(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109803653 A
(43)申请公布日 2019.05.24

(21)申请号 201780063188.6

(22)申请日 2017.10.26

(30)优先权数据
PA201600660 2016.10.28 DK

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2019.04.12

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/077503 2017.10.26

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2018/078042 EN 2018.05.03

(71)申请人 H.隆德贝克有限公司
地址 丹麦渥尔比

(72)发明人 J·凯勒 L·K·拉斯穆森
M·朗格路 M·杰辛
P·J·V·维塔尔 K·朱尔

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司 72003
代理人 吴小瑛 于磊

(51)Int.Cl.
A61K 31/4188(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61K 31/4985(2006.01)
A61P 25/14(2006.01)
A61P 25/16(2006.01)
A61P 25/18(2006.01)
A61P 25/24(2006.01)

权利要求书12页 说明书103页

(54)发明名称

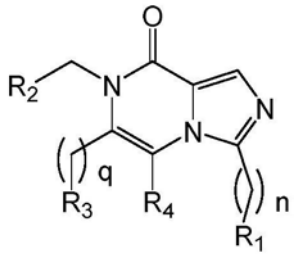
包括给予咪唑并吡嗪酮的组合治疗

(57)摘要

本发明提供组合治疗,其包括给予作为PDE1酶抑制剂的化合物和可用于治疗神经退行性疾病例如像阿尔茨海默氏病,帕金森氏病或亨廷顿氏病的其他化合物。本发明的分开的方面针对所述化合物用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍的组合使用。本发明还提供了包含所述PDE1酶抑制剂以及可用于治疗神经退行性疾病的其他化合物的药物组合物。

CN 109803653 A

1.1)一种具有式(I)的化合物



(I)

其中

n是0或1;

q是0或1;

R1选自下组,该组由以下组成:苄基、茚满基、二氢吲哚和5元杂芳基;其全部可以被选自下组的取代基取代,该组由以下组成:卤素和C_1-C_3烷基;或

R1选自下组,该组由以下组成:含有4-6个碳原子和1-2个氮原子的饱和单环;其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次,该组由以下组成:甲基、氟和磺酰胺;或

R1选自下组,该组由以下组成:含有4-6个碳原子的内酰胺;其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次,该组由以下组成:甲基和氟;或

R1选自下组,该组由以下组成:二环醚,例如7-氧杂二环[2.2.1]庚烷;其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次,该组由以下组成:甲基和氟;或

R1选自下组,该组由以下组成:直链或支链C_1-C_8烷基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基;其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次,该组由以下组成:甲基、氟、羟基、氰基或甲氧基;或

R1是直链或支链C_1-C_3烷基,其被选自苯基和5元杂芳基的取代基取代,其中所述5元杂芳基可以被一个或多个C_1-C_3烷基取代;或

R1选自下组,该组由以下组成:吗啉、四氢呋喃-3-胺、六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡咯以及高吗啉;其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代,该组由以下组成:C_1-C_3烷基;

R2选自下组,该组由以下组成:氢、直链或支链C_1-C_8烷基、苯基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基;或

R2是被一个或多个选自下组的取代基取代的苯基或吡啶基,该组由以下组成:羟基、氨基、氰基、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_5环烷氧基、C_3-C_5环烷基-甲氧基、C_1-C_3氟烷氧基以及-NC(O)CH_3;或

R2是可以被一个或多个C_1-C_3烷基取代的5元杂芳基;

R3选自下组,该组由以下组成:氢、卤素、C_1-C_5烷基、C_3-C_5环烷基以及苯基;或

R3选自下组,该组由以下组成:被C_1-C_3烷基取代一次或多次的苯基;被氟取代一次、两次或三次的甲基;被氟取代一次、两次或三次的乙基;

R4是氢;

以及该化合物的互变异构体和药学上可接受的加成盐;

其条件是R2和R3不能同时是氢;和

2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体;

其中1)和2)组合用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中

R1选自下组,该组由以下组成:直链或支链C_1-C_8烷基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基;

R2选自下组,该组由以下组成:直链或支链C_1-C_8烷基、苯基以及饱和单环C_3-C_8环烷基;或

R2选自下组,该组由以下组成:被选自下组的取代基取代的苯基,该组由以下组成:卤素、C_1-C_3烷基和甲氧基;

R3选自下组,该组由以下组成:氢、C_1-C_3烷基以及卤素;

R4是氢。

3.根据权利要求1所述的化合物,其中所述具有式(I)的化合物选自下组,该组由以下组成:

7-(3-氟苄基)-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

6-苄基-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

6-苄基-7-(环己基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(环己基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

3-环丙基-7-(3-氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(环戊基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(环己基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(环戊基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(环己基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(环庚基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(环庚基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(4-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

6-溴-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-苄基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(2-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(3-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(2-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(3-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

6-甲基-7-(2-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

6-甲基-7-(4-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

7-(4-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮;

6-甲基-7-(3-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

4-(7-(3-氟苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈；

7-(3-氟苄基)-3-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(2,2-二氟环丙基)-7-(3-氟苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((1R,2S)-2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((1R,2R)-2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((1S,2S)-2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((1S,2R)-2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((2S,3R)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((2S,3S)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((2R,3R)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((2R,3S)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((1R,2S)-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((1R,2R)-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((1S,2S)-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((1S,2R)-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-环丙氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-(二氟甲氧基)苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8

(7H)-酮；

7-(4-(环丙基甲氧基)苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-苄基-6-乙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-乙基-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈；

4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈；

N-(4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯基)乙酰胺；

7-(4-氯-3-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(2-乙基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氯-4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-氨基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-羟基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-乙基-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((2S,3R)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((2S,3S)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((2R,3R)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((2R,3S)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6,7-二甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-乙基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-丙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-异丙基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-异戊基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环戊基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

2-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯

甲腈；

7-(环庚基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((1R,2R,4S)-2-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(6-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-异丙基-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(噻吩-3-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(噻唑-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环己基甲基)-6-甲基-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(2-羟基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(2-氟丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(7-氧代氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(5-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-(4-甲基噻唑-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基

吡咯烷-1-磺酰胺；

6-(环戊基甲基)-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(吗啉代)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吗啉代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吗啉代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(2,2-二甲基吗啉代)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((3aS,6aS)-六氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((3aR,6aR)-六氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

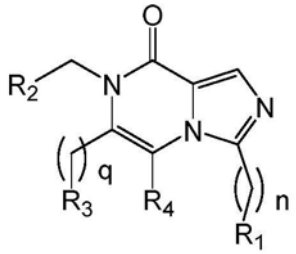
或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，其中所述神经退行性疾病和/或认知障碍选自下组，该组由以下组成：阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏病。

5.根据权利要求4所述的化合物，其中所述神经退行性疾病和/或认知障碍是阿尔茨海默氏病。

6.一种药物组合物，其包含：

1)具有式(I)的化合物



(I)

其中

n是0或1；

q是0或1；

R1选自下组，该组由以下组成：苄基、茚满基、二氢吲哚和5元杂芳基；其全部可以被选自下组的取代基取代，该组由以下组成：卤素和C_1-C_3烷基；或

R1选自下组，该组由以下组成：含有4-6个碳原子和1-2个氮原子的饱和单环；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基、氟和磺酰胺；或

R1选自下组，该组由以下组成：含有4-6个碳原子的内酰胺；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基和氟；或

R1选自下组，该组由以下组成：二环醚，例如7-氧杂二环[2.2.1]庚烷；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基和氟；或

R1选自下组，该组由以下组成：直链或支链C_1-C_8烷基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基、氟、羟基、氰基或甲氧基；或

R1是直链或支链C_1-C_3烷基，其被选自苯基和5元杂芳基的取代基取代，其中所述5元杂芳基可以被一个或多个C_1-C_3烷基取代；或

R1选自下组，该组由以下组成：吗啉、四氢呋喃-3-胺、六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡咯以及高吗啉；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代，该组由以下组成：C_1-C_3烷基；

R2选自下组，该组由以下组成：氢、直链或支链C_1-C_8烷基、苯基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基；或

R2是被一个或多个选自下组的取代基取代的苯基或吡啶基，该组由以下组成：羟基、氨基、氰基、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_5环烷氧基、C_3-C_5环烷基-甲氧基、C_1-C_3氟烷氧基以及-NC(O)CH_3；或

R2是可以被一个或多个C_1-C_3烷基取代的5元杂芳基；

R3选自下组，该组由以下组成：氢、卤素、C_1-C_5烷基、C_3-C_5环烷基以及苯基；或

R3选自下组，该组由以下组成：被C_1-C_3烷基取代一次或多次的苯基；被氟取代一次、两次或三次的甲基；被氟取代一次、两次或三次的乙基；

R4是氢；

以及该化合物的互变异构体和药学上可接受的加成盐；

其条件是R2和R3不能同时是氢；和

2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体；和

一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

7.根据权利要求6所述的药物组合物，其中

R1选自下组，该组由以下组成：直链或支链C_1-C_8烷基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基；

R2选自下组，该组由以下组成：直链或支链C_1-C_8烷基、苯基以及饱和单环C_3-C_8环烷基；或

R2选自下组，该组由以下组成：被选自下组的取代基取代的苯基，该组由以下组成：卤素、C_1-C_3烷基和甲氧基；

R3选自下组，该组由以下组成：氢、C_1-C_3烷基以及卤素；

R4是氢。

8.根据权利要求6所述的药物组合物，其中该具有式(I)的化合物选自下组，该组由以下组成：

7-(3-氟苄基)-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-苄基-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-苄基-7-(环己基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环己基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-环丙基-7-(3-氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环戊基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环己基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环戊基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环己基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环庚基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环庚基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-溴-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-苄基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(2-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(2-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-(2-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-(4-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-(3-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

4-(7-(3-氟苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈；

7-(3-氟苄基)-3-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(2,2-二氟环丙基)-7-(3-氟苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((1R,2S)-2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((1R,2R)-2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((1S,2S)-2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((1S,2R)-2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((2S,3R)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((2S,3S)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((2R,3R)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-((2R,3S)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((1R,2S)-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((1R,2R)-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((1S,2S)-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((1S,2R)-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-环丙氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-(二氟甲氧基)苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-(环丙基甲氧基)苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-苄基-6-乙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-乙基-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈；

4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈；

N-(4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯基)乙酰胺；

7-(4-氯-3-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(2-乙基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氯-4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-氨基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-羟基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-乙基-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((2S,3R)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((2S,3S)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((2R,3R)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((2R,3S)-2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6,7-二甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-乙基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-丙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-异丙基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-异戊基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环戊基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

2-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈；

7-(环庚基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((1R,2R,4S)-2-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(6-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-异丙基-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(噻吩-3-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(噻唑-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

6-甲基-7-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(环己基甲基)-6-甲基-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(2-羟基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(2-氟丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(7-氧代氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(5-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-(4-甲基噻唑-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基吡咯烷-1-磺酰胺；

6-(环戊基甲基)-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(吗啉代)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吗啉代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吗啉代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

3-(2,2-二甲基吗啉代)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((3aS,6aS)-六氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

7-(3-氟苄基)-3-((3aR,6aR)-六氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(R)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

(S)-7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮；

或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

9.根据权利要求6-8中任一项所述的药物组合物，其以治疗有效量包含如权利要求1中具有式(I)的化合物和项2)下列出的化合物中任一种。

10.根据权利要求6-9中任一项所述的药物组合物，其用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍。

11.根据权利要求10所述的药物组合物，其中所述神经退行性疾病和/或认知障碍选自下组，该组由以下组成：阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏病。

12.根据权利要求11所述的药物组合物，其中所述神经退行性疾病和/或认知病症是阿尔茨海默氏病。

包括给予咪唑并吡嗪酮的组合治疗

技术领域

[0001] 本发明提供组合治疗,其包括给予作为PDE1酶抑制剂的化合物和可用于治疗神经退行性疾病例如像阿尔茨海默氏病,帕金森氏病或亨廷顿氏病的其他化合物。本发明的分开的方面涉及所述化合物用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍的组合使用。本发明还提供了包含所述PDE1酶抑制剂以及可用于治疗神经退行性疾病的其他化合物的药物组合物。

背景技术

[0002] 贯穿本申请,对各种出版物进行完整地引用。这些出版物的披露通过引用而特此结合在本申请中,以便更加完整地描述本发明涉及的现有技术情况。

[0003] 通过调控cN-依赖性蛋白激酶(PKA和PKG)、EPAC(由cAMP激活的交换蛋白)、磷蛋白磷酸酶和/或cN-门控的阳离子通道,第二信使环核苷酸(cN)、环磷酸腺苷(cAMP)和环磷酸鸟苷(cGMP)在胞内信号转导级联中发挥重要作用。在神经元中,这包括cAMP-和cGMP-依赖性激酶的活化以及随后蛋白质的磷酸化,这些蛋白质的磷酸化参与突触传递的敏锐调控以及神经元分化和存活。cAMP和cGMP的胞内浓度由通过环化酶的生物合成速率并且由通过磷酸二酯酶(PDE,EC 3.1.4.17)的降解速率严格调控。PDE是通过3'-酯键的催化水解而失活cAMP/cGMP,从而形成失活的5'-单磷酸的双金属水解酶。由于PDE提供了在细胞内降解环核苷酸cAMP和cGMP的仅有手段,所以PDE在环核苷酸信号传导中发挥必不可少的作用。PDE的催化活性在所有细胞中在一系列cN-浓度上提供了cN的分解,并且其变化的调控机制提供了与无数信号传导通路的整合和串话。靶向特定PDE,以离散它们控制cN水平并且为多种cN信号小体(signalosome)塑造微环境的细胞内的区室(Sharron H.Francis,MitsiA.Blount,和Jackie D.Corbin.Physiol Rev[生理学评论]2011,91:651-690)。

[0004] 在底物特异性的基础上,PDE家族可以被分为三组:1)cAMP-特异性PDE,包括PDE4、PDE7和PDE8;2)cGMP-选择性酶PDE5和PDE9;以及3)双底物PDE,包括PDE1、PDE2、PDE3以及PDE10和PDE11。

[0005] 之前被命名为钙调蛋白-刺激的PDE(CaM-PDE)的PDE1是独特的,因为它经由与四个Ca^{2+}复合的钙调蛋白(CaM,16kDa Ca^{2+}-结合蛋白)而被Ca^{2+}-依赖性地调控(关于评论,Sharron H.Francis,MitsiA.Blount,和Jackie D.Corbin.Physiol Rev[生理学评论]2011,91:651-690)。因此,PDE1代表环核苷酸与胞内Ca^{2+}之间的感兴趣的调控连接。PDE1家族由三种基因编码:PDE1A(定位在人类染色体2q32)、PDE1B(人类染色体位置,hcl:12q13)和PDE1C(hcl:7p14.3)。它们具有可变启动子并且通过可变剪接而产生众多蛋白质,这些蛋白质的区别在于其调控特性、底物亲和力、特异性活性、CaM的激活常数、组织分布以及分子量。鉴定了超过10种人类同种型。它们的分子量在从58至86kDa/单体变化。N-末端调控结构域区分其对应的蛋白并且调节其生化功能,该N-末端调控域包含两个Ca^{2+}/CaM结合结构域和两个磷酸化位点。PDE1是双底物PDE并且PDE1C-亚型针对cAMP和cGMP具有相等活性(Km≈1-3μM),而亚型PDE1A和PDE1B对cGMP具有偏好(对cGMP的Km≈1-3μM并且对cAMP的Km≈10-

30μM)。

[0006] PDE1亚型高度富集于脑中并且尤其定位于纹状体(PDE1B)、海马体(PDE1A)和皮层(PDE1A)中并且这一定位跨物种是保守的(Amy Bernard等人.Neuron[神经元]2012,73,1083-1099)。在皮质中,PDE1A主要存在于深皮质层5和6(输出层)中,并且被用作深皮质层的特异性标记物。PDE1抑制剂增强第二信使cN的水平,从而导致增强的神经元兴奋性。

[0007] 因此,PDE1是一种用于调控胞内信号传导通路的治疗靶标(优选在神经系统中)并且PDE1抑制剂可以增强第二信使cAMP/cGMP的水平,从而导致神经过程的调节并且导致神经元可塑性相关基因、神经营养因子以及神经保护分子的表达。这些神经元可塑性增强特性与突触传递的调节一起使得PDE1抑制剂在许多神经和精神病症中成为作为治疗剂的良好候选物。动物模型中的PDE1抑制剂评估(关于评论,参见例如Blokland等人.Expert Opinion on Therapeutic Patents[治疗专利专家意见](2012),22(4),349-354;和Medina,A.E.Frontiers in Neuropharmacology[神经药理学前沿](2011),5(2月),21)已经表明了PDE1抑制剂在神经障碍(例如像阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏病)和在精神障碍(例如像注意缺陷多动障碍(ADHD)、下肢不宁综合征、抑郁、焦虑、发作性睡病、认知缺损以及与精神分裂症相关的认知缺损(CIAS))中的治疗用途的潜力。

[0008] WO 2013/053690 A1披露了作为PDE9酶抑制剂的咪唑并吡嗪酮。

[0009] WO 2016/055618和WO 2016/147659披露了作为PDE1抑制剂的三唑并吡嗪酮和咪唑并三嗪酮。

[0010] PDE1抑制剂为神经退行性疾病和/或认知障碍的当前市售治疗提供替代方案,这些当前市售治疗并非在所有患者中是有效的。此外,将这种PDE1抑制剂与可用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍的另一种治疗范例组合可能是有益的。对此类疾病的新治疗方法仍存在需要。

发明内容

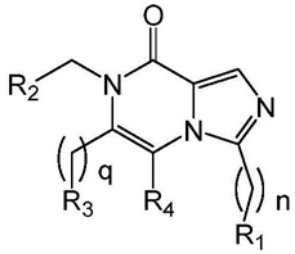
[0011] PDE1酶表达于中枢神经系统(CNS)中,使得这一基因家族成为用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍的新靶标的有吸引力的来源。

[0012] 本发明的诸位发明人已经提供作为PDE1抑制剂并且照此可用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍的化合物。所述新PDE1抑制剂与可用于治疗神经退行性疾病的其他化合物的组合可以改善患有神经退行性疾病和/或认知障碍的患者的治疗,例如像阿尔茨海默氏病,帕金森氏病或亨廷顿氏病。

[0013] 优选地,所述PDE1抑制剂作为PDE1抑制剂比作为PDE9抑制剂强至少十倍,以防止与PDE9抑制相关的潜在不需要的作用。

[0014] 因此,本发明涉及:

[0015] 1)具有式(I)的化合物

[0016] 

(I)

[0017] 其中

[0018] n是0或1；

[0019] q是0或1；

[0020] R1选自下组，该组由以下组成：苄基、茚满基、二氢吲哚和5元杂芳基；其全部可以被选自下组的取代基取代，该组由以下组成：卤素和C_1-C_3烷基；或

[0021] R1选自下组，该组由以下组成：含有4-6个碳原子和1-2个氮原子的饱和单环；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基、氟和磺酰胺；或

[0022] R1选自下组，该组由以下组成：含有4-6个碳原子的内酰胺；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基和氟；或

[0023] R1选自下组，该组由以下组成：二环醚，例如7-氧杂二环[2.2.1]庚烷；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基和氟；或

[0024] R1选自下组，该组由以下组成：直链或支链C_1-C_8烷基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基、氟、羟基、氰基或甲氧基；或

[0025] R1是直链或支链C_1-C_3烷基，其被选自苯基和5元杂芳基的取代基取代，其中所述5元杂芳基可以被一个或多个C_1-C_3烷基取代；或

[0026] R1选自下组，该组由以下组成：吗啉、四氢呋喃-3-胺、六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡咯以及高吗啉；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代，该组由以下组成：C_1-C_3烷基；

[0027] R2选自下组，该组由以下组成：氢、直链或支链C_1-C_8烷基、苯基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基；或

[0028] R2是被一个或多个选自下组的取代基取代的苯基或吡啶基，该组由以下组成：羟基、氨基、氰基、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_5环烷氧基、C_3-C_5环烷基-甲氧基、C_1-C_3氟烷氧基以及-NC(O)CH_3；或

[0029] R2是可以被C_1-C_3烷基取代一次或多次的5元杂芳基；

[0030] R3选自下组，该组由以下组成：氢、卤素、C_1-C_5烷基、C_3-C_5环烷基以及苯基；或

[0031] R3选自下组，该组由以下组成：被C_1-C_3烷基取代一次或多次的苯基；被氟取代一次、两次或三次的甲基；被氟取代一次、两次或三次的乙基；

[0032] R4是氢；

[0033] 以及该化合物的互变异构体和药学上可接受的加成盐；

[0034] 其条件是R2和R3不能同时是氢；并且

[0035] 2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体；

[0036] 其中1)和2)组合用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍。

[0037] 对化合物(I)的引用包括化合物(I)的游离碱、化合物(I)的药学上可接受的盐(例如化合物(I)的酸加成盐)、化合物(I)的外消旋混合物、或化合物(I)的相应的对映异构体和/或旋光异构体以及化合物(I)的多晶或无定形形式连同化合物(I)的互变异构形式。此外，本发明的化合物能以未溶剂化形式存在以及以与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在。通常，将溶剂化形式视为等效于非溶剂化形式用于本发明的目的。

[0038] 在一个实施例中，本发明涉及药物组合物，其包含：

[0039] 1)根据式(I)的化合物；和

[0040] 2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体；和

[0041] 一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0042] 在一个实施例中，本发明涉及用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍的方法，该方法包括给予：

[0043] 1)治疗有效量的根据式(I)的化合物；和

[0044] 2)治疗有效量的：

[0045] 可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体至对其有需要的患者。

[0046] 在一个实施例中，本发明涉及具有式(I)的化合物在制造用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍的药物中的用途；其中所述药物与可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体组合使用。

具体实施方式

[0047] 本发明的实施例

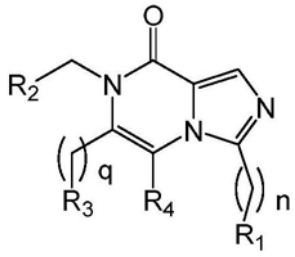
[0048] 应用了以下符号：本发明的实施例被标识为Ei，其中i是指明该实施例的编号的整数。详细说明具体实施例(先前列出的实施例Ei)的实施例Ei'被标识为Ei'(Ei)，例如E2(E1)意指“在实施例E1的实施例E2中”。

[0049] 当实施例为两个实施例的组合时，该符号类似地为Ei”(Ei和Ei')，例如E3(E1和E2)意指“在根据实施例E2和E1中任一项的实施例E3中”。

[0050] 当实施例为两个以上实施例的组合时，该符号类似地为Ei”'(Ei、Ei'和Ei”)或(Ei-Ei”)，例如E4(E1、E2和E3)或E4(E1-E3)意指“在根据实施例E1、E2和E3中任一项的实施例E4中”。

[0051] 在第一实施例E1中，本发明涉及：

[0052] 1)具有式(I)的化合物

[0053] 

(I)

[0054] 其中

[0055] n是0或1；

[0056] q是0或1；

[0057] R1选自下组，该组由以下组成：苄基、茚满基、二氢吲哚和5元杂芳基；其全部可以被选自下组的取代基取代，该组由以下组成：卤素和C_1-C_3烷基；或

[0058] R1选自下组，该组由以下组成：含有4-6个碳原子和1-2个氮原子的饱和单环；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基、氟和磺酰胺；或

[0059] R1选自下组，该组由以下组成：含有4-6个碳原子的内酰胺；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基和氟；或

[0060] R1选自下组，该组由以下组成：二环醚，例如7-氧杂二环[2.2.1]庚烷；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基和氟；或

[0061] R1选自下组，该组由以下组成：直链或支链C_1-C_8烷基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次，该组由以下组成：甲基、氟、羟基、氰基或甲氧基；或

[0062] R1是直链或支链C_1-C_3烷基，其被选自苯基和5元杂芳基的取代基取代，其中所述5元杂芳基可以被一个或多个C_1-C_3烷基取代；或

[0063] R1选自下组，该组由以下组成：吗啉、四氢呋喃-3-胺、六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡咯以及高吗啉；其全部可以被一个或多个选自下组的取代基取代，该组由以下组成：C_1-C_3烷基；

[0064] R2选自下组，该组由以下组成：氢、直链或支链C_1-C_8烷基、苯基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基；或

[0065] R2是被一个或多个选自下组的取代基取代的苯基或吡啶基，该组由以下组成：羟基、氨基、氰基、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_3-C_5环烷氧基、C_3-C_5环烷基-甲氧基、C_1-C_3氟烷氧基以及-NC(O)CH_3；或

[0066] R2是可以被一个或多个C_1-C_3烷基取代的5元杂芳基；

[0067] R3选自下组，该组由以下组成：氢、卤素、C_1-C_5烷基、C_3-C_5环烷基以及苯基；或

[0068] R3选自下组，该组由以下组成：被C_1-C_3烷基取代一次或多次的苯基；被氟取代一次、两次或三次的甲基；被氟取代一次、两次或三次的乙基；

[0069] R4是氢；

[0070] 以及该化合物的互变异构体和药学上可接受的加成盐；

[0071] 其条件是R2和R3不能同时是氢；和

[0072] 2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体；

[0073] 其中1)和2)组合用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍。

[0074] E2(E1)其中所述神经退行性疾病和/或认知障碍选自下组，该组由以下组成：阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏病。

[0075] E3(E1和E2)

[0076] n是0或1；

[0077] q是0或1；

[0078] R1选自下组，该组由以下组成：直链或支链C_1-C_8烷基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基；

[0079] R2选自下组，该组由以下组成：直链或支链C_1-C_8烷基、苯基以及饱和单环C_3-C_8环烷基；或

[0080] R2选自下组，该组由以下组成：被一个或多个选自下组的取代基取代一次或多次的苯基，该组由以下组成：卤素、C_1-C_3烷基和甲氧基；

[0081] R_3选自下组，该组由以下组成：氢、C_1-C_3烷基以及卤素；

[0082] R_4是氢。

[0083] E4(E1至E3)R1是四氢吡喃基。

[0084] E5(E1至E3)R1是C_1-C_3烷基或C_3-C_5环烷基。

[0085] E6(E1和E5)R1是丙基或环丙基

[0086] E7(E1至E6)R2是苯基。

[0087] E8(E1至E6)R2是被取代的苯基，其中该一个或多个取代基选自下组，该组由以下组成：氟、氯、甲基以及甲氧基。

[0088] E9(E1至E6)R2是饱和单环C_3-C_8环烷基。

[0089] E10(E1和E9)R2是饱和单环C_5-C_7环烷基。

[0090] E11(E1至E6)R2是C_1-C_3烷基。

[0091] E12(E1和E11)R2是甲基、乙基或异丙基

[0092] E13(E1至E12)R3是溴

[0093] E14(E1至E12)R3是甲基

[0094] E15(E1至E2)R3选自氢和甲基；并且

[0095] R2选自下组，该组由以下组成：直链或支链C_1-C_8烷基、苯基、饱和单环C_3-C_8环烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基以及四氢吡喃基；或

[0096] R2是被一个或多个选自下组的取代基取代的苯基或吡啶基，该组由以下组成：羟基、氨基、氰基、卤素、C_1-C_3烷基、C_1-C_3烷氧基、C_1-C_3氟烷氧基以及-NC(O)CH_3；或

[0097] R2是可以被C_1-C_3烷基取代的5元杂芳基。

[0098] E16(E1至E15)n是0。

[0099] E17(E1至E15)n是1。

[0100] E18(E1至E16)q是0。

[0101] E19(E1至E16)q是1。

[0102] E20(E1),该具有式(I)的化合物选自表1中所列出的呈游离碱形式的化合物、其一种或多种互变异构体或其药学上可接受的盐。

[0103] E21(E1至E20)正如在“PDE1抑制测定”部分中所描述确定的,具有式(I)的化合物具有10微摩尔或更低、例如5微摩尔或更低、例如4微摩尔或更低、例如3微摩尔或更低、例如2微摩尔或更低、例如1微摩尔或更低、例如500nM或更低、例如400nM或更低、例如300nM或更低、例如200nM或更低、例如100nM或更低的PDE1A、PDE1B或PDE1C IC_{50}值。

[0104] E22(E1)该具有式(I)的化合物选自表1中所列出的化合物及其药学上可接受的盐。

[0105] E23(E1至E22)该具有式(I)的化合物是比PDE9抑制剂强至少10倍的PDE1抑制剂,例如比PDE9抑制剂强至少50倍的PDE1抑制剂或甚至PDE9抑制剂强至少100倍的PDE1抑制剂。

[0106] E24一种药物组合物,其包含:

[0107] 1)根据实施例(E1)至(E23)中任一项所描述的具有式(I)的化合物;和

[0108] 2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体;和

[0109] 一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂和赋形剂。

[0110] E25(E24)该药物组合物用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍。

[0111] E26一种用于治疗患有神经退行性疾病和/或认知障碍的受试者的方法,该方法包括给予所述受试者:

[0112] 1)治疗有效量的根据实施例(E1)至(E23)中任一项所描述的具有式(I)的化合物;和

[0113] 2)治疗有效量的:

[0114] 可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体。

[0115] E27以下的组合:

[0116] 1)根据实施例(E1)至(E23)中任一项所描述的具有式(I)的化合物;和

[0117] 2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体;

[0118] 其中所述组合用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍。

[0119] E28以下在制造用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍的药物中的用途:

[0120] 1)根据实施例(E1)至(E23)中任一项所描述的具有式(I)的化合物;和

[0121] 2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体。

[0122] E29具有式(I)的化合物在制造用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍的药物中的用途;其中所述药物与可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰

胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体组合使用。

[0123] E30一种药盒，其包含：

[0124] 1)根据实施例(E1)至(E23)中任一项所描述的具有式(I)的化合物；和

[0125] 2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体。

[0126] E31(E30)该药盒以治疗有效量包含如E1中具有式(I)化合物和项2)下列出的化合物。

[0127] E32(E30和E31)该药盒用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍。

[0128] E33(E25至E29和E32)所述神经退行性疾病和/或认知障碍选自下组，该组由以下组成：阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏病。

[0129] E34(E2和E33)所述神经退行性疾病和/或认知障碍是阿尔茨海默氏病。

[0130] 定义

[0131] PDE1酶

[0132] PDE1同工酶家族包括众多剪接变体PDE1同种型。它具有三种亚型，PDE1A、PDE1B和PDE1C，这些亚型被进一步分为不同的同种型。在本发明的上下文中，除非另有说明，PDE1和PDE1酶是同义的并且是指PDE1A、PDE1B和PDE1C酶、以及它们的同种型。

[0133] 取代基

[0134] 如在本发明的上下文中所使用，术语“卤基”与“卤素”可以互换使用并且是指氟、氯、溴或碘。

[0135] 可用“-”(短横线)或“至”互换地指示给定的范围，例如术语“C_1-C_3烷基”等同于“C_1至C_3烷基”。

[0136] 术语“C_1-C_3烷基”、“C_1-C_4烷基”、“C_1-C_5烷基”、“C_1-C_6烷基”、“C_1-C_7烷基”和“C_1-C_8烷基”是指具有从一到八个碳原子(包括端值)的直链(即，不分支的)或分支的饱和烃。此类基团的实例包括但不限于，甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、正己基、正庚基以及正辛基。

[0137] 术语饱和单环C_3-C_8环烷基是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基以及环辛基。术语C_3-C_5环烷基是指环丙基、环丁基以及环戊基。

[0138] 术语“C_1-C_3烷氧基”是指具有式-OR’的部分，其中R’表示如上所定义的C_1-C_3烷基。术语“C_3-C_5环烷氧基”是指具有式-OR’的部分，其中R’表示如上定义的C_3-C_5环烷基。术语“C_3-C_5环烷基-甲氧基”是指具有式-OCH_2R’的部分，其中R’表示如上定义的C_3-C_5环烷基。C_1-C_3氟烷氧基是指被一个或多个氟取代的C_1-C_3烷氧基。

[0139] 5元杂芳基被定义为含有至少一个选自氮、硫和氧的原子的5元芳香族环。实例包括但不限于噻唑，噻吩和异噁唑。

[0140] 术语“含有4-6个碳原子的内酰胺”是指吡咯烷-2-酮、哌啶-2-酮或氮杂环庚烷-2-酮

[0141] 同分异构形式

[0142] 其中具有式(I)的化合物含有一个或多个手性中心的情况下，除非另外说明，否则

提及这些化合物中任一种将涵盖对映异构体纯的或非对映异构体纯的化合物以及处于任何比例的对映异构体或非对映异构体的混合物。

[0143] 以上也适用于其中具有式(I)的化合物含有超过两个手性中心的情况。

[0144] PDE1抑制剂和PDE9抑制剂

[0145] 在本发明的上下文中，如果达到三种PDE1同种型中的一种或多种的IC_{50}水平所需的量是10微摩尔或更低，优选低于9微摩尔，例如8微摩尔或更低、例如7微摩尔或更低、例如6微摩尔或更低、例如5微摩尔或更低、例如4微摩尔或更低、例如3微摩尔或更低，更优选2微摩尔或更低，例如1微摩尔或更低，特别是500nM或更低，则该具有式(I)的化合物被考虑为PDE1抑制剂。在优选的实施例中，达到PDE1B的IC_{50}水平所需的PDE1抑制剂的所需量是400nM或更低，例如300nM或更低、200nM或更低、100nM或更低、或甚至80nM或更低，例如50nM或更低，例如25nM或更低。

[0146] 在一个优选的实施例中，具有式(I)的化合物比作为PDE1抑制剂比作为PDE9抑制剂至少强十倍，即达到三种PDE1同种型中的一种或多种的IC_{50}水平所需的该化合物的量比达到PDE9酶的IC_{50}水平所需的同一化合物的量至少低十倍。

[0147] 药学上可接受的盐

[0148] 本发明的组合还包含具有式(I)的化合物的盐，典型地为药学上可接受的盐。此类盐包括药学上可接受的酸加成盐。酸加成盐包括无机酸和有机酸的盐。

[0149] 适合的无机酸的代表性实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、磷酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸以及类似物。适合的有机酸的代表性实例包括甲酸、乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、肉桂酸、柠檬酸、反丁烯二酸、乙醇酸、衣康酸、乳酸、甲烷磺酸(methanesulfonic)、顺丁烯二酸、苹果酸、丙二酸、苯乙醇酸、草酸、苦味酸、丙酮酸、水杨酸、丁二酸、甲烷磺酸(methane sulfonic)、乙烷磺酸、酒石酸、抗坏血酸、帕莫(pamoic)酸、双亚甲基水杨酸、乙烷二磺酸、葡萄糖酸、柠康酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、EDTA、乙醇酸、对氨基苯甲酸、谷氨酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、茶碱乙酸以及8-卤代茶碱，例如8-溴茶碱以及类似物。药学上可接受的无机或有机酸加成盐的另外的实例包括在Berge,S.M.等人,J.Pharm.Sci.[药物科学杂志]1977,66,2中列出的药学上可接受的盐，将其内容通过引用特此结合。

[0150] 此外，具有式(I)的化合物可能以未溶剂化形式存在以及以与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在。通常，将溶剂化形式视为等效于非溶剂化形式用于本发明的目的。

[0151] 治疗有效量

[0152] 在本上下文中，术语化合物的“治疗有效量”意指足以在包括给予所述化合物的治疗性介入中治愈、缓解或部分阻滞给定疾病及其并发症的临床表现的量。将足以实现以上的量定义为“治疗有效量”。用于各目的有效量将取决于疾病或损伤的严重程度以及受试者的体重及一般状态。将理解的是，确定适当剂量可以使用常规实验，通过构筑值矩阵并测试矩阵中的不同点来实现，这均在受训医师的普通技术内。

[0153] 本发明的方法提供了化合物的组合的给予。在这种情况下，“有效量”表明每种单独化合物的量，当所述化合物以组合给出时，足以引起预期的药理学作用。当与另一种化合物组合给予时，化合物的治疗有效量在某些情况下可以低于当其自身给予时所述化合物的治疗有效量。

[0154] 治疗(treatment和treating)

[0155] 在本上下文中,术语“治疗(treatment和treating)”意指出于抗击病症(例如疾病或障碍)的目的管理并护理患者。该术语旨在包括对患者所患的给定病症的治疗的完整范围,例如给予活性化合物以缓解症状或并发症、以延迟疾病、障碍或病症的进展、以缓解或减轻症状及并发症、和/或以治愈或消除疾病、障碍或病症。

