稀释并且用水洗涤。将有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。将得到的粗制物料通过在硅胶上的柱色谱(15%EtOAc/己烷)纯化以生成标题化合物(2.0g, 46%)，为灰白色固体，MS:m/e=471.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[0737] 步骤6: (6RS)-6-(烯丙氧基甲基)-3-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-6-乙基-六氢嘧啶-2,4-二酮:



[0739] 将(3RS)-3-(烯丙氧基甲基)-3-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-氨基甲酰氨基(实施例106、步骤5) (3.1g, 5.51mmol) 在THF(20ml)中的溶液在0℃加入到NaH(在油中的60%) (0.220g, 5.51mmol) 在THF(20ml)中的充分搅拌的悬浮液并且将反应混合物在25℃搅拌2h。将反应混合物用水猝灭并用EtOAc(2x200ml)萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发。将得到的粗制物料通过在硅胶上的柱色谱(20%EtOAc/己烷)纯化以获得标题化合物(2.0g, 85%)，为灰白色固体，MS:m/e=425.4 (M+H<sup>+</sup>)。

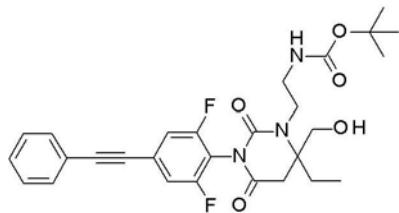
[0740] 步骤7:N-[2-[(6RS)-6-(烯丙氧基甲基)-3-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-6-乙基-2,4-二氧化代-六氢嘧啶-1-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯:



[0742] 向(3RS)-3-(烯丙氧基甲基)-3-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-氨基甲酰氨基(实施例106、步骤6) (1.00g, 2.36mmol) 在DMF(8.0ml)中的溶液中加入(2-溴乙基)氨基甲酸叔丁酯(1.06g, 4.71mmol)和碳酸铯(1.69g, 5.18mmol)。将反应混合物在55℃搅拌16h并在70℃搅拌6h。将溶剂在真空中蒸发，并且将残留物溶解于60ml EtOAc/庚烷3:1。将不溶物料过滤出，并且将滤液用水、盐水洗涤，用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，并浓缩。将得到的粗制物料通过在硅胶上的使用在己烷中的0-40%EtOAc梯度的急骤色谱纯化以获得标题化合物(1.34g, 92%)，为淡黄色泡沫，MS:m/e=468.3 ((M-Boc)+H<sup>+</sup>)。

[0743] 步骤8:N-[2-[(6RS)-3-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-6-乙基-6-(羟甲基)-2,4-二氧化代-六氢嘧啶-1-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯:

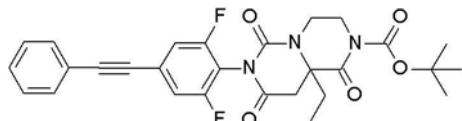
[0744]



[0745] 在25ml玻璃压力容器中,利用氩气流对N-[2-[(6RS)-6-(烯丙氧基甲基)-3-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-6-乙基-2,4-二氧代-六氢嘧啶-1-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(实施例106、步骤7)(0.525g,0.925mmol)和1,3-二甲基巴比妥酸(0.289g,1.85mmol)在甲醇(10ml)中的溶液脱气并且加入Pd(TPP)<sub>4</sub>催化剂(53.4mg,46.2umol,5mol%)。将容器密封,并且将混合物在80℃搅拌3h然后在室温搅拌另外的16h。将混合物浓缩,并且将残留物通过在硅胶上的使用在庚烷中的0-100%EtOAc梯度的急骤色谱纯化以生成标题化合物(0.34g,70%),为非结晶无色树脂,MS:m/e=428.3((M-Boc)+H<sup>+</sup>)。

[0746] 步骤9: (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-1,6,8-三氧代-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-甲酸叔丁酯:

