



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201920188 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：107126001

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 07 月 27 日

(51)Int. Cl. : C07D491/147(2006.01)

A61K31/4985(2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2017/08/10

美國

62/543,427

(71)申請人：美商美國禮來大藥廠(美國) ELI LILLY AND COMPANY (US)

美國

(72)發明人：傑寧 麥可 詹姆斯 GENIN, MICHAEL JAMES (US)；赫樓威 威廉 葛林

HOLLOWAY, WILLIAM GLEN (US)；潔蘇達森 辛西亞 達希妮 JESUDASON,

CYNTHIA DARSHINI (US)；徐 勤 SHI, QING (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 60 頁

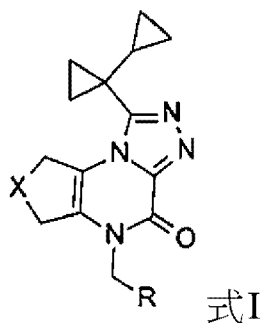
(54)名稱

[1,2,4]三唑衍生物

[1,2,4]TRIAZOLO DERIVATIVES

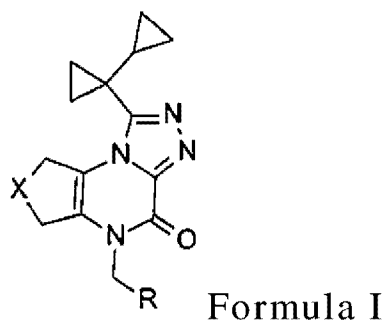
(57)摘要

本發明提供一種式 I 化合物：



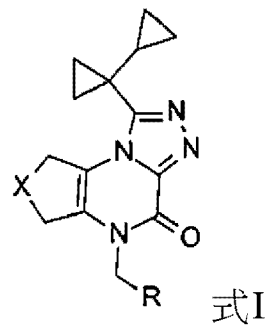
其中 X 為 CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、OCH₂ 或 CH₂O；及 R 為乙基、正丙基、環丙基或環丁基；或其醫藥學上可接受之鹽；其限制條件為若 X 為 CH₂CH₂，則 R 不為環丙基；該化合物係用作人類 PDE1 抑制劑。

The present invention provides a compound of Formula I:



wherein X is CH₂CH₂, CH₂CH₂CH₂, OCH₂, or CH₂O; and R is ethyl, n-propyl, cyclopropyl, or cyclobutyl; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; with the proviso that when X is CH₂CH₂, then R is other than cyclopropyl; for use as a human PDE1 inhibitor.

特徵化學式：



【發明說明書】

【中文發明名稱】

[1,2,4]三唑衍生物

【英文發明名稱】

[1,2,4]TRIAZOLO DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於某些人類PDE1抑制劑、包含該等化合物之醫藥組合物、使用該等化合物治療生理失調之方法及適用於合成該等化合物的中間產物及製程。

【先前技術】

【0002】 磷酸二酯酶(PDE)為藉由控制cAMP及cGMP水解速率而調節細胞中此等環狀核苷酸含量之酶類。PDE1是一種鈣及鈣調蛋白依賴PDE，其係至少11種已知PDE家族中之一者。PDE1表現於多種組織中，包括大腦、心臟、肺、腎臟及平滑肌。另外，PDE1包含三種已知同功異型物(PDE1A、PDE1B及PDE1C)之家族。

【0003】 患有糖尿病之患者通常會罹患一種慢性形式的腎病，稱作糖尿病性腎病(或糖尿病性腎病變)。據估計，糖尿病性腎病影響多達40%之糖尿病患者。用於糖尿病性腎病之治療選擇方案受到限制且包括使用降血壓之藥物、管理血糖含量、膳食及體重，以及實施常規體能活動。因此，對於患有慢性腎病(特別是糖尿病性腎病)之患者而言，需要額外治療選項。

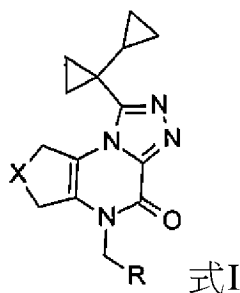
【0004】 美國專利第9,175,010號揭示某些稠合噻吩、稠合呋喃及稠合吡啶之并嘧啶-5-(6H)-酮，其為PDE1(且更特定言之PDE1B)之抑制