[0156] 在实施例中,“治疗(treatment和treating)”还涉及预防病症,其中将预防理解为出于抗击疾病、病症或障碍的目的管理并护理患者并且包括给予活性化合物以预防症状或并发症的发作。然而,预防性(prophylactic,preventive)和治疗性治疗是本发明的两个单独的方面。

[0157] 欲治疗的患者优选是哺乳动物,特别是人类。

[0158] 药物组合物

[0159] 本发明进一步提供了药物组合物,其包含1)具有式(I)的化合物,例如在本文实验部分中所披露的具体的化合物之一;和2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体,以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0160] 本发明还提供了1)药物组合物,其包含具有式(I)的化合物,例如在本文的实验部分披露的具体化合物之一,以及药学上可接受的载体或稀释剂;和2)药物组合物,其包含可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体,以及药学上可接受的载体或稀释剂;其中所述药物组合物组合用于在治疗神经退行性疾病和/或认知障碍中的用途。

[0161] 具有式(I)的化合物和/或项2)下列出的化合物;和/或其组合可以按单剂量或多剂量进一步与药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂组合给予。根据本发明的药物组合物可以用药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其他已知的佐剂和赋形剂根据常规技术配制,这些常规技术是例如在以下中披露的技术:Remington:The Science and Practice of Pharmacy[雷明顿:药学科学与实践],第21版,Gennaro编,马克出版公司(Mack Publishing Co.),伊斯顿,宾夕法尼亚州,2005。

[0162] 药物组合物可以被具体配制以通过任何适合途径给予,例如经口、经直肠、经鼻、经肺、局部(包括经颊和舌下)、经皮以及非经肠(包括皮下、肌内和静脉内)途径。将领会的是,该途径将取决于待治疗的受试者的一般状况和年龄、待治疗的病症的性质以及活性成分。

[0163] 用于经口给予的药物组合物包括固体剂型,例如胶囊、片剂、糖衣丸、丸剂、锭剂、粉剂以及颗粒剂。适当时,根据本领域中熟知的方法,这些组合物可以制备为具有包衣,例如肠溶衣,或者它们可以被配制以提供活性成分的控制释放,例如持续或长久释放。用于口服给予的液体剂型包括溶液、乳液、悬浮液、糖浆和酏剂。

[0164] 用于肠胃外给予的药物组合物包括无菌水性和非水性可注射溶液、分散液、悬浮液或乳液以及欲在使用之前在无菌可注射溶液或分散液中重构的无菌粉剂。其他适合的给予形式包括但不限于栓剂、喷雾剂、软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、吸入剂、皮肤贴片和植入物。

[0165] 典型的口服剂量范围从每日约0.001mg/kg体重至约100mg/kg体重。典型的经口剂量范围还在每日约0.01mg/kg体重至约50mg/kg体重。典型的经口剂量范围进一步在每日约0.05mg/kg体重至约10mg/kg体重。经口剂量通常以每日一剂量或多剂量，典型地一至三剂量给予。精确剂量将取决于给予频率及模式，所治疗的受试者的性别、年龄、体重及一般状况，所治疗的病症以及任何欲治疗的伴随疾病的性质及严重程度以及本领域的普通技术人员显而易见的其他因素。

[0166] 这些配制品还可以通过本领域的普通技术人员已知的方法以单位剂型呈现。用于说明性目的，用于经口给予的典型的单位剂型可以含有从约0.01mg至约1000mg、从约0.05mg至约500mg，或从约0.5mg至约200mg。

[0167] 具有式(I)的化合物通常以游离物质形式或以其药学上可接受的盐形式利用。一个实例是与游离碱具有相同效用的化合物的酸加成盐。当具有式(I)的化合物含有游离碱时，此类盐以常规方式通过用药学上可接受的酸处理具有式(I)的游离碱的溶液或悬浮液来制备。适合的有机酸及无机酸的代表性实例描述于上文。

[0168] 对于非经肠给予，可以采用具有式(I)的化合物在无菌水溶液、水性丙二醇或芝麻油或花生油中的溶液。必要时应该适当缓冲此类水溶液并且首先用足够盐水或葡萄糖使液体稀释剂变得等张。水溶液特别适于静脉内、肌内、皮下及腹膜内给予。可以使用本领域的普通技术人员已知的标准技术将具有式(I)的化合物容易地掺入已知的无菌水性介质中。

[0169] 适合的药物载体包括惰性固体稀释剂或填料、无菌水性溶液和各种有机溶剂。固体载体的实例包括乳糖、石膏粉、蔗糖、环糊精、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁、硬脂酸和纤维素的低级烷基醚。液体载体的实例包括但不限于糖浆、花生油、橄榄油、磷脂、脂肪酸、脂肪酸胺、聚氧化乙烯和水。类似地，载体或稀释剂可以包括单独或与蜡混合的本领域中已知的任何持续释放物质，例如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。通过组合具有式(I)的化合物与药学上可接受的载体而形成的药物组合物接着以多种适于所披露的给予途径的剂型容易地给予。这些配制品可以方便地通过药学领域已知的方法以单位剂型呈现。

[0170] 适于经口给予的本发明的配制品能以不连续单位形式呈现，例如各自含有预定量的活性成分以及任选地适合的赋形剂的胶囊或片剂。此外，经口可用配制品可以呈粉剂或颗粒剂、水性或非水性液体中的溶液或悬浮液，或水包油或油包水液体乳液的形式。

[0171] 若将固体载体用于经口给予，则该制剂可以被压片、以粉剂或丸粒形式置于硬明胶胶囊中或它可呈糖锭或锭剂形式。固体载体的量将广泛变化，但将在每剂量单位从约25mg至约1g的范围。若使用一种液体载体，则该制剂可以呈糖浆、乳液、软明胶胶囊或无菌可注射液体(例如水性或非水性液体悬浮液或溶液)形式。

[0172] 可以通过本领域中的常规方法制备本发明的药物组合物。例如，可以如下制备片剂：混合活性成分与普通佐剂和/或稀释剂，并且随后在常规压片机中压缩该混合物以制备片剂。佐剂或稀释剂的实例包括：玉米淀粉、马铃薯淀粉、滑石、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶以及类似物。可以使用通常用于此类目的的任何其他佐剂或添加剂，例如着色剂、调味剂、防腐剂等，其条件是它们与活性成分兼容。

[0173] 疾病的治疗

[0174] 如上所提及，具有式(I)的化合物是PDE1酶抑制剂，并且照此可用于治疗相关的神

经退行性疾病和认知障碍。将这种PDE1抑制剂与可用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍的另一种治疗范例组合可能是有益的。因此，本发明涉及组合治疗，其中具有式(I)的化合物与另一种可用于治疗这些疾病的化合物组合。所述神经退行性疾病和/或认知障碍可以例如选自下组，该组由以下组成：阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和亨廷顿氏病。在特别的实施例中，所述神经退行性疾病和/或认知障碍是阿尔茨海默氏病。

[0175] 因此，本发明提供1)具有式(I)的化合物或其互变异构体或药学上可接受的酸加成盐；和2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体；用于组合用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍。

[0176] 组合

[0177] 如在本发明的方法的背景下本文使用的，术语“组合用于(使用)”、“与……组合”和“的组合”等包括治疗有效量的以下项的组合给予：1)具有式(I)的PDE1抑制剂和2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物、可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物、NMDA受体拮抗剂、乙酰胆碱酯酶抑制剂、BACE抑制剂、5-HT6受体拮抗剂、抗癫痫药、抗炎药或抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体；旨在意指与项2)下列出的化合物一起，同时或依次以任何顺序给予具有式(I)的PDE1抑制剂。

[0178] 这两种化合物可以同时给予或者在这两种化合物的给予之间有时间间隔。可以作为同一药物配制品或组合物的一部分、或在分开的药物配制品或组合物中，给予这两种化合物。可以在同一天或在不同的天给予这两种化合物。它们可以通过相同途径给予，例如通过口服给予，或通过储库(depot)型，或通过肌内注射或腹膜内注射，或通过静脉注射；或通过以下不同途径，其中例如口服给予或通过储库型放置一种化合物并且注射另一种化合物，或其中通过储库型放置一种化合物并且口服给予或注射另一种化合物。可以通过相同给药方案或间隔给予这两种化合物，例如每天、每周、或每月一次或两次；或可以通过不同给药方案给予这两种化合物，例如其中每天一次给予一种化合物，并且每天、每周或每月两次给予另一种化合物。

[0179] 在一些情况下，当开始用具有式(I)的化合物治疗时，待治疗的患者可能已经用项2)下列出的一种或多种化合物治疗。在其他情况下，当开始用一种或多种项2)下列出的化合物治疗时，患者可能已经用具有式(I)的化合物治疗。在其他情况下，同时开始用具有式(I)的化合物治疗和用项2)下列出的化合物治疗。

[0180] 用于组合治疗的化合物

[0181] τ蛋白在神经元中丰富。τ蛋白是可溶的并且高度磷酸化不稳定的，并且结合微管蛋白，提供微管蛋白组件的调节和调制，即最终提供微管结构和稳定性。在最脱磷酸化状态中，τ蛋白可以仅与微管蛋白缔合，并且磷酸化/脱磷酸化充当控制微管蛋白缔合的开关。磷酸化的τ构成为阿尔茨海默氏病的标志之一的神经原纤维缠结的重要部分。所谓的τ假设表明靶向这些病理学缠结(其主要成分是磷酸化的τ蛋白)作为阿尔茨海默氏病的治疗范例。具体地，免疫疗法(主动的和被动的二者)已经表明作为用来靶向τ神经原纤维缠结的方式。在主动免疫疗法中，将病原性抗原注射入患者中，并且先天免疫系统引发免疫应答。这触发了B细胞的成熟，产生针对给予的抗原的高亲和力抗体。在被动免疫疗法中，通过输注针对抗原的特异性抗体来避免触发先天免疫系统。推测固有清除系统然后去除结合抗体的配

体。存在对于靶向磷酸化的τ蛋白作为对阿尔茨海默氏病的治疗的主动和被动免疫疗法二者的功效的重要证据(阿尔茨海默氏病和痴呆,7(4,增刊)S480-481;J Neurosci[神经科学杂志]30,16559-16556,2010;J Neurosci[神经科学杂志],27,9115-9129,2007)。本发明的实施例因此针对用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍(例如阿尔茨海默氏病),该方法包括向对其有需要的患者给予1)具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和2)可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物。

[0182] 在本上下文中,“可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物”可以是针对磷酸化的τ蛋白的抗体。所述可用于主动τ免疫疗法的化合物,也可以是τ蛋白氨基酸序列的片段,当注射进患者体内时,该片段在所述患者体内引起针对磷酸化的τ蛋白的抗体。在一个实施例中,“可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物”可以是针对过度磷酸化的τ的抗体。针对过度磷酸化的τ的抗体可以选自下组,该组由以下组成:针对过度磷酸化的τ蛋白的表位pSer413的抗体、针对过度磷酸化的τ蛋白的表位pS409的抗体、针对过度磷酸化的τ蛋白的表位pS404的抗体、针对过度磷酸化的τ蛋白的表位pS396的抗体、针对过度磷酸化的τ蛋白的构象表位pS396/pS404的抗体、针对过度磷酸化的τ蛋白的表位pS422的抗体、针对过度磷酸化的τ蛋白的表位pT212/pS214的抗体和针对过度磷酸化的τ蛋白的表位pT231/pS235的抗体。可用于主动或被动τ免疫疗法的化合物可以例如也选自WO2017/009308、US 8,012,936或WO 2010/144711中要求保护的化合物。

[0183] 用来治疗神经退行性疾病,例如阿尔茨海默氏病的另一范例是靶向Aβ肽。已经表明,可以通过靶向Aβ肽的被动或主动免疫疗法实现这一点[J Neurosci[神经科学杂志],34,11621-11630,2014;J Neurosci[神经科学杂志]33,4923-4934,2013]。抗Aβ抗体(直接注射进患者体内,或者作为主动免疫疗法的结果在患者体内产生)清除在脑中的Aβ沉积物。本发明的实施例因此针对用于治疗神经退行性疾病或认知障碍(例如阿尔茨海默氏病),该方法包括向对其有需要的患者给予1)具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和2)可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物。

[0184] 在本上下文中,“可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物”可以是抗Aβ肽抗体,例如冈特莫单抗(gantenerumab)、茄尼醇单抗、阿杜单抗(aducanumab)或克瑞珠单抗。此外,如本领域普通技术人员所知,CAD106和PF-04360365是适合用于本发明的组合的抗Aβ肽抗体。因此,给予至对其有需要的患者的可用于被动Aβ肽免疫疗法的化合物可以例如选自下组,该组由以下组成:冈特莫单抗、茄尼醇单抗、阿杜单抗、克瑞珠单抗、CAD106和PF-04360365,特别是选自下组,该组由以下组成:冈特莫单抗、茄尼醇单抗、阿杜单抗、和克瑞珠单抗。可用于主动或被动Aβ肽免疫疗法的化合物也可以例如选自WO 03/015812中要求保护的化合物。所述可用于主动Aβ肽免疫疗法的化合物可以是当注射进患者体内时,在所述患者体内引起抗Aβ肽抗体的Aβ肽氨基酸序列的片段。

[0185] NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸)受体拮抗剂美金刚和乙酰胆碱酯酶抑制剂多奈哌齐、卡巴拉汀和加兰他敏是用于治疗阿尔茨海默氏病的批准药物。本发明的实施例因此针对用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍(例如阿尔茨海默氏病),该方法包括向对其有需要的患者给予1)具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和2)NMDA受体拮抗剂。

[0186] 在本上下文中,“NMDA受体拮抗剂”可以例如是美金刚,和“乙酰胆碱酯酶抑制剂”可以例如选自多奈哌齐、利凡斯的明和加兰他敏。

[0187] β-分泌酶(BACE)的抑制剂,也称为β-位点淀粉样前体蛋白切割酶,也已被提出用于治疗阿尔茨海默氏病。β-淀粉样沉积物和神经原纤维缠结被考虑是与阿尔茨海默氏病相关的主要病理性表征。β-淀粉样沉积物主要是Aβ肽的凝集体,该凝集体转而是作为β-成淀粉样通路的一部分的淀粉样前体蛋白(APP)蛋白水解的产物,αβ肽产生自一种或多种γ-分泌酶在C-末端裂解APP并且β-分泌酶(BACE1)在N-末端裂解APP,该β-分泌酶又称天冬氨酰蛋白酶2。BACE1活性与从APP生成αβ肽直接相关。研究表明BACE1的抑制妨碍αβ肽的产生。此外,BACE1与其底物APP共定位于高尔基体和胞吞区室中(Willem M,等人.Semin.Cell Dev.Biol[细胞与发育生物学研讨会],2009,20,175-182)。小鼠敲除研究已经证实了不存在淀粉样蛋白肽形成,同时这些动物是健康且能育的(Ohno M,等人.Neurobiol.Dis.[疾病神经生物学],2007,26,134-145)。过量表达APP小鼠中的BACE1遗传消除已经证实了不存在斑块形成以及认知缺陷的逆转(大野M(Ohno M)等人,神经元(Neuron);2004,41,27-33)。在散发性阿尔茨海默氏患者的脑中BACE1水平是升高的(Hampel和Shen,Scand.J.Clin.Lab.Invest.[斯堪的纳维亚临床与实验室研究杂志]2009,69,8 12)。本发明的实施例因此针对用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍(例如阿尔茨海默氏病),该方法包括向对其有需要的患者给予1)具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和2)BACE抑制剂。

[0188] 在本上下文中,“BACE抑制剂”可以例如选自下组,该组由以下组成:MK-8931、AZD3293、AZD3839、LY2886721或WO 2015/124576、WO 2016/075062、WO 2016/075063、WO 2016/075064或WO 2017/025559中要求保护的化合物。所述BACE抑制剂优选地是BACE1抑制剂。

[0189] 血清素5-HT_6受体已被提议作为阿尔茨海默氏病中认知增强的有希望的药物靶标。选择性5-HT_6受体拮抗剂已经显示调节胆碱能和谷氨酸能神经元功能。胆碱能和谷氨酸能神经元系统在认知功能中起重要作用。已知胆碱能神经元通路对记忆形成和巩固很重要。中枢作用的抗胆碱能剂在动物和临床研究中损害认知功能,并且胆碱能神经元的丧失是阿尔茨海默氏病的标志之一。相反,已知刺激胆碱能功能改善认知表现。还已知前额叶皮质中的谷氨酸能系统涉及认知功能。本发明的实施例因此针对用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍(例如阿尔茨海默氏病),该方法包括向对其有需要的患者给予1)具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和2)5-HT_6受体拮抗剂。

[0190] 在本上下文中,“5-HT_6受体拮抗剂”可以例如选自艾达鲁吡啶(Lu AE58054)和英地吡啶(intepirdine)(RVT-101)。

[0191] 惊厥或癫痫活动还与阿尔茨海默氏病(包括阿尔茨海默氏病的早期阶段)以及所述癫痫活动的治疗相关联,该治疗追求使海马活动过度正常化,可以形成阿尔茨海默氏病治疗范式的一部分[JAMA Neurol[JAMA神经病学],70,1158-1166,2013;J Neurosci Res[神经科学研究杂志],93,454,465,2015;Neuron[神经元],74,647-474,2012;Neurepsychpharm[神经精神病药物学],35,1016-1025,2010;CNS Neurosci Ther[CNS神经科学和治疗学],19,871-881,2013]。本发明的实施例因此针对用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍(例如具有癫痫活动的阿尔茨海默氏病),该方法包括向对其有需要的患者给予1)具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,和2)抗癫痫药。

[0192] 在本文上下中,“抗癫痫药”可以是例如NMDA受体拮抗剂或离子通道调节剂,例如

托吡酯、左乙拉西坦和拉莫三嗪。

[0193] 不断出现的证据表明，炎症在阿尔茨海默氏病发病机制中具有因果作用，并且神经炎症并不是由不断出现的β-淀粉样沉积物和神经原纤维缠结激活的被动系统，而是有助于发病机制自身[Lancet Neurol[柳叶刀神经病学],14,388-405,2015;J Alz Dis[阿尔茨海默氏病杂志],44,385-396,2015;Neurol[神经病学],84,2161-2168,2015]。本发明的实施例因此针对用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍(例如阿尔茨海默氏病)，该方法包括向对其有需要的患者给予1)具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，和2)抗炎药。

[0194] 在本文上下中，“抗炎药”可以是例如NSAID(非甾体类抗炎药)、TNFα抑制剂例如依那西普或p38MAP激酶抑制剂，例如VX-745(5-(2,6-二氯苯基)-2-((2,4-二氟苯基)硫代)-6H-嘧啶并[1,6-b]哒嗪-6-酮)。

[0195] N3-pGlu Aβ是开始是焦谷胺酸的N-末端截短的Aβ。尽管N3-pGlu肽是在脑中沉积的Aβ的次组分，但是N3-pGluAβ肽具有积极聚集特性并且在沉积级联中早期积聚。“抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体”可以是例如WO 2012/021469或WO 2012/136552中要求保护的化合物。

[0196] 本发明的实施例因此针对用于治疗神经退行性疾病和/或认知障碍(例如阿尔茨海默氏病)，该方法包括向对其有需要的患者给予1)具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，和2)抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体。

[0197] 在本上下文中，“抗-N3-pGlu Aβ单克隆抗体”可以选自WO 2016/043997中所描述的组，该组包括：抗体B12L和R17L，US 8679498B2中要求保护的抗体和US 8961972B2中要求保护的抗体。

[0198] 本文所引用的所有文献(包括出版物、专利申请以及专利)均通过引用以其全部内容特此结合，并且引用的程度如同每个文献被单独地并且明确地指示通过引用结合并且以其全部内容在此阐述(至法律允许的最大程度)。

[0199] 标题和副标题在此仅为方便而使用，并且不应以任何方式被解释为限制本发明。

[0200] 除非另外指示，否则在本说明书中使用的任何及所有实例或示例性语言(包括“例如(for instance、for example、e.g.)”及“照此(as such)”均仅意欲更好地阐明本发明，并且不会对发明的范围造成限制。

[0201] 本文引用及并入专利文件仅是为了便利，并且不反映此类专利文件的有效性、专利性和/或可执行性的任何观点。

[0202] 如适用的法律所允许，本发明包括随附在此的权利要求书中所述的主题的所有修改及等效物。

[0203] 具有式(I)的化合物

[0204] 表1：具有式(I)的化合物

[0205]

实例	名称	PDE1A，IC_{50}（nM）	PDE1B，IC_{50}（nM）	PDE1C，IC_{50}（nM）	在 10 μM 下，PDE9 的抑制%
1	7-(3-氟苄基)-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	801	790	300	-12
2	6-苄基-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	51	14	11	-14
3	6-苄基-7-(环己基甲基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	8	12	6	-6
4	7-(环己基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	11	25	7	-5
5	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	108	120	14	18
6	3-环丙基-7-(3-氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	68%（在 2 μM 下）	81%（在 2 μM 下）	290	25

[0206]

7	7-(环戊基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	60%（在2 μM 下）	85%（在2 μM 下）	230	1
8	7-(环己基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	252	67	100	9
9	7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	68%（在2 μM 下）	90%（在2 μM 下）	170	2
10	7-(环戊基甲基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	73%（在2 μM 下）	88%（在2 μM 下）	79	8
11	7-(环己基甲基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	113	72	43	18
12	7-(环庚基甲基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	30	21	16	12
13	7-(环庚基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	87	50	62	7
14	7-(4-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	18	15	51	22
15	6-溴-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	58	115	15	15
16	7-苄基-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	85	57	12	19
17	7-(2-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	42	36	9	7
18	7-(3-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	57	49	8	31
19	7-(2-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	46	68	10	18

[0207]

20	7-(3-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	416	175	62	-38
21	6-甲基-7-(2-甲基苄基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	242	195	30	-14
22	6-甲基-7-(4-甲基苄基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	75	28	67	50
23	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	14	12	19	16
24	7-(4-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	38	43	17	-1
25	6-甲基-7-(3-甲基苄基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	63	57	9	-42
26	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	234	218	47	-2
27	4-(7-(3-氟苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2*H*-吡喃-4-甲腈	603	699	103	5
28	7-(3-氟苄基)-3-(4-甲氧基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	663	737	72	13
29	7-(3-氟苄基)-3-(4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	493	249	50	16
30，异构体 1	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体 1	20%（在 1 μM 下）	615	225	-11
30，异构体 2	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体 2	27%（在 1 μM 下）	40%（在 1 μM 下）	215	28
31，异构体 1	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体 1	337	106	27	-1

[0208]

31，异构体2	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体2	347	138	31	5
32，异构体1	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体1	257	122	22	-1
32，异构体2	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体2	401	170	40	16
33	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-*a*]吡嗪-8(7*H*)-酮	94	52	7	-2
34	3-(2,2-二氟环丙基)-7-(3-氟苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	331	359	93	0
35，异构体1	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体1	193	75	19	-11
35，异构体2	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体2	364	166	41	15
35，异构体3	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体3	82	18	8	0
35，异构体4	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体4	43%（在1 μM下）	360	85	5
36，异构体1	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体1	152	59	15	3
36，异构体2	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体2	282	107	38	11
36，异构体3	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体3	77	21	7	-10

[0209]

36，异构体4	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体4	51	520	40%（在1 μM下）	11
37，异构体1	7-(3-氟苄基)-3-(顺式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体1	1140	1180	345	-2
37，异构体2	7-(3-氟苄基)-3-(顺式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体2	149	164	55	13
38，异构体1	7-(3-氟苄基)-3-(反式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体1	582	601	118	-1
38，异构体2	7-(3-氟苄基)-3-(反式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体2	667	667	153	2
39	7-(4-环丙氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	413	118	364	23
40	7-(4-(二氟甲氧基)苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	73	27	52	-25
41	6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	27	18	52	-22
42	7-(4-(环丙基甲氧基)苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	50%（在1 μM下）	155	55%（在1 μM下）	15
43	7-苄基-6-乙基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	105	32	9	6
44	6-乙基-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	40	5	16	18
45	3-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈	64（在2 μM下）	54%（在1 μM下）	149	6

[0210]

46	4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈	809	58%（在1 μM下）	9%（在1 μM下）	14
47	*N*-(4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯基)乙酰胺	0%（在1 μM下）	388	10%（在1 μM下）	10
48	7-(4-氯-3-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮	-	54%（在1 μM下）	34%（在1 μM下）	10
49	7-(2-乙基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	44（在2 μM下）	60%（在1 μM下）	173	1
50	7-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	50	16	38	12
51	7-(3-氯-4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	199	36	46	1
52	7-(4-氨基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	0%（在1 μM下）	388	10%（在1 μM下）	-3
53	7-(4-羟基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	401	35	84	-41
54	6-乙基-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	62	53	12	23
55，异构体1	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体1	20	10	17	18
55，异构体2	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体2	86	64	51	-13
55，异构体3	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体3	13	3	8	27

[0211]

55，异构体4	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体4	137	208	131	1
56	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	65	21	43	7
57	7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	45	26	84	-5
58	6,7-二甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	58%（在10 μM下）	1767	44%（在10 μM下）	36
59	7-乙基-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	2333	496	1737	-13
60	6-甲基-7-丙基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	810	221	423	-13
61	7-异丙基-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	4%（在10 μM下）	50%（在10 μM下）	47%（在10 μM下）	4
62	7-异戊基-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	1078	558	93	7
63	7-(环戊基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	183	82	17	-3
64	2-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈	624	528	103	11
65	7-(环庚基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	10	6	5	11
69	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	13	8	24	2

[0212]

70	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((1R,2R,4S)-2-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	29	17	28	-11
71	(S)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	211	238	538	13
72	(*R*)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	90	12	43	9
73	3-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	1923	1446	2450	nd
74	3-(6-氯-2,3-二氢-1*H*-*茚*-1-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	5	2	3	-19
75	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	236	297	360	8
76	3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	122	44	126	-14
77	3-异丙基-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	13	7	20	nd
78	6-甲基-7-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-3-(四氢-2*H*-*吡喃*-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	1691	641	251	6
79	6-甲基-3-(四氢-2*H*-*吡喃*-4-基)-7-(噻吩-3-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	228	112	15	14
80	6-甲基-3-(四氢-2*H*-*吡喃*-4-基)-7-(噻唑-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	72%（在10 μM下）	1310	496	18

[0213]

81	7-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	27%（在10 μM下）	36%（在10 μM下）	2305	36
82	6-甲基-7-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	67%（在10 μM下）	1498	1034	7
83	6-甲基-7-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	4444	2289	1606	-4
84	3-(2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	627	103	337	-5
85	7-(环己基甲基)-6-甲基-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	120	32	32	7
86	3-(2-羟基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	193	118	214	-11
87	3-(2-氟丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	108	124	276	10
88	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(7-氧代氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	484	308	548	-32
89	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(5-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	65%（在10 μM下）	128	303	1
90	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-(4-甲基噻唑-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	34	15	23	10
91	3-(7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基吡咯烷-1-磺酰胺	181	185	417	20

[0214]

92	6-(环戊基甲基)-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	71	11	79	57
93	3-(吗啉代)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	96	52	99	23
94	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	2516	465	1231	-5
95	(*R*)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吗啉代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	258	162	218	9
96	(S)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吗啉代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	48	38	51	nd
97	7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	202	82	128	-8
98	3-(2,2-二甲基吗啉代)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮	287	102	135	4
99，异构体1	7-(3-氟苄基)-3-(六氢-4*H*-呋喃并[3,2-b]吡咯-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，异构体1	241	134	27	9
99，异构体2	7-(3-氟苄基)-3-(六氢-4*H*-呋喃并[3,2-b]吡咯-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，异构体2	47%（在10 μM下）	760	119	6
100，异构体1	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体1	306	223	43	11
100，异构体2	7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2*H*-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7*H*)-酮，立体异构体2	333	93	33	-21

[0215] nd意指“未确定”

[0216] 表1列出了具有式(I)的化合物对PDE1的抑制的IC_{50}值。IC_{50}值是指在指定的底物浓度下达到PDE1酶的50％抑制所需的化合物浓度(nM)。

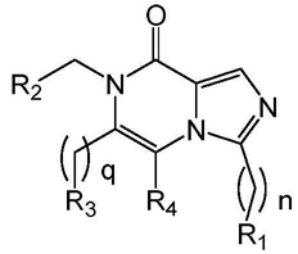
[0217] 对于某些化合物,PDE的抑制作为在某一浓度下的抑制％被列出。

[0218] 出于比较目的，该表还列出了在10μM下PDE9的抑制％。

[0219] PDE1和PDE9测定描述于实验部分中。

[0220] 实验部分

[0221] 具有式(I)的化合物的制备

[0222] 

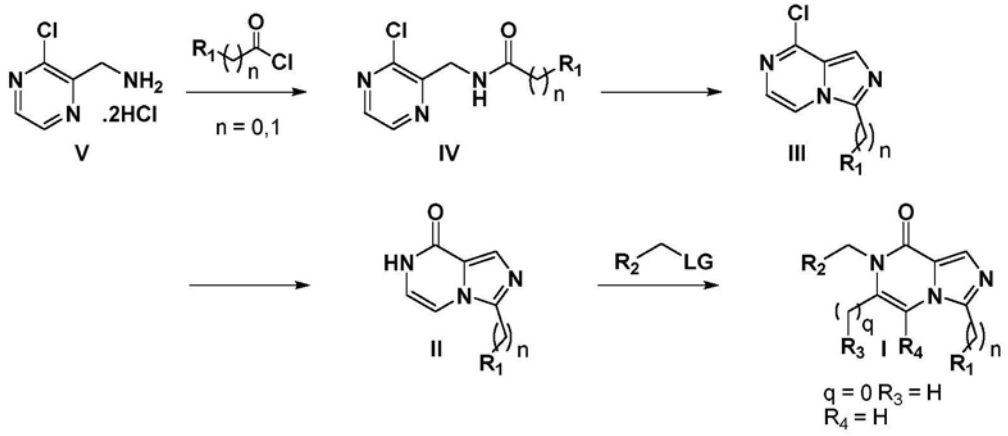
(I)

[0223] 具有式(I)的化合物可以通过以下描述的方法以及有机化学领域已知的合成方法或本领域普通技术人员熟悉的修饰来制备。本文使用的起始材料可以商购获得，或者可以通过本领域已知的常规方法制备，例如标准参考书中描述的那些方法，例如“Compendium of Organic Synthetic Methods[有机合成方法纲要]，卷I-XII”(威利国际科学公司(Wiley-Interscience)出版，ISSN:1934-4783)。优选的方法包括但不限于下述那些。

[0224] 这些方案是可用于合成具有式(I)的化合物的方法的代表。它们不以任何方式限制本发明的范围。除非另外指示，否则在以下反应方案和讨论中，R_1-R_4是如在权利要求1中定义的。

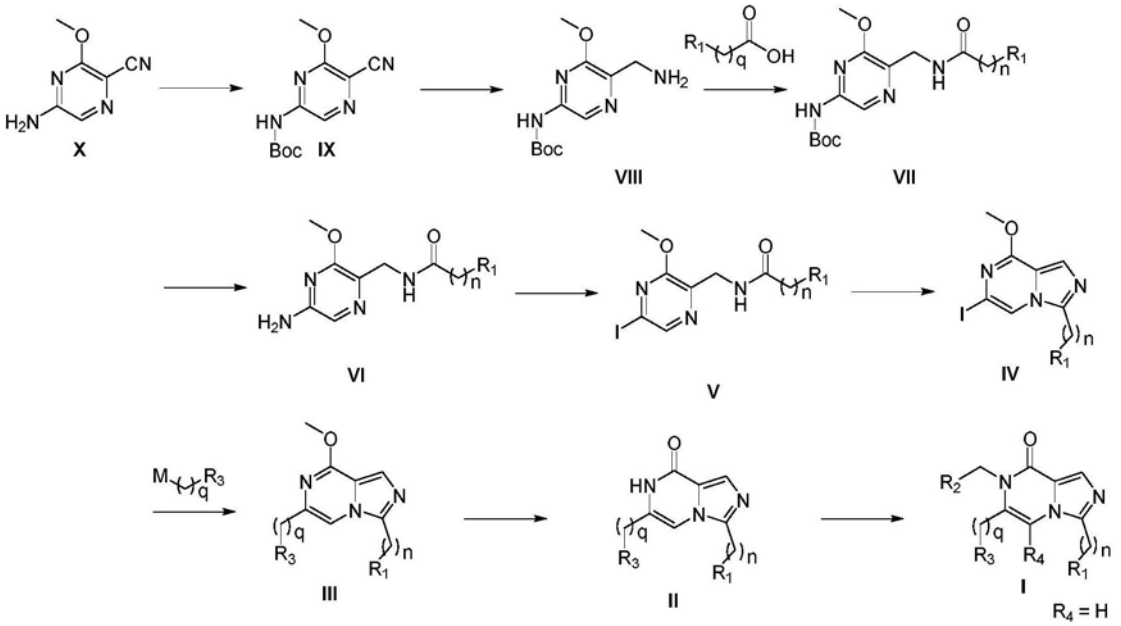
[0225] 一般方法：

[0226] 方法1：

[0227] 

[0228] 简言之，具有式(I)的化合物可以制备自可商购的(3-氯吡嗪-2-基)甲胺二盐酸盐V(CAS:867165-53-5)。使用碱(示例但不限于三乙胺)和溶剂/溶剂混合物(例如二甲基甲酰胺和二氯甲烷)，使(3-氯吡嗪-2-基)甲胺二盐酸盐V与酸衍生物(示例但不限于酰基氯)在适于酰胺形成的条件下反应而产生酰胺IV。中间体III可以通过用磷酰氯在溶剂(例如二噁烷)中进行处理而制备自IV。将8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪III在标准水解条件下(示例但不限于盐酸)在溶剂混合物(例如水和1,4-二噁烷)中转化为咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮II。化合物I是通过使用碱(示例但不限于碳酸钾)在溶剂(例如二甲基甲酰胺)中用烷基化试剂(示例但不限于烷基溴)进行处理而形成自咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮II。

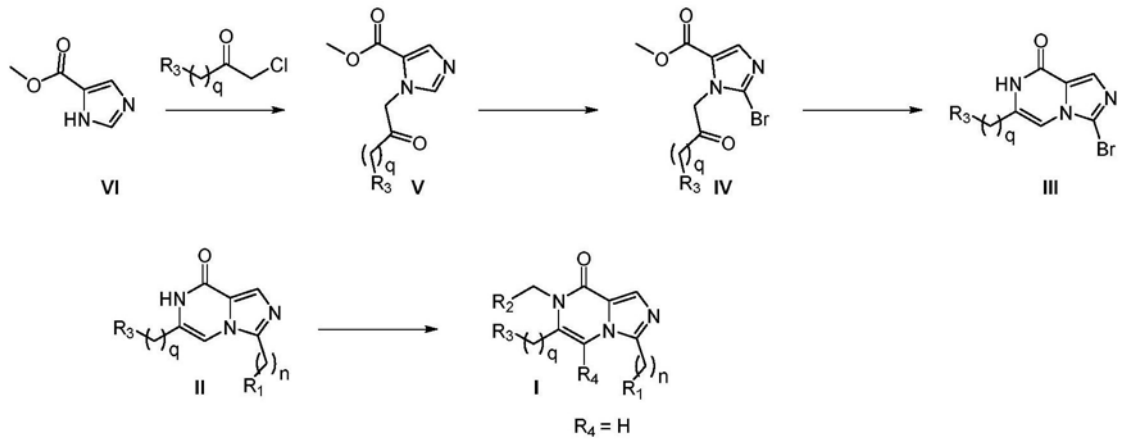
[0229] 方法2：

[0230] 