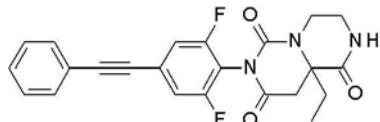
[0747]



[0748] 向N-[2-[(6RS)-6-(烯丙氧基甲基)-3-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)乙炔基]-6-乙基-2,4-二氧代-六氢嘧啶-1-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(实施例106、步骤8)(0.620g,1.18mmol)在二氯甲烷(33ml)和DMF(3.5ml)中的溶液中加入1.5g粉末状活化的4A分子筛、重铬酸吡啶鎓(1.55g,4.11mmol)和乙酸(0.282g,269ul,4.7mmol)。将混合物在室温搅拌16h。将反应用60ml EtOAc稀释,然后加入Speedex(大约5g),并且将悬浮液搅拌5min。将固体过滤出并用60ml EtOAc洗涤。将滤液用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并蒸发。将得到的粗制物料通过在硅胶上的使用在庚烷中的0-80%EtOAc梯度的柱色谱纯化以获得标题化合物(0.274g,45%),为白色固体,MS:m/e=424.2((M-Boc)+H<sup>+</sup>)。

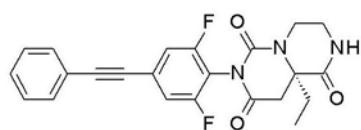
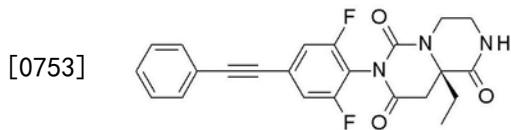
[0749] 步骤10: (9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:

[0750]



[0751] 将(9aRS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-1,6,8-三氧代-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-2-甲酸叔丁酯(实施例106、步骤9)(0.280g,0.535mmol)在12ml二氯甲烷中的溶液冷却至0-2℃。然后加入HCl在二噁烷中的4N溶液(1.07ml,4.28mmol,8当量)。在室温搅拌2h后,将溶液用20ml二氯甲烷稀释,通过加入5ml 5%NaHCO<sub>3</sub>溶液猝灭,然后用二氯甲烷萃取。将有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩,以生成标题化合物(0.221g,98%),为结晶白色固体,MS:m/e=424.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0752] 步骤11: (9aS)-和(9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:



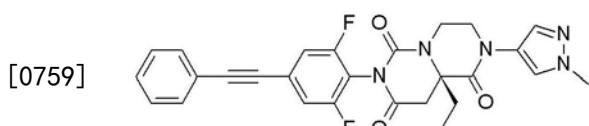
[0754] 通过利用使用(己烷/EtOH/DCM/Et<sub>2</sub>N-70/20/10/0.1%)作为洗脱剂的Chiralpak IE柱的手性HPLC实现对映异构体的手性分离,以获得(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮,为淡黄色固体(MS:424.2(M+H<sup>+</sup>)) ;和(9aR)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)-苯基]-9a-乙基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮,为淡黄色固体(MS:424.2(M+H<sup>+</sup>))。

[0755] 步骤12: (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:

[0756] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例106、步骤11)和3-碘吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=501.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0757] 实施例107

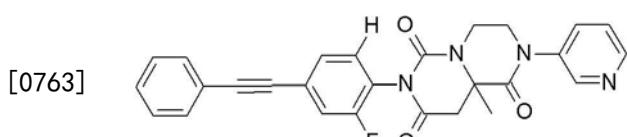
[0758] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



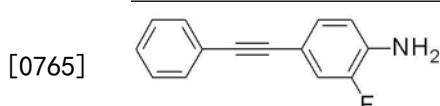
[0760] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-乙基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例106、步骤11)和4-碘-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=504.3(M+H<sup>+</sup>)。