劑，適用於治療各種生理失調，包括神經失調、心血管失調及腎功能失調。此外，歐洲專利第0 040 401號揭示某些具有抗高血壓活性之經取代三唑啉-4-酮。

【發明內容】

【0005】 本發明提供某些作為人類PDE1抑制劑之新穎化合物。另外，本發明提供某些相對於諸如PDE3A、PDE4D及PDE6AB之其他人類PDE作為人類PDE1A、PDE1B及PDE1C之選擇性抑制劑的新穎化合物。此外，本發明提供某些可具有抗高血壓效果且亦可提高腎血流量之新穎化合物。另外，本發明之化合物可降低腎纖維化。

【0006】 因此，本發明提供一種式I化合物：



其中X為CH₂CH₂、CH₂CH₂CH₂、OCH₂或CH₂O；及

R為乙基、正丙基、環丙基或環丁基；

或其醫藥學上可接受之鹽；其限制條件為若X為CH₂CH₂，則R不為環丙基。

【0007】 本發明亦提供一種治療患者之慢性腎臟病之方法，其包含向需要此治療之患者投與有效量之式I化合物。

【0008】 本發明亦提供一種治療患者之糖尿病性腎病之方法，其包含向需要此治療之患者投與有效量之式I化合物。

【0009】 本發明亦提供一種治療患者之高血壓之方法，其包含向需

要此治療之患者投與有效量之式I化合物。

【0010】 另外，本發明提供一種供用於療法之式I化合物。本發明進一步提供用於治療慢性腎病之式I化合物。此外，本發明提供一種用於治療糖尿病性腎病之式I化合物。另外，本發明提供一種用於治療高血壓之式I化合物。此外，本發明提供用於製造用以治療慢性腎病之藥劑之式I化合物的用途。此外，本發明提供用於製造用以治療糖尿病性腎病之藥物之式I化合物的用途。本發明進一步提供用於製造用以治療高血壓之藥物之式I化合物的用途。

【0011】 本發明進一步提供一種醫藥組合物，其包含式I化合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。本發明進一步提供用於製備醫藥組合物之方法，其包含將式I化合物與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑摻合。本發明亦包涵用於合成式I化合物之新穎中間物及製程。

【實施方式】

【0012】 如本文中所使用，術語「治療(treating/treatment)」或「治療(to treat)」包括阻止、限制、減緩、遏止或逆轉現有症狀或病症之進展或嚴重程度。

【0013】 如本文中所使用，術語「患者」係指哺乳動物，諸如犬或人類，其中較佳患者為人類。

【0014】 如本文中所使用，術語「有效量」係指當向患者投與單一或多種劑量時，在診斷或治療下於患者中提供所需效果之本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽的量或劑量。

【0015】 有效量可容易地由熟習此項技術者使用已知技術及藉由在

類似情況下所獲得的觀測結果來判定。在判定對於患者之有效量時，熟習此項技術者考慮多種因素，包括但不限於：患者之體型、年齡及一般健康狀況；所涉及之特定疾病或病症；涉及程度或疾病或病症之嚴重程度；個別患者之反應；所投與之特定化合物；投與模式；所投與之製劑之生物可用性特徵；所選擇之給藥方案；伴隨藥物之使用；及其他相關情況。

【0016】 本發明之化合物在屬於約0.01至約20 mg/kg體重之範圍內的每天劑量下有效。在一些情況下，低於前述範圍之下限之劑量可已完全足夠，而在其他情況下，在可接受副作用之情況下仍可採用較大劑量，且因此以上劑量範圍並不意欲以任何方式限制本發明之範疇。

【0017】 本發明之化合物經調配為以任何使得化合物具有生物可用性之途徑投與的醫藥組合物，該途徑包括口服及非經腸途徑。最佳地，此類組合物用於經口投與。此類醫藥組合物及其製備方法在此項技術中已熟知(參見例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, 編者, 第22版, Pharmaceutical Press, 2012)。

【0018】 式I化合物尤其適用於本發明之治療方法中，但某些基團、取代基及化合物為較佳。以下段落描述此類較佳基團、取代基及化合物。應理解，此等優選項可適用於治療方法及本發明新化合物。