[0231] 简言之，具有式(I)的化合物可以制备自可商购的5-氨基-3-甲氧基吡嗪-2-甲腈X(CAS:1137478-55-7)。5-氨基-3-甲氧基吡嗪-2-甲腈X与二碳酸二叔丁酯与催化剂(示例但不限于N,N-二甲基吡啶-4-胺)在溶剂(例如二氯甲烷)中的反应给出吡嗪IX。在溶剂(例如甲醇)中在氢气氛下用催化剂(示例但不限于拉尼镍)氢化IX产生胺VIII。具有式VII的化合物可以通过在溶剂(例如二氯甲烷)中使用标准酰胺键形成条件(示例但不限于HATU(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐))、碱(示例但不限于三乙胺)，采用具有式VIII的化合物和羧酸来制备。可以使用标准脱保护条件(示例但不限于三氟乙酸)在溶剂(例如二氯甲烷)中将受Boc保护的具有式VII的化合物脱保护为具有式VI的化合物。用亚硝酸异戊酯、碘化铜和二碘甲烷在溶剂(例如四氢呋喃)中处理具有式VI的化合物而产生具有式V的化合物。可以将具有式V的化合物通过用磷酰氯在溶剂(例如1,4-二噁烷)中进行处理而转化为具有式IV的咪唑并吡嗪。具有式III的咪唑并吡嗪可以使用标准交叉偶联反应条件(示例但不限于铃木-宫浦(Suzuki-Miyaura)交叉偶联反应)而制备自IV。用于该交叉偶联反应的此类条件示例但不限于使用:硼酸酯，碳酸钾作为碱，1,4-二噁烷和水的混合物作为溶剂并且[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(Pd(dppf)Cl_2)作为催化剂。具有式II的咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮通过在溶剂混合物(例如水和甲醇)中用酸(示例但不限于盐酸)处理具有式III的化合物来制备。具有式I的咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮通过使用碱(示例但不限于碳酸钾)在溶剂(例如二甲基甲酰胺)中用烷基化试剂(示例但不限于烷基溴)对II进行烷基化来制备。

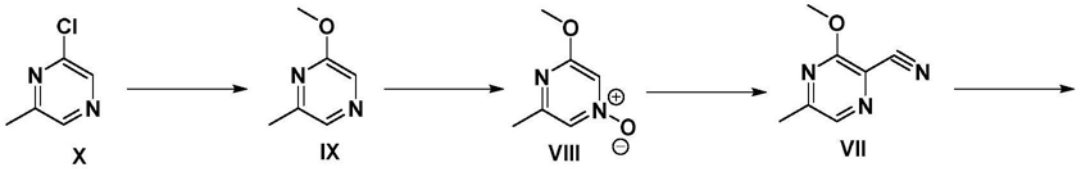
[0232] 方法3：

[0233]

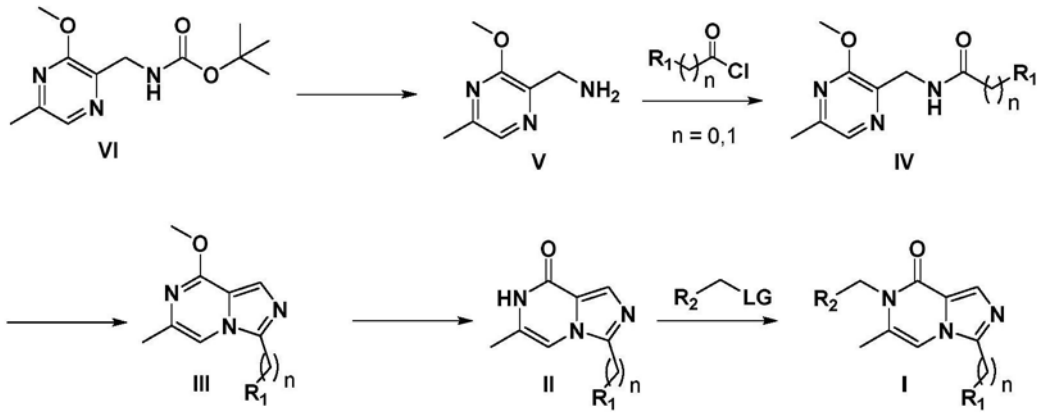


[0234] 简言之,具有式(I)的化合物可以制备自可商购的甲基1H-咪唑-5-甲酸酯VI(CAS:17325-26-7)。甲基1H-咪唑-5-甲酸酯VI与α-卤化酮(示例但不限于α-氯酮)在碱(示例但不限于碳酸钾)的影响下在溶剂(例如丙酮)中的反应产生咪唑V。在自由基引发剂(示例但不限于偶氮二异丁腈(AIBN))的存在下用溴化试剂(示例但不限于N-溴代琥珀酰亚胺(NBS))处理咪唑V而给出咪唑IV。具有式III的化合物通过用乙酸铵在溶剂(例如1,4-二噁烷)中处理咪唑IV而形成。具有式II的化合物可以使用标准交叉偶联反应条件(示例但不限于铃木-宫浦(Suzuki-Miyaura)交叉偶联反应)而制备自中间体III。用于该交叉偶联反应的此类条件示例但不限于使用;硼酸酯,碳酸钾作为碱,1,4-二噁烷和水的混合物作为溶剂并且Pd(dppf)Cl_2作为催化剂。在一些实例中,R_1包含不饱和碳-碳键,该键可以在本领域普通技术人员已知的条件下通过氢化作用被还原。具有式I的咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮通过使用碱(示例但不限于碳酸钾)在溶剂(例如二甲基甲酰胺)中用烷基化试剂(示例但不限于烷基溴)对II进行烷基化来制备。

[0235] 方法4:



[0236]



[0237] 简言之,具有式(I)的化合物可以制备自可商购的2-氯-6-甲基吡嗪X(CAS:38557-71-0)。使2-氯-6-甲基吡嗪X与甲醇钠在甲醇中反应而产生吡嗪IX。N-氧化物VIII可以通过

在溶剂(例如乙酸)中用氧化剂(但不限于偏硼酸钠和过氧化氢)进行处理而制备自IX。使用碱(示例但不限于三乙胺)和溶剂/溶剂混合物(例如乙腈),使VIII与氰化物源(例如氰化三甲基硅烷)和溴化锌(II)反应而产生氰化物VII。在Boc-酐的存在下还原VII(但不限于拉尼镍和氢)而产生氨基甲酸酯VI。胺V可以通过使用但不限于三氟乙酸而从VI释放。使用碱(示例但不限于三乙胺)和溶剂/溶剂混合物(例如二甲基甲酰胺和二氯甲烷),使胺V与酸衍生物(示例但不限于酰基氯)在适于酰胺形成的条件下反应而产生酰胺IV。中间体III可以通过用磷酰氯在溶剂(例如二噁烷)中进行处理而制备自IV。将8-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪III在标准水解条件下(示例但不限于盐酸)在溶剂混合物(例如水和1,4-二噁烷)中转化为咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮II。化合物I是通过使用碱(示例但不限于碳酸钾)在溶剂(例如二甲基甲酰胺)中用烷基化试剂(示例但不限于烷基溴)进行处理而形成自咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮II。

[0238] 分析方法

[0239] 使用以下鉴定的方法获得分析型LC-MS数据。

[0240] 方法1:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。柱:XBridge ShieldRP18,5μm,50x 2.1mm;柱温:40℃;溶剂系统:A=水/NH_3*H_2O(99.95:0.05)和B=乙腈;方法:线性梯度洗脱,其中A:B=99:1至0:100(在3.4分钟内)并且流速为0.8mL/min。

[0241] 方法2:使用配备有大气压光电离离子源和岛津(Shimadzu)LC-20AB系统的岛津20MS仪器。柱:MERCK,RP-18e 25-2mm;柱温:50℃;溶剂系统:A=水/三氟乙酸(99.9625:0375)和B=乙腈/三氟乙酸(99.981:0.019);方法:线性梯度洗脱,A:B=95:5至A:B=5:95(在0.7分钟内),然后A:B=5:95持续0.4分钟,然后线性梯度洗脱至A:B 95:5持续0.4分钟,恒定流速为1.5mL/min。

[0242] 方法3:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。柱:安捷伦TC-C18 5μm;2.1x 50mm;柱温:50℃;溶剂体系:A=水/三氟乙酸(99.9:0.1)和B=乙腈/三氟乙酸(99.95:0.05);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=99:1至0:100(在4.0分钟内)并且流速为0.8mL/min。

[0243] 方法4:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。柱:安捷伦TC-C18 5μm;2.1x 50mm;柱温:50℃;溶剂体系:A=水/三氟乙酸(99.9:0.1)和B=乙腈/三氟乙酸(99.95:0.05);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=90:10至0:100(在4.0分钟内)并且流速为0.8mL/min。

[0244] 方法5:使用沃特世(Waters)Acquity UPLC-MS。柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm;2.1x 50mm;柱温:60℃;溶剂系统:A=水/三氟乙酸(99.965:0.035)和B=乙腈/水/三氟乙酸(94.965:5:0.035);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=90:10至0:100(在1.0分钟内)并且流速为1.2mL/分钟。

[0245] 方法6:使用沃特世(Waters)Acquity UPLC-MS。柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm;2.1x 50mm;柱温:60℃;溶剂系统:A=水/甲酸(99.9:0.1)和B=乙腈/水/甲酸(94.9:5:0.1);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=90:10至0:100(在1.0分钟内)并且流速为1.2mL/分钟。

[0246] 方法7:使用沃特世(Waters)Acquity UPLC-MS。柱:Acquity UPLC HSS T3C18 1.8μm;2.1x 50mm;柱温:60℃;溶剂系统:A=水/三氟乙酸(99.965:0.035)和B=乙腈/水/三氟

乙酸(94.965:5:0.035);方法:线性梯度洗脱,其中A:B＝98:02至0:100(在1.0分钟内)并且流速为1.2mL/min。

[0247] 方法8:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。菲罗门(Phenomenex)Luna-C18,5μm;2.0x 50mm;柱温:50℃;溶剂体系:A＝水/三氟乙酸(99.9:0.1)和B＝乙腈/三氟乙酸(99.95:0.05);方法:线性梯度洗脱,其中A:B＝99:1至0:100(在4.0分钟内)并且流速为0.8mL/min。

[0248] 方法9:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3μm;2.0x 50mm;柱温:50℃;溶剂体系:A＝水/三氟乙酸(99.9996:0.0004)和B＝乙腈/三氟乙酸(99.9998:0.0002);方法:线性梯度洗脱,其中A:B＝100:0,在3.0分钟内至70:30并且流速为0.8mL/min。

[0249] 方法10:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3μm;2.0x 50mm;柱温:50℃;溶剂体系:A＝水/三氟乙酸(99.9996:0.0004)和B＝乙腈/三氟乙酸(99.9998:0.0002);方法:线性梯度洗脱,其中A:B＝100:0至40:60(在1.5分钟内)并且流速为1.2mL/min。

[0250] 方法11:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。柱:沃特世(Waters)XBridge ShieldRP18,2.1*50mm,5μm;柱温:40℃;溶剂体系:A＝水/氨(99.95:0.05)和B＝乙腈;方法:线性梯度洗脱,其中A:B＝95:5至0:100(在4.0分钟内)并且流速为0.8mL/min。

[0251] 方法12:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1100LCMS系统。柱:YMC ODS-AQ 5μm;2.0x 50mm;柱温:50℃;溶剂体系:A＝水/三氟乙酸(99.9:0.1)和B＝乙腈/三氟乙酸(99.95:0.05);方法:线性梯度洗脱,其中A:B＝99:1至5:95(在3.5分钟内)并且流速为0.8mL/min。

[0252] 方法13:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。菲罗门(Phenomenex)Luna-C18,5μm;2.0x 50mm;柱温:50℃;溶剂体系:A＝水/三氟乙酸(99.9:0.1)和B＝乙腈/三氟乙酸(99.95:0.05);方法:线性梯度洗脱,其中A:B＝99:1至0:100(在4.0分钟内)并且流速为0.8mL/min。

[0253] 方法14:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3μm;2.0x 50mm;柱温:50℃;溶剂系统:A＝水/三氟乙酸(99.9996:0.0004)和B＝乙腈/三氟乙酸(99.9998:0.0002);方法:线性梯度洗脱,其中A:B＝100:0至40:60(在6.0分钟内)并且流速为0.8mL/min。

[0254] 方法15:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。柱:MERCK,RP-18e 25-2mm;柱温:50℃;溶剂体系:A＝水/三氟乙酸(99.9996:0.0004)和B＝乙腈/三氟乙酸(99.9998:0.0002);方法:线性梯度洗脱,其中A:B＝95:5至5:95(在0.7分钟内)并且流速为1.5mL/min。

[0255] 方法16:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。柱:Xtimate C18 2.1*30mm,3μm;2.0x 50mm;柱温:50℃;溶剂体系:A＝水/三氟乙酸(99.9996:0.0004)和B＝乙腈/三氟乙酸(99.9998:0.0002);方法:线性梯度洗脱,其中A:B＝100:0至40:60(在0.9分钟内)并且流速为1.2mL/min。

[0256] 方法17:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。菲罗门

(Phenomenex)Luna-C18,5μm;2.0x 50mm;柱温:50℃;溶剂体系:A=水/三氟乙酸(99.9:0.1)和B=乙腈/三氟乙酸(99.95:0.05);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=90:10至0:100(在4.0分钟内)并且流速为0.8mL/min。

[0257] 方法18:使用具有ELS检测器的安捷伦(Agilent)1200LCMS系统。柱:沃特世(Waters)XBridge ShieldRP18,2.1*50mm,5μm;柱温:40℃;溶剂体系:A=水/氨(99.95:0.05)和B=乙腈;方法:线性梯度洗脱,其中A:B=85:15至0:100(在3.4分钟内)并且流速为0.8mL/min。

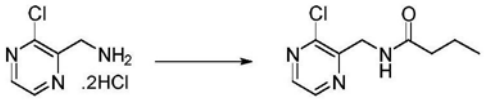
[0258] 方法19:使用沃特世(Waters)Acquity UPLC-MS。柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7μm;2.1x 50mm;柱温:60℃;溶剂系统:A=水/甲酸(99.9:0.1)和B=乙腈/水/甲酸(94.9:5:0.1);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=98:2至0.1:99.9(在1.0分钟内)并且流速为1.2mL/分钟。

[0259] 在具有大气压化学电离的PE Sciex API 150EX仪器上进行制备型LC-MS纯化。柱:具有5μm粒度的50X 20mm YMC ODS-A;溶剂系统:A=水/三氟乙酸(99.965:0.035)和B=乙腈/水/三氟乙酸(94.965:5:0.035);方法:线性梯度洗脱,其中A:B=80:20至0:100(在7分钟内)并且流速为22.7mL/分钟。通过分流MS检测进行分部收集。

[0260] 在Thar 80仪器上进行制备型SFC。示例性的条件可以是但不限于:具有20μm粒度的柱AD 250X 30mm;柱温:38℃,流动相:超临界CO_2/EtOH(0.2%NH_3H_2O)=45/55。

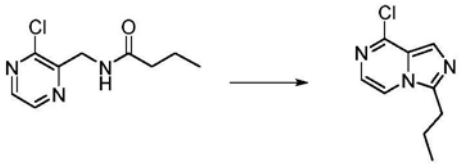
[0261] 中间体:

[0262] N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丁酰胺:

[0263] 

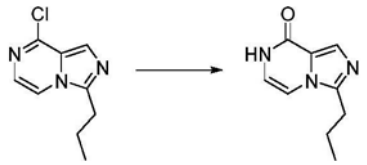
[0264] 向二氯甲烷(50mL)和二甲基甲酰胺(10mL)中的(3-氯吡嗪-2-基)甲胺(2.0g,14mmol)的冰冷溶液中添加三乙胺(4.5g,45mmol),随后添加丁酰氯(2.0g,14mmol)。允许将反应加温至室温并搅拌1小时。将反应混合物用水淬灭并用二氯甲烷(2×250mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以提供N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丁酰胺2.4g(81%)。

[0265] 8-氯-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪:

[0266] 

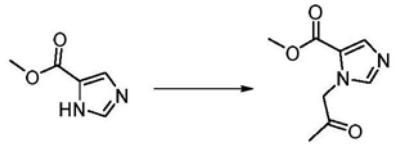
[0267] 向1,4-二噁烷(20mL)中的N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)丁酰胺(2.4g,11mmol)的溶液中添加$POCl_3$(3.44g,22.5mmol)。将混合物在100℃下搅拌2hr并且然后在冰浴上冷却。小心地添加饱和$NaHCO_3$水溶液并且将混合物用二氯甲烷(2×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出8-氯-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪2g(63%)。

[0268] 3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0269] 

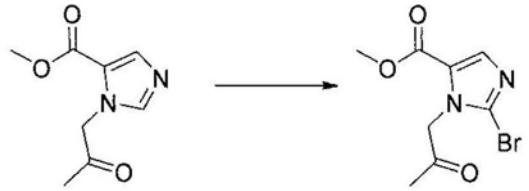
[0270] 将1,4-二噁烷(10mL)和H_2O(4mL)的混合物中的3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.51mmol)的溶液在100℃下搅拌2小时。将反应混合物在真空中浓缩并且将残余物用二氯甲烷(50mL)稀释,用$NaHCO_3$(水溶液)洗涤,然后用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮50mg(55%)。

[0271] 甲基1-(2-氧代丙基)-1H-咪唑-5-甲酸酯:

[0272] 

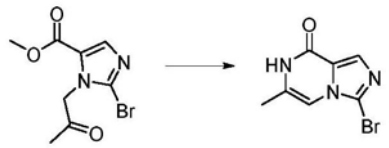
[0273] 将丙酮(400mL)中的甲基1H-咪唑-5-甲酸酯(20g,0.16mol)、1-氯丙-2-酮(22g,0.24mol)和碳酸钾(44g,0.32mol)的混合物在30℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩,将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释并用H_2O(3×50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度),以给出甲基1-(2-氧代丙基)-1H-咪唑-5-甲酸酯10g(35%)。

[0274] 甲基2-溴-1-(2-氧代丙基)-1H-咪唑-5-甲酸酯:

[0275] 

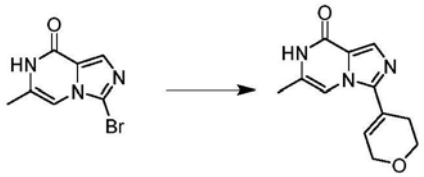
[0276] 将氯仿(100mL)中的甲基1-(2-氧代丙基)-1H-咪唑-5-甲酸酯(10g,55mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(12.7g,71.4mmol)和偶氮二异丁腈(1.8g,11mmol)的混合物在50℃下搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度),以给出甲基2-溴-1-(2-氧代丙基)-1H-咪唑-5-甲酸酯13g(91%)。

[0277] 3-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0278] 

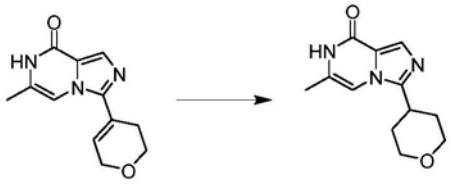
[0279] 将1,4-二噁烷(150mL)中的甲基2-溴-1-(2-氧代丙基)-1H-咪唑-5-甲酸酯(14g,50mmol)和乙酸铵(16.5g,215mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。然后将混合物在90℃下再搅拌24小时。将反应混合物在真空中浓缩并且将残余物用乙酸乙酯(600mL)稀释并用水(3×100mL)洗涤。将合并的有机相用无水Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度),以给出3-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮4.8g(39%)。

[0280] 3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0281] 

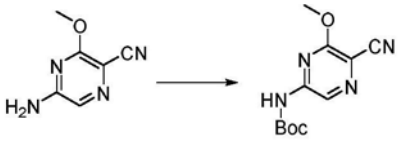
[0282] 将1,4-二噁烷(40mL)中的3-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(4.5g,20mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(4.97g,23.7mmol)、Pd(dppf)Cl_2(2.9g,3.95mmol)、碳酸钾(5.5g,39mmol)和H_2O(10mL)的混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用二氯甲烷和甲醇的梯度),以给出3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮4.0g(88%)。

[0283] 6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0284] 

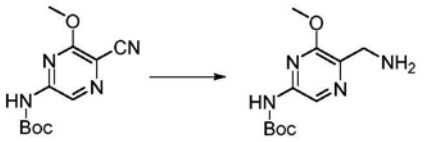
[0285] 将四氢呋喃(15mL)中的3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(4.0g,17mmol)和10%Pd/C(300mg)的混合物在氢气氛下在15℃下搅拌7hr。将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩,以提供6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮3.5g(87%)。

[0286] 叔丁基(5-氰基-6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基甲酸酯:

[0287] 

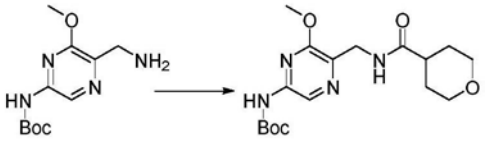
[0288] 将二氯甲烷(150mL)中的5-氨基-3-甲氧基吡嗪-2-甲腈(4.70g,31.3mmol)、二碳酸二叔丁酯(8.9g,41mmol)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(38mg,0.31mmol)的溶液在30℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度),以提供叔丁基(5-氰基-6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基甲酸酯9.0g(80%)。

[0289] 叔丁基(5-(氨基甲基)-6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基甲酸酯:

[0290] 

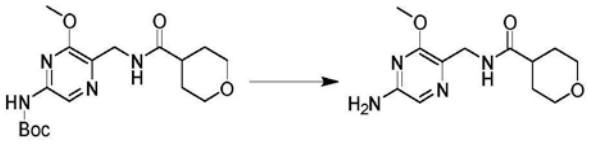
[0291] 将甲醇(100mL)中的叔丁基(5-氰基-6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基甲酸酯(9.0g,36mmol)、拉尼镍40-60目(5g)和甲醇(2mL)中的饱和NH_3在H_2(45psi)下在30℃下搅拌12hr。将反应过滤并在真空中浓缩,以提供叔丁基(5-(氨基甲基)-6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基甲酸酯10g,纯度足够用于下一步骤。

[0292] 叔丁基(6-甲氧基-5-((四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基)甲基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯:

[0293] 

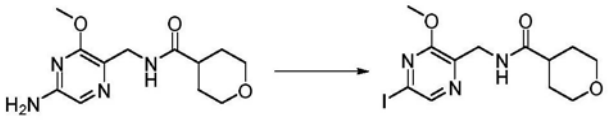
[0294] 将二氯甲烷(120mL)中的叔丁基(5-(氨基甲基)-6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基甲酸酯(10.0g,31.5mmol)、四氢-2H-吡喃-4-甲酸(4.50g,34.6mmol)、三乙胺(6.37g,62.9mmol)和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(13.2g,34.6mmol)的溶液在30℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩并且将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度),以提供叔丁基(6-甲氧基-5-((四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基)甲基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯8g(69.4%)。

[0295] N-((5-氨基-3-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺:

[0296] 

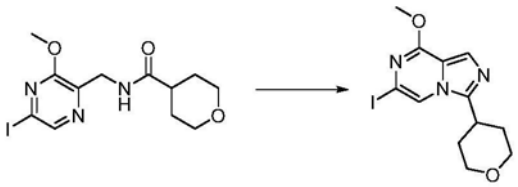
[0297] 将二氯甲烷(40mL)中的叔丁基(6-甲氧基-5-((四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺基)甲基)吡嗪-2-基)氨基甲酸酯(8g,21.8mmol)和三氟乙酸(40mL)的溶液在30℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用二氯甲烷(100mL)稀释,并且用$NaHCO_3$洗涤直到pH=8。将有机层用水(3×20mL)洗涤,干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度),以产生N-((5-氨基-3-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺4g(65.4%)。

[0298] N-((5-碘-3-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺:

[0299] 

[0300] 将四氢呋喃(50mL)中的N-((5-氨基-3-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(2.40g,9.01mmol)、碘化铜(I)(1.72g,9.01mmol)、亚硝酸异戊酯(1.58g,13.5mmol)和二碘甲烷(2.41g,9.01mmol)的溶液在75℃下搅拌6小时。将混合物过滤并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度),以提供N-((5-碘-3-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺2.20g(64.7%)。

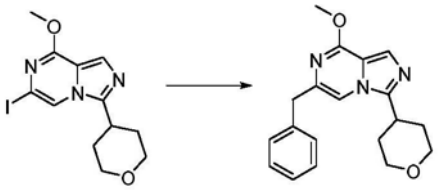
[0301] 6-碘-8-甲氧基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪:

[0302] 

[0303] 在0℃下,向1,4-二噁烷(60mL)中的N-((5-碘-3-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(2g,5.30mmol)的溶液中添加磷酰氯(8.13g,53.0mmol)。将反应在85℃下搅拌12小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物用二氯甲烷(100mL)和冰-水(60mL)稀释,随后用饱和$NaHCO_3$水溶液(30mL)稀释。将有机相分离并且将水相用二氯甲烷(3×20mL)萃取。将合并的有机相干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸

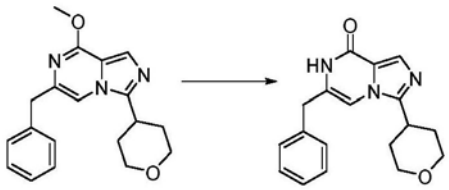
乙酯的梯度)，以产生6-碘-8-甲氧基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪500mg(23.6%)。

[0304] 6-苄基-8-甲氧基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪：

[0305] 

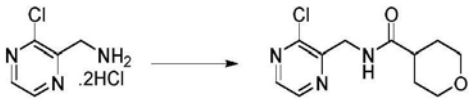
[0306] 将1,4-二噁烷(15mL)中的6-碘-8-甲氧基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(500mg，1.39mmol)、2-苄基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(911mg，4.18mmol)、Pd(dppf)Cl_2(51mg，0.07mmol)、K_2CO_3(577mg，4.18mmol)和H_2O(3mL)的混合物在N_2气氛下在80℃下搅拌12hr。然后将它过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度)，以产生6-苄基-8-甲氧基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪260mg(52%)。

[0307] 6-苄基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0308] 

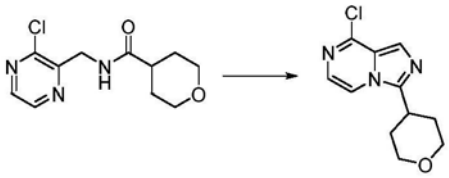
[0309] 将甲醇(20mL)中的6-苄基-8-甲氧基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(320mg，0.990mmol)和2M HCl水溶液(8mL)的溶液在60℃下搅拌12小时。将溶液在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度)，以产生6-苄基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮230mg(68%)。

[0310] N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺：

[0311] 

[0312] 向无水DMF(20mL)中的(3-氯吡嗪-2-基)甲胺二盐酸盐(3.8g，18mmol)的溶液中添加三乙胺(5.7g，56mmol)。将混合物冷却至0℃，逐滴添加四氢-2H-吡喃-4-碳酰氯(2.9g，19mmol)。在0℃下，将混合物搅拌0.5小时。将反应混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(用乙酸乙酯洗脱)，以提供N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺2.4g(54%)。

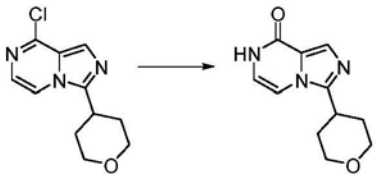
[0313] 8-氯-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪：

[0314] 

[0315] 向无水1,4-二噁烷(20mL)中的N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(2.5g，9.8mmol)的溶液中添加磷酰氯(3.4g，22mmol)。将反应在80℃下搅拌2小时。然后

将溶液冷却并倾倒进水(100mL)中，将pH通过添加饱和K_2CO_3水溶液调节至8-9。将粗混合物用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度)，以产生8-氯-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪2.1g(90％)。

[0316] 3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

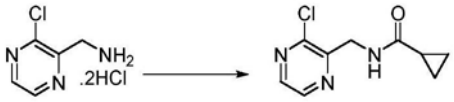
[0317] 

[0318] 向1,4-二噁烷(20mL)中的8-氯-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(2.1g,8.8mmol)的溶液中添加2M HCl水溶液(10mL)。将溶液在80℃下搅拌2小时。将混合物冷却并且将pH通过添加饱和K_2CO_3水溶液调节至8-9。将粗混合物在真空中浓缩并且将残余物溶解于甲醇(150mL)中并过滤。将滤液在真空中浓缩并且将残余物通过快速层析纯化(使用二氯甲烷和甲醇(10:1)的混合物)，以给出3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮1.6g(81％)。

[0319] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ10.55(s,1H),7.63(s,1H),7.39(d,J＝6.0Hz,1H),6.60(s,1H),3.91-3.88(m,2H),3.49-3.42(m,2H),3.34-3.29(m,1H),1.82-1.72(m,4H)。

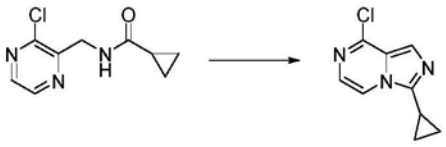
[0320] LC-MS:(m/z)220.1(MH+)t_R(分钟，方法3)＝1.37分钟

[0321] N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)环丙烷甲酰胺：

[0322] 

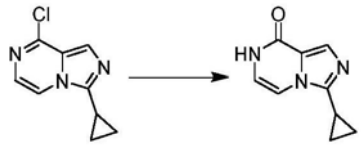
[0323] 向无水DMF(20mL)中的(3-氯吡嗪-2-基)甲胺二盐酸盐(4.0g,19mmol)的溶液中添加Et_3N(1.9g,18.5mmol)。将混合物冷却至0℃并且逐滴添加环丙烷甲酰氯(2.3g,22mmol)。将反应在0℃下搅拌0.5小时。将反应混合物用水(50mL)稀释，用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的有机相用盐水(40mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(用石油醚/乙酸乙酯2/1洗脱)，以产生N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)环丙烷甲酰胺3.3g(85％)。

[0324] 8-氯-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪：

[0325] 

[0326] 向无水1,4-二噁烷(30mL)中的N-((3-氯吡嗪-2-基)甲基)环丙烷甲酰胺(3.3g,15.6mmol)的溶液中添加磷酰氯(5.3g,35mmol)。将反应在80℃下搅拌2小时。然后将溶液在冰浴上冷却并倾倒进水(50mL)中。将pH通过添加饱和K_2CO_3水溶液调节至8-9。将混合物用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚/乙酸乙酯3:1)，以产生8-氯-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪2.4g(80％)。

[0327] 3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

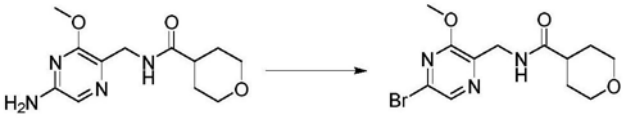
[0328] 

[0329] 向1,4-二噁烷(20mL)中的8-氯-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪(2.5g,13mmol)的溶液中添加2M HCl水溶液(10mL)。将溶液在80℃下搅拌2hr。将混合物在冰浴上冷却并且将pH通过添加饱和K_2CO_3水溶液调节至8-9。将混合物在真空中浓缩并且将残余物溶解于甲醇(150mL)中并过滤。将滤液在真空中浓缩并且将残余物通过快速层析纯化(使用二氯甲烷/甲醇10/1),以提供3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮1.9g(83%)。

[0330] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ10.49(s,1H),7.54(s,1H),7.41(d,J=5.6Hz,1H),6.61(d,J=5.6Hz,1H),2.29-2.24(m,1H),0.99-0.89(m,4H)。

[0331] LC-MS:(m/z)176.1(MH+)t_R(分钟,方法1)=1.04分钟

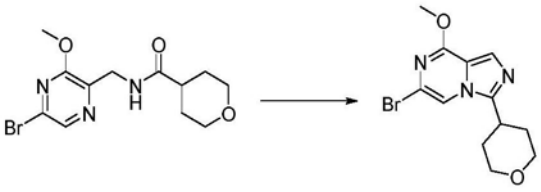
[0332] N-((5-溴-3-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺:

[0333] 

[0334] 在0℃下,向40%HBr水溶液(33mL)中的N-((5-氨基-3-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(2.5g,9.4mmol)的搅拌溶液中添加H_2O(100mL)中的$NaNO_2$(972mg,14.09mmol)的溶液。搅拌1.5hr之后,添加CuBr(2.02g,14.1mmol)并且将混合物在70℃下搅拌1小时。将pH值通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH 8。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用石油醚和乙酸乙酯的梯度),以产生N-((5-溴-3-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺800mg(25%)。

[0335] LC-MS:(m/z)331.8(MH+)t_R(分钟,方法2)=0.723分钟

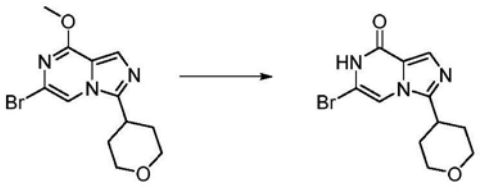
[0336] 6-溴-8-甲氧基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪:

[0337] 

[0338] 在0℃下,向1,4-二噁烷(30mL)中的N-((5-溴-3-甲氧基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(800mg,2.42mmol)的溶液中添加磷酰氯(3.8g,25mmol)。将混合物加热至70℃并搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩并且将残余物用二氯甲烷(100mL)和冰-水(60mL)稀释。将pH值通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH 8。将有机相分离并且将水相用二氯甲烷(3×30mL)萃取。将合并的有机相干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化(使用二氯甲烷和甲醇的梯度),以产生6-溴-8-甲氧基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪500mg(66%)。

[0339] LC-MS:(m/z)313.7(MH+)t_R(分钟,方法2)=0.740分钟

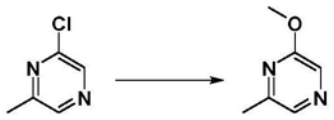
[0340] 6-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0341] 

[0342] 在0℃下,向二氯甲烷(30mL)中的6-溴-8-甲氧基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(200mg,0.641mmol)的溶液中添加三溴化硼(1.61g,6.41mmol)。将反应加温至20℃并搅拌3小时。将溶液在0℃下用水(2mL)淬灭。将反应在真空中浓缩并且将残余物通过快速层析纯化(使用二氯甲烷和甲醇的梯度),以产生6-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮130mg(68%)。

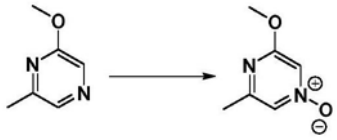
[0343] LC-MS:(m/z)299.7(MH+)t_R(分钟,方法2)=0.730分钟

[0344] 2-甲氧基-6-甲基吡嗪

[0345] 

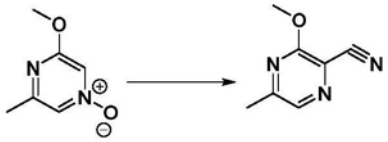
[0346] 向无水MeOH(240mL)中的2-氯-6-甲基吡嗪(24g,186.7mmol)的悬浮液中添加NaOMe(12.1g,224mmol)。将混合物在60℃-70℃下搅拌16小时。将混合物冷却并过滤。将滤液在真空中浓缩,以给出2-甲氧基-6-甲基吡嗪(22g,95%产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ 7.98(s,1H),7.94(s,1H),3.91(s,3H),3.40(s,3H)。LC-MS:t_R=1.47min(方法14),m/z=124.8$[M+H]^+$。

[0347] 3-甲氧基-5-甲基吡嗪1-氧化物

[0348] 

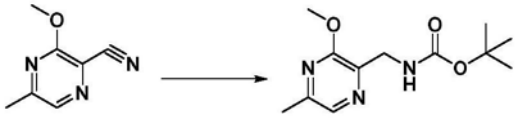
[0349] 向AcOH(150mL)中的2-甲氧基-6-甲基吡嗪(21.3g,171.6mmol)的溶液中添加$NaBO_2 \cdot H_2O_2 \cdot 3H_2O$(31.7g,205.9mmol)。在80℃下,将混合物搅拌16小时。将混合物在真空中浓缩并用2M NaOH水溶液(300mL)稀释。将混合物用EtOAc(200mL×4)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出3-甲氧基-5-甲基吡嗪1-氧化物(14.4g,60%产率)。

[0350] 3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-甲腈

[0351] 

[0352] 向MeCN(200mL)中的3-甲氧基-5-甲基吡嗪1-氧化物(10g,71.4mmol)的混合物中添加TMSCN(24.8g,249.8mmol)和三乙胺(36.1g,356.8mmol)、$ZnBr_2$(32.1g,142.7mmol)。将混合物在85℃-90℃下搅拌16小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物用DCM(500mL)稀释并过滤。将滤液用水(300mL)和盐水(200mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1),以给出3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-甲腈(4.1g,38%产率)。

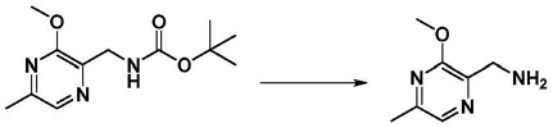
[0353] 叔丁基((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸酯

[0354] 