[0761] 实施例108

[0762] (9aRS)-7-[2-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

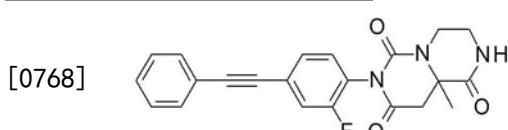


[0764] 步骤1:2-氟-4-苯基乙炔基-苯基胺



[0766] 使用与实施例1、步骤1中所述类似的化学,由2-氟-4-碘苯胺和苯基乙炔开始,获得标题化合物,为褐色固体,MS:m/e=212.2(M+H<sup>+</sup>)。

[0767] 步骤2:(9aRS)-7-[2-氟-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:



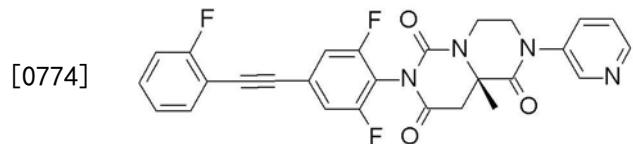
[0769] 使用与实施例1、步骤2中所述类似的化学,由2-氟-4-苯基乙炔基-苯基胺(实施例107、步骤1)和2-[ (2RS) -2-甲基-3-氧代-哌嗪-2-基]乙酸甲酯开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=392.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0770] 步骤3: (9aRS) -7- [2-氟-4- (2-苯基乙炔基) 苯基]-9a-甲基-2- (3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:

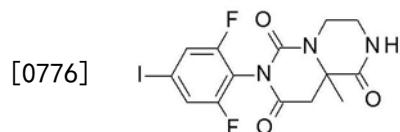
[0771] 使用与实施例5中所述类似的化学,由 (9aRS) -7- [2-氟-4- (2-苯基乙炔基) 苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例107、步骤2)和3-碘吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=469.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0772] 实施例109

[0773] (9aS) -7- [2,6-二氟-4- [2- (2-氟苯基) 乙炔基] 苯基]-9a-甲基-2- (3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

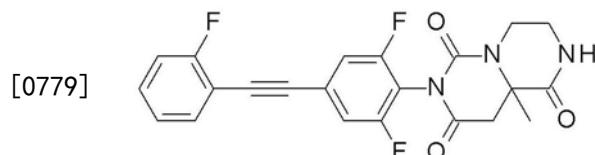


[0775] 步骤1: (9aRS) -7- (2,6-二氟-4-碘-苯基)-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:



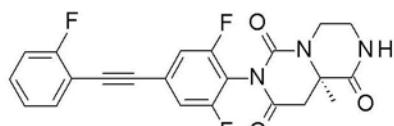
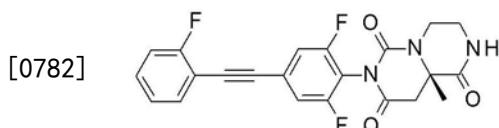
[0777] 向2,6-二氟-4-碘-苯基胺(3.00g,11.8mmol)在甲苯(80ml)中的溶液加入CDI(5.72g,35.3mmol)并且将反应混合物在110℃搅拌1h。然后加入(2-甲基-3-氧代-哌嗪-2-基)-乙酸甲酯(2.63g,14.1mmol)并且将反应混合物回流2h。将反应混合物浓缩并且将得到的粗制物通过在硅胶上的柱色谱(70%EA/己烷)纯化以获得标题化合物(4.37g,85%),为灰白色固体,MS:m/e=436.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0778] 步骤2: (9aRS) -7- [2,6-二氟-4- [2- (2-氟苯基) 乙炔基] 苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:



[0780] 向(9aRS) -7- (2,6-二氟-4-碘苯基)-9a-甲基四氢-1H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8 (2H,7H)-三酮(实施例109、步骤1)(2.5g,5.74mmol)在氩气下在THF(15ml)中的溶液加入1-乙炔基-2-氟苯(1.04g,977μl,8.62mmol)、Et<sub>3</sub>N(2.91g,4ml,28.7mmol)、双(三苯基膦)氯化钯(II)(80.6mg,115μmol,0.02当量)、三苯基膦(15.1mg,57.4μmol,0.01当量)和碘化铜(I)(5.47mg,28.7μmol,0.005当量)。将反应混合物加热至50℃并且搅拌2h。将粗制物料通过急骤色谱(硅胶,50g,庚烷中的50%至100%EtOAc)纯化。将级分在真空中浓缩以得到2.00g的标题化合物,为白色粉末,MS:m/e=428.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0781] 步骤3: (9aS) - 和 (9aR) -7- [2,6-二氟-4- [2- (2-氟苯基) 乙炔基] 苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:



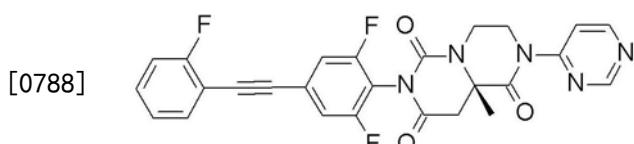
[0783] 通过利用使用(庚烷/EtOH-60/40)的Chiral AD柱的手性HPLC实现对映异构体的手性分离,以获得(9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮,为淡黄色固体(MS:428.3 (M+H<sup>+</sup>)) ;和(9aR)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮,为淡黄色固体(MS:428.3 (M+H<sup>+</sup>))。

[0784] 步骤4: (9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-(3-吡啶基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:

[0785] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例109、步骤3)和3-碘吡啶开始,获得标题化合物,为白色固体,MS:m/e=505.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0786] 实施例110

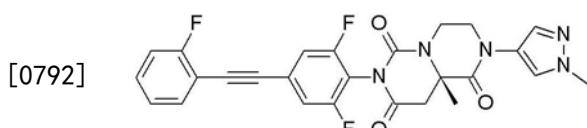
[0787] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-嘧啶-4-基-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



[0789] 使用与实施例1、步骤3中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例109、步骤3)和4-溴嘧啶盐酸盐开始,获得标题化合物,为淡黄色固体,MS:m/e=506.2 (M+H<sup>+</sup>)。

[0790] 实施例111

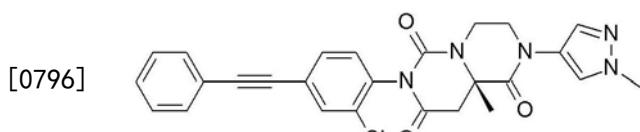
[0791] (9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮



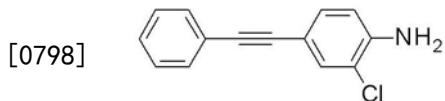
[0793] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2,6-二氟-4-[2-(2-氟苯基)乙炔基]苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例109、步骤3)和4-碘-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为淡黄色结晶固体,MS:m/e=508.3 (M+H<sup>+</sup>)。

[0794] 实施例112

[0795] (9aS)-7-[2-氯-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮

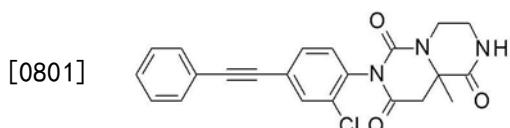


[0797] 步骤1:2-氯-4-苯基乙炔基-苯基胺



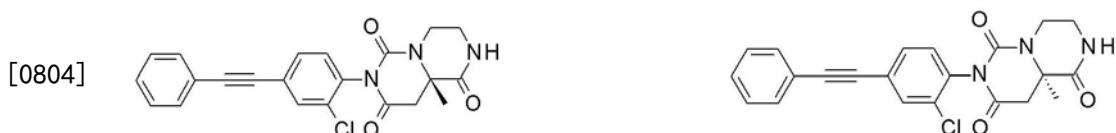
[0799] 使用与实施例1、步骤1中所述类似的化学,由2-氯-4-碘苯胺和苯基乙炔开始,获得标题化合物,为浅褐色固体,MS: $m/e=228.1,230.0 (M+H^+)$ 。