【0019】 較佳的是，X為 CH_2O 。

【0020】 較佳的是，X為 OCH_2 。

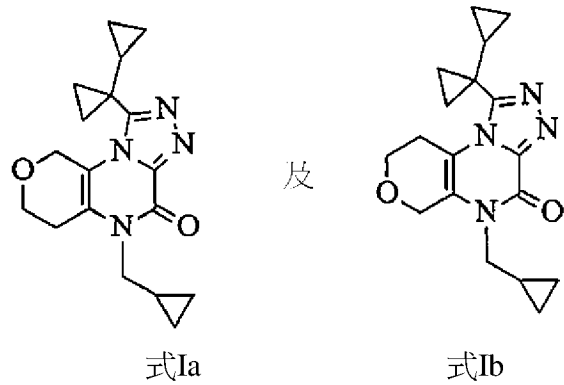
【0021】 較佳的是，R為正丙基或環丙基。

【0022】 較佳的為，式I化合物呈游離鹼形式。

【0023】 更佳的是，R為環丙基。

【0024】 式Ia(X為 OCH_2 及R為環丙基)及式Ib(X為 CH_2O 及R為環丙

基)之化合物：



及其醫藥學上可接受之鹽為最佳，其中相應游離鹼為更佳。

【0025】 本發明之化合物的醫藥學上可接受之鹽可例如藉由本發明化合物的適當游離鹼與適當醫藥學上可接受之酸於合適溶劑中在此項技術中熟知之標準條件下反應形成。參見例如，Gould, P.L., 「Salt selection for basic drugs」, International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986)； Bastin, R.J., 等人，「Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities」, Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000)；及 Berge, S.M., 等人，「Pharmaceutical Salts」, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, (1977)。

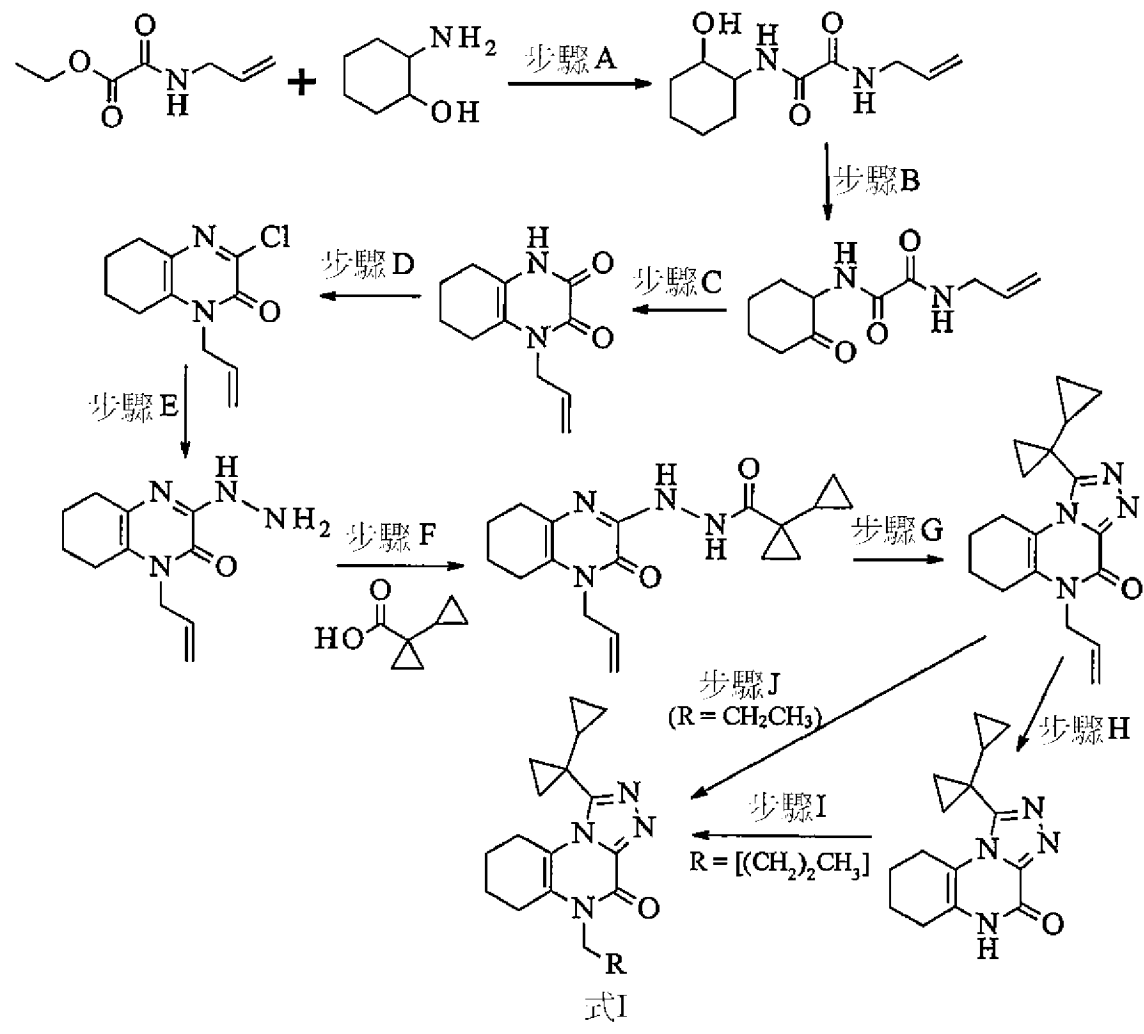
【0026】 某些縮寫定義如下：「ACN」係指乙腈；「AcOH」係指冰醋酸；「CAS #」係指化學文摘社登記號；「c-Bu」係指環丁基；「c-Pro」係指環丙基；「d」係指天；「DBU」係指1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯；「Cat. #」係指目錄號；「DCE」係指1,2-二氯乙烷；「DCM」係指二氯甲烷(dichloromethane/methylene chloride)；「DIPEA」係指N,N-二異丙基乙胺；「DMF」係指N,N-二甲基甲醯胺；「DMSO」係指二甲亞砜；「EDCI」係指1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺；「ES/MS」係指電