[0355] 向MeOH(100mL)中的3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-甲腈(6.22g,41.7mmol)的溶液中添加(Boc)$_2$O(13.65g,62.6mmol)和拉尼镍(2.0g)。将混合物在H_2(45psi)下在20℃-25℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1),以给出叔丁基((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸酯(7.7g,72%产率)。

[0356] LC-MS:t_R=0.70min(方法15),m/z=254.0$[M+H]^+$。

[0357] (3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺

[0358] 

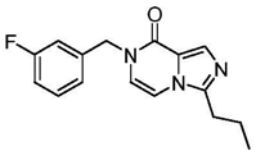
[0359] 向THF(50mL)中的叔丁基((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酸酯(7.7g,30.3mmol)的溶液中添加TFA(20mL)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物用2M NaOH水溶液(200mL)稀释,用DCM(100mL×2)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(2.5g,54%产率)。

[0360] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.90(s,1H),3.96(s,3H),3.93(s,2H),2.42(s,3H),1.69(s,2H)。

[0361] LC-MS:t_R=0.73min(方法16),m/z=154.2$[M+H]^+$。

[0362] 具有式(I)的化合物:

[0363] 实例1

[0364] 

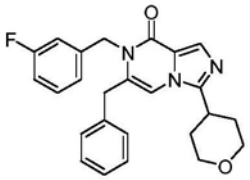
[0365] 7-(3-氟苄基)-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0366] 向DMF(10mL)中的3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(1.2g,6.8mmol)的溶液中添加碳酸钾(1.4g,10mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(1.54g,8.13mmol)。将混合物在60℃-70℃下搅拌2hr并且然后冷却至室温。向反应中添加水(75mL)并且将它用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥并在真空中浓缩。将残余物通过快速层析纯化,以产生1.5g(78%)的7-(3-氟苄基)-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮。

[0367] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ7.70(s,1H),7.46-7.37(m,2H),7.17-7.09(m,3H),7.00(d,J=6.0Hz,1H),5.02(s,2H),2.83(t,2H),1.75-1.66(m,2H),0.91(t,3H)。

[0368] LC-MS:(m/z)286.1(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.19分钟

[0369] 实例2

[0370] 

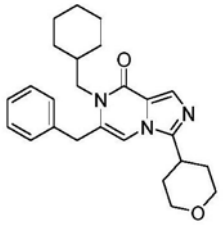
[0371] 6-苄基-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0372] 将DMF(6mL)中的6-苄基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg,0.647mmol)、1-(溴甲基)-3-氟苯(159mg,840μmol)和碳酸钾(179mg,1.29mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩并且将残余物用二氯甲烷(20mL)稀释并用水(3×5mL)洗涤。将合并的有机相干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚和乙酸乙酯1:2洗脱),以产生6-苄基-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮80mg(28％)。

[0373] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.97(s,1H),7.39-7.30(m,4H),7.17(d,J＝7.53Hz,2H),6.94-6.92(m,2H),6.83(d,J＝9.54Hz,1H),6.74(s,1H),5.06(s.,2H),4.12(d,J＝12.05Hz,2H),3.74(s,2H),3.58-3.52(m,2H),3.03-3.09(m,1H),2.19-2.09(m,2H),1.89(d,J＝13.55Hz,2H)。

[0374] LC-MS:(m/z)418.2(MH+)t_R(分钟,方法3)＝2.69分钟

[0375] 实例3

[0376] 

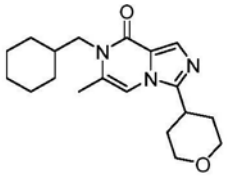
[0377] 6-苄基-7-(环己基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0378] 将DMF(10mL)中的6-苄基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(60mg,0.19mmol)、(溴甲基)环己烷(52mg,0.29mmol)和碳酸钾(54mg,0.39mmol)的混合物在75℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用二氯甲烷(20mL)稀释并用水(3×5mL)洗涤。将合并的有机相干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(用石油醚和乙酸乙酯1:2洗脱),以产生6-苄基-7-(环己基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮15mg(8.1％)。

[0379] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.87(s,1H),7.42-7.30(m,3H),7.19(d,J＝7.34Hz,2H),6.65(s,1H),4.11(d,J＝11.25Hz,2H),3.90(s,2H),3.66(d,J＝6.36Hz,2H),3.54(t,J＝10.76Hz,2H),3.05-2.99(m,1H),2.18-2.04(m,2H),1.86(d,J＝13.94Hz,2H),1.63-1.77(m,7H),1.18-1.15(m,2H),1.04-1.01(m,2H)。

[0380] LC-MS:(m/z)406.2(MH+)t_R(分钟,方法4)＝2.38分钟

[0381] 实例4

[0382] 

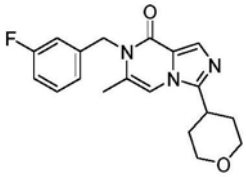
[0383] 7-(环己基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0384] 将DMF(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(50mg,0.21mmol)、(溴甲基)环己烷(57mg,0.32mmol)和碳酸钾(59mg,0.43mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用二氯甲烷(20mL)稀释并用水(3×5mL)洗涤。将合并的有机相干燥，过滤并在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化，以产生7-(环己基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮20mg(28％)，

[0385] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ7.85(s,1H)，6.71(s,1H)，4.13(d,J＝11.04Hz,2H)，3.78(d,J＝7.03Hz,2H)，3.66-3.53(m,2H)，3.11-3.05(m,1H)，2.27(s,3H)，2.20-2.05(m,2H)，1.88(d,J＝12.05Hz,2H)，1.80-1.64(m,6H)，1.25-1.13(m,3H)，1.12-0.99(m,2H)。

[0386] LC-MS：(m/z)330.2(MH+)t_R(分钟，方法3)＝2.49分钟

[0387] 实例5

[0388] 

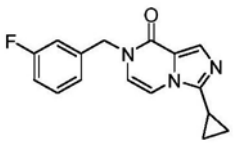
[0389] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0390] 将DMF(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(50mg,0.21mmol)、1-(溴甲基)-3-氟苯(60mg,0.32mmol)和K_2CO_3(59mg,0.43mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用二氯甲烷(20mL)稀释并用水(3×5mL)洗涤。将有机层干燥并在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化，以给出7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮20mg(27％)。

[0391] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)：δ7.94(s,1H)，7.34-7.29(m,1H)，7.03-6.94(m,2H)，6.90(d,J＝9.70Hz,1H)，6.77(s,1H)，5.23(s,2H)，4.14(d,J＝10.14Hz,2H)，3.59(td,J＝11.69,1.76Hz,2H)，3.15-3.05(m,1H)，2.18(s,3H)，2.17-2.08(m,2H)，1.90(d,J＝13.45Hz,2H)。

[0392] LC-MS：(m/z)342.2(MH+)t_R(分钟，方法3)＝2.34分钟

[0393] 实例6

[0394] 

[0395] 3-环丙基-7-(3-氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

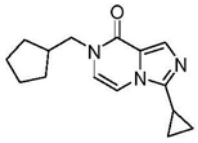
[0396] 向无水DMF(5mL)中的3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,1.71mmol)

的溶液中添加K_2CO_3(355mg,2.57mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(388mg,2.05mmol)。将混合物在65℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液通过制备型-HPLC纯化,以提供产生3-环丙基-7-(3-氟苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮280mg(58%)。

[0397] ^1H NMR(DMSO-d_6 400MHz):δ7.59-7.56(m,2H),7.36-7.33(m,1H),7.13-7.09(m,3H),6.98(d,J=6.0Hz,1H),4.98(s,2H),2.29-2.24(m,1H),1.00-0.90(m,4H)。

[0398] LC-MS:(m/z)284.1(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.23分钟

[0399] 实例7

[0400] 

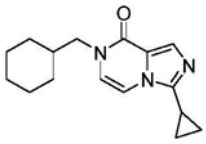
[0401] 7-(环戊基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0402] 向无水DMF(5mL)中的3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,1.71mmol)的溶液中添加K_2CO_3(355mg,2.57mmol)和(溴甲基)环戊烷(335mg,2.05mmol)。将反应在65℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液通过制备型LC-MS纯化,以产生7-(环戊基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮210mg(47%)。

[0403] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ7.53(s,1H),7.51(d,J=6.0Hz,1H),6.90(d,J=6.0Hz,1H),3.69(d,J=7.6Hz,2H),2.29-2.24(m,2H),1.58-1.45(m,6H),1.22-1.19(m,2H),1.00-0.89(m,4H)。

[0404] LC-MS:(m/z)258.2(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.24分钟

[0405] 实例8

[0406] 

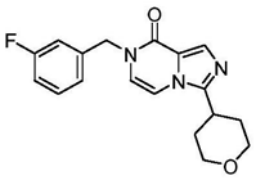
[0407] 7-(环己基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0408] 向无水DMF(5mL)中的3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,1.71mmol)的溶液中添加K_2CO_3(355mg,2.57mmol)和(溴甲基)环己烷(363mg,2.05mmol)。将反应在65℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并且将滤液通过制备型LC-MS纯化,以产生7-(环己基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮195mg(42%)。

[0409] ^1H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ7.53-7.49(m,2H),6.84(d,J=6.0Hz,1H),3.59(d,J=7.6Hz,2H),2.27-2.25(m,1H),1.68-1.55(m,6H),1.10-0.89(m,9H)。

[0410] LC-MS:(m/z)272.2(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.40分钟

[0411] 实例9

[0412] 

[0413] 7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

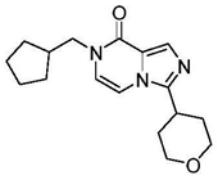
[0414] 向无水DMF(5mL)中的3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮

(200mg,0.91mmol)的溶液中添加K_2CO_3(189mg,1.37mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(207mg,1.10mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液通过制备型LC-MS纯化,以提供7-(环3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮190mg(64%)。

[0415] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400Mhz):δ7.68(s,1H),7.54(d,J=6.0Hz,1H),7.36-7.33(m,1H),7.14-7.09(m,3H),6.99(d,J=6.0Hz,1H),4.99(s,2H),3.91-3.88(m,2H),3.48-3.42(m,2H),3.30-3.29(m,1H),1.81-1.73(m,4H)。

[0416] LC-MS:(m/z)328.1(MH+)t_R(分钟,方法1)=1.92分钟

[0417] 实例10

[0418] 

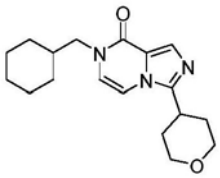
[0419] 7-(环戊基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0420] 向无水DMF(5mL)中的3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(400mg,1.82mmol)的溶液中添加K_2CO_3(503mg,3.64mmol)和(溴甲基)环戊烷(445mg,2.73mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液通过制备型LC-MS纯化,以提供7-(环戊基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮290mg(53%)。

[0421] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400Mhz):δ7.62(s,1H),7.49(d,J=6.0Hz,1H),6.90(d,J=6.0Hz,1H),3.91-3.88(m,2H),3.69(d,J=7.6Hz,2H),3.48-3.43(m,2H),3.42-3.31(m,1H),2.27-2.24(m,1H),1.78-1.73(m,4H),1.58-1.44(m,6H),1.21-1.20(m,2H)。

[0422] LC-MS:(m/z)302.2(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.29分钟

[0423] 实例11

[0424] 

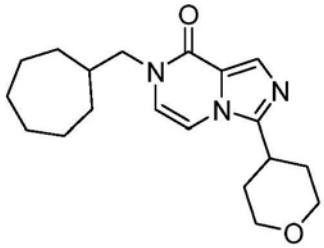
[0425] 7-(环己基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0426] 向无水DMF(5mL)中的3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,1.37mmol)的溶液中添加K_2CO_3(379mg,2.74mmol)和(溴甲基)环己烷(364mg,2.06mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液通过制备型LC-MS纯化,以产生7-(环己基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮240mg(55%)。

[0427] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400Mhz):δ7.62(s,1H),7.47(d,J=6.0Hz,1H),6.84(d,J=6.2Hz,1H),3.91-3.88(m,2H),3.60(d,J=7.2Hz,2H),3.48-3.42(m,2H),3.30-3.29(m,1H),1.78-1.52(m,10H),1.10-1.06(m,3H),0.93-0.91(m,2H)。

[0428] LC-MS:(m/z)316.2(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.44分钟。

[0429] 实例12

[0430] 

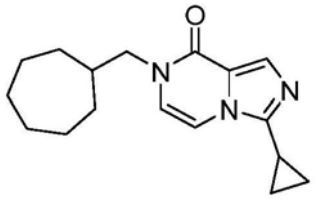
[0431] 7-(环庚基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0432] 向无水DMF(4mL)中的3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,1.37mmol)的溶液中添加K_2CO_3(568mg,4.11mmol)和环庚基甲基甲磺酸酯(565mg,2.74mmol)。将反应混合物在95℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液通过制备型LC-MS纯化,以提供7-(环庚基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮140mg(30%)。

[0433] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ7.62(s,1H),6.48(d,J＝5.6Hz,1H),6.87(d,J＝6.0Hz,1H),3.91-3.88(m,2H),3.59(d,J＝7.6Hz,2H),3.48-3.42(m,2H),3.31-3.26(m,1H),1.90-1.73(m,5H),1.57-1.43(m,10H),1.13-1.11(m,2H)。

[0434] LC-MS:(m/z)330.2(MH+)t_R(分钟,方法3)＝2.58分钟

[0435] 实例13

[0436] 

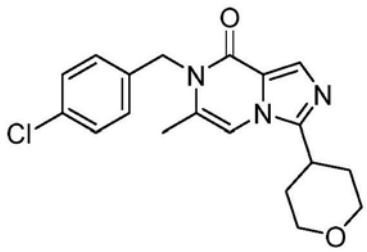
[0437] 7-(环庚基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0438] 向无水DMF(4mL)中的3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,1.71mmol)的溶液中添加K_2CO_3(709mg,5.1mmol)和环庚基甲基甲磺酸酯(706mg,3.42mmol)。将反应混合物在95℃下搅拌16小时。将混合物过滤并且将滤液通过制备型LC-MS纯化,以提供7-(环庚基甲基)-3-环丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮115mg(24%)。

[0439] ^{1}H NMR(DMSO-d_6,400MHz):δ7.55-7.52(m,2H),6.89(d,J＝6.0Hz,1H),3.61(d,J＝7.6Hz,2H),2.32-2.27(m,1H),1.91(brs,1H),1.91-1.02(m,12H),1.01-0.91(m,4H)。

[0440] LC-MS:(m/z)286.2(MH+)t_R(分钟,方法3)＝2.54分钟。

[0441] 实例14

[0442] 

[0443] 7-(4-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

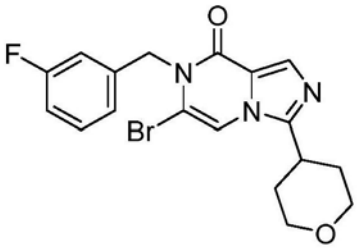
[0444] 将DMF(2.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.429mmol)、1-(溴甲基)-4-氯苯(132mg,0.643mmol)和Cs_2CO_3(280mg,

0.857mmol)的混合物在70℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以提供7-(4-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮53mg(34%)。

[0445] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.93(s,1H),7.30(d,J=8.4Hz,2H),7.16(d,J=8.4Hz,2H),6.76(s,1H),5.20(s,2H),4.13(d,J=10.8Hz,2H),3.62-3.56(m,2H),3.12-3.05(m,1H),2.18(s,3H),2.16-2.09(m,2H),1.89(d,J=13.2Hz,2H)。

[0446] LC-MS:(m/z)358.1(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.46分钟

[0447] 实例15

[0448] 

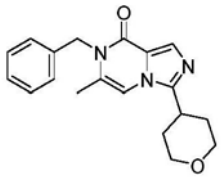
[0449] 6-溴-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0450] 将DMF(2.0mL)中的6-溴-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.335mmol)、1-(溴甲基)-3-氟苯(95mg,0.50mmol)和K_2CO_3(93mg,0.67mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以给出6-溴-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮30mg(22%)。

[0451] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.95(s,1H),7.34-7.27(m,1H),7.18(s,1H),7.11(d,J=7.6Hz,1H),7.03-6.99(m,2H),5.39(s,2H),4.13(d,J=12.0Hz,2H),3.62-3.56(m,2H),3.11-3.05(m,1H),2.18-2.08(m,2H),1.88(d,J=14.0Hz,2H)。

[0452] LC-MS:(m/z)408.0(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.65分钟

[0453] 实例16

[0454] 

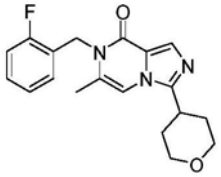
[0455] 7-苄基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0456] 将DMF(1.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.429mmol)、(溴甲基)苯(110mg,0.643mmol)和K_2CO_3(119mg,0.857mmol)的混合物在60℃下搅拌3小时。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以产生7-苄基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮39mg(28%)。

[0457] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.93(s,1H),7.35-7.29(m,3H),7.21(d,J=7.6Hz,2H),6.75(s,1H),5.25(s,2H),4.13(d,J=11.6Hz,2H),3.61-3.56(m,2H),3.13-3.06(m,1H),2.19(s,3H),2.15-2.08(m,2H),1.89(d,J=13.2Hz,2H)。

[0458] LC-MS:(m/z)324.2(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.25分钟

[0459] 实例17

[0460] 

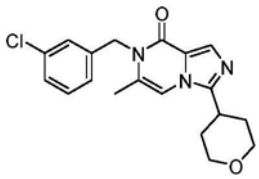
[0461] 7-(2-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0462] 将DMF(2.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.429mmol)、1-(溴甲基)-2-氟苯(122mg,0.643mmol)和Cs_2CO_3(279mg,0.857mmol)的混合物在70℃下搅拌1小时。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以提供7-(2-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮49mg(33％)。

[0463] 1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.93(s,1H),7.27-7.23(m,1H),7.11-7.06(m,3H),6.77(s,1H),5.28(s,2H),4.13(d,J＝10.4Hz,2H),3.62-3.56(m,2H),3.12-3.07(m,1H),2.19(s,3H),2.16-2.10(m,2H),1.89(d,J＝12.0Hz,2H)。

[0464] LC-MS:(m/z)342.1(MH+)t_R(分钟,方法3)＝2.30分钟

[0465] 实例18

[0466] 

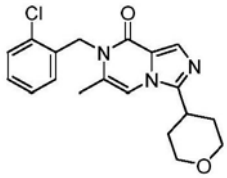
[0467] 7-(3-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0468] 将DMF(1.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.429mmol)、1-(溴甲基)-3-氯苯(132mg,0.643mmol)和K_2CO_3(119mg,0.857mmol)的混合物在65℃下搅拌12小时。向混合物中添加Cs_2CO_3(280mg,0.857mmol)并且将反应在80℃下再搅拌1小时。将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以提供7-(3-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮49mg(32％)。

[0469] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.92(s,1H),7.25-7.24(m,2H),7.16(s,1H),7.10-7.07(m,1H),6.75(s,1H),5.19(s,2H),4.11(d,J＝10.4Hz,2H),3.60-3.54(m,2H),3.12-3.05(m,1H),2.16(s,3H),2.14-2.07(m,2H),1.87(d,J＝12.0Hz,2H)。

[0470] LC-MS:(m/z)358.1(MH+)t_R(分钟,方法3)＝2.44分钟

[0471] 实例19

[0472] 

[0473] 7-(2-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

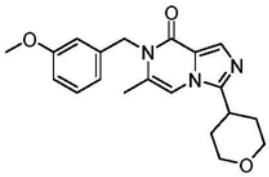
[0474] 将DMF(2.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.429mmol)、1-(溴甲基)-2-氯苯(132mg,0.643mmol)和Cs_2CO_3(279mg,

0.857mmol)的混合物在80℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化，以产生7-(2-氯苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮55mg(36％)。

[0475] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.95(s,1H),7.42-7.40(m,1H),7.25-7.20(m,2H),6.93(d,J＝7.2Hz,1H),6.80(s,1H),5.32(s,2H),4.14(d,J＝10.8Hz,2H),3.63-3.57(m,2H),3.14-3.07(m,1H),2.20-2.10(m,2H),2.13(s,3H),1.91(d,J＝13.2Hz,2H)。

[0476] LC-MS:(m/z)358.1(MH+)t_R(分钟,方法3)＝2.46分钟

[0477] 实例20

[0478] 

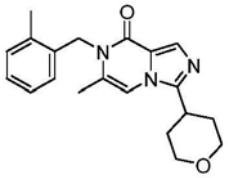
[0479] 7-(3-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0480] 将DMF(1.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.429mmol)、1-(溴甲基)-3-甲氧基苯(129mg,0.643mmol)和Cs$_2$CO$_3$(280mg,0.857mmol)的混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化，以产生7-(3-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮68mg(45％)。

[0481] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.92(s,1H),7.27-7.23(m,1H),6.82-6.77(m,2H),6.74(s,2H),5.21(s,2H),4.13(d,J＝10.8Hz,2H),3.78(s,3H),3.62-3.56(m,2H),3.12-3.08(m,1H),2.19(s,3H),2.19-2.10(m,2H),1.89(d,J＝13.2Hz,2H)。

[0482] LC-MS:(m/z)354.2(MH+)t_R(分钟,方法3)＝2.28分钟

[0483] 实例21

[0484] 

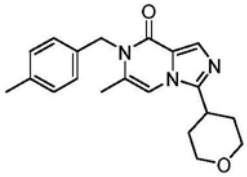
[0485] 6-甲基-7-(2-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0486] 将DMF(2.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.429mmol)、1-(溴甲基)-2-甲基苯(119mg,0.643mmol)和K$_2$CO$_3$(119mg,0.857mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。向混合物中另外添加Cs$_2$CO$_3$(280mg,0.86mmol)并且将反应在70℃下再搅拌13小时。将反应混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化，以提供6-甲基-7-(2-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮23mg(16％)。

[0487] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.93(s,1H),7.21-7.12(m,3H),6.80(s,1H),6.78(d,J＝7.6Hz,1H),5.18(s,2H),4.15(d,J＝10.8Hz,2H),3.63-3.57(m,2H),3.15-3.09(m,1H),2.40(s,3H),2.20-2.13(m,2H),2.11(s,3H),1.92(d,J＝13.2Hz,2H)。

[0488] LC-MS:(m/z)338.2(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.37分钟

[0489] 实例22

[0490] 

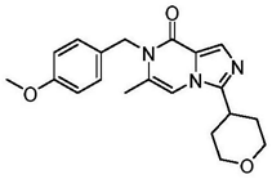
[0491] 6-甲基-7-(4-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0492] 将DMF(2.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.429mmol)、1-(溴甲基)-4-甲基苯(119mg,0.643mmol)和Cs_2CO_3(280mg,0.857mmol)的混合物在70℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以提供6-甲基-7-(4-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮68mg(47%)。

[0493] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.92(s,1H),7.14-7.09(m,4H),6.74(s,1H),5.20(s,2H),4.13(d,J=10.4Hz,2H),3.62-3.56(m,2H),3.11-3.06(m,1H),2.32(s,3H),2.19(s,3H),2.19-2.08(m,2H),1.88(d,J=13.2Hz,2H)。

[0494] LC-MS:(m/z)338.2(MH+)tR(分钟,方法3)=2.41分钟。

[0495] 实例23

[0496] 

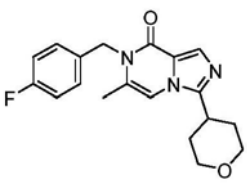
[0497] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0498] 将DMF(2.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.43mmol)、1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(129mg,0.643mmol)和Cs2CO3(280mg,0.857mmol)的混合物在70℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以提供7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮60mg(39%)。

[0499] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.93(s,1H),7.17(d,J=8.4Hz,2H),6.86(d,J=8.4Hz,2H),6.73(s,1H),5.17(s,2H),4.13(d,J=10.0Hz,2H),3.79(s,3H),3.58(t,J=12.0Hz,2H),3.11-3.05(m,1H),2.21(s,3H),2.18-2.08(m,2H),1.88(d,J=13.6Hz,2H)。

[0500] LC-MS:(m/z)354.2(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.26分钟。

[0501] 实例24

[0502] 

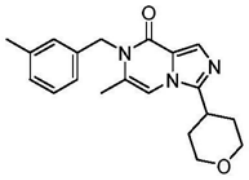
[0503] 7-(4-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0504] 将DMF(2.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.429mmol)、1-(溴甲基)-4-氟苯(122mg,0.643mmol)和Cs_2CO_3(279mg,0.857mmol)的混合物在70℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以产生7-(4-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮30mg(21%)。

[0505] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.93(s,1H),7.22-7.19(m,2H),7.04-7.00(m,2H),6.75(s,1H),5.20(s,2H),4.13(d,J=11.2Hz,2H),3.62-3.60(m,2H),3.17-3.06(m,1H),2.19(s,3H),2.14-2.08(m,2H),1.88(d,J=13.6Hz,2H)。

[0506] LC-MS:(m/z)342.1(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.30分钟

[0507] 实例25

[0508] 

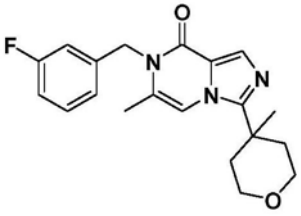
[0509] 6-甲基-7-(3-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0510] 将DMF(1mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.429mmol)、1-(溴甲基)-3-甲基苯(119mg,0.643mmol)和Cs_2CO_3(280mg,0.857mmol)的混合物在80℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空中浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以提供6-甲基-7-(3-甲基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮62mg(43%)。

[0511] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.93(s,1H),7.21(t,J=7.2Hz,1H),7.08(d,J=7.6Hz,1H),7.02-6.98(m,2H),6.74(s,1H),5.21(s,2H),4.13(d,J=10.8Hz,2H),3.62-3.56(m,2H),3.12-3.07(m,1H),2.33(s,3H),2.19(s,3H),2.19-2.09(m,2H),1.89(d,J=13.2Hz,2H)。

[0512] LC-MS:(m/z)338.1(MH+)t_R(分钟,方法3)=2.40分钟。

[0513] 实例26:

[0514] 

[0515] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0516] 步骤1:向DCM(6mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(150mg,0.98mmol)和4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(212mg,1.5mmol)的溶液中添加HATU(670mg,1.8mmol)和Et_3N(198mg,1.96mmol)。将混合物在20℃-25℃下搅拌1小时。将混合物用DCM(50mL)稀释,用水(30mL)和盐水(30mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1),以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-4-甲基四

氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(250mg,91％产率)。

[0517] 步骤2:向二噁烷(5mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-4-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(300mg,1.07mmol)的溶液中添加$POCl_3$(660mg,4.3mmol)。将溶液在80℃-90℃下搅拌3小时。将混合物在真空中浓缩,用DCM(50mL)稀释并且缓慢添加进水(30mL)中。将有机层用盐水(20mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥,在真空中浓缩,以给出8-甲氧基-6-甲基-3-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(250mg,89％产率)。

[0518] 步骤3:向二噁烷(10mL)中的8-甲氧基-6-甲基-3-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(200mg,0.77mmol)的溶液中添加2M HCl(水溶液)(10mL)。将溶液在80℃-90℃下搅拌1小时。将混合物冷却并添加饱和$NaHCO_3$水溶液(100mL),用DCM(100ml×2)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出6-甲基-3-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(160mg,68％产率)。

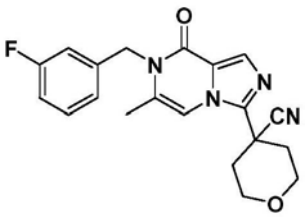
[0519] LC-MS:t_R=0.89min(方法10),m/z=248.3$[M+H]^+$。

[0520] 步骤4:向无水DMF(5mL)中的6-甲基-3-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg,0.81mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(183mg,0.97mmol)的溶液中添加K_2CO_3(168mg,1.21mmol)。将混合物在60℃-70℃下搅拌16h。将混合物冷却并用水(20mL)稀释,用EtOAc(30mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:2),以给出呈灰白色固体的7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(90mg,31％产率)。

[0521] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.94(s,1H),7.33-7.28(m,1H),7.02-6.91(m,4H),5.22(s,2H),3.85-3.80(m,2H),3.73-3.67(m,2H),2.45-2.41(m,2H),2.17(s,3H),1.86-1.79(m,2H),1.49(s,3H)。

[0522] LC-MS:t_R=2.46min(方法3),m/z=356.2$[M+H]^+$。

[0523] 实例27:

[0524] 

[0525] 4-(7-(3-氟苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈:

[0526] 步骤1:向DCM(6mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(100mg,0.65mmol)和4-氰基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(152mg,0.98mmol)的溶液中添加HATU(447mg,1.18mmol)和Et_3N(132mg,1.31mmol)。将混合物在20℃-25℃下搅拌1小时。将混合物用DCM(30ml)稀释,用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),以给出4-氰基-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(100mg,53％产率)。

[0527] LC-MS:t_R=0.61min(方法2),m/z=290.9$[M+H]^+$。

[0528] 步骤2:向二噁烷(5mL)中的4-氰基-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)四氢-

2H-吡喃-4-甲酰胺(100mg,0.34mmol)的溶液中添加$POCl_3$(330mg,2.15mmol)。将溶液在80℃-90℃下搅拌2h。将混合物冷却并且缓慢添加进水(50mL)中,用EtOAc(30mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出4-(8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈(80mg,85%产率)。

[0529] 步骤3:向二噁烷(4mL)中的4-(8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈(80mg,0.29mmol)的溶液中添加2M HCl(水溶液)(2mL)。将溶液在80℃-90℃下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩并添加饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)。将混合物用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤并在真空中浓缩,以给出呈灰白色固体的4-(6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈(70mg,92%产率)。

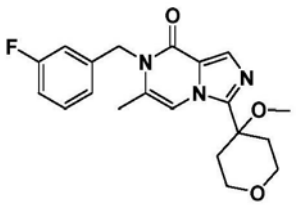
[0530] LC-MS:t_R=0.98min(方法10),m/z=259.2$[M+H]^+$。

[0531] 步骤4:向无水DMF(5mL)中的4-(6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈(70mg,0.27mmol)的溶液中添加1-(溴甲基)-3-氟-苯(77mg,0.41mmol)和K_2CO_3(75mg,0.54mmol)。将混合物在70℃-80℃下搅拌2h。将混合物冷却并过滤。将滤液通过制备型LC-MS纯化,以给出4-(7-(3-氟苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈(65mg,65%产率)。

[0532] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.97(s,1H),7.34-7.31(m,1H),7.16(s,1H),7.02-6.92(m,3H),5.26(s,2H),4.13-4.10(m,2H),3.97-3.91(m,2H),2.50-2.43(m,2H),2.35-2.32(m,2H),2.24(s,3H)。

[0533] LC-MS:t_R=2.69min(方法3),m/z=367.1$[M+H]^+$。

[0534] 实例28:

[0535] 

[0536] 7-(3-氟苄基)-3-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0537] 步骤1:向DMF(5mL)中的3-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(500mg,2.2mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(497mg,2.6mmol)的溶液中添加K_2CO_3(605mg,4.4mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(10mL×3)萃取。将合并的有机层用水(10mL×2)洗涤;经Na2SO4干燥并在真空中蒸发,以给出3-溴-7-(3-氟苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(420mg,57%产率)。

[0538] 步骤2:在-78℃下,向THF(10mL)中的3-溴-7-(3-氟苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg,0.6mmol)的溶液中添加n-BuLi(0.31mL,0.77mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟。在-78℃下,添加四氢-4H-吡喃-4-酮(77mg,0.77mmol)。将混合物在-78℃下搅拌1小时。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(0.5mL)淬灭并在真空下蒸发。将残余物溶解于DCM(20mL)中并用水(10mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并蒸发。将残余物用EtOAc(3mL)洗涤并过滤。将滤饼在真空下干燥,以给出7-(3-氟苄基)-3-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲

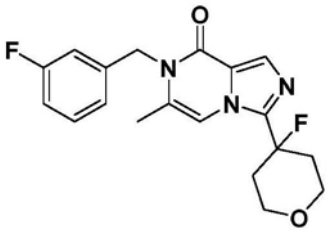
基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,47％产率)。

[0539] 步骤3:在0℃下,向THF(5mL)中的7-(3-氟苄基)-3-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(80mg,0.22mmol)的溶液中添加NaH(在矿物油中60％)(13.4mg,0.36mmol)。将混合物在20℃下搅拌30分钟。在0℃下添加MeI(64mg,0.45mmol)。将混合物在20℃下搅拌11.5小时。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(0.5mL)淬灭并在真空下蒸发。将残余物溶解于DCM(10mL)中并用水(4mL)洗涤。有机层经Na_2SO_4干燥并蒸发。将残余物通过制备型TLC(EtOAc)纯化,以给出7-(3-氟苄基)-3-(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(25mg,30％产率)。

[0540] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.93(s,1H),7.36(s,1H),7.31(dd,J＝8.0Hz,J＝14.0Hz,1H),7.03-6.92(m,3H),5.23(s,2H),3.91-3.80(m,4H),3.07(s,3H),2.38-2.31(m,2H),2.17(s,3H),2.14-2.10(m,2H)。

[0541] LC-MS:t_R＝2.73min(方法3),m/z＝372.1$[M+H]^+$。

[0542] 实例29:

[0543] 

[0544] 7-(3-氟苄基)-3-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0545] 步骤1:向于THF(5mL)中的3-溴-7-(3-氟苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.3mmol)的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M,0.15mL)(2.5M,在正己烷中)。将混合物在-78℃下搅拌0.5小时。然后将四氢-4H-吡喃-4-酮(45mg,0.45mmol)添加至混合物中。将混合物在-78℃下搅拌2小时。将混合物用饱和NH_4Cl水溶液(2mL)淬灭。将混合物用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出粗产物。将粗产物在硅胶上通过快速层析纯化(DCM中的1％～10％MeOH),以给出7-(3-氟苄基)-3-(4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(40mg,38％产率)。

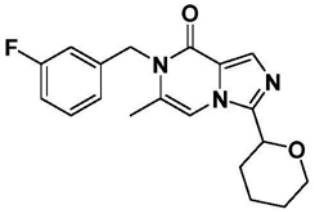
[0546] LC-MS:t_R＝0.671min(方法2),m/z＝358.1$[M+H]^+$。

[0547] 步骤2:在0℃下,向于DCM(4mL)中的7-(3-氟苄基)-3-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(40mg,111.9μmol)的溶液中添加DAST(三氟化二乙氨基硫)(28mg,170μmol)。将混合物在0℃下搅拌2小时。将水(10mL)加入混合物中。将混合物用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出粗产物。将粗产物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH＝10/1),以给出7-(3-氟苄基)-3-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(12.83mg,32％产率)。

[0548] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.93(s,1H),7.34-7.28(m,1H),7.21(s,1H),7.01-6.98(m,2H),6.92(d,J＝9.6Hz,1H),5.24(s,2H),4.00-3.89(m,4H),2.57-2.42(m,2H),2.23-2.18(m,5H)。

[0549] LC-MS:t_R＝2.753min(方法3),m/z＝360.1$[M+H]^+$。

[0550] 实例30：

[0551] 

[0552] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮，立体异构体1和2：

[0553] 步骤1：向DCM(8mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(200mg，1.31mmol)的溶液中添加四氢-2H-吡喃-2-甲酸(255mg，1.96mmol)和HATU(894mg，2.35mmol)、Et_3N(264mg，2.61mmol)。将溶液在20℃-25℃下搅拌1小时。将混合物用水(30mL)稀释，用DCM(40mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚:乙酸乙酯＝1:1)，以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺(250mg，72％产率)。LC-MS:t_R＝0.70min(方法2)，m/z＝266.2$[M+H]^+$。

[0554] 步骤2：向二噁烷(8mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-2-甲酰胺(250mg，0.94mmol)的溶液中添加$POCl_3$(480mg，3.13mmol)。将溶液在90℃下搅拌2h。将混合物冷却并在真空中浓缩。将残余物用DCM(50mL)稀释，用饱和$NaHCO_3$水溶液(水溶液)(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩，以给出8-甲氧基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(200mg，86％产率)。

[0555] 步骤3：向二噁烷(8mL)中的8-甲氧基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(270mg，1.09mmol)的溶液中添加2M HCl(水溶液)(4mL)。将溶液在90℃下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩并添加饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)。将混合物用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤并在真空中浓缩，以给出6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg，79％产率)。