[0800] 步骤2: (9aRS)-7-[2-氯-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:



[0802] 使用与实施例1、步骤2中所述类似的化学,由2-氯-4-苯基乙炔基-苯基胺(实施例112、步骤1)和2-[ (2RS)-2-甲基-3-氧代-哌嗪-2-基]乙酸甲酯开始,获得标题化合物,为白色固体,MS: $m/e=406.3,408.2 (M+H^+)$ 。

[0803] 步骤3: (9aS)-和(9aR)-7-[2-氯-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:



[0805] 通过利用使用(庚烷/EtOH-60/40)的Reprosil Chiral NR柱的手性HPLC实现对映异构体的手性分离,以获得(9aS)-7-[2-氯-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮,为白色固体(MS:428.3 ( $M+H^+$ )) ;和(9aR)-7-[2-氯-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮,为白色固体(MS:428.3 ( $M+H^+$ ))。

[0806] 步骤4: (9aS)-7-[2-氯-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2-(1-甲基吡唑-4-基)-4,9-二氢-3H-吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮:

[0807] 使用与实施例5中所述类似的化学,由(9aS)-7-[2-氯-4-(2-苯基乙炔基)苯基]-9a-甲基-2,3,4,9-四氢吡嗪并[1,2-c]嘧啶-1,6,8-三酮(实施例112、步骤3)和4-碘-1-甲基-1H-吡唑开始,获得标题化合物,为灰白色固体,MS: $m/e=488.2,490.2 (M+H^+)$ 。

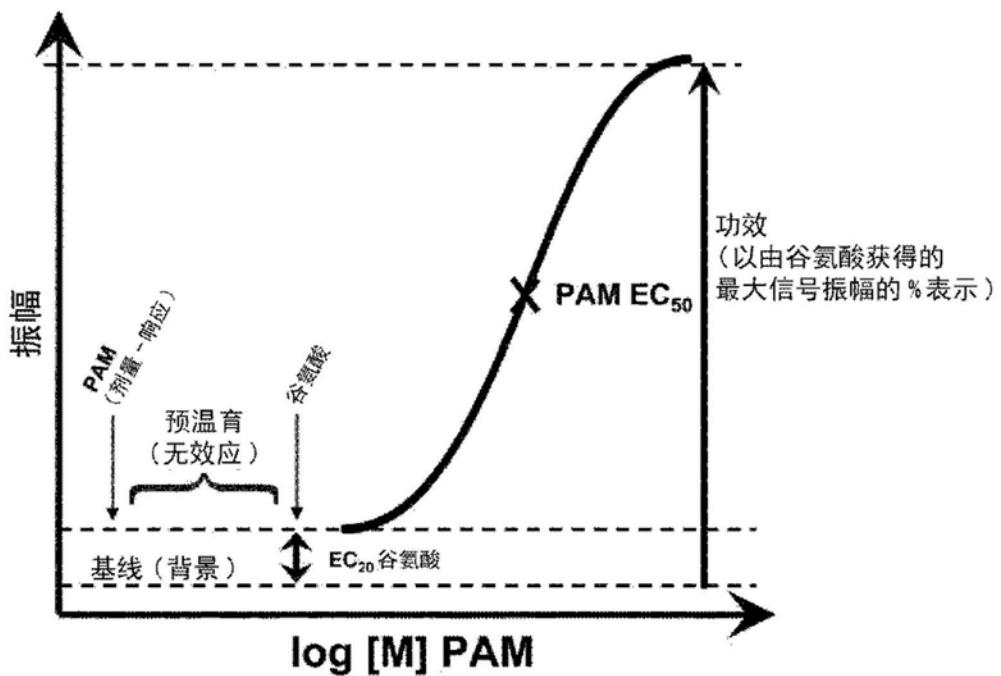


图1