噴霧質譜分析；「EtOAc」係指乙酸乙酯；「Et₂O」係指乙醚；「EtOH」係指乙醇；「GCMS」係指氣相層析法質譜分析；「HMDS」係指六甲基二矽氮烷；「HOBT」係指羥基苯并三唑；「hr」係指小時；「IC₅₀」係指產生藥劑可能之50%最大抑制反應的彼藥劑之濃度；「IPA」係指異丙醇(isopropanol/isopropyl alcohol)；「LC-ES/MS」係指液相層析電噴霧質譜分析；「μmol」係指微莫耳；「min」係指分鐘；「MeOH」係指甲醇(methanol/methyl alcohol)；「MTBE」係指甲基-第三丁基醚；「NiNTA」係指使用瓊脂糖固定相之層析法，該瓊脂糖固定相與作為螯合劑之氨基三乙酸官能化；「POCl₃」係指氧氯化磷；「RaNi」係指雷氏鎳；「RT」係指室溫；「SD」係指標準差；「SNA_r」係指親核芳族取代；「TEA」係指三乙胺；「TFA」係指三氟乙酸；「TFAA」係指三氟乙酸酐；「THF」係指四氫呋喃；「Tris」係指2-胺基-2-羥基甲基-丙烷-1,3-二醇；「U/ml」係指每毫升單位；「wt」係指重量。

【0027】 本發明之化合物可藉由一般熟習此項技術者已知的多種程序製備，其中一些在以下方案、製法及實例中加以說明。一般熟習此項技術者認識到，所述途徑中之每一者的特定合成步驟可以不同方式組合，或與不同方案之步驟結合以製備本發明之化合物。以下方案中各步驟之產物可利用此項技術中熟知之常規方法回收，包括萃取、蒸發、沈澱、層析、過濾、研磨及結晶。在以下方案中，除非另外指示，否則所有取代基均如先前所定義。試劑及起始材料為一般熟習此項技術者容易獲得的。在不限制本發明之範疇的情況下，提供以下方案、製法及實例以進一步說明本發明。

【0028】

方案1



方案1描繪式(X=CH₂CH₂，R=CH₂CH₃，(CH₂)₂CH₃)I化合物之合成。在方案1步驟A中，約1當量之乙基-2-(烯丙基胺基)-2-側氧基-乙酸酯與約1.05當量之2-胺基環己醇在約1.1當量之含合適非親核有機鹼(諸如TEA)的極性有機溶劑(諸如EtOH)存在下藉由加熱縮合。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如過濾)分離。舉例而言，反應混合物經冷卻且所得沈澱物藉由過濾採集，隨後用合適有機溶劑(諸如EtOAc或Et₂O)洗滌且在真空下乾燥，以提供N-烯丙基-N'-(2-羥基環己基)草醯胺(方案1步驟A之產物)作為具有充足純度之順異構體及反異構體之混合物不經另外純化即用於後續使用。