[0556] 步骤4：向无水DMF(10mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg，0.86mmol)的溶液中添加K_2CO_3(237mg，1.71mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(243mg，1.29mmol)。将混合物在80℃下搅拌24h。将混合物冷却并用水(100mL)稀释，用EtOAc(50mL×3)萃取。将有机层用盐水(50mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩，以给出7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(130mg，44％产率)。

[0557] 步骤5：将7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(130mg，380.8μmol)通过SFC纯化。

[0558] 获得7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮，立体异构体1(35mg，27％产率)。

[0559] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.91(s,1H)，7.32-7.28(m,1H)，7.19(s,1H)，6.98-6.94(m,2H)，6.89(d,J＝9.6Hz,1H)，5.23(s,2H)，4.76(t,J＝6.4Hz,1H)，4.06(d,J＝10.8Hz,1H)，3.67(t,J＝10.8Hz,1H)，2.23(s,3H)，2.17-2.05(m,3H)，1.74-1.68(m,3H)。

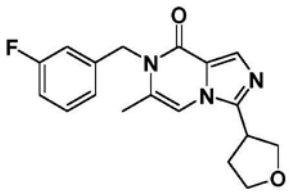
[0560] LC-MS:t_R＝2.33min(方法3)，m/z＝342.1$[M+H]^+$。SFC:t_R＝5.478min，ee％＝99.90％。$[\alpha]_D^{20}$+16.00(c＝0.10，$CHCl_3$)。

[0561] 获得7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体2(33mg,产率:35%)。

[0562] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.92(s,1H),7.32-7.28(m,1H),7.19(s,1H),6.98-6.94(m,2H),6.89(d,J=9.2Hz,1H),5.23(s,2H),4.77(t,J=6.8Hz,1H),4.06(d,J=10.8Hz,1H),3.67(t,J=10.8Hz,1H),2.17(s,3H),2.12-2.02(m,3H),1.74-1.68(m,3H)。

[0563] LC-MS:t_R=2.33min(方法3),m/z=342.1$[M+H]^+$。SFC:t_R=5.789min,ee%=98.92%。$[\alpha]_D^{20}$-23.33(c=0.10,$CHCl_3$)。

[0564] 实例31:

[0565] 

[0566] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1和2:

[0567] 步骤1:向干DCM(10mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(200mg,1.3mmol)的溶液中添加四氢呋喃-3-甲酸(228mg,2.0mmol)、Et_3N(265mg,2.6mmol)和HATU(747mg,2.0mmol)。将混合物在15℃下搅拌16小时。将水(10mL)加入混合物中。将有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出粗产物。将粗产物在硅胶上通过快速层析纯化(石油醚中的10%～100%乙酸乙酯),以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)四氢呋喃-3-甲酰胺(200mg,61%产率)。

[0568] 步骤2:向二噁烷(5mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)四氢呋喃-3-甲酰胺(300mg,1.19mmol)的溶液中添加$POCl_3$(366mg,2.39mmol)。将该混合物在90℃下加热2小时。将混合物冷却至15℃并且通过饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH=8。将水层用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(20ml)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出8-甲氧基-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(300mg)。

[0569] 步骤3:向二噁烷(5mL)中的8-甲氧基-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(300mg,1.29mmol)的溶液中添加2N HCl(2mL)。将混合物在90℃下加热1小时。将混合物冷却至15℃并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(210mg,74%产率)。

[0570] 步骤4:向干DMF(5mL)中的6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg,912.24μmol)的溶液中添加1-(溴甲基)-3-氟苯(259mg,1.37mmol)和K_2CO_3(252mg,1.82mmol)。将混合物在60℃下搅拌16小时。将混合物浓缩并且将残余物溶解于DCM(20mL)和H_2O(10mL)中。将水层用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出粗产物。将粗产物在硅胶上通过快速层析纯化(石油醚中的10%～100%乙酸乙酯),以给出7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(40mg,13%产率)。

[0571] 步骤5:将7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(40mg,122.2μmol)通过SFC纯化,以给出7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑

并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1(16.43mg,41%产率)。

[0572] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.90(s,1H),7.31-7.28(m,1H),6.98-6.93(m,2H),6.89(d,J=9.2Hz,1H),6.79(s,1H),5.21(s,2H),4.19-4.17(m,1H),4.12-4.09(m,1H),4.05-3.95(m,2H),3.66-3.62(m,1H),2.40(q,J=7.2Hz,2H),2.16(s,3H)。

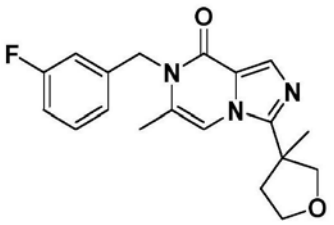
[0573] LC-MS:t_R=1.964min(方法3),m/z=328.0$[M+H]^+$。SFC:t_R=4.503min,ee%=99.8%;$[\alpha]_D^{20}$+14.7(c=0.10,DCM)。

[0574] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体2(15.58mg,38%产率)。

[0575] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.90(s,1H),7.29-7.27(m,1H),6.98-6.92(m,2H),6.89(d,J=9.6Hz,1H),6.79(s,1H),5.21(s,2H),4.19(t,J=8.4Hz,1H),4.11-4.09(m,1H),4.05-4.03(m,1H),3.97-3.95(m,1H),3.66-3.62(m,1H),2.38(q,J=7.6Hz,2H),2.16(s,3H)。

[0576] LC-MS:t_R=1.957min(方法3),m/z=328.0$[M+H]^+$。SFC:t_R=4.779min,ee%=96%;$[\alpha]_D^{20}$-14.0(c=0.10,DCM)。

[0577] 实例32:

[0578] 

[0579] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1和2:

[0580] 步骤1:向DCM(6mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(200mg,1.3mmol)的溶液中添加3-甲基四氢呋喃-3-甲酸(255mg,1.9mmol)和HATU(894mg,2.4mmol)、Et_3N(264mg,2.6mmol)。将溶液在20℃-25℃下搅拌1小时。添加水(40ml),并且将混合物用DCM(40mL×2)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-3-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺(300mg,67%产率,78%纯度)。

[0581] 步骤2:向二噁烷(6mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-3-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺(400mg,1.5mmol)的溶液中添加$POCl_3$(880mg,5.7mmol)。将溶液在80℃-90℃下搅拌2h。将混合物冷却并在真空中浓缩。将残余物用DCM(50mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出8-甲氧基-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(350mg,94%产率)。

[0582] 步骤3:向二噁烷(8mL)中的8-甲氧基-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(300mg,1.2mmol)的溶液中添加2M HCl(水溶液)(4mL)。将溶液在80℃-90℃下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩并添加饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)。将混合物用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤并在真空中浓缩,以给出6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(260mg,92%产率)。

[0583] 步骤4:向无水DMF(10mL)中的6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]

吡嗪-8(7H)-酮(260mg,1.1mmol)的溶液中添加K_2CO_3(308mg,2.2mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(316mg,1.7mmol)。将混合物在70℃-80℃下搅拌2h。将混合物冷却并用水(50mL)稀释,用EtOAc(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(160mg,42%产率)。

[0584] 步骤5:将7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(160mg,0.47mmol)通过SFC分离,以给出呈灰白色固体的7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1(37mg,23%产率)。^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.88(s,1H),7.32-7.26(m,1H),6.94-6.82(m,4H),5.21(s,2H),4.33(d,J=8.8Hz,1H),4.07-4.04(m,1H),4.00-3.98(m,1H),3.87(d,J=8.8Hz,1H),2.62-2.57(m,1H),2.16(s,3H),2.14-2.09(m,1H),1.60(s,3H),。LC-MS:t_R=2.47min(方法3),m/z=342.1$[M+H]^+$。SFC:t_R=4.91min,ee%>99%。$[\alpha]_D^{20}$=+5.0(c=0.10,MeOH)。

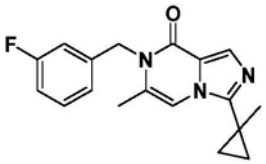
[0585] 呈灰白色固体的7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体2(44mg,27%产率)。

[0586] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.82(s,1H),7.24-7.20(m,1H),6.94-6.82(m,4H),5.15(s,2H),4.27(d,J=8.8Hz,1H),4.01-3.99(m,1H),3.96-3.92(m,1H),3.81(d,J=8.8Hz,1H),2.57-2.51(m,1H),2.10(s,3H),2.09-2.04(m,1H),1.54(s,3H)。

[0587] LC-MS:t_R=2.47min(方法3),m/z=342.1$[M+H]^+$。

[0588] SFC:t_R=5.33min,ee%>99%。$[\alpha]_D^{20}$=-3.0(c=0.10,MeOH)。

[0589] 实例33:

[0590] 

[0591] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0592] 步骤1:向DCM(2mL)中的1-甲基环丙烷-1-甲酸(500mg,4.99mmol)的溶液中添加$(COCl)_2$(3.17g,24.95mmol)。将溶液在40℃下搅拌2h。将反应混合物在真空中浓缩,以给出1-甲基环丙烷-1-碳酰氯(500mg,85%产率)。

[0593] 步骤2:将无水DCM(3mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(100mg,0.65mmol)的溶液冷却至0℃。然后逐滴添加无水DCM(2mL)中的1-甲基环丙烷-1-碳酰氯(100mg,0.85mmol)的溶液并在0℃下搅拌15min。将混合物用DCM(20mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)、盐水(20mL)洗涤并经Na_2SO_4干燥。将有机层在真空中浓缩,以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺(120mg,78%产率)。

[0594] LC-MS:t_R=0.66min(方法2),m/z=236.1$[M+H]^+$。

[0595] 步骤3:向二噁烷(5mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1-甲基环丙烷-1-甲酰胺(120mg,0.51mmol)的溶液中添加$POCl_3$(590mg,3.85mmol)。将溶液在80℃-90℃下搅拌2h。将混合物冷却并且缓慢添加进水(50mL)中,用EtOAc(30mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出8-甲氧基-6-甲基-3-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(80mg,72%产率)。

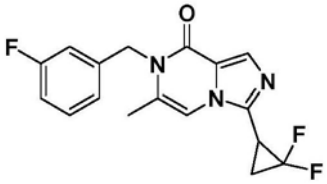
[0596] 步骤4:向二噁烷(5mL)中的8-甲氧基-6-甲基-3-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(80mg,0.37mmol)的溶液中添加2M HCl(水溶液)(2mL)。将溶液在80℃-90℃下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩并添加饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)。将混合物用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤并在真空中浓缩,以给出6-甲基-3-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(70mg,94%产率)。

[0597] 步骤5:向无水DMF(4mL)中的6-甲基-3-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(70mg,0.34mmol)的溶液中添加1-(溴甲基)-3-氟-苯(98mg,0.52mmol)和K_2CO_3(95mg,0.69mmol)。将混合物在70℃-80℃下搅拌1小时。将混合物冷却并过滤。将滤液通过制备型LC-MS纯化,以给出7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(1-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(35mg,32%产率)。

[0598] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.84(s,1H),7.33-7.39(m,1H),7.01-6.89(m,4H),5.23(s,2H),2.20(s,3H),1.60(s,3H),1.11-1.09(m,2H),0.88-0.85(m,2H)。

[0599] LC-MS:t_R=2.34min(方法3),m/z=312.1$[M+H]^+$。

[0600] 实例34:

[0601] 

[0602] 3-(2,2-二氟环丙基)-7-(3-氟苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0603] 步骤1:向DCM(5mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(100mg,0.65mmol)的溶液中添加2,2-二氟环丙烷-1-甲酸(120mg,0.98mmol)和HATU(447mg,1.18mmol)、Et_3N(132mg,1.31mmol)。将溶液在20℃-25℃下搅拌1小时。将混合物用水(20mL)稀释,用DCM(30mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),以给出2,2-二氟-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)环丙烷-1-甲酰胺(200mg,89%产率,75%纯度)。

[0604] 步骤2.向二噁烷(5mL)中的2,2-二氟-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)环丙烷-1-甲酰胺(200mg,0.58mmol,75%纯度)的溶液中添加$POCl_3$(1.12g,7.3mmol)。将溶液在90℃下搅拌2h。将混合物冷却并在真空中浓缩。将残余物用DCM(50mL)稀释,用饱和$NaHCO_3$水溶液(水溶液)(50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出3-(2,2-二氟环丙基)-8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(120mg,86%产率)。

[0605] 步骤3:向二噁烷(5mL)中的3-(2,2-二氟环丙基)-8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(120mg,0.50mmol)的溶液中添加2M HCl(水溶液)(3mL)。将溶液在80℃下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩并添加饱和$NaHCO_3$水溶液(50mL)。将混合物用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤并在真空中浓缩,以给出3-(2,2-二氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,89%产率)。

[0606] LC-MS:t_R=0.94min(方法10),m/z=226.2$[M+H]^+$。

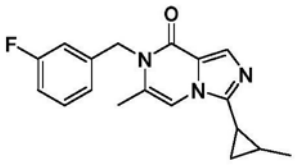
[0607] 步骤4:向无水DMF(5mL)中的3-(2,2-二氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,0.44mmol)的溶液中添加K_2CO_3(123mg,0.89mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(126mg,0.67mmol)。将混合物在80℃下搅拌2h。将混合物冷却并过滤。将滤液通过制备型

LC-MS纯化，以给出呈白色固体的3-(2,2-二氟环丙基)-7-(3-氟苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(40mg，27％产率)。

[0608] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz)：δ7.90(s,1H)，7.30-7.28(m,1H)，6.98-6.84(m,4H)，5.28-5.16(m,2H)，2.80-2.73(m,1H)，2.38-2.37(m,1H)，2.19(s,3H)，2.05-2.04(m,1H)。

[0609] LC-MS：t_R＝2.67min(方法3)，m/z＝334.1$[M+H]^+$。

[0610] 实例35：

[0611] 

[0612] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮，立体异构体1、2、3和4：

[0613] 步骤1：向DCM(5mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(100mg，652.8μmol)和2-甲基环丙烷-1-甲酸(98mg，979.2μmol)的溶液中添加HATU(446.8mg，1.2mmol)和三乙胺(132.1mg，1.3mmol)。将混合物在24℃下搅拌16h。将混合物用DCM(20mL)稀释并用水(15mL)洗涤。将水层用DCM(2*30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(乙酸乙酯)，以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺(150mg，95％产率)。

[0614] 步骤2：向二噁烷(5mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基环丙烷-1-甲酰胺(150mg，636μmol)的溶液中添加$POCl_3$(400mg，2.6mmol)。将混合物在90℃下搅拌2h。将混合物冷却至25℃，用饱和$NaHCO_3$水溶液中和并用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，以给出粗品8-甲氧基-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(130mg，94％产率)。将该粗产物直接用于下一步骤。

[0615] 步骤3：将二噁烷(5mL)和HCl(2M，2mL)中的8-甲氧基-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(120mg，552.3μmol)的溶液在80℃下搅拌1小时。将混合物冷却至25℃，用饱和$NaHCO_3$水溶液中和并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，以给出粗品6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg，89％产率)。将该粗产物直接用于下一步骤。

[0616] 步骤4：向DMF(5mL)中的6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg，492.0μmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(139.5mg，738.0μmol)的溶液中添加K_2CO_3(136mg，984μmol)。将混合物在60℃-70℃下搅拌16h。将混合物冷却降至25℃，用水(15mL)稀释，用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将残余物在硅胶上通过柱层析纯化(洗脱液为石油醚中的0％～50％乙酸乙酯)，以给出7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(80mg，52％产率)。

[0617] 步骤5：将7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg，321.2μmol)通过SFC纯化。

[0618] 获得7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮，立体异构体1(35mg，27％产率)。

[0619] ^{1}H NMR(CDCl$_3$ 400MHz):δ7.83(s,1H),7.33-7.29(m,1H),7.00-6.94(m,2H),6.91-6.89(m,2H),5.23(s,2H),2.19(s,3H),1.59-1.55(m,1H),1.54-1.50(m,1H),1.35-1.30(m,1H),1.27(d,J=6.0Hz,3H),0.89-0.88(m,1H)。

[0620] LC-MS:t_R=2.03min(方法3),m/z=312.1[M+H]$^+$。SFC:t_R=4.466min,ee%>99%。[α]$_D$ ^{20}+29.3(c=0.10,CHCl$_3$)。

[0621] 获得7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体2(26mg,26%产率)。

[0622] ^{1}H NMR(CDCl$_3$ 400MHz):δ7.84(s,1H),7.32-7.29(m,1H),7.00-6.96(m,2H),6.90-6.89(m,2H),5.23(s,2H),2.19(s,3H),1.62-1.60(m,1H),1.55-1.53(m,1H),1.36-1.34(m,1H),1.27(d,J=5.6Hz,3H),0.91-0.89(m,1H)。

[0623] LC-MS:t_R=2.02min(方法3),m/z=312.1[M+H]$^+$。SFC:t_R=5.227min,ee%>99%。[α]$_D$ ^{20}-15.0(c=0.10,CHCl$_3$)。

[0624] 获得7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体3(8.0mg,8%产率)。

[0625] ^{1}H NMR(CDCl$_3$ 400MHz):δ7.89(s,1H),7.33-7.30(m,1H),7.01-6.91(m,4H),5.29(d,J=16.0Hz,1H),5.17(d,J=16.0Hz,1H),2.19(s,3H),2.01-1.97(m,1H),1.39-1.27(m,1H),1.23-1.20(m,2H),0.91(d,J=6.0Hz,3H)。

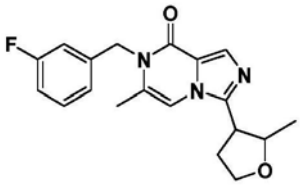
[0626] LC-MS:t_R=1.98min(方法3),m/z=312.1[M+H]$^+$。SFC:t_R=6.995min,ee%>99%。[α]$_D$ ^{20}+37.0(c=0.10,CHCl$_3$)。

[0627] 获得7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基环丙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体4(9.0mg,9%产率)。

[0628] ^{1}H NMR(CDCl$_3$ 400MHz):δ7.86(s,1H),7.29-7.26(m,1H),6.99-6.88(m,4H),5.27(d,J=16.0Hz,1H),5.15(d,J=16.0Hz,1H),2.17(s,3H),1.97-1.95(m,1H),1.58-1.53(m,1H),1.23-1.20(m,2H),0.91(d,J=6.0Hz,3H)。

[0629] LC-MS:t_R=1.98min(方法3),m/z=312.1[M+H]$^+$。SFC:t_R=8.704min,ee%>99%。[α]$_D$ ^{20}-66.7(c=0.10,CHCl$_3$)。

[0630] 实例36:

[0631] 

[0632] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1、2、3和4:

[0633] 步骤1:向DCM(10mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(300mg,2.0mmol)、2-甲基四氢呋喃-3-甲酸(382mg,2.9mmol)的溶液中添加HATU(1.3g,3.5mmol)和三乙胺(396mg,3.9mmol)。将混合物在24℃下搅拌16h。将混合物用DCM(30mL)稀释并用水(20mL)洗涤。将水层用DCM(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上通过柱层析纯化(石油醚中的0%～70%乙酸乙酯),以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺(350mg,62%产率)。

[0634] 步骤2:向二噁烷(5mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺(350mg,1.3mmol)的溶液中添加$POCl_3$(720mg,4.7mmol)。将混合物在90℃下搅拌2h。将混合物冷却至25℃,用饱和$NaHCO_3$水溶液中和并用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出粗品8-甲氧基-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(320mg)。将粗品直接用于下一步骤。

[0635] 步骤3:将二噁烷(5mL)和HCl(2M,2mL)中的8-甲氧基-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(320mg,1.3mmol)的溶液在80℃-90℃下搅拌21.5小时。将混合物冷却至25℃,用饱和$NaHCO_3$水溶液中和,用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出粗品6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg)。将粗产物直接用于下一步骤。

[0636] 步骤4:向DMF(8mL)中的6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(250mg,1.1mmol)的溶液中添加1-(溴甲基)-3-氟苯(304mg,1.6mmol)和K_2CO_3(296mg,2.1mmol)。将混合物在60℃-70℃下搅拌16h。将混合物冷却至25℃并用水(15mL)稀释,用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上通过柱层析纯化(洗脱液为石油醚中的0%～30%乙酸乙酯),以给出7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(170mg,47%产率)。

[0637] 步骤5:将7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(220mg,644μmol)通过SFC纯化。

[0638] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1(20mg,9%产率)。

[0639] ^1H NMR(CDCl3 400MHz400MHz):δ7.95(s,1H),7.34-7.28(m,1H),7.01-6.89(m,3H),6.79(s,1H),5.23(s,2H),4.35-4.30(m,1H),4.13-4.07(m,2H),3.12-3.06(m,1H),2.50-2.37(m,2H),2.19(s,3H),1.35(d,J=6.0Hz,3H。

[0640] LC-MS:t_R=2.12min(方法3),m/z=342.1$[M+H]^+$。

[0641] SFC:t_R=4.812min,ee%>99%。$[\alpha]_D^{20}$-24.3(c=0.10,$CHCl_3$)。

[0642] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体2(10mg,5%产率)。

[0643] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.93(s,1H),7.31-7.26(m,1H),6.99-6.87(m,3H),6.76(s,1H),5.21(s,2H),4.32-4.27(m,1H),4.10-4.04(m,2H),3.10-3.03(m,1H),2.48-2.35(m,2H),2.17(s,3H),1.33(d,J=6.4Hz,3H)。

[0644] LC-MS:t_R=2.07min(方法3),m/z=342.1$[M+H]^+$。

[0645] SFC:t_R=5.088min,ee%=97.9%。$[\alpha]_D^{20}$+10.3(c=0.10,$CHCl_3$)。

[0646] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体3(38.0mg,17%产率)。

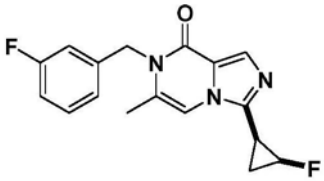
[0647] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.95(s,1H),7.31-7.29(m,1H),7.01-6.89(m,3H),6.83(s,1H),5.29(d,J=16.4Hz,1H),5.17(d,J=16.4Hz,1H),4.35-4.28(m,2H),3.91-3.87(m,1H),3.71-3.67(m,1H),2.72-2.67(m,1H),2.44-2.40(m,1H),2.18(s,3H),0.90(d,J=6.4Hz,3H)。

[0648] LC-MS:t_R=2.02min(方法3),m/z=342.1[M+H]$^+$。SFC:t_R=5.516min,ee%>99%。$[\alpha]_D^{20}$+46.3(c=0.10,$CHCl_3$)。

[0649] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体4(30.0mg,14%产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.95(s,1H),7.33-7.30(m,1H),7.01-6.90(m,3H),6.83(s,1H),5.29(d,J=16.4Hz,1H),5.17(d,J=16.4Hz,1H),4.37-4.28(m,2H),3.91-3.87(m,1H),3.71-3.69(m,1H),2.72-2.68(m,1H),2.45-2.40(m,1H),2.18(s,3H),0.90(d,J=6.8Hz,3H)。

[0650] LC-MS:t_R=1.98min(方法3),m/z=342.1[M+H]$^+$。SFC:t_R=6.304min,ee%>99%。$[\alpha]_D^{20}$-47.0(c=0.10,$CHCl_3$)。

[0651] 实例37:

[0652] 

[0653] 7-(3-氟苄基)-3-(顺式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1和2:

[0654] 步骤1:将DCM(8mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(400mg,2.1mmol)和三乙胺(662mg,6.5mmol)的溶液冷却至0℃,逐滴添加2-氟环丙烷-1-碳酰氯(251mg,2.1mmol)并且将混合物在0℃下搅拌0.5h。将混合物用水(10mL)稀释,用DCM(20mL×2)萃取。将有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1),以给出全部(顺式)-2-氟-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)环丙烷-1-甲酰胺(200mg,40%产率)和(1S,2R)-2-氟-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)环丙烷-1-甲酰胺(200mg,40%产率)。

[0655] 步骤2:向二噁烷(10mL)中的顺式-2-氟-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)环丙烷-1-甲酰胺(260mg,1.1mmol)的溶液中添加$POCl_3$(500mg,3.3mmol)。将溶液在80℃-90℃下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩并用$NaHCO_3$(30mL)稀释,用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出3-(顺式-2-氟环丙基)-8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(220mg,91%产率)。

[0656] 步骤3:将2N HCl(水溶液)(5mL)和二噁烷(10mL)中的3-(顺式-2-氟环丙基)-8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(220mg,994μmol)的溶液在80℃-90℃下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物用$NaHCO_3$(水溶液)(30mL)稀释,用DCM(30mL×3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出3-(顺式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg,97%产率)。

[0657] 步骤4:向无水DMF(10mL)中的3-(顺式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg,965μmol)的溶液中添加K_2CO_3(133mg,965μmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(274mg,1.5mmol)。将混合物在60℃-70℃下搅拌16h并在80℃下搅拌21h。将混合物冷却并过滤并且将滤液通过制备型LC-MS纯化,以给出7-(3-氟苄基)-3-(顺式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(80mg,26%产率)。

[0658] 步骤5:将7-(3-氟苄基)-3-(顺式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8

(7H)-酮(80mg,253μmol)通过SFC分离。

[0659] 7-(3-氟苄基)-3-(顺式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1(25mg,30%产率)。

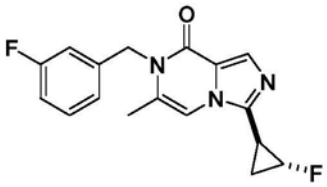
[0660] ^{1}H NMR($CDCl_3$Varian_H_400MHz):δ7.92(s,1H),7.32-7.26(m,1H),7.00-6.88(m,4H),5.29-5.15(m,2H),5.02-4.84(m,1H),2.18(s,3H),2.12-1.99(m,2H),1.44-1.25(m,1H)。

[0661] LC-MS:t_R=2.00min(方法8),m/z=316.1$[M+H]^+$。SFC:t_R=6.53min,ee%>99%。$[\alpha]_D^{20}$-84.00(c=0.10,MeOH)。

[0662] 7-(3-氟苄基)-3-(顺式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体2(15mg,18%产率)。^{1}H NMR($CDCl_3$Varian_H_400MHz):δ7.93(s,1H),7.33-7.30(m,1H),7.00-6.90(m,4H),5.31-5.17(m,2H),5.04-4.86(m,1H),2.20(s,3H),2.12-2.00(m,2H),1.46-1.42(m,1H)。

[0663] LC-MS:t_R=1.99min(方法8),m/z=316.1$[M+H]^+$。SFC:t_R=5.06min,ee%>99%。$[\alpha]_D^{20}$+75.00(c=0.10,MeOH)。

[0664] 实例38:

[0665] 

[0666] 7-(3-氟苄基)-3-(反式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1和2:

[0667] 步骤1:向二噁烷(10mL)中的反式-2-氟-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)环丙烷-1-甲酰胺(280mg,1.1mmol)的溶液中添加$POCl_3$(540mg,3.5mmol)。将溶液在80℃-90℃下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩并用$NaHCO_3$(30mL)稀释,用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出3-(反式-2-氟环丙基)-8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(240mg,93%产率)。

[0668] 步骤2:将2N HCl(水溶液)(5mL)和二噁烷(10mL)中的3-(反式-2-氟环丙基)-8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(240mg,1.1mmol)的溶液在80℃-90℃下搅拌1小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物用$NaHCO_3$(水溶液)(30mL)稀释,用DCM(30mL×3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以给出3-(反式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(220mg,98%产率)。

[0669] 步骤3:向无水DMF(10mL)中的3-(反式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(220mg,1.1mmol)的溶液中添加K_2CO_3(293mg,2.1mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(300mg,1.6mmol)。将混合物在60℃-70℃下搅拌16h并在80℃下搅拌21h。将混合物冷却并过滤并且将滤液通过制备型LC-MS纯化(碱),以给出7-(3-氟苄基)-3-(反式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(250mg,77%产率)。

[0670] 步骤4:将7-(3-氟苄基)-3-(反式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(250mg,793μmol)通过SFC分离。

[0671] 7-(3-氟苄基)-3-(反式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立

体异构体1(15mg,17%产率)。

[0672] ^{1}H NMR(CDCl$_3$ 400MHz):δ7.81(s,1H),7.31-7.27(m,1H),6.98-6.86(m,4H),5.22(s,2H),5.01-4.84(m,1H),2.43-2.38(m,1H),2.19(s,3H),1.72-1.65(m,1H),1.58-1.55(m,1H)。

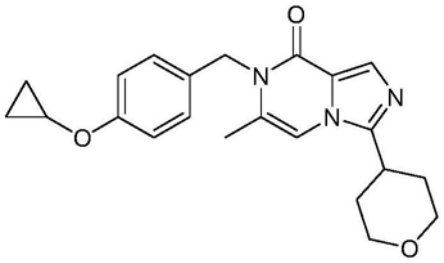
[0673] LC-MS:t_R=2.24min(方法8),m/z=316.1[M+H]$^+$。SFC:t_R=2.83min,ee%>99%。[α]$_D^{20}$+29.00(c=0.10,MeOH)。

[0674] 7-(3-氟苄基)-3-(反式-2-氟环丙基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体2(45mg,17%产率)。

[0675] ^{1}H NMR(CDCl$_3$ 400MHz):δ7.81(s,1H),7.29-7.28(m,1H),6.98-6.86(m,4H),5.22(s,2H),5.01-4.84(m,1H),2.45-2.38(m,1H),2.19(s,3H),1.71-1.64(m,1H),1.59-1.54(m,1H)。

[0676] LC-MS:t_R=2.23min(方法8),m/z=316.1[M+H]$^+$。SFC:t_R=3.69min,ee%>99%。[α]$_D^{20}$-31(c=0.10,MeOH)。

[0677] 实例39:

[0678] 

[0679] 7-(4-环丙氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0680] 步骤1:在-78℃下向THF(20mL,无水的)中的1-溴-4-环丙氧基苯(900mg,4.22mmol)的溶液中添加n-BuLi(2.5M,2.6mL)并且在N_2下在-78℃下搅拌2小时。然后,在-78℃下向其中逐滴添加DMF(926mg,12.66mmol,无水的)并且将它搅拌2小时。将溶液在-78℃下用NH_4Cl(水溶液,1mL)淬灭并在0℃下搅拌0.5小时。将混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用盐水(3×15mL)洗涤。将有机层用无水Na2SO4干燥,过滤并在真空中浓缩,以给出4-环丙氧基苯甲醛(700mg)。LC-MS:t_R=0.800min(方法2),m/z=162.8[M+H]$^+$。

[0681] 步骤2:在0℃下向MeOH(15mL,无水的)中的4-环丙氧基苯甲醛(700mg)的溶液中添加$NaBH_4$(319mg,8.44mmol)并在0℃下搅拌1小时。将溶液用饱和NH_4Cl水溶液(水溶液,0.5mL)淬灭。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法石油醚/乙酸乙酯=10/1,1/1)纯化,以给出(4-环丙氧基苯基)甲醇(540mg,78%产率)。

[0682] 步骤3:将无水DCM(10mL)中的(4-环丙氧基苯基)甲醇(500mg,3.1mmol)和Et_3N(617mg,6.1mmol)的溶液冷却至0℃,然后逐滴添加MsCl(1.41g,12.3mmol)。将溶液在0℃下搅拌0.5h。将混合物用水(50mL)稀释,用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以提供4-环丙氧基苄基甲磺酸酯(600mg,81%产率)。

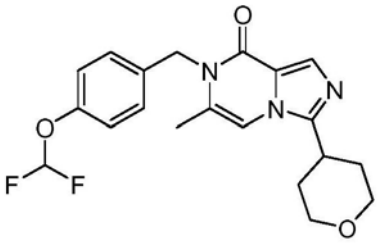
[0683] 步骤4:将DMF(6.0mL,无水的)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(250mg,1.07mmol)、4-环丙氧基苄基甲磺酸酯(311mg,1.28mmol)和Cs_2CO_3

(698mg,2.14mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶色谱法(石油醚/乙酸乙酯=10/1,0/1)纯化,以给出7-(4-环丙氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(320mg,77%产率)。

[0684] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.92(s,1H),7.15(d,J=8.8Hz,2H),6.99(d,J=8.8Hz,2H),6.73(s,1H),5.17(s,2H),4.12(d,J=10.4Hz,2H),3.71-3.69(m,1H),3.67-3.55(m,2H),3.09-3.07(m,1H),2.21(s,3H),2.18-2.03(m,2H),1.88(d,J=13.2Hz,2H),0.79-0.71(m,4H)。

[0685] LC-MS:t_R=2.154min(方法3),m/z=380.1$[M+H]^+$。

[0686] 实例40:

[0687] 

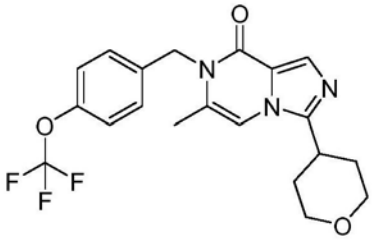
[0688] 7-(4-(二氟甲氧基)苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮

[0689] 将DMF(50mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(400mg,1.7mmol)、1-(溴甲基)-4-(二氟甲氧基)苯(608mg,2.6mmol)、Cs_2CO_3(1.11g,3.4mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。将反应混合物浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1～0:1),以给出7-(4-(二氟甲氧基)苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(360mg,产率:52%)。

[0690] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.91(s,1H),7.20(d,J=9.2Hz,2H),7.07(d,J=8.0Hz,2H),6.73(s,1H),6.46(t,J=73.6Hz,1H),5.19(s,2H),4.11(d,J=10.8Hz,2H),3.56(td,J=12.0,2.0Hz,2H),3.10-3.04(m,1H),2.17-2.06(m,5H),1.86(d,J=13.2Hz,2H)。

[0691] LC-MS:t_R=1.85min(方法3),m/z=390.1$[M+H]^+$。

[0692] 实例41:

[0693] 

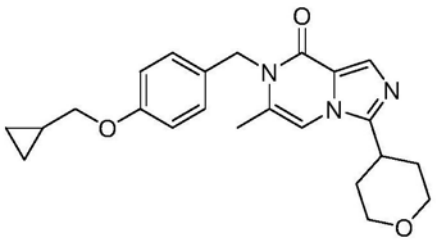
[0694] 6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0695] 将DMF(50mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(400mg,1.7mmol)、1-(溴甲基)-4-(三氟甲氧基)苯(654mg,2.6mmol)和Cs_2CO_3(1.11g,3.4mmol)的混合物在60℃下搅拌12h。将反应混合物浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1～0:1),以给出6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(4-(三氟甲氧基)苄基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,产率:41%)。

[0696] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.91(s,1H),7.25-7.22(m,2H),7.17-7.15(m,2H),6.74(s,1H),5.21(s,2H),4.11(d,J=10.4Hz,2H),3.56(td,J=11.2,2.0Hz,2H),3.10-3.04(m,1H),2.17-2.06(m,5H),1.86(d,J=13.6Hz,2H)。

[0697] LC-MS:t_R=2.05min(方法3),m/z=408.1[M+H]$^+$。

[0698] 实例42:

[0699] 

[0700] 7-(4-(环丙基甲氧基)苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0701] 步骤1:将DMF(10.0mL,无水的)中的4-羟基苯甲醛(1.0g,8.19mmol)、(溴甲基)环丙烷(1.33g,9.83mmol)和K_2CO_3(2.26g,16.38mmol)的混合物在20℃下搅拌12小时。将溶液用水(20mL)稀释。将水相用乙酸乙酯(60mL×3)萃取。将合并的有机相用盐水(20mL×1)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1,1/1),以给出4-(环丙基甲氧基)苯甲醛(1.3g,87%产率)。

[0702] 步骤2:将MeOH(30mL)中的4-(环丙基甲氧基)苯甲醛(1.3g,7.4mmol)的溶液冷却至0℃,然后添加$NaBH_4$(558mg,14.8mmol)并且将混合物在0℃下搅拌1小时。将混合物用饱和盐水(水溶液)(50mL)淬灭,用EtOAc(50mL×2)萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以提供(4-(环丙基甲氧基)苯基)甲醇(1.21g,92%产率)。

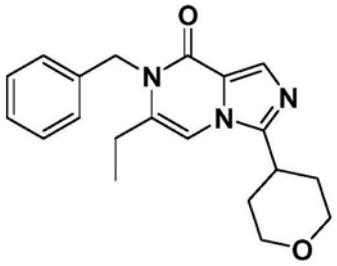
[0703] 步骤3.将DCM(10mL)中的(4-(环丙基甲氧基)苯基)甲醇(800mg,4.5mmol)和Et_3N(907mg,9.0mmol)的溶液冷却至0℃,然后逐滴添加MsCl(617mg,5.4mmol)。将溶液在0℃下搅拌0.5h。将混合物用水(50mL)稀释,用DCM(50mL×2)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩,以提供4-(环丙基甲氧基)苄基甲磺酸酯(760mg,66%产率)。

[0704] 步骤4:将DMF(6mL,无水的)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,1.29mmol)、4-(环丙基甲氧基)苄基甲磺酸酯(429mg,1.68mmol)和Cs_2CO_3(841mg,2.58mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(柱高:250mm,直径:100mm,100-200目硅胶,石油醚/乙酸乙酯=10/1,0/1),以给出7-(4-(环丙基甲氧基)苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(360mg,68%产率)。

[0705] ^{1}H NMR(CDCl$_3$,400MHz):δ7.92(s,1H),7.14(d,J=8.8Hz,2H),6.85(d,J=9.2Hz,2H),6.73(s,1H),5.16(s,2H),4.12(d,J=10.8Hz,2H),3.77(d,J=6.8Hz,2H),3.61-3.55(m,2H),3.10-3.04(m,1H),2.20-2.09(m,5H),1.88(d,J=13.2Hz,2H),1.27-1.24(m,1H),0.66-0.61(m,2H),0.35-0.33(m,2H)。

[0706] LC-MS:t_R=2.238min(方法3),m/z=394.1[M+H]$^+$。

[0707] 实例43:

[0708] 

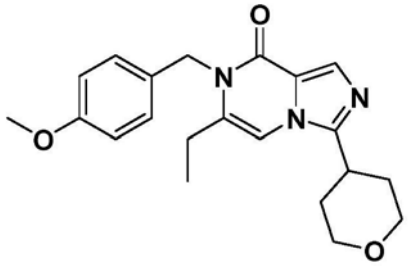
[0709] 7-苄基-6-乙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0710] 将DMF(3.0mL)中的6-乙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,404μmol)、溴甲基苯(83mg,485.26μmol)和Cs_2CO_3(264mg,809μmol)的混合物在60℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并且将滤液浓缩。将残余物通过HPLC纯化,以产生7-苄基-6-乙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(56.0mg,41.0％产率)。

[0711] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.91(s,1H),7.32-7.26(m,3H),7.22-7.15(m,2H),6.69(s,1H),5.25(s,2H),4.12(d,J＝10.8Hz,2H),3.62-3.56(m,2H),3.14-3.07(m,1H),2.53-2.48(m,2H),2.17-2.09(m,2H),1.89(d,J＝13.2Hz,2H),1.22(t,J＝7.2Hz,3H)。

[0712] LC-MS:t_R＝2.042min(方法3),m/z＝338.2$[M+H]^+$。

[0713] 实例44：

[0714] 

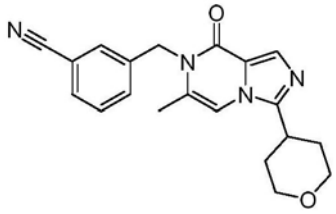
[0715] 6-乙基-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0716] 将DMF(5.0mL)中的6-乙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,404μmol)、1-(溴甲基)-4-甲氧基-苯(98mg,485μmol)和Cs_2CO_3(264mg,809μmol)的混合物在60℃下搅拌16小时。将反应混合物过滤并且将滤液浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化,以提供6-乙基-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(65mg,42.3％产率)。

[0717] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.91(s,1H),7.12(d,J＝8.0Hz,2H),6.83(d,J＝7.6Hz,2H),6.68(s,1H),5.18(s,2H),4.12(d,J＝11.6Hz,2H),3.77(s,3H),3.61-3.55(m,2H),3.12-3.07(m,1H),2.56-2.51(m,2H),2.16-2.08(m,2H),1.88(d,J＝13.2Hz,2H),1.22(t,J＝7.2Hz,3H)。

[0718] LC-MS:t_R＝2.050min(方法3),m/z＝368.2$[M+H]^+$。

[0719] 实例45：

[0720] 

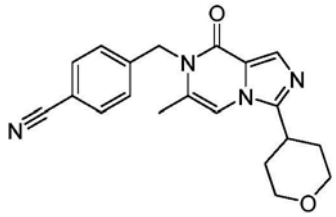
[0721] 3-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈：

[0722] 将DMF(3mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,428.69μmol)、3-(溴甲基)苯甲腈(126mg,643.03μmol)和Cs_2CO_3(279mg,858μmol)的混合物在70℃下搅拌6小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以提供3-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈(35mg,23％产率)。

[0723] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.95(s,1H),7.59(d,J＝6.8Hz,1H),7.51-7.45(m,3H),6.80(s,1H),5.25(s,2H),4.14(d,J＝10.8Hz,2H),3.63-3.57(m,2H),3.14-3.08(m,1H),2.19-2.10(m,5H),1.91(d,J＝13.2Hz,2H)。

[0724] LC-MS:t_R＝2.164min(方法3),m/z＝349.1$[M+H]^+$。

[0725] 实例46：

[0726] 

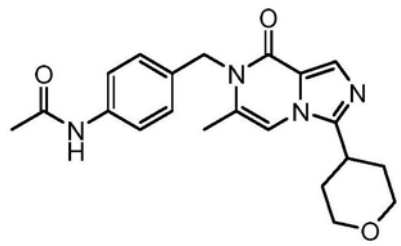
[0727] 4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈：

[0728] 将DMF(3mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,428.69μmol)、4-(溴甲基)苯甲腈(126mg,643.04μmol)和Cs_2CO_3(279mg,858μmol)的混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚/乙酸乙酯＝10/1,1/5),以提供4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈(65mg,43％产率)。

[0729] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.94(s,1H),7.64(d,J＝8.0Hz,2H),7.32(d,J＝8.4Hz,2H),6.79(s,1H),5.28(s,2H),4.14(d,J＝11.2Hz,2H),3.62-3.56(m,2H),3.13-3.07(m,1H),2.19-2.09(m,5H),1.89(d,J＝13.2Hz,2H)。

[0730] LC-MS:t_R＝2.160min(方法3),m/z＝349.2$[M+H]^+$。

[0731] 实例47：

[0732] 

[0733] N-(4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯基)乙酰胺：

[0734] 步骤1：将DMF(4mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg，858μmol)、1-(溴甲基)-4-硝基苯(278mg，1.29mmol)和Cs_2CO_3(559mg，1.71mmol)的混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯＝10/1，1/5)纯化，以提供6-甲基-7-(4-硝基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(270mg，85％产率)。LC-MS：t_R＝0.612min(方法2)，m/z＝368.8$[M+H]^+$。

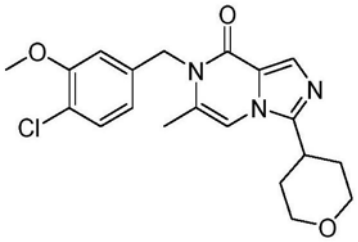
[0735] 步骤2：将H_2O(10mL)中的6-甲基-7-(4-硝基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg，542.90μmol)、Fe(152mg，2.71mmol)、NH_4Cl(88mg，1.63mmol)和MeOH(10mL)的混合物在70℃下搅拌4小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析法纯化(二氯甲烷/甲醇＝1/0，15/1)，以提供7-(4-氨基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(170mg，93％产率)。LC-MS：t_R＝0.287min(方法2)，m/z＝338.9$[M+H]^+$。

[0736] 步骤3：将二噁烷(10mL)中的7-(4-氨基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(120mg，354.61μmol)、乙酰基乙酸酯(60mg，588.65μmol)和三乙胺(144mg，1.42mmol)的混合物在90℃下搅拌6小时。将溶液用水(2mL)淬灭并在60℃下搅拌2小时。然后将它在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(二氯甲烷/甲醇＝1/0，15/1)，以提供N-(4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯基)乙酰胺(120mg，86.52％产率)。

[0737] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz)：δ7.92(s,1H)，7.44(d,J＝8.4Hz,2H)，7.17(d,J＝8.4Hz,2H)，6.74(s,1H)，5.19(s,2H)，4.13(d,J＝10.4Hz,2H)，3.59(t,J＝10.0Hz,2H)，3.12-3.06(m,1H)，2.19-2.09(m,8H)，1.88(d,J＝13.2Hz,2H)。

[0738] LC-MS：t_R＝1.593min(方法3)，m/z＝381.1$[M+H]^+$。

[0739] 实例48：

[0740] 

[0741] 7-(4-氯-3-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

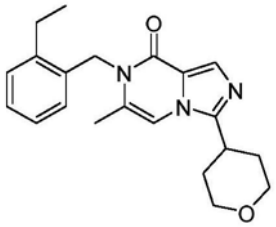
[0742] 向干DMF(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg，429μmol)的悬浮液中添加Cs_2CO_3(279mg，858μmol)和4-(溴甲基)-1-氯-2-甲氧基苯(151mg，643μmol)。将混合物用N_2吹扫2min并在60℃下加热16小时。将混合物浓缩。将DCM(30ml)添加至残余物中。将它过滤并且将滤饼用DCM(20mL)洗涤。将滤液浓缩并在硅胶上通过快速层析纯化(石油醚中的10％～100％乙酸乙酯)，以给出7-(4-氯-3-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(99.01mg，60％产率)。

[0743] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz)：δ7.93(s,1H)，7.30(d,J＝8.4Hz,1H)，6.85(d,J＝1.6Hz,

1H),6.75(s,1H),6.72-6.69(m,1H),5.17(s,2H),4.14-4.11(m,2H),3.86(s,3H),3.61-3.55(m,2H),3.10-3.06(m,1H),2.20(s,3H),2.18-2.11(m,2H),1.89-1.86(m,2H)。

[0744] LC-MS:t_R=2.466min(方法3),m/z=388.1$[M+H]^+$。

[0745] 实例49:

[0746] 

[0747] 7-(2-乙基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

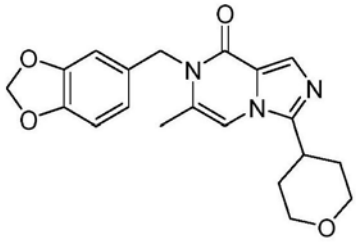
[0748] 步骤1:在0℃下向DCM(5mL)中的(2-乙基苯基)甲醇(500mg,3.67mmol)和三乙胺(742mg,7.34mmol)的溶液中添加MsCl(1.0g,8.73mmol)并在0℃下搅拌0.5小时。然后将它在20℃下搅拌1小时。将混合物用水(0.5mL)淬灭,并用DCM(10mL)稀释。向混合物中添加$NaHCO_3$(水溶液)直到pH=8。将有机层用水(3×5mL)洗涤,用无水Na_2SO_4干燥,过滤并在真空下浓缩,以给出2-乙基苄基甲磺酸酯(600mg),将其不经进一步纯化而用于下一步骤。

[0749] 步骤2:将DMF(5mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(150mg,643μmol)、2-乙基苄基甲磺酸酯(276mg)和Cs_2CO_3(419mg,1.29mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以提供7-(2-乙基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(90mg,40%产率)。

[0750] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.93(s,1H),7.25-7.21(m,2H),7.14-7.10(m,1H),6.81-6.77(m,2H),5.25(s,2H),4.14(d,J=11.2Hz,2H),3.60(t,J=12.0Hz,2H),3.15-3.09(m,1H),2.78-2.72(m,2H),2.21-2.13(m,5H),1.91(d,J=13.6Hz,2H),1.31(t,J=7.6Hz,3H)。

[0751] LC-MS:t_R=2.533min(方法3),m/z=352.2$[M+H]^+$。

[0752] 实例50:

[0753] 

[0754] 7-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

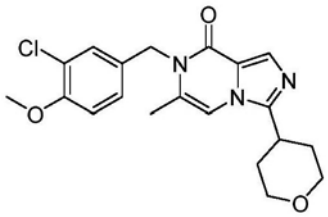
[0755] 向干DMF(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,429μmol)的悬浮液中添加Cs_2CO_3(279mg,858μmol)和5-(溴甲基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯(138mg,643μmol)。将混合物用N_2鼓泡2min并在60℃下加热16小时。将混合物浓缩。将DCM(30ml)添加至残余物中。将它过滤并且将滤饼用DCM(20mL)洗涤。将滤液浓缩并在硅胶上通过快速层析纯化(石油醚中的10%～100%乙酸乙酯),以给出7-(苯并[d][1,3]二

氧杂环戊烯-5-基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(81.74mg,52%产率)。

[0756] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.92(s,1H),6.76-6.69(m,4H),5.95-5.93(m,2H),5.13(s,2H),4.14-4.11(m,2H),3.61-3.55(m,2H),3.10-3.05(m,1H),2.21(s,3H),2.20-2.10(m,2H),1.90-1.86(m,2H)。

[0757] LC-MS:t_R=2.245min(方法3),m/z=368.2$[M+H]^+$。

[0758] 实例51:

[0759] 

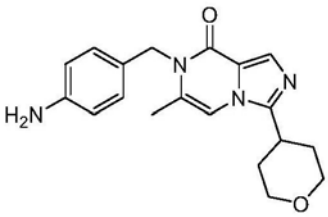
[0760] 7-(3-氯-4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0761] 将DMF(3mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,427μmol)、4-(溴甲基)-2-氯-1-甲氧基苯(151mg,643μmol)和Cs_2CO_3(279mg,858μmol)的混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1,0/1),以提供7-(3-氯-4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(110mg,65%产率)。

[0762] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.93(s,1H),7.24(d,J=0.8Hz,1H),7.12-7.10(m,1H),6.88(d,J=8.4Hz,1H),6.75(s,1H),5.15(s,2H),4.13(d,J=10.4Hz,2H),3.88(s,3H),3.62-3.56(m,2H),3.12-3.06(m,1H),2.20-2.09(m,5H),1.89(d,J=13.2Hz,2H)。

[0763] LC-MS:t_R=2.414min(方法3),m/z=388.1$[M+H]^+$。

[0764] 实例52:

[0765] 

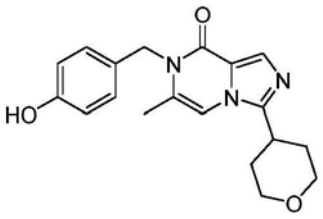
[0766] 7-(4-氨基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0767] 将H_2O(1mL)中的N-(4-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯基)乙酰胺(100mg,263μmol)、NaOH(63mg,1.58mmol)和MeOH(1mL)的溶液在90℃下搅拌12小时。向溶液中添加$KHSO_4$(水溶液)直到pH=7并在真空下浓缩。将残余物通过制备型TLC(DCM:MeOH=10:1)纯化,以提供7-(4-氨基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(50mg,56%产率)。

[0768] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.91(s,1H),7.04(d,J=8.4Hz,2H),6.71(s,1H),6.63(d,J=8.4Hz,2H),5.12(s,2H),4.13(d,J=12.0Hz,2H),3.67(brs,2H),3.61-3.55(m,4H),3.10-3.05(m,1H),2.21(s,3H),2.17-2.08(m,2H),1.88(d,J=13.2Hz,2H)。

[0769] LC-MS:t_R=1.273min(方法3),m/z=339.1[M+H]$^+$。

[0770] 实例53:

[0771] 

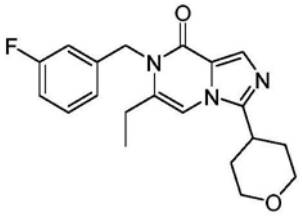
[0772] 7-(4-羟基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0773] 在0℃下向DCM(32mL)中的7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(2.0g,5.66mmol)的溶液添加BBr_3(4.3g,16.98mmol)并在20℃下搅拌3小时。将溶液在0℃下用H_2O(5mL)淬灭。将混合物在0℃下搅拌1小时并且然后向其中添加$NaHCO_3$(饱和水溶液)直到pH=6。将混合物在真空下浓缩。将残余物用DCM(20mL)和MeOH(2mL)稀释。然后将它过滤并且将滤液在真空下浓缩。在20℃下将残余物添加进KOH(60mL,2M,水溶液)中并在50℃下搅拌1小时。向溶液中添加$KHSO_4$(饱和水溶液)直到pH=6,将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析法(二氯甲烷/甲醇=1/0,15/1)纯化,以提供7-(4-羟基苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(460mg,24%产率)。

[0774] ^{1}H NMR(DMSO Varian_H_400MHz):δ9.39(s,1H),7.70(s,1H),7.46(s,1H),6.99(d,J=8.4Hz,2H),6.70(d,J=8.4Hz,2H),5.06(s,2H),3.96-3.93(m,2H),3.52-3.45(m,2H),3.29-3.16(m,1H),2.15(s,3H),1.83-1.77(m,4H)。

[0775] LC-MS:t_R=1.62min(方法8),m/z=340.1[M+H]$^+$。

[0776] 实例54:

[0777] 

[0778] 6-乙基-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0779] 步骤1:将丙酮(20mL)中甲基1H-咪唑-5-甲酸酯(1.6g,13mmol)、1-溴丁-2-酮(2.0g,13mmol)和K_2CO_3(3.5g,25mmol)的混合物在40℃下搅拌12小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析法(石油醚/乙酸乙酯=10/1,0/1)纯化,以给出甲基1-(2-氧代丁基)-1H-咪唑-5-甲酸酯(750mg,30%产率)。

[0780] 步骤2:将$CHCl_3$(20mL)中的甲基1-(2-氧代丁基)-1H-咪唑-5-甲酸酯(700mg,3.59mmol)、NBS(831mg,4.67mmol)和AIBN(118mg,718μmol)的混合物在50℃下搅拌12小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1,1/2),以给出甲基2-溴-1-(2-氧代丁基)-1H-咪唑-5-甲酸酯(650mg,66%产率)。LC-MS:t_R=0.585min(方法2),m/z=274.7[M+H]$^+$

[0781] 步骤3:将1,4-二噁烷(15mL)中的甲基2-溴-1-(2-氧代丁基)-1H-咪唑-5-甲酸酯

(650mg,2.36mmol)和NH_4OAc(727.64mg,9.44mmol)的混合物在90℃下搅拌3天。将混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚/乙酸乙酯＝10/1,1/1),以给出3-溴-6-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(500mg,88％产率)。LC-MS:t_R＝0.542min(方法2),m/z＝241.8$[M+H]^+$

[0782] 步骤4:将1,4-二噁烷(20mL)中的3-溴-6-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(500mg,2.07mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环(522mg,2.48mmol)、K_2CO_3(572mg,4.14mmol)、Pd(dppf)Cl_2(303mg,414μmol)和H_2O(5mL)的混合物在100℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析法(二氯甲烷/甲醇＝1/0,15/1)纯化,以给出3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(400mg,78.78％产率)。LC-MS:t_R＝0.430min(方法2),m/z＝245.8$[M+H]^+$

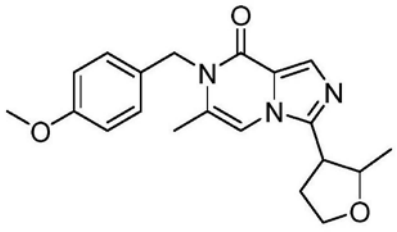
[0783] 步骤5:将THF(15mL)中的3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-6-乙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(400mg,1.63mmol)和Pd/C(干的,10％Pd,20mg)的混合物在H_2(15psi)下在15℃下搅拌4小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩,以提供6-乙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,74％产率)。LC-MS:t_R＝1.324min(方法9),m/z＝248.0$[M+H]^+$。

[0784] 步骤6:将DMF(20mL)中的6-乙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,1.21mmol)、1-(溴甲基)-3-氟苯(297mg,1.57mmol)和K_2CO_3(334mg,2.42mmol)的混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析法(石油醚/乙酸乙酯＝3/1,0/1)纯化,以提供6-乙基-7-(3-氟苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(150mg,34％产率)。

[0785] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.94(s,1H),7.32-7.27(m,1H),6.98-6.94(m,2H),6.86(d,J＝9.6Hz,1H),6.72(s,1H),5.25(s,2H),4.14(d,J＝11.2Hz,2H),3.64-3.58(m,2H),3.15-3.09(m,1H),2.53-2.48(m,2H),2.18-2.13(m,2H),1.91(d,J＝13.2Hz,2H),1.25(t,J＝7.2Hz,2H)。

[0786] LC-MS:t_R＝2.475min(方法3),m/z＝356.1$[M+H]^+$。

[0787] 实例55:

[0788] 

[0789] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1、2、3和4:

[0790] 步骤1:向干DCM(2mL)中的2-甲基四氢呋喃-3-甲酸(110mg,845μmol)的冷却(0℃)溶液中逐滴添加草酰二氯(107mg,845μmol)。然后添加一滴DMF并且将混合物在26℃下搅拌1小时。将DCM(2mL)中的2-甲基四氢呋喃-3-碳酰氯(126mg)的溶液直接用于下一步骤。

[0791] 步骤2:向干DCM(5mL)中的2-甲基四氢呋喃-3-碳酰氯(160mg,844μmol,HCl)的冷却(0℃)溶液中逐滴添加三乙胺(256mg,2.53mmol)和DCM(2mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡

嗪-2-基)甲胺(125mg,843.70μmol)。在26℃下将混合物搅拌1小时。LCMS显示反应完成。将水(5mL)加入混合物中。将混合物用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗产物在硅胶上通过快速层析纯化(石油醚中的10%～50%乙酸乙酯),以给出呈淡黄色油状物的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺(100mg,45%产率)。

[0792] 步骤3:向干二噁烷(5mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺(150mg,565μmol)的溶液中添加$POCl_3$(173mg,1.13mmol)。将混合物在80℃下加热2小时。将混合物冷却至26℃并且将二噁烷(5mL)中的8-甲氧基-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(140mg)的棕色溶液直接用于下一步骤。

[0793] 步骤4:向二噁烷(5mL)中的8-甲氧基-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(140mg,566μmol)的溶液中添加2N HCl(2M,2mL)。将混合物在80℃下加热1小时。将混合物冷却至25℃,通过饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH=7并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机相用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(131mg)。

[0794] 步骤5:向干DMF(5mL)中的6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(131mg,562μmol)的溶液中添加1-(溴甲基)-4-甲氧基苯(169mg,842μmol)和Cs_2CO_3(366mg,1.12mmol)。将该混合物在60℃下加热16小时。将混合物浓缩并且添加水(10mL)。将混合物用DCM(30mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(30mL×2)、盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上通过快速层析纯化(石油醚中的10%～100%乙酸乙酯),以给出7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(90mg,45%产率)。

[0795] 将7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(2-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,283μmol)通过SFC纯化。

[0796] 立体异构体1:(9.4mg,9%产率)。

[0797] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.92(s,1H),7.15(d,J=8.8Hz,2H),6.84(d,J=8.4Hz,2H),6.74(s,1H),5.16(s,2H),4.30-4.26(m,1H),4.12-4.04(m,2H),3.78(s,3H),3.09-3.03(m,1H),2.46-2.34(m,2H),2.20(s,3H),1.32(d,J=6.0Hz,3H)。

[0798] LC-MS:t_R=2.074min(方法13),m/z=354.1$[M+H]^+$。SFC:t_R=5.177min,ee%>99%。$[\alpha]_D^{20}$-26(c=0.10,DCM)。

[0799] 立体异构体2:(7.3mg,7%产率)。

[0800] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.92(s,1H),7.15(d,J=8.8Hz,2H),6.84(d,J=8.4Hz,2H),6.73(s,1H),5.16(s,2H),4.30-4.26(m,1H),4.10-4.02(m,2H),3.78(s,3H),3.09-3.03(m,1H),2.44-2.35(m,2H),2.20(s,3H),1.32(d,J=6.0Hz,3H)。

[0801] LC-MS:t_R=2.072min(方法13),m/z=354.1$[M+H]^+$。SFC:t_R=5.458min,ee%=99.7%。$[\alpha]_D^{20}$+24(c=0.10,DCM)。

[0802] 立体异构体3:(39.7mg,40%产率)。

[0803] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.92(s,1H),7.15(d,J=8.4Hz,2H),6.84(d,J=8.4Hz,2H),6.78(s,1H),5.22-5.10(m,2H),4.31-4.26(m,2H),3.88-3.82(m,1H),3.77(s,3H),3.70-3.60(m,1H),2.71-2.67(m,1H),2.43-2.40(m,1H),2.19(s,3H),0.87(d,J=4.4Hz,

3H)。

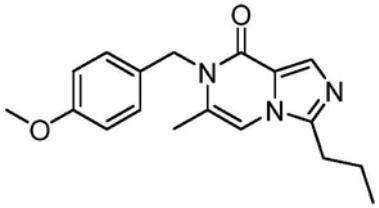
[0804] LC-MS:t_R=1.983min(方法13),m/z=354.1[M+H]$^+$。SFC:t_R=5.932min,ee%=98.8%。$[\alpha]_D^{20}$+48(c=0.10,DCM)。

[0805] 立体异构体4:(26.4mg,26%产率)。

[0806] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.92(s,1H),7.15(d,J=8.8Hz,2H),6.84(d,J=8.4Hz,2H),6.78(s,1H),5.22-5.09(m,2H),4.32-4.26(m,2H),3.87-3.85(m,1H),3.77(s,3H),3.68-3.64(m,1H),2.70-2.65(m,1H),2.42-2.37(m,1H),2.19(s,3H),0.87(d,J=6.4Hz,3H)。

[0807] LC-MS:t_R=1.983min(方法13),m/z=354.1[M+H]$^+$。SFC:t_R=6.570min,ee%=99.6%。$[\alpha]_D^{20}$-64(c=0.10,DCM)。

[0808] 实例56:

[0809] 

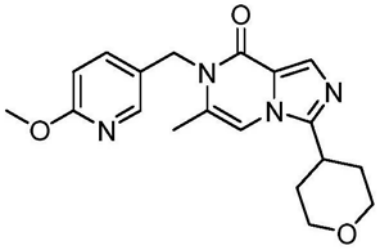
[0810] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0811] 在0℃下经10min向THF(10mL)中的3-溴-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(500mg,1.44mmol,1当量)的溶液中添加Ni(dppp)Cl_2(327.83mg,604.80μmol,0.42当量),然后在-78℃下持续10min。在0℃下逐滴添加丙基溴化镁(1M,3mL,2.1当量)。将所得混合物在0℃下搅拌1.5小时。将反应通过饱和NH_4Cl水溶液(5mL)淬灭。将残余物通过二氧化硅柱层析纯化(梯度:含有1%三乙胺的PE中的0～50EtOAc),以给出220mg的粗产物。将粗产物通过制备型TLC纯化(PE:EtOAc=1:1与1%三乙胺)。将残余物用己烷(3mL)洗涤并过滤并且将滤饼在真空下干燥,以给出7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(82mg,18%产率)。

[0812] ^{1}HNMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.90(s,1H),7.16(d,J=8.8,2H),6.85(d,J=8.8,2H),6.68(s,1H),5.17(s,2H),3.78(s,3H),2.82(t,J=7.2,2H),2.19(s,3H),1.90-1.81(m,2H),1.03(t,J=7.2,3H)。

[0813] LC-MS:tR=1.927min(方法13),m/z=312.1[M+H]$^+$。

[0814] 实例57:

[0815] 

[0816] 7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

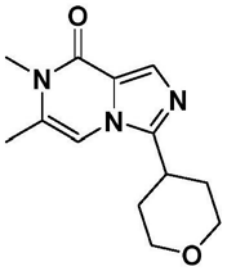
[0817] 向小瓶中添加DMF(9.44g,10ml,129mmol)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg,0.86mmol)、5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶(162mg,

1.03mmol)、碳酸铯(559mg,1.72mmol)和碘化钠(154mg,1.03mmol)。将反应在70℃下搅拌过夜。向反应中添加乙酸乙酯,并且将它过滤和浓缩。将反应在硅胶上通过层析纯化,以获得产率为42%的7-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(127mg,0.358mmol)。

[0818] ^{1}H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ8.06(dd,J=2.5,0.8Hz,1H),7.91(d,J=0.6Hz,1H),7.55(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),6.74(t,J=1.1Hz,1H),6.71(dd,J=8.6,0.7Hz,1H),5.15(s,2H),4.12(m,2H),3.91(s,3H),3.58(td,J=11.7,2.2Hz,2H),3.07(tt,J=11.4,3.9Hz,1H),2.25(d,J=1.2Hz,3H),2.12(dtd,J=13.7,11.6,4.3Hz,2H),1.87(ddd,J=13.5,4.2,2.1Hz,2H)。

[0819] LC-MS:t_R=0.38min(方法6),m/z=355.2$[M+H]^+$。

[0820] 实例58:

[0821] 

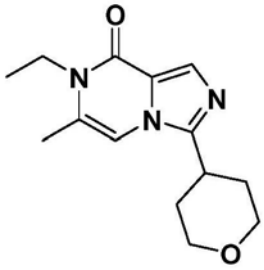
[0822] 6,7-(二甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0823] 向DMSO(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,428.69μmol,1当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(139.68mg,428.69μmol,1当量)和甲基碘(121.70mg,858μmol,53.38μL,2当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物用H_2O(25mL)稀释并用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(乙酸乙酯)。获得6,7-二甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(73mg,68%产率,98%纯度)。

[0824] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.87(s,1H),6.76(s,1H),4.13(d,J=11.2Hz,2H),3.59(t,J=11.2Hz,2H),3.46(s,3H),3.11-3.05(m,1H),2.28(s,3H),2.16-2.08(m,2H),1.88(d,J=14.0Hz,2H)。

[0825] LC-MS:t_R=1.300min(方法13),m/z=248.1$[M+H]^+$。

[0826] 实例59:

[0827] 

[0828] 7-乙基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

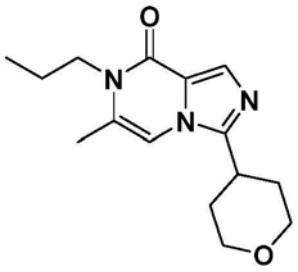
[0829] 向无水DMF(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,429μmol,1当量)的溶液中添加K_2CO_3(119mg,858μmol,2当量)和碘乙烷(134mg,858μmol,69μL,2当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓

缩。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用EA(40mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩，以给出残余物。获得7-乙基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(40mg，34％产率，96％纯度)。

[0830] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.85(s,1H),6.73(s,1H),4.12(d,J＝10.8Hz,2H),4.03-3.99(m,2H),3.58(t,J＝10.8Hz,2H),3.10-3.04(m,1H),2.30(s,3H),2.16-2.07(m,2H),1.87(d,J＝13.2Hz,2H),1.29(t,J＝6.8Hz,3H)。

[0831] LC-MS:t_R＝1.490min(方法11),m/z＝262.1$[M+H]^+$。

[0832] 实例60：

[0833] 

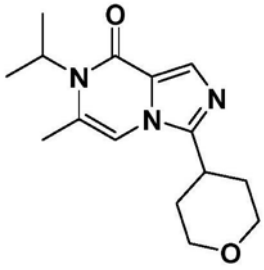
[0834] 6-甲基-7-丙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0835] 向无水DMF(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg，429μmol，1当量)的溶液中添加K_2CO_3(119mg，858μmol，2当量)和1-溴丙烷(105mg，858μmol，78.11μL，2当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去DMF。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用EA(40mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(乙酸乙酯)。获得6-甲基-7-丙基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(45mg，37％产率，98％纯度)。

[0836] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.85(s,1H),6.72(s,1H),4.12(d,J＝10.4Hz,2H),3.88(t,J＝8.0Hz,2H),3.62-3.56(m,2H),3.10-3.07(m,1H),2.28(s,3H),2.14-2.09(m,2H),1.87(d,J＝13.2Hz,2H),1.73-1.67(m,2H),1.00(t,J＝7.2Hz,3H)。

[0837] LC-MS:t_R＝1.666min(方法11),m/z＝276.1$[M+H]^+$。

[0838] 实例61：

[0839] 

[0840] 7-异丙基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

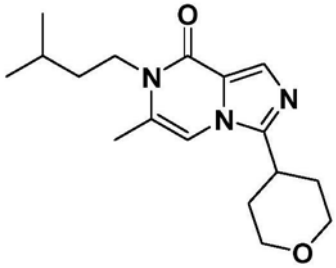
[0841] 向无水DMF(4mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(350mg，1.50mmol，1当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(978mg，3mmol，2当量)和2-碘丙烷(510mg，3mmol，300μL，2当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去DMF。将残余物用H_2O(15mL)稀释并用EtOAc(40mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(乙酸乙

酯)。获得7-异丙基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(68mg,16%产率,96%纯度)。

[0842] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.81(s,1H),6.67(s,1H),4.40(m,1H),4.12(d,J=11.6Hz,2H),3.58(t,J=11.3Hz,2H),3.09-3.03(m,1H),2.27(s,3H),2.14-2.06(m,2H),1.86(d,J=13.2Hz,2H),1.62-1.61(m,6H)。

[0843] LC-MS:t_R=1.576min(方法13),m/z=276.1$[M+H]^+$。

[0844] 实例62:

[0845] 

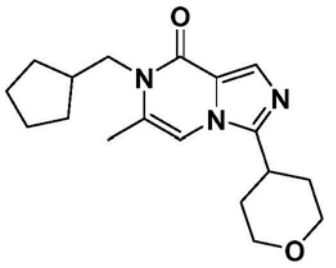
[0846] 7-异戊基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0847] 向无水DMF(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,428.69μmol,1当量)的溶液中添加K_2CO_3(118.50mg,858μmol,2当量)和1-溴-3-甲基丁烷(129.50mg,858μmol,108μL,2当量)。将混合物在50℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去DMF。将残余物用H_2O(20mL)稀释并用EtOAc(40mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(乙酸乙酯)。获得7-异戊基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(65mg,50%产率)。

[0848] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.84(s,1H),6.73(s,1H),4.12(d,J=10.4Hz,2H),3.93(t,J=8.0Hz,2H),3.61-3.55(m,2H),3.08-3.04(m,1H),2.28(s,3H),2.10-2.09(m,2H),1.87(d,J=14.0Hz,2H),1.74-1.69(m,1H),1.56-1.52(m,2H),1.00-0.98(m,6H)。

[0849] LC-MS:t_R=1.968min(方法13),m/z=304.2$[M+H]^+$。

[0850] 实例63:

[0851] 

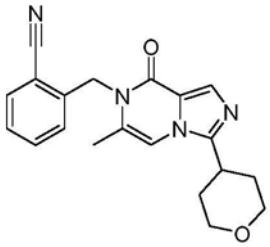
[0852] 7-(环戊基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0853] 向DMSO(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(150mg,0.64mmol)和(溴甲基)环戊烷(157mg,0.96mmol)的混合物中添加Cs_2CO_3(419mg,1.29mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(10mL)稀释并用DCM(5mL×3)萃取。将合并的有机层用水(5mL×2)洗涤并经Na_2SO_4干燥。将有机层在真空下蒸发。将残余物通过制备型TLC纯化,以产生7-(环戊基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,

5-a]吡嗪-8(7H)-酮(95mg,46%产率)。^{1}HNMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.85(s,1H),6.72(s,1H),4.14-4.11(m,2H),3.91(d,J=7.6Hz,2H),3.61-3.56(m,2H),3.12-3.05(m,1H),2.29(s,3H),2.27-2.25(m,1H),2.14-2.10(m,2H),1.90-1.86(m,2H),1.71-1.54(m,6H),1.34-1.32(m,2H)。

[0854] LC-MS:tR=1.98min(方法13),m/z=316.2[M+H]+。

[0855] 实例64:

[0856] 

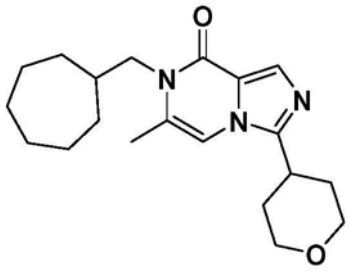
[0857] 2-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈:

[0858] 将DMF(3.0mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100mg,429μmol)、2-(溴甲基)苯甲腈(126mg,643μmol)和Cs_2CO_3(279mg,857μmol)的混合物在70℃下搅拌6小时。将混合物过滤并且将滤液在真空下浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=10/1,0/1),以提供2-((6-甲基-8-氧代-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-7(8H)-基)甲基)苯甲腈(92mg,59%产率)。

[0859] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.96(s,1H),7.72(d,J=7.6Hz,1H),7.55(t,J=7.2Hz,1H),7.40(t,J=7.2Hz,1H),7.19(d,J=8.0Hz,1H),6.80(s,1H),5.45(s,2H),4.14(d,J=12.0Hz,2H),3.63-3.57(m,2H),3.14-3.08(m,1H),2.20-2.09(m,5H),1.90(d,J=13.2Hz,2H)。

[0860] LC-MS:t_R=2.202min(方法3),m/z=349.1$[M+H]^+$。

[0861] 实例65:

[0862] 

[0863] 7-(环庚基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0864] 步骤1:在0℃下,向THF(40mL)中的环庚烷甲酸(500mg,3.52mmol)的溶液中分部分地添加$LiAlH_4$(401mg,10.6mmol)。将混合物在65℃下搅拌3小时。将反应用H_2O(0.4mL)和10%NaOH(0.4mL,水溶液)淬灭。向混合物中添加Na_2SO_4。将混合物过滤。将滤液浓缩。将残余物通过快速硅胶层析纯化,以给出环庚基甲醇(383mg,85%产率)。

[0865] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ3.43(d,J=6.4Hz,2H),1.80-1.62(m,5H),1.56-1.40(m,4H),1.31(br,s,1H),1.84(s,3H),1.10-1.22(m,2H)。

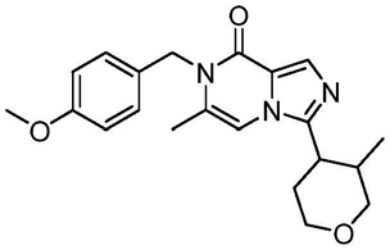
[0866] 步骤2:在0℃下向DCM(5mL)中的环庚基甲醇(313mg,2.44mmol)和三乙胺(494mg,4.88mmol)的溶液中添加MsCl(490mg,4.28mmol)并且将它在20℃下搅拌40min。将溶液用$NaHCO_3$(饱和水溶液,5mL×4)、水(5mL×2)、盐水(3mL)洗涤并且然后经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出环庚基甲基甲磺酸酯(381mg),将其不经进一步纯化而直接用于下一步骤。

[0867] 步骤3:向DMF(3mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(150mg,643μmol)和环庚基甲基甲磺酸酯(159mg,772μmol)的溶液中添加Cs_2CO_3(419mg,1.29mmol)。将混合物在60℃下搅拌6小时。将混合物用DCM(20mL)稀释并用水(5mL×2)、盐水(10mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶层析纯化并且然后通过制备型LC-MS纯化,以给出7-(环庚基甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(25.15mg,11%产率)。

[0868] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.84(s,1H),6.71(s,1H),4.12(d,J=5.2Hz,2H),3.77(d,J=3.6Hz,2H),3.65-3.52(m,2H),3.15-3.02(m,1H),2.26(s,3H),2.17-2.07(m,2H),2.07-2.98(m,1H),1.87(d,J=6.6Hz,2H),1.63-1.75(m,4H),1.55-1.62(m,2H),1.54-1.45(m,2H),1.44-1.33(m,2H),1.30-1.18(m,2H)。

[0869] LC-MS:t_R=2.227min(方法13),m/z=344.2$[M+H]^+$。

[0870] 实例69:

[0871] 

[0872] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0873] 步骤1:向DCM(5mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(150mg,0.79mmol,1当量)和3-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(125mg,870μmol,1.1当量)的溶液中添加HATU(451mg,1.19mmol,1.5当量)和DIPEA(204mg,1.58mmol,276μL,2当量)。在25℃下将该混合物搅拌18小时。将混合物浓缩。将粗产物通过快速层析纯化(用石油醚:乙酸乙酯=3:1～2:1)。获得N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(220mg,780μmol,99%产率)。

[0874] 步骤2:向二噁烷(8mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(220mg,788μmol,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(242mg,1.58mmol,146μL,2当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物浓缩。将6-甲基-3-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(223mg,盐酸盐)不经进一步纯化而用于下一步骤。

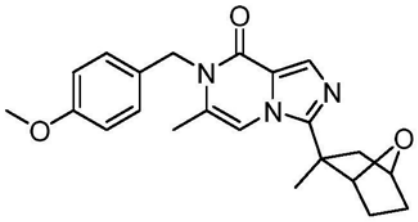
[0875] 步骤3:向DMF(5mL)中的6-甲基-3-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(170mg,0.6mmol)的溶液中添加Cs_2CO_3(586mg,1.80mmol,3当量)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(113mg,719μmol,98μL,1.20当量)。将混合物在60℃下搅拌18小时。将反应混合物过滤,并且将滤液浓缩。通过制备型LC-MS纯化粗混合物,并且然后用乙酸乙酯作为洗脱剂的制备型TLC纯化。获得7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并

[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(76mg,207μmol,35％产率)。

[0876] ^{1}H NMR,非对映异构体的混合物($CDCl_3$ 400MHz):δ7.96-7.94(m,1H),7.18(d,J＝8.0Hz,2H),6.86(d,J＝8.0Hz,2H),6.76(s,0.73H),6.71(s,0.28H),5.22-5.12(m,2H),4.17-4.01(m,2H),3.79(s,3H),3.55-3.49(m,1H),3.19-3.14(m,1H),2.66-2.64(m,1H),2.36-2.33(m,1H),2.21(s,3H),2.13-2.10(m,1H),1.78-1.61(m,1H),0.87(d,J＝7.2Hz,1H),0.71(d,J＝6.8Hz,2H)。

[0877] LC-MS:t_R＝2.370min(方法11),m/z＝368.1$[M+H]^+$。

[0878] 实例70:

[0879] 

[0880] 外消旋7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((1R,2R,4S)-2-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0881] 步骤1:向干DCM(5mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(150mg,791μmol,1当量)的溶液中添加三乙胺(240mg,2.37mmol,329μL,3当量)、外消旋(1R,2S,4S)-2-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸(124mg,791μmol,1当量)和HATU(361mg,949μmol,1.20当量)。将混合物在15℃下搅拌16小时。添加H_2O(5mL)并且将混合物用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上通过快速层析纯化(石油醚中的0％～50％乙酸乙酯),以给出外消旋(1R,2S,4S)-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(200mg,87％产率)。

[0882] 步骤2:向干二噁烷(5mL)中的外消旋(1R,2S,4S)-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺(150mg,515μmol,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(158mg,1.03mmol,96μL,2当量)。将混合物在80℃下加热2小时。将混合物冷却至15℃并倾倒进水(5mL)中。将混合物通过饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH 8并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机物用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出外消旋6-甲基-3-((1R,2R,4S)-2-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(120mg)。

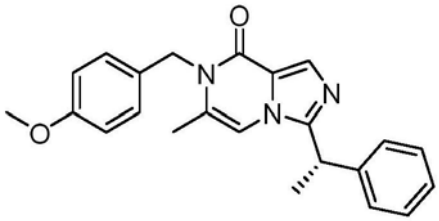
[0883] 步骤3:向干DMF(5mL)中的外消旋6-甲基-3-((1R,2R,4S)-2-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(100mg,386μmol,1当量)的溶液中添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(72mg,463μmol,63μL,1.20当量)和Cs_2CO_3(251mg,771μmol,2当量)。将混合物在60℃下加热2小时。将混合物浓缩。添加DCM(20mL)和H_2O(10mL)。将混合物用DCM(20mL)萃取。将有机层用H_2O(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以给出外消旋7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((1R,2R,4S)-2-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(40mg,27％产率)。

[0884] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.87(s,1H),7.17(d,J＝8.4Hz,2H),6.84(d,J＝8.8Hz,2H),6.69(s,1H),5.23-5.07(m,2H),4.67(d,J＝4.8Hz,2H),3.78(s,3H),2.71(d,J＝

12.0Hz,1H),2.20(s,3H),1.90-1.86(m,1H),1.70-1.66(m,2H),1.57(s,3H),1.39-1.37(m,1H),1.25-1.22(m,1H)。

[0885] LC-MS:t_R=2.228min(方法13),m/z=380.2$[M+H]^+$。

[0886] 实例71:

[0887] 

[0888] (S)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0889] 步骤1:向DCM(10mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(300mg,1.58mmol)和(S)-2-苯基丙酸(261mg,1.74mmol,237μL,1.10当量)的溶液中添加三乙胺(400mg,3.95mmol,548μL,2.50当量)和HATU(901mg,2.37mmol,1.50当量)。将混合物在15℃下搅拌12小时。将水(50mL)添加至溶液中。将混合物用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶层析纯化(洗脱液为0%～20%乙酸乙酯/石油醚)。获得(S)-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-苯基丙酰胺(450mg,1.56mmol,99%产率)。

[0890] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.81(s,1H),7.24-7.37(m,5H),6.74(s,1H),4.37-4.52(m,2H),3.92(s,3H),3.67(q,J=7.1Hz,1H),2.40(s,3H),1.56(d,J=7.2Hz,3H)。

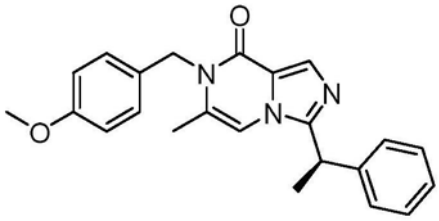
[0891] 步骤2:向二噁烷(10mL)中的(S)-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-苯基丙酰胺(450mg,1.58mmol,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(485mg,3.16mmol,294μL,2当量)。将混合物在90℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去二噁烷。将残余物在0℃下通过添加H_2O(50mL)淬灭,通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)碱化并且然后用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶层析纯化(洗脱液为0%～100%乙酸乙酯/石油醚)。获得(S)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(128mg,505μmol,32%产率)。

[0892] 步骤3:向DMF(10mL)中的(S)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(128mg,505μmol,1当量)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(95mg,0.61mmol,83μL,1.20当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(329.29mg,1.01mmol,2当量)。将混合物在60℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩。通过制备型LC-MS纯化残余物,通过SFC进一步纯化。获得(S)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(76.40mg,203μmol,40%产率)。

[0893] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.98(s,1H),7.17-7.31(m,5H),7.12(d,J=8.4Hz,2H),6.82(d,J=8.4Hz,2H),6.46(s,1H),5.10(dd,J=15.6Hz,2H),4.26(q,J=7.2Hz,1H),3.76(s,3H),2.05(s,3H),1.81(d,J=7.6Hz,3H)。

[0894] LC-MS:t_R=2.218min(方法17),m/z=374.2$[M+H]^+$。SFC:t_R=1.641min,ee%>99%,$[\alpha]_D^{20}$=-51.4(c=0.11,MeOH)。

[0895] 实例72:

[0896] 

[0897] (R)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0898] 步骤1:向DCM(10mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(200mg,1.05mmol,1当量)和(S)-2-苯基丙酸(190mg,1.27mmol,173μL,1.20当量)的溶液中添加三乙胺(267mg,2.64mmol,365μL,2.50当量)和HATU(602mg,1.58mmol,1.50当量)。将混合物在15℃下搅拌12小时。将水(50mL)添加至溶液中。将混合物用DCM(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶层析纯化(洗脱液为0%～20%乙酸乙酯/石油醚)。获得(R)-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-苯基丙酰胺(300mg,1.02mmol,97%产率)。

[0899] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.81(s,1H),7.24-7.37(m,5H),6.75(s,1H),4.37-4.52(m,2H),3.91(s,3H),3.67(q,J=7.2Hz,1H),2.40(s,3H),1.56(d,J=7.2Hz,3H)。

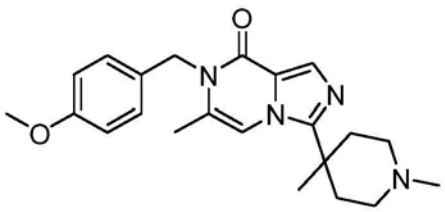
[0900] 步骤2:向二噁烷(10mL)中的(R)-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-苯基丙酰胺(450mg,1.58mmol,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(727mg,4.74mmol,440μL,3当量)。将混合物在90℃下搅拌12小时。将反应混合物在减压下浓缩以除去二噁烷。将残余物在0℃下通过添加H_2O(50mL)淬灭,通过添加饱和$NaHCO_3$水溶液(10mL)碱化并且然后用EtOAc(50mL×2)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶层析纯化(洗脱液为0%～100%乙酸乙酯/石油醚)。获得(R)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(150mg,592μmol,37%产率)。

[0901] 步骤3:向DMF(5mL)中的(R)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(100mg,395μmol,1当量)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(74mg,474μmol,65μL,1.20当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(257mg,790μmol,2当量)。将混合物在60℃下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化。获得(R)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-苯基乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(140mg,95%产率)。

[0902] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.98(s,1H),7.17-7.32(m,5H),7.12(d,J=8.4Hz,2H),6.82(d,J=8.4Hz,2H),6.46(s,1H),5.10(dd,J=16.0Hz,2H),4.26(q,J=7.2Hz,1H),3.76(s,3H),2.05(s,3H),1.81(d,J=6.8Hz,3H)。

[0903] LC-MS:t_R=2.184min(方法18),m/z=374.1$[M+H]^+$。SFC:t_R=1.324min,ee%=97.8%,$[\alpha]_D^{20}$=+50.7(c=0.11,MeOH)。

[0904] 实例73:

[0905] 

[0906] 3-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8

(7H)-酮:

[0907] 步骤1:向DCM(5mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(150mg,791μmol)的溶液中添加1,4-二甲基哌啶-4-甲酸盐酸盐(169mg,870μmol,1.10当量,HCl)、三乙胺(240mg,2.37mmol,329μL,3当量)和HATU(361mg,949μmol,1.20当量)。将混合物在15℃下搅拌16小时。将混合物浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10/1),以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,4-二甲基哌啶-4-甲酰胺(150mg,65%产率)。

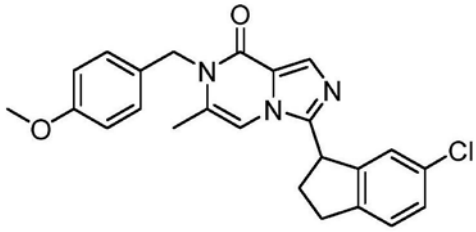
[0908] 步骤2:向干二噁烷(5mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-1,4-二甲基哌啶-4-甲酰胺(100mg,342μmol,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(105mg,684μmol,64μL,2当量)。将混合物在80℃下加热4小时。将混合物冷却至15℃并倾倒进水(5mL)中。将混合物通过饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH 8并浓缩。将DCM(20mL)中的10%MeOH添加至残余物中并过滤,将滤液浓缩,以给出3-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(90mg)。

[0909] 步骤3:向DMF(2mL)中的3-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(60mg,230μmol,1当量)的溶液中添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(54mg,346μmol,47μL,1.50当量)和Cs_2CO_3(150mg,461μmol,2当量)。将混合物在60℃下加热2小时。将混合物浓缩。添加DCM(20mL)和H_2O(10mL)。将混合物用DCM(20mL)萃取。将有机层用H_2O(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以给出3-(1,4-二甲基哌啶-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(20mg,23%产率)。

[0910] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.92(s,1H),7.17(d,J=8.8Hz,2H),6.94(s,1H),6.84(d,J=8.8Hz,2H),5.15(s,2H),3.78(s,3H),2.58-2.56(m,2H),2.49-2.45(m,2H),2.38-2.35(m,2H),2.25(s,3H),2.19(s,3H),1.86-1.80(m,2H),1.42(s,3H)。

[0911] LC-MS:t_R=1.747min(方法13),m/z=381.2$[M+H]^+$。

[0912] 实例74:

[0913] 

[0914] 3-(6-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0915] 步骤1:向DCM(5mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(200mg,1.05mmol)和6-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酸(206mg,1.05mmol,1当量)的溶液中添加HATU(479mg,1.26mmol,1.20当量)和DIPEA(407mg,3.15mmol,550μL,3当量)。将混合物在18℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(20mL)洗涤并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得6-氯-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺(312mg,864μmol,82%产率)。

[0916] 步骤2:向二噁烷(10mL)中的6-氯-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺(0.262g,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(363mg,2.37mmol,220μL,3当量)。将混合物在80℃下搅拌3小时。将混合物通过H_2O(20mL)淬灭并且通过饱和$NaHCO_3$水溶

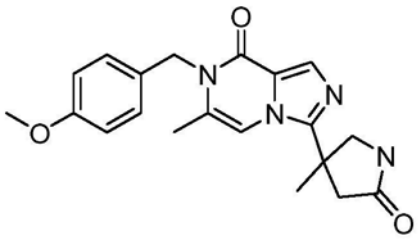
液调节pH>7。将混合物用DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机物经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得3-(6-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(236mg)并且将其直接用于下一步骤。

[0917] 步骤3:向DMF(12mL)中的3-(6-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(236mg,787μmol,1当量)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(148mg,945μmol,1.20当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(513mg,1.57mmol,2当量)。将混合物在60℃下搅拌2.5小时。将混合物在真空下浓缩。将残余物用H_2O(15mL)淬灭并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化。获得3-(6-氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(99mg,237μmol,30%产率)。

[0918] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.93(s,1H),7.30-7.18(m,4H),6.98(s,1H),6.88(d,J=8.8HZ,2H),6.64(s,1H),5.18(s,2H),4.71(t,J=8.4HZ 1H),3.79(s,3H),3.16-3.13(m,1H),3.05-2.96(m,1H),2.64-2.61(m,1H),2.52-2.49(m,1H),2.17(s,3H)。

[0919] LC-MS:t_R=2.358min(方法17),m/z=420.1$[M+H]^+$。

[0920] 实例75:

[0921] 

[0922] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0923] 步骤1:向THF(4mL)和H_2O(2mL)中的乙基3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酸酯(200mg,1.17mmol,1当量)的溶液中添加$LiOH\cdot H_2O$(147.06mg,3.50mmol,3当量)。将混合物在20℃下搅拌16小时。将混合物通过1M HCl酸化至pH=2并用乙酸乙酯(20mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酸(100mg,60%产率)。

[0924] 步骤2:向DCM(2mL)中的3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酸(100mg,0.7mmol,1当量)的冷却(0℃)溶液中添加草酰二氯(98mg,768μmol,67μL,1.10当量)并且添加一滴干DMF。将混合物在20℃下搅拌1小时。将DCM(2mL)中的3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-碳酰氯(112.89mg)的无色溶液直接用于下一步骤。

[0925] 步骤3:向干DCM(3mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(120mg,633μmol,1当量,HCl)的冷却(0℃)溶液中添加三乙胺(192mg,1.90mmol,263μL,3当量)并逐滴添加干DCM(2mL)中的3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-碳酰氯(112mg,696μmol,1.10当量)的溶液。将混合物在20℃下搅拌1小时。添加H_2O(5mL)并且将混合物用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(DCM/MeOH=10/1),以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺(75mg,42%产率)。

[0926] 步骤4:将伊顿试剂(甲磺酸中的7.7wt%五氧化二磷溶液)(2mL)中的N-((3-甲氧

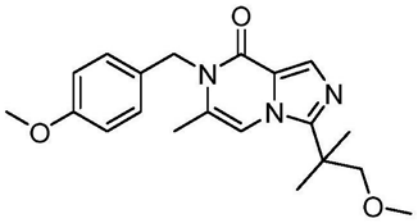
基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-甲酰胺(100mg,359μmol,1当量)的溶液在60℃下加热16小时。将混合物冷却至15℃并倾倒进冰(5g)中。将混合物通过7M NH_3/MeOH调节至pH＝8并浓缩。将DCM(20mL)中的10％MeOH添加至残余物中并过滤,将滤液浓缩,以给出4-(8-羟基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-甲基吡咯烷-2-酮(100mg)。

[0927] 步骤5:向DMF(5mL)中的4-(8-羟基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-4-甲基吡咯烷-2-酮(100mg,406μmol,1当量)的溶液中添加1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(76mg,487μmol,66μL,1.20当量)和Cs_2CO_3(265mg,812μmol,2当量)。将混合物在60℃下加热2h。将混合物浓缩。添加DCM(20mL)和H_2O(10mL)。将混合物用DCM(20mL)萃取。将有机层用H_2O(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将混合物通过制备型HPLC纯化,以给出7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(40mg,27％产率)。

[0928] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.87(s,1H),7.15(d,J＝8.4Hz,2H),6.84(d,J＝8.4Hz,2H),6.65(s,1H),5.93(brs,1H),5.16(s,2H),4.25(d,J＝9.6Hz,1H),3.77(s,3H),3.53(d,J＝10.4Hz,1H),3.00(d,J＝16.8Hz,1H),2.57(d,J＝16.4Hz,1H),2.20(s,3H),1.63(s,3H)。

[0929] LC-MS:t_R＝1.764min(方法11),m/z＝367.1$[M+H]^+$。

[0930] 实例76:

[0931] 

[0932] 3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0933] 步骤1:在0℃下,向DCM(5mL)中的3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸(115mg,870μmol,1当量)的溶液中添加草酰二氯(121mg,957μmol,84μL,1.10当量),随后添加一滴DMF。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物直接用于下一步骤。

[0934] 步骤2:向DCM(10mL)中的3-甲氧基-2,2-二甲基丙酰氯(150mg,791μmol,1当量,HCl)和三乙胺(120mg,1.19mmol,164μL,1.50当量)的溶液中添加DCM(5mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(131mg,870μmol,1.10当量)。将混合物在20℃下搅拌1小时。将混合物用H_2O(20mL)淬灭并用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得3-甲氧基-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2,2-二甲基丙酰胺(142mg,522μmol,66％产率)。

[0935] 步骤3:向二噁烷(5mL)中的3-甲氧基-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2,2-二甲基丙酰胺(102mg,382μmol,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(117mg,763μmol,71μL,2当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物用水(20mL)淬灭,并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(45mg,191μmol,50％产率)。

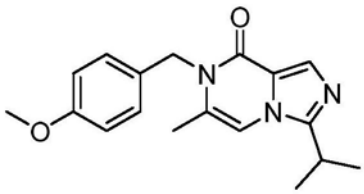
[0936] 步骤4:向DMF(5mL)中的3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(62mg,264μmol,1当量)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(49.52mg,316μmol,43.06μ

L,1.20当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(171.72mg,527μmol,2当量)。将混合物在60℃下搅拌3小时。将混合物用H_2O(20mL)洗涤并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化。获得3-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(25.15mg,71μmol,27%产率)。

[0937] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.91(s,1H),7.20-7.17(m,3H),6.86(d,J=8.4Hz,2H),5.15(s,2H),3.79(s,3H),3.59(s,2H),3.35(s,3H),2.18(s,3H),1.52(s,6H)。

[0938] LC-MS:t_R=2.050min(方法13),m/z=356.1$[M+H]^+$。

[0939] 实例77:

[0940] 

[0941] 3-异丙基-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[0942] 步骤1:向无水DCM(5mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(150mg,791μmol)、Et_3N(176mg,1.74mmol,241μL,2.20当量)的冷(0℃)溶液中添加异丁酰氯(93mg,870μmol,91μL,1.10当量)。将溶液在0℃下搅拌0.5h。将混合物用水(20mL)稀释,用DCM(20mL×2)萃取。将有机层用盐水(20ml)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空中浓缩。获得N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)异丁酰胺(160mg,717μmol,91%产率)。

[0943] 步骤2:向二噁烷(5mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)异丁酰胺(160mg,717μmol,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(220mg,1.43mmol,133μL,2当量)。将混合物在90℃下搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩。获得3-异丙基-8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(130mg,633μmol,88%产率)。

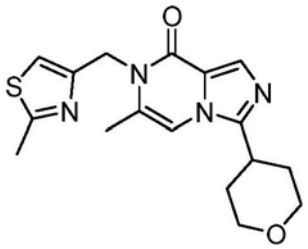
[0944] 步骤3:将2M HCl(水溶液)(4mL)和二噁烷(8mL)中的3-异丙基-8-甲氧基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪(130mg,633μmol,1当量)的溶液在90℃下搅拌2小时。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶层析纯化(DCM:MeOH=10:1)。获得3-异丙基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(120mg,628μmol,99%产率)。

[0945] 步骤4:向DMF(8mL)中的3-异丙基-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(120mg,628μmol,1当量)的溶液中添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(118mg,753μmol,103μL,1.20当量)和Cs_2CO_3(307mg,941μmol,1.50当量)。将混合物在60℃下搅拌16小时。将混合物过滤。将滤液通过制备型-HPLC纯化(碱)。获得3-异丙基-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(90mg,287μmol,46%产率)。

[0946] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.90(s,1H),7.16(d,J=8.4Hz,1H),6.85(d,J=8.4Hz,1H),6.71(s,1H),5.16(s,2H),3.78(s,2H),3.18-3.11(m,1H),2.19(s,3H),1.41-1.79(d,J=7.2Hz,6H)。

[0947] LC-MS:t_R=1.92min(方法13),m/z=312.1$[M+H]^+$。

[0948] 实例78:

[0949] 

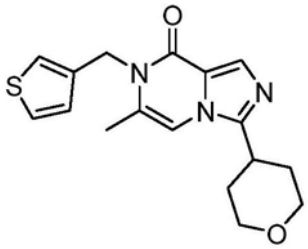
[0950] 6-甲基-7-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0951] 向小瓶中添加DMF(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(30mg,0.13mmol)、碳酸铯(84mg,0.26mmol)、4-(氯甲基)-2-甲基噻唑(23mg,0.15mmol)和碘化钠(23mg,0.15mmol)。将反应加热至70℃,并搅拌过夜。将混合物过滤并蒸发并且随后在硅胶上进行层析分析,以获得粗产物。在制备型LC-MS上进行最终纯化提供了产率为10％的6-甲基-7-((2-甲基噻唑-4-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(3.9mg,0.013mmol)。

[0952] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.17(s,1H),7.63(m,1H),7.30(m,1H),5.17(s,2H),3.99(t,J＝3.3Hz,1H),3.97(t,J＝3.1Hz,1H),3.49(m,3H),2.61(s,3H),2.36(d,J＝1.2Hz,3H),1.83(m,4H)。

[0953] LC-MS:t_R＝0.39min(方法5),m/z＝344.9$[M+H]^+$。

[0954] 实例79：

[0955] 

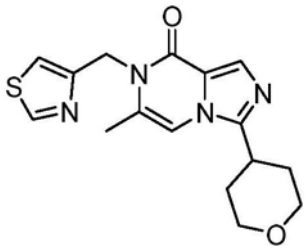
[0956] 6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(噻吩-3-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0957] 向小瓶中添加DMF(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(30mg,0.129mmol)、碳酸铯(84mg,0.26mmol)、3-(氯甲基)噻吩(20mg,0.15mmol)和碘化钠(23mg,0.15mmol)。将反应加热至70℃,并搅拌过夜。将混合物过滤并蒸发并且随后在硅胶上进行层析分析,以获得粗产物。在制备型LC-MS上进行最终纯化提供了产率为25％的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(噻吩-3-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(10mg,0.0324mmol)。

[0958] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.21(s,1H),7.66(m,1H),7.53(dd,J＝5.0,2.9Hz,1H),7.35(dq,J＝2.2,1.0Hz,1H),7.05(dd,J＝5.0,1.3Hz,1H),5.17(s,2H),3.98(dt,J＝11.4,3.4Hz,2H),3.49(m,3H),2.26(d,J＝1.2Hz,3H),1.84(m,4H)。

[0959] LC-MS:t_R＝0.45min(方法5),m/z＝329.9$[M+H]^+$。

[0960] 实例80：

[0961] 

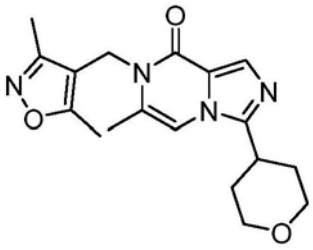
[0962] 6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(噻唑-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0963] 向小瓶中添加DMF(2mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(30mg,0.129mmol)、碳酸铯(147mg,0.450mmol)、4-(氯甲基)噻唑盐酸盐(26mg,0.15mmol)和碘化钠(23mg,0.15mmol)。将反应加热至70℃,并搅拌过夜。将混合物过滤并蒸发并且随后在硅胶上进行层析分析,以获得粗产物。在制备型LC-MS上进行最终纯化提供了产率为12％的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(噻唑-4-基甲基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(7mg,0.0153mmol)。

[0964] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ9.07(d,J＝1.9Hz,1H),8.12(s,1H),7.63(m,1H),7.57(dd,J＝1.9,0.9Hz,1H),5.27(s,2H),3.97(dt,J＝11.3,3.3Hz,2H),3.48(m,3H),2.36(d,J＝1.2Hz,3H),1.84(m,4H)。

[0965] LC-MS:t_R＝0.34min(方法5),m/z＝331.0[M+H]$^+$。

[0966] 实例81：

[0967] 

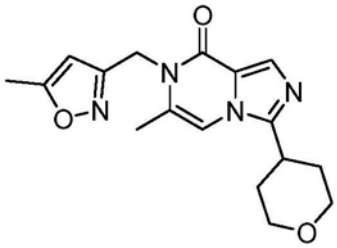
[0968] 7-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0969] 向小瓶中添加DMF(1.6mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(25mg,0.107mmol)、碳酸铯(70mg,0.21mmol)、4-(氯甲基)-3,5-二甲基异噁唑(19mg,0.129mmol)和碘化钠(19mg,0.129mmol)。将反应加热至70℃,并搅拌过夜。将混合物过滤并蒸发并且随后在硅胶上进行层析分析,以获得粗产物。在制备型LC-MS上进行最终纯化提供了产率为23％的7-((3,5-二甲基异噁唑-4-基)甲基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(11mg,0.024mmol)。

[0970] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.11(s,1H),7.63(m,1H),5.00(s,2H),3.97(dt,J＝11.3,3.3Hz,2H),3.46(m,3H),2.27(s,3H),2.24(d,J＝1.2Hz,3H),2.08(s,3H),1.82(dd,J＝7.8,3.5Hz,4H)。

[0971] LC-MS:t_R＝0.38min(方法5),m/z＝343.0[M+H]$^+$。

[0972] 实例82：

[0973] 

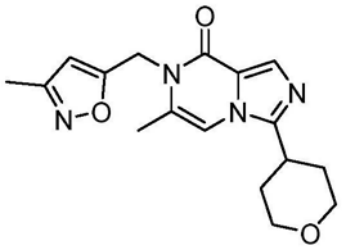
[0974] 6-甲基-7-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0975] 向小瓶中添加DMF(1.6mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(25mg,0.107mmol)、碳酸铯(70mg,0.21mmol)、3-(氯甲基)-5-甲基异噁唑(34mg,0.13mmol,50％)和碘化钠(19mg,0.13mmol)。将反应加热至70℃,并搅拌过夜。将混合物过滤并蒸发并且随后在硅胶上进行层析分析,以获得粗产物。在制备型LC-MS上进行最终纯化提供了产率为18％的6-甲基-7-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(9mg,0.0194mmol)。

[0976] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.05(s,1H),7.60(m,1H),6.19(q,J＝0.8Hz,1H),5.18(s,2H),3.97(dt,J＝11.3,3.4Hz,2H),3.45(m,3H),2.37(d,J＝0.9Hz,3H),2.27(d,J＝1.2Hz,3H),1.86-1.79(m,4H)。

[0977] LC-MS:t_R＝0.38min(方法5),m/z＝328.9$[M+H]^+$。

[0978] 实例83：

[0979] 

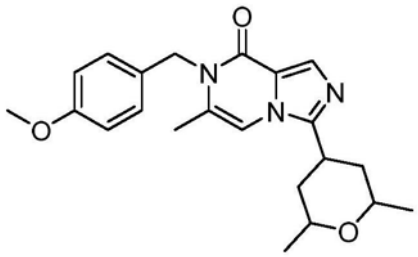
[0980] 6-甲基-7-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0981] 向小瓶中添加DMF(1.6mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(25mg,0.107mmol)、碳酸铯(70mg,0.21mmol)、5-(氯甲基)-3-甲基异噁唑(17mg,0.13mmol)和碘化钠(19mg,0.13mmol)。将反应加热至70℃,并搅拌过夜。将混合物过滤并蒸发并且随后在硅胶上进行层析分析,以获得粗产物。在制备型LC-MS上进行最终纯化提供了产率为29％的6-甲基-7-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(14mg,0.0313mmol)。

[0982] ^{1}H NMR(600MHz,DMSO-d_6)δ8.20(s,1H),7.70(m,1H),6.31(s,1H),5.29(m,2H),3.98(dt,J＝11.4,3.5Hz,2H),3.49(m,3H),2.32(d,J＝1.2Hz,3H),2.19(s,3H),1.85(m,4H)。

[0983] LC-MS:t_R＝0.37min(方法5),m/z＝328.9$[M+H]^+$。

[0984] 实例84：

[0985] 

[0986] 3-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0987] 步骤1：向DCM(10mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(200mg，1.05mmol，1当量)和2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(167mg，1.05mmol，1当量)的溶液中添加HATU(481mg，1.27mmol，1.20当量)和DIPEA(409mg，3.16mmol，552μL，3当量)。将混合物在18℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(20mL)洗涤并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(300mg，0.95mmol，90％产率)。

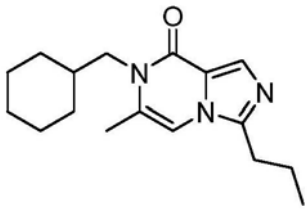
[0988] 步骤2：向二噁烷(10mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(280mg，954μmol，1当量)的溶液中添加$POCl_3$(293mg，1.91mmol，177μL，2当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(20mL)洗涤并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得3-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(249mg)。

[0989] 步骤3：向DMF(10mL)中的3-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg，765μmol，1当量)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(156mg，995μmol，135μL，1.30当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(500mg，1.53mmol，2当量)。将混合物在60℃下搅拌4小时。将混合物在真空下浓缩。将混合物用H_2O(20mL)洗涤并用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(40mL×3)、盐水洗涤，经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化，以给出3-(2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(48mg，126μmol，16％产率)。

[0990] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz)：δ7.91(s,1H)，7.16(d,J＝8.4HZ,2H)，6.85(d,J＝8.4HZ,2H)，6.73(s,2H)，5.17(s,2H)，3.79(s,3H)，3.67-3.63(m,2H)，3.14-3.08(m,1H)，2.21(s,3H)，1.90-1.87(m,3H)，1.75-1.62(m,2H)，1.28(d,J＝6.0HZ,6H)。

[0991] LC-MS：t_R＝2.133min(方法17)，m/z＝382.1$[M+H]^+$。

[0992] 实例85：

[0993] 

[0994] 7-(环己基甲基)-6-甲基-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[0995] 步骤1：向DMF(20mL)中的3-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(1g，4.39mmol，1当量)和Cs_2CO_3(2.86g，8.78mmol，2当量)的溶液中添加(溴甲基)环己烷(1.55g，

8.78mmol,1.22mL,2当量)。将混合物在60℃下搅拌18小时。将反应混合物过滤并且将滤液浓缩。将粗混合物通过快速层析纯化(用石油醚:乙酸乙酯=5:1～3:1)。获得3-溴-7-(环己基甲基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(1g,3.02mmol,69%产率)。

[0996] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.86(s,1H),6.80(s,1H),3.79(d,J=7.2Hz,2H),2.29(s,3H),1.75-1.66(m,6H),1.22-1.04(m,5H)。

[0997] LC-MS:t_R=0.791min(方法15),m/z=325.9$[M+H]^+$。

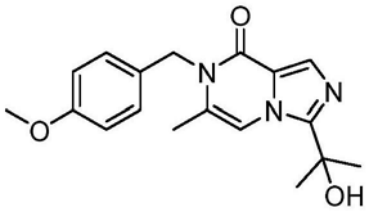
[0998] 步骤2:在N_2气氛下,向二噁烷(4mL)和H_2O(1mL)中的3-溴-7-(环己基甲基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg,617μmol,1当量)和(E)-4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-1-基)-1,3,2-二氧硼戊环(155mg,925μmol,1.50当量)的溶液中添加Pd(dppf)Cl2(90mg,123μmol,0.20当量)和Cs_2CO_3(402mg,1.23mmol,2当量)。在微波条件下将混合物在90℃下搅拌2小时。添加水(50mL)并且将混合物用EtOAc(50mL×3)萃取,将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将粗混合物通过快速层析纯化(用石油醚:乙酸乙酯=1:1)。获得(E)-7-(环己基甲基)-6-甲基-3-(丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(150mg,504.59μmol,82%产率)。

[0999] 步骤3:在N_2下,向EtOAc(30mL)中的(E)-7-(环己基甲基)-6-甲基-3-(丙-1-烯-1-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(150mg,526μmol,1当量)的溶液中添加Pd-C(10%,40mg,湿的)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫若干次。将混合物在H_2(15psi)下在25℃下搅拌18小时。将混合物过滤并且将残余物用EtOAc(20mL×2)洗涤。将合并的有机层浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以给出获得7-(环己基甲基)-6-甲基-3-丙基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(95.5mg,321μmol,61%产率)。

[1000] ^{1}H NMR(400MHz):δ7.83(s,1H),6.66(s,1H),3.78(d,J=7.2Hz,2H),2.81(t,J=7.6Hz,2H),2.26(s,3H),1.86-1.84(m,2H),1.76-1.67(m,6H),1.19-1.17(m,3H),1.05-1.01(m,5H)。

[1001] LC-MS:t_R=1.68min(方法17),m/z=288.3$[M+H]^+$。

[1002] 实例86:

[1003] 

[1004] 3-(2-羟基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[1005] 步骤1:在0℃下,将NaH(2.64g,66mmol,载矿物油中60%,2.20当量)添加至DMF(30mL)中的2-羟基-2-甲基丙酸(3.12g,30mmol,1当量)中。将混合物在20℃下搅拌30min。在20℃下将(溴甲基)苯(10.26g,60mmol,7.13mL,2当量)添加至反应混合物中并在20℃下搅拌16小时。将混合物通过H_2O(30mL)淬灭并且通过HCl(1M,水溶液)调节pH=7。将混合物用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。将合并的有机层通过H_2O(20mL)和盐水洗涤。将残余物经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。^{1}H NMR显示化合物是希望的产物。获得苄基2-(苄氧基)-2-甲基丙酸酯(3.98g,14mmol,47%产率)。

[1006] ^{1}H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.40-7.32(m,10H),5.24(s,2H),4.48(s,2H),1.58(s,

6H)。

[1007] 步骤2:向H_2O(20mL)、THF(20mL)和MeOH(20mL)中的苄基2-(苄氧基)-2-甲基丙酸酯(2g,7.03mmol,1当量)的溶液中添加NaOH(1.12g,27.98mmol,3.98当量)。将混合物在80℃下搅拌1小时。将混合物通过HCl水溶液(1M)调节pH=2并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层在真空下浓缩。将残余物用NaOH水溶液(1M,5mL)洗涤并用DCM(15mL×3)萃取。将水溶液通过HCl水溶液(1M,水溶液)调节pH=2并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(15mL×2)和盐水洗涤。将混合物经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得2-(苄氧基)-2-甲基丙酸(1.36g,7mmol,100%产率)。

[1008] 步骤3:向DCM(10mL)中的2-(苄氧基)-2-甲基丙酸(500mg,2.64mmol,1当量,HCl)的溶液中添加DIPEA(1.02g,7.92mmol,1.38mL,3当量)。向混合物中添加(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(513mg,2.64mmol,1当量)和HATU(1.20g,3.17mmol,1.20当量)。将混合物在18℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(20mL)洗涤并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得2-(苄氧基)-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基丙酰胺(617mg,1.75mmol,66%产率)。

[1009] 步骤4:向二噁烷(20mL)中的2-(苄氧基)-N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-甲基丙酰胺(1.40g,4.25mmol,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(1.30g,8.50mmol,790μL,2当量)。将混合物在80℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(15mL)淬灭并且通过饱和$NaHCO_3$水溶液调节pH>7。将混合物用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得3-(2-(苄氧基)丙-2-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(375mg,1.26mmol,30%产率)。

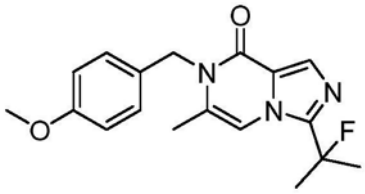
[1010] 步骤5:向DMF(10mL)中的3-(2-(苄氧基)丙-2-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(264mg,888μmol,1当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(579mg,1.78mmol,2当量)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(180.76mg,1.15mmol,1578μL,1.30当量)。将混合物在60℃下搅拌4小时。将混合物在真空下浓缩。将混合物用H_2O(25mL)洗涤并用DCM(20mL)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得3-(2-(苄氧基)丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(445mg,998μmol,64%产率)。

[1011] 步骤6:向MeOH(60mL)中的3-(2-(苄氧基)丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(345mg,826μmol,1当量)的溶液中添加Pd/C(10%,湿的)(40mg)。将混合物在H_2压(30psi)下搅拌。将混合物在18℃下搅拌8小时。将混合物过滤。将过滤的溶液在真空下浓缩。将残余物通过TLC纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)。获得3-(2-羟基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(98mg,292μmol,35%产率)。

[1012] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.86(s,1H),7.47(s,1H),7.17(d,J=12Hz,2H),6.85(d,J=8.4Hz,2H),5.17(s,2H),3.79(s,3H),2.216-2.192(m,4H),1.76(s,3H)。

[1013] LC-MS:t_R=1.906min(方法13),m/z=328.2$[M+H]^+$。

[1014] 实例87:

[1015] 

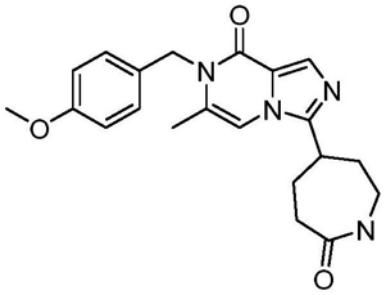
[1016] 3-(2-氟丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[1017] 在-78℃下，向DCM(10ml)中的3-(2-羟基丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(75mg，229.09μmol，1当量)的溶液中添加DAST(40.6mg，252μmol，33μL，1.10当量)。将混合物在18℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(10mL)淬灭并用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将残余物用TLC纯化(石油醚:乙酸乙酯＝1:1)。获得3-(2-氟丙-2-基)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(68mg，206μmol，64％产率)。

[1018] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz)：δ7.89(s,1H)，7.19-7.16(m,3H)，6.86(d,J＝8.4Hz,2H)，5.18(s,2H)，3.79(s,3H)，2.20(s,3H)，1.91(s,3H)，1.86(s,3H)。

[1019] LC-MS：t_R＝1.906min(方法13)，m/z＝328.2$[M+H]^+$。

[1020] 实例88：

[1021] 

[1022] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(7-氧代氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[1023] 步骤1：向DCM(45mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(500mg，2.64mmol，1当量)和7-氧代氮杂环庚烷-4-甲酸(456mg，2.90mmol，1.10当量)的溶液中添加HATU(1.20g，3.17mmol，1.20当量)和DIPEA(1.02g，7.92mmol，1.38mL，3当量)。将混合物在18℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(30mL)淬灭并用DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-7-氧代氮杂环庚烷-4-甲酰胺(493mg，1.58mmol，60％产率)。

[1024] 步骤2：将N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-7-氧代氮杂环庚烷-4-甲酰胺(463mg，1.58mmol，1当量)添加至伊顿试剂(甲磺酸中的7.7wt％五氧化二磷溶液)(3.04g，12.77mmol，2mL，8.08当量)中。将混合物在60℃下搅拌7小时。将混合物添加至冰(30g)中。将混合物通过NH_3(MeOH)调节pH>7。将混合物在真空下浓缩。将残余物用DCM:MeOH＝10:1洗涤。将混合物过滤。将过滤的溶液在真空下浓缩。获得6-甲基-3-(7-氧代氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(45mg，165.83μmol，11％产率)。

[1025] ^1H NMR(MeOD 400MHz)：δ7.77(s,1H)，7.23(s,2H)，3.49-3.39(m,3H)，2.83-2.79(m,2H)，2.55-2.51(m,1H)，2.19(s,3H)，2.11-2.09(m,2H)，1.93-1.86(m,2H)。

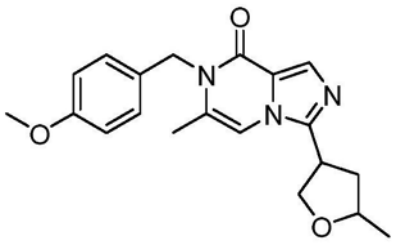
[1026] 步骤3：向DMF(3mL)中的6-甲基-3-(7-氧代氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡

嗪-8(7H)-酮(45mg,173μmol,1当量)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(32mg,207μmol,28μL,1.20当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(113mg,346μmol,2当量)。将混合物在60℃下搅拌2小时。将混合物用H_2O(10mL)洗涤并用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机层用水(30mL×3)洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将残余物通过TLC纯化(DCM:MeOH=10:1)。获得7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(7-氧代氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(12mg,32μmol,18%产率)。

[1027] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.89(s,1H),7.15(d,J=8.8HZ,2H),6.84(d,J=8.4HZ,2H),6.70(s,1H),6.36(brs,1H),5.16(s,2H),5.16(s,2H),3.77(s,3H),3.62-3.49(m,1H),3.42-3.30(m,1H),3.20-3.10(m,1H),2.77-2.72(m,1H),2.61-2.55(m,1H),2.21(s,3H),2.10-2.01(m,4H)。

[1028] LC-MS:t_R=1.748min(方法13),m/z=381.2$[M+H]^+$。

[1029] 实例89:

[1030] 

[1031] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(5-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[1032] 步骤1:向DCM(10mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(200mg,1.05mmol,1当量,HCl)和5-甲基四氢呋喃-3-甲酸(137mg,1.05mmol,1当量)的溶液中添加HATU(481mg,1.27mmol,1.20当量)和DIPEA(409mg,3.16mmol,553μL,3当量)。将混合物在18℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(20mL)洗涤并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺(211mg,795μmol,76%产率)。

[1033] 步骤2:向二噁烷(5mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-5-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺(191mg,720μmol,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(221mg,1.44mmol,134μL,2当量)。将混合物在80℃下搅拌3小时。将混合物用H_2O(20mL)洗涤并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得6-甲基-3-(5-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(167mg)。

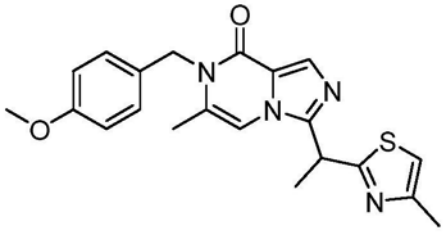
[1034] 步骤3:向DMF(10mL)中的6-甲基-3-(5-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(138mg,592μmol,1当量)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(120mg,769μmol,1.30当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(386mg,1.18mmol,2当量)。将混合物在60℃下搅拌4小时。将混合物在真空下浓缩。将混合物用H_2O(20mL)洗涤并用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(40mL×3)、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化(碱)。获得7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(5-甲基四氢呋喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(10mg,28μmol,5%产率)。

[1035] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.90(s,1H),7.16(d,J=8.4HZ,2H),6.87-6.82(m,3H),5.17(s,2H),4.19-4.14(m,3H),3.79-3.71(m,4H),2.54-2.47(m,1H),2.20(s,3H),2.04-

1.96(m,1H),1.40(s,J＝6.0HZ,3H)。

[1036] LC-MS:t_R＝2.036min(方法13),m/z＝354.2$[M+H]^+$。

[1037] 实例90:

[1038] 

[1039] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-(4-甲基噻唑-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[1040] 步骤1:向干DMF(5mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺盐酸盐(150mg,791μmol,1当量)的溶液中添加三乙胺(240mg,2.37mmol,329μL,3当量)、2-(4-甲基噻唑-2-基)丙酸钠(153mg,791μmol,1当量)和HATU(361mg,949μmol,1.20当量)。将混合物在15℃下搅拌16小时。将混合物浓缩。添加H_2O(5mL)并且将混合物用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机层用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物在硅胶上通过快速层析纯化(石油醚中的0%～50%乙酸乙酯),以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丙酰胺(210mg,87%产率)。

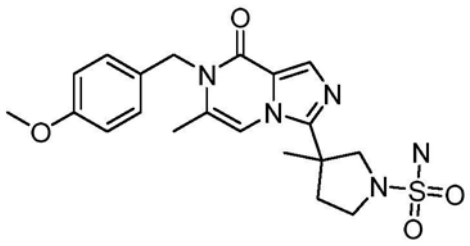
[1041] 步骤2:向干二噁烷(5mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)-2-(4-甲基噻唑-2-基)丙酰胺(200mg,653μmol,1当量)的溶液中添加$POCl_3$(200mg,1.31mmol,121μL,2当量)。将混合物在80℃下加热4小时。将混合物冷却至15℃并倾倒进水(5mL)中。将混合物通过饱和$NaHCO_3$水溶液调节至pH 8并用DCM(20mL×2)萃取。将合并的有机物用H_2O(20mL)、盐水(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,以给出6-甲基-3-(1-(4-甲基噻唑-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(160mg)。

[1042] 步骤3:向DMF(5mL)中的6-甲基-3-(1-(4-甲基噻唑-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8-醇(180mg,656μmol,1当量)的溶液中添加1-(氯甲基)-4-甲氧基-苯(123mg,787μmol,107μL,1.20当量)和Cs_2CO_3(428mg,1.31mmol,2当量)。将混合物在60℃下加热2h。将混合物浓缩。添加DCM(20mL)和H_2O(10mL)。将混合物用DCM(20mL)萃取。将有机层用H_2O(20mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型LC-MS纯化,以给出7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1-(4-甲基噻唑-2-基)乙基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(30mg,12%产率)。

[1043] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.95(s,1H),7.13(d,J＝8.4Hz,2H),6.91(s,1H),6.82(d,J＝8.4Hz,2H),6.79(s,1H),5.19-5.06(m,2H),4.76(q,J＝7.2Hz,1H),3.76(s,3H),2.41(s,3H),2.14(s,3H),1.92(d,J＝7.2Hz,1H)。

[1044] LC-MS:t_R＝2.532min(方法11),m/z＝395.1$[M+H]^+$。

[1045] 实例91:

[1046] 

[1047] 3-(7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基吡咯烷-1-磺酰胺：

[1048] 步骤1：向DCM(10mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(200mg，1.05mmol，1当量，HCl)和1-((苄氧基)羰基)-3-甲基吡咯烷-3-甲酸(304mg，1.16mmol，1.10当量)的溶液中添加HATU(479mg，1.26mmol，1.20当量)和DIPEA(407mg，3.15mmol，550μL，3当量)。将混合物在18℃下搅拌16小时。将混合物用H_2O(30mL)淬灭并用DCM(25mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得苄基3-(((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)氨甲酰基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸酯(420mg，1.01mmol，96％产率)。

[1049] 步骤2：向二噁烷(15mL)中的苄基3-(((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)氨甲酰基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸酯(390mg，979μmol，1当量)的溶液中添加$POCl_3$(300mg，1.96mmol，182μL，2当量)。将混合物在80℃下搅拌3小时。将溶液用H_2O(20mL)淬灭并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得苄基3-甲基-3-(6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸酯(170mg，423μmol，43％产率)。

[1050] 步骤3：向MeOH(200mL)中的苄基3-甲基-3-(6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸酯(290mg，791μmol，1当量)和二碳酸二叔丁酯(207mg，950μmol，218μL，1.20当量)的溶液中添加Pd/C(10％，湿的)(140mg)。将悬浮液在真空下脱气并用H_2吹扫若干次。将混合物在H_2(30psi)下在25℃下搅拌5小时。将混合物过滤。将过滤的溶液在真空下浓缩。获得叔丁基3-甲基-3-(6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸酯(204mg，614μmol，78％产率)。

[1051] 步骤4：向DMF(15mL)中的叔丁基3-甲基-3-(6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)吡咯烷-1-甲酸酯(274mg，824μmol，1当量)和1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(155mg，989μmol，135μL，1.20当量)的溶液中添加Cs_2CO_3(537mg，1.65mmol，2当量)。将混合物在80℃下搅拌14小时。将混合物在真空下浓缩。将混合物用H_2O(15mL)洗涤并用DCM(15mL×3)萃取。将合并的有机层用H_2O(30mL×2)洗涤，经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。获得叔丁基3-(7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸酯(291mg，537μmol，65％产率)。

[1052] 步骤5：向乙酸乙酯(4mL)中的叔丁基3-(7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基吡咯烷-1-甲酸酯(288mg，636μmol，1当量)的溶液中添加HCl/EtOAc(4M，4mL，25当量)。将混合物在18℃下搅拌4小时。将混合物在真空下浓缩。获得7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(247mg，粗品，HCl)。将产物直接用于下一步骤中。

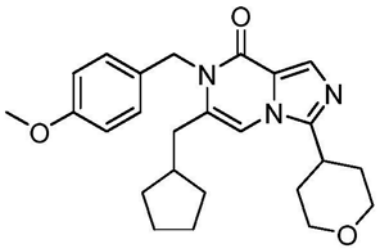
[1053] 步骤6：向二噁烷(20mL)中的7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吡咯烷-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(250mg，709μmol，1当量)和硫酸二酰胺(82mg，851μmol，51μ

L,1.20当量)的溶液中添加DIPEA(183mg,1.42mmol,248μL,2当量)。将混合物在100℃下搅拌24小时。将混合物用H_2O(20mL)淬灭并用DCM(20mL×3)萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。将残余物通过制备型-HPLC纯化(碱)。获得3-(7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-8-氧代-7,8-二氢咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-3-甲基吡咯烷-1-磺酰胺(14mg,32μmol,5%产率)。

[1054] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz):δ7.91(s,1H),7.16(d,J=8.4HZ,2H),7.85(s,1H),7.18(d,J=8.0HZ,2H),6.88-6.82(m,3H),5.17(s,2H),4.79(m,1H),4.30(d,J=10.4HZ,1H),3.79(s,3H),3.52-3.47(m,2H),3.26-3.20(m,1H),2.73-2.64(m,1H),2.23-2.17(m,5H),1.65-1.59(m,4H)。

[1055] LC-MS:t_R=2.055min(方法13),m/z=432.2$[M+H]^+$。

[1056] 实例92:

[1057] 

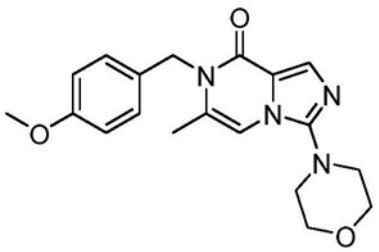
[1058] 6-(环戊基甲基)-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[1059] 在-78℃下,将6-(溴甲基)-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(250mg,0.439mmol)溶解于THF(20ml)中。添加环戊基溴化镁(0.9ml,1.8mmol,2摩尔,在醚中)并且允许将反应加温至室温过夜。添加环戊基溴化镁(0.9ml,1.8mmol,2摩尔,在醚中)。1小时之后,将反应加温至室温。两小时后,将反应混合物用饱和NH_4Cl淬灭,用AcOEt萃取并且将有机物用盐水洗涤。将合并的有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将混合物经由制备型LC-MS纯化并且分离出作为TFA盐的11%产率的6-(环戊基甲基)-7-(4-甲氧基苄基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(26mg,0.049mmol)。

[1060] ^1H NMR(500MHz,氯仿-d)δ13.26(bs,1H),8.14(s,1H),7.12(d,J=8.2Hz,2H),6.88(m,3H),5.21(s,2H),4.16(d,J=11.7Hz,2H),3.80(s,3H),3.60(t,J=11.8Hz,2H),3.46(t,J=12.4Hz,1H),2.74(s,1H),2.57(d,J=7.0Hz,2H),2.25-2.07(m,2H),1.90(m,4H),1.65(m,4H),1.23(dt,J=13.2,7.1Hz,2H)。

[1061] LC-MS:t_R=0.69min(方法5),m/z=422.0$[M+H]^+$。

[1062] 实例93:

[1063] 

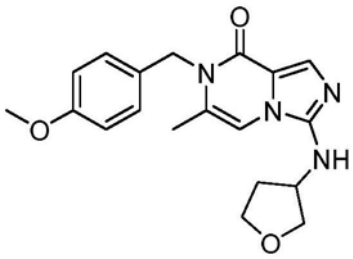
[1064] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-吗啉代咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[1065] 向DMSO(5mL)中的3-溴-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(300mg,0.86mmol)和吗啉(150mg,1.72mmol)的混合物中添加CsF(261mg,1.72mmol)和K_2CO_3(238mg,1.72mmol)。将混合物在100℃下搅拌24小时。将混合物用水(20mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用水(10mL×2)洗涤;经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将残余物通过制备型TLC纯化(乙酸乙酯),以给出7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-吗啉代咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(18mg,6%产率)。

[1066] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.76(s,1H),7.16(d,J=8.8Hz,2H),6.85(d,J=8.8Hz,2H),6.63(s,1H),5.15(s,2H),3.89(t,J=4.8Hz,4H),3.79(s,3H),3.21(t,J=4.8Hz,4H),2.18(s,3H)。

[1067] LC-MS:t_R=2.03min(方法13),m/z=355.1$[M+H]^+$。

[1068] 实例94:

[1069] 

[1070] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[1071] 将3-溴-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(60mg,0.172mmol)和四氢呋喃-3-胺(0.04ml,0.465mmol)在NMP(2mL)和DIPEA(0.23ml,1.317mmol)中混合。

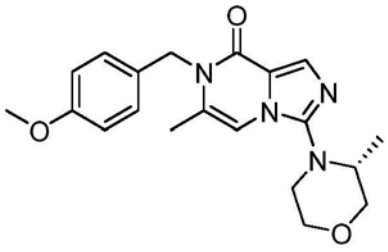
[1072] 将反应在微波炉中在250℃下加热4小时。

[1073] 在硅胶上,经由制备型LC-MS以及制备型TLC(乙酸乙酯中的10%EtOH)给出产率为3%的7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-((四氢呋喃-3-基)氨基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(2mg,0.005mmol)。

[1074] ^{1}H NMR(600MHz,二甲基亚砜-d_6)δ8.50(m,NH),7.68(s,1H),7.31(s,1H)7.22(d,J=7.1Hz,2H),6.88(d,J=7.1Hz,2H),4.87(m,1H),4.35(d,J=14Hz,2H),4.11(m,1H),4.02(m,1H),3.92(m,1H),3.86(m,1H),3.71(s,3H),2.60(m,1H),2.5(m,1H)2.31(s,3H)。

[1075] LC-MS:t_R=0.54min(方法19),m/z=355.2$[M+H]^+$。

[1076] 实例95:

[1077] 

[1078] (R)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吗啉代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

[1079] 将3-溴-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(80mg,

0.23mmol)和(R)-3-甲基吗啉(34.7mg,0.039ml,0.343mmol)在NMP(2.0mL)中混合并且添加DIPEA(0.2ml,1.1mmol)。

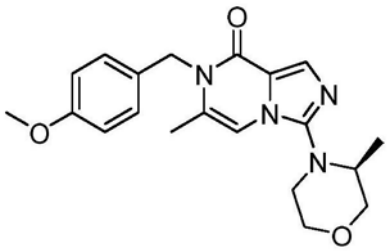
[1080] 将反应在微波炉中在250℃下加热6.5小时。

[1081] 将反应直接通过制备型LC-MS纯化,以给出产率为10%的(R)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吗啉代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(10mg,0.024mmol)。

[1082] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.00(s,1H),7.18(d,J=7.1Hz,2H),6.90(d,J=7.1Hz,,2H),6.79(s,1H),5.23(d,J=14.0Hz,1H),5.13(d,J=15.7Hz,1H),3.94(m,1H),3.85(m,1H),3.81(s,3H),3.60(m,1H),3.48(dd,J=11.7,7.9Hz,1H),3.32(t,J=10.3Hz,1H),3.22(d,J=12.2Hz,1H),2.28(d,J=1.6Hz,3H),1.29(td,J=7.1,1.6Hz,1H),1.00(dd,J=6.4,1.5Hz,3H)。

[1083] LC-MS:t_R=0.65min(方法7),m/z=369.1$[M+H]^+$。

[1084] 实例96:

[1085] 

[1086] (S)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吗啉代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮:

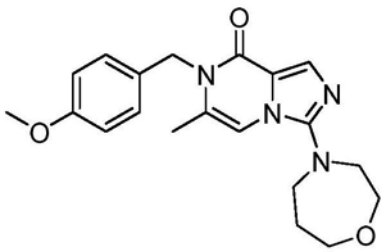
[1087] 将3-溴-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(80mg,0.230mmol)和(S)-3-甲基吗啉(0.039ml,0.343mmol)在NMP(2mL)和DIPEA(148mg,0.2ml,1.1mmol)中混合。

[1088] 将反应在微波炉中在250℃下加热6.5小时。将反应直接通过制备型LC-MS纯化,以给出产率为12%的(S)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(3-甲基吗啉代)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(10mg,0.028mmol)。

[1089] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ8.00(s,1H),7.18(d,J=7.1Hz,2H),6.90(d,J=7.1Hz,,2H),6.79(s,1H),5.23(d,J=14.0Hz,1H),5.13(d,J=15.7Hz,1H),3.94(m,1H),3.85(m,1H),3.81(s,3H),3.60(m,1H),3.48(dd,J=11.7,7.9Hz,1H),3.32(t,J=10.3Hz,1H),3.22(d,J=12.2Hz,1H),2.28(d,J=1.6Hz,3H),1.29(td,J=7.1,1.6Hz,1H),1.00(dd,J=6.4,1.5Hz,3H)。

[1090] LC-MS:t_R=0.65min(方法7),m/z=369.1$[M+H]^+$。

[1091] 实例97:

[1092] 

[1093] 7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8

(7H)-酮：

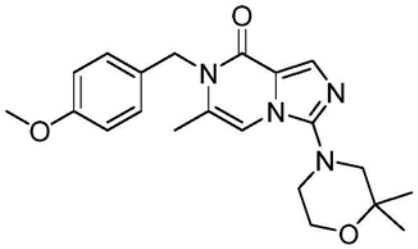
[1094] 将3-溴-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(149mg，0.428mmol)和1,4-氧氮杂环庚烷盐酸盐(100mg,0.727mmol)在NMP(2.2mL)和DIPEA(296mg，0.4mL,2.29mmol)中混合。将反应在250℃下加热3小时。

[1095] 将反应直接经由制备型LC-MS纯化,以提供产率为17％的7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(27mg,0.073mmol)。

[1096] ^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.84(s,1H),7.14(m,2H),6.87(m,2H),6.64(s,1H)，5.13(s,2H),3.93(m,2H),3.88(m,2H),3.80(d,J＝1.7Hz,3H),3.73(m,4H),2.22(s,3H)，2.09(m,2H)。

[1097] LC-MS:t_R＝0.56min(方法7),m/z＝369.1$[M+H]^+$。

[1098] 实例98：

[1099] 

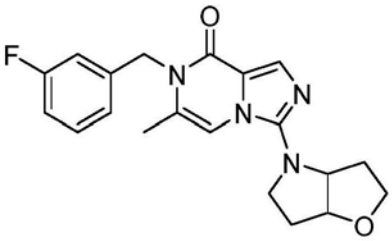
[1100] 3-(2,2-二甲基吗啉代)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮：

[1101] 向DMSO(5mL)中的3-溴-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(500mg,1.44mmol)和2,2-二甲基吗啉(331mg,2.88mmol)的混合物中添加CsF(328mg，2.88mmol)和K_2CO_3(299mg,2.88mmol)。将混合物在100℃下搅拌24小时。将混合物用水(20mL)稀释并用DCM(10mL×3)萃取。将合并的有机层用水(10mL×2)洗涤;经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将残余物通过制备型TLC纯化(乙酸乙酯)，以给出3-(2,2-二甲基吗啉代)-7-(4-甲氧基苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(15mg,3％产率)。

[1102] ^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.75(s,1H),7.15(d,J＝8.8Hz,2H),6.85(d,J＝8.8Hz，2H),6.60(s,1H),5.15(s,2H),3.93(t,J＝4.8Hz,2H),3.79(s,3H),3.16(t,J＝4.8Hz,2H)，2.98(s,2H),2.18(s,3H),1.37(s,6H)。

[1103] LC-MS:t_R＝2.26min(方法13),m/z＝383.1$[M+H]^+$。

[1104] 实例99：

[1105] 

[1106] 7-(3-氟苄基)-3-(六氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1和2：

[1107] 步骤1：向DMF(50mL)中的3-溴-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(3g，13.16mmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(2.99g,15.79mmol)的溶液中添加K_2CO_3(3.64g，

26.3mmol)。将混合物在60℃下搅拌12小时。将混合物用水(100mL)稀释并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机层用水(50mL×2)洗涤;经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将残余物用EtOAc(10mL)洗涤并过滤。将滤饼在真空下干燥,以给出3-溴-7-(3-氟苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(2g,45%产率)。

[1108] 步骤2:向DMSO(20mL)中的3-溴-7-(3-氟苄基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(1.2g,3.57mmol)和六氢-2H-呋喃并[3,2-b]吡咯(0.5草酸盐)(678mg,4.28mmol)的混合物中添加CsF(542mg,3.57mmol)和K_2CO_3(1.23g,8.92mmol)。将混合物在120℃下搅拌72小时。将混合物用水(100mL)稀释并用DCM(50mL×3)萃取。将合并的有机层用水(50mL×2)洗涤;经Na_2SO_4干燥并在真空下蒸发。将残余物通过制备型-HPLC纯化,以给出化合物3(200mg,15%产率)。

[1109] 步骤3:将7-(3-氟苄基)-3-(六氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯-4-基)-6-甲基咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(200mg,0.54mmol)通过SFC纯化,以给出立体异构体1(48mg)。

[1110] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.74(s,1H),7.33-7.29(m,1H),7.01-6.89(m,3H),6.73(s,1H),5.19(s,2H),4.72-4.66(m,2H),3.92-3.86(m,2H),3.75-3.73(m,1H),3.50-3.47(m,1H),2.16-2.09(m,6H),1.91-1.86(m,1H)。

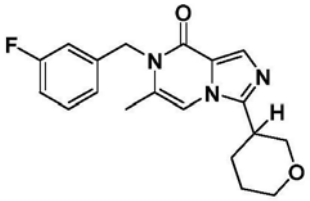
[1111] LC-MS:t_R=1.90min(方法12),m/z=369.1$[M+H]^+$。SFC-MS:t_R=4.44min,ee%>99%。$[\alpha]_D^{20}$+133.00(c=0.10,DCM)。

[1112] 立体异构体2(32mg)。

[1113] ^1H NMR($CDCl_3$,400MHz):δ7.74(s,1H),7.32-7.28(m,1H),7.01-6.89(m,3H),6.73(s,1H),5.19(s,2H),4.74-4.67(m,2H),3.92-3.87(m,2H),3.75-3.72(m,1H),3.50-3.47(m,1H),2.16-2.09(m,6H),1.91-1.86(m,1H)。

[1114] LC-MS:t_R=1.89min(方法12),m/z=369.1$[M+H]^+$。SFC-MS:t_R=5.71min,ee%>99%。$[\alpha]_D^{20}$-82.00(c=0.10,DCM)。

[1115] 实例100:

[1116] 

[1117] 7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮,立体异构体1和2:

[1118] 步骤1:向DCM(10mL)中的(3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲胺(150mg,979.2μmol)、四氢-2H-吡喃-3-甲酸(127.4mg,979.2μmol)的溶液中添加HATU(670.2mg,1.8mmol)和三乙胺(198.2mg,1.9mmol)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将混合物用水(15mL)稀释,用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(EA/MeOH=20/1),以给出N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺(130mg,50%产率)。

[1119] 步骤2:向二噁烷(3mL)中的N-((3-甲氧基-5-甲基吡嗪-2-基)甲基)四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺(130mg,490μmol)的溶液中添加$POCl_3$(1.28g,490μmol)。将混合物在80℃下搅

拌3h。将混合物冷却至25℃并浓缩。将残余物通过饱和$NaHCO_3$水溶液中和，用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，以给出粗品8-甲氧基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(120mg，99％产率)。将粗品直接用于下一步骤。

[1120] 步骤3：向二噁烷(3mL)中的8-甲氧基-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪(120mg，485.3μmol)的溶液中添加HCl(2M，3mL)。将混合物在80℃下搅拌3h。将混合物冷却至25℃并浓缩，用饱和$NaHCO_3$水溶液中和，用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩，以给出粗品6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(110mg，97％产率)。将粗产物直接用于下一步骤。

[1121] 步骤4：向DMF(5mL)中的6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(100.0mg，428.7μmol)和1-(溴甲基)-3-氟苯(121.6mg，643.0μmol)的溶液中添加K_2CO_3(118.5mg，857.4μmol)。将混合物在80℃下搅拌2h。将混合物冷却至25℃并用水(20mL)稀释，用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤，经Na_2SO_4干燥，过滤并浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EA＝1/1)纯化，以给出7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(80mg，54％产率)。

[1122] 将7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮(80mg，234.3μmol)通过SFC纯化。

[1123] 获得7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮，立体异构体1(26mg，33％产率)。

[1124] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz)：δ7.92(s,1H)，7.33-7.27(m,1H)，7.00-6.89(m,3H)，6.81(s,1H)，5.23(s,2H)，4.11-4.03(m,2H)，3.69(t,J＝11.2Hz,1H)，3.57-3.53(m,1H)，3.17-3.14(m,1H)，2.18-2.11(m,5H)，1.85-1.79(m,2H)。

[1125] LC-MS：t_R＝2.06min(方法3)，m/z＝342.1$[M+H]^+$。SFC：t_R＝5.286min，ee％>99％。α_D^{20}＝-3.0(c＝0.10，$CHCl_3$)。

[1126] 获得7-(3-氟苄基)-6-甲基-3-(四氢-2H-吡喃-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-8(7H)-酮，立体异构体2(28mg，产率：35％)。

[1127] ^1H NMR($CDCl_3$ 400MHz)：δ7.92(s,1H)，7.31-7.27(m,1H)，7.00-6.89(m,3H)，6.81(s,1H)，5.22(s,2H)，4.11-4.03(m,2H)，3.68(t,J＝11.2Hz,1H)，3.57-3.53(m,1H)，3.17-3.14(m,1H)，2.18-2.11(m,5H)，1.84-1.78(m,2H)。

[1128] LC-MS：t_R＝2.06min(方法3)，m/z＝342.2$[M+H]^+$。SFC：t_R＝6.404min，ee％>99％。α_D^{20}＝+3.0(c＝0.10，$CHCl_3$)。

[1129] 体外测试

[1130] PDE1抑制测定

[1131] 如下进行PDE1A、PDE1B和PDE1C测定：在60μL样品中进行这些测定，这些样品包含固定量的PDE1酶(足够转化20％-25％的环状核苷酸底物)、缓冲液(50mM HEPES pH 7.6；10mM $MgCl_2$；0.02％Tween20)、0.1mg/ml BSA、15nM氚标记的cAMP以及变化量的抑制剂。通过添加环状核苷酸底物来起始反应，并且在经由与20μL(0.2mg)硅酸钇SPA珠粒(珀金埃尔默公司(PerkinElmer))混合来终止之前，允许反应在室温下进行1h。在Wallac 1450Microbeta计数器中对板计数之前允许珠粒在黑暗中沉降1h。所测量的信号被转化为

相对于未被抑制的对照物(100%)的活性并且使用XlFit(型号205,IDBS)来计算IC_{50}值。

[1132] PDE9抑制测定

[1133] 例如,PDE9测定可如下进行:在含有固定量相关PDE酶(足以转化20%-25%环状核苷酸底物)、缓冲液(50mM HEPES pH 7.6;10mM $MgCl_2$;0.02%Tween20)、0.1mg/ml BSA、225pCi ^{3}H-标记的环状核苷酸底物、氚标记的cAMP(至最终浓度为5nM)以及变化量的抑制剂的60μL样品中进行该测定。通过添加环状核苷酸底物来起始反应,并且在经由与15μL 8mg/mL硅酸钇SPA珠粒(Amersham公司)混合来终止之前,允许反应在室温下进行一小时(hr)。在Wallac 1450Microbeta计数器中对板进行计数之前,允许珠粒在黑暗中沉降一小时(hr)。所测量的信号可以被转化为相对于未被抑制的对照物(100%)的活性并且可以使用EXCEL的Xlfit扩展来计算IC_{50}值。

[1134] 在本发明的上下文中,在包含足够转化20%-25%的10nM ^{3}H-cAMP的PDE9和变化量的抑制剂的60μL测定缓冲液(50mM HEPES pH 7.6;10mM $MgCl_2$;0.02%Tween20)中进行该测定。在孵育1hr后,通过添加15μL 8mg/mL硅酸钇SPA珠粒(Amersham公司)来终止反应。在Wallac 1450Microbeta计数器中对板计数之前允许珠粒在黑暗中沉降一小时。