【0029】 在方案1步驟B中，N-烯丙基-N'-(2-羥基環己基)草醯胺(方案1步驟A之產物)可在此項技術中熟知之條件下經氧化。舉例而言，將約1當量之N-烯丙基-N'-(2-羥基環己基)草醯胺溶解於合適有機溶劑混合物(諸如THF及DCM)中，且在0°C下在存在過量合適無機鹼(諸如NaHCO₃)之情況下，用約1.1當量戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)處理。在升溫至環境溫度之後，產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如萃取)分離且藉由層析方法純化。更特定言之，反應混合物用硫代硫酸鈉水溶液及飽和NaHCO₃水溶液淬滅。反應混合物用合適有機溶劑(諸如DCM)萃取，經合併之有機萃取物經合適乾燥劑(諸如Na₂SO₄)乾燥、過濾且濃縮至乾燥。粗產物經由二氧化矽使用合適有機溶劑混合物(諸如己烷/EtOAc)進行純化，以提供方案1步驟B之產物，N-烯丙基-N'-(2-側氧基環己基)草醯胺。

【0030】 在方案1步驟C中，約1當量之N-烯丙基-N'-(2-側氧基環己基)草醯胺(方案1步驟B之產物)在含約1.1當量TFA及1.1當量TFAA之混合物的合適酸性溶劑(諸如冰醋酸)的情況下於熱脫水條件下經環化。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如蒸發)分離且藉由層析方法純化。更特定言之，反應混合物經冷卻至環境溫度且在減壓下蒸發。粗產物經由二氧化矽使用合適有機溶劑混合物(諸如MeOH/EtOAc)進行純化，以提供方案1步驟C之產物(4-烯丙基-5,6,7,8-四氫-1H-喹啉-2,3-二酮)。

【0031】 在方案1步驟D中，約1當量之方案1步驟C之產物，4-烯丙基-5,6,7,8-四氫-1H-喹啉-2,3-二酮經合適氯化劑(諸如POCl₃)處理且於合適有機溶劑(諸如DCE)中進行加熱。反應混合物在冷卻至環境溫度之後在減壓下濃縮，以提供方案1步驟D之產物(1-烯丙基-3-氯-3,4,5,6,7,8-六

氫喹啉-2-酮)，其不進一步純化即適用於後續使用。

【0032】 在方案1步驟E中，約1當量之1-烯丙基-3-氯-3,4,5,6,7,8-六氫喹啉-2-酮(方案1步驟D之產物)與約5當量之肼於適當極性有機溶劑(諸如EtOH)中加熱。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如萃取)分離。更特定言之，反應混合物經冷卻且在減壓下濃縮，分配於水與適當有機溶劑(諸如DCM)之間，且各相經分離。有機萃取物經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮，以獲得1-烯丙基-3-肼基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-酮(方案1步驟E之產物)，其不經另外純化即適用於後續使用。

【0033】 在方案1步驟F中，可使用此項技術中熟知之各種醯胺偶合技術將方案1步驟E之產物偶合至酸。舉例而言，將約1等量之1-烯丙基-3-肼基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-酮(步驟E之產物)溶解於合適之有機溶劑(諸如DMF)中，且在存在3.5至5當量之合適非親核有機鹼(諸如TEA或DIPEA)之情況下，用約1.7當量之合適醯胺偶合劑(諸如HATU或TBTU)及1.7當量之適當羧酸(諸如1-環丙基環丙烷-羧酸)(參見Eur. J. Org Chem., 2010, 第3295-3301頁)處理。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如萃取)分離。更特定言之，將反應混合物用EtOAc稀釋、用NaHCO₃飽和水溶液及NaCl飽和水溶液依序洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮，以獲得N'-(4-烯丙基-3-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯肼(方案1步驟F之產物)，其不經另外純化即可攜載至下一步驟中使用。

【0034】 在方案1步驟G中，N'-(4-烯丙基-3-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯肼(方案1步驟F之產物)可在此項技術中熟知之熱或微波條件下經環化。舉例而言，將N'-(4-烯丙基-3-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯肼溶解於合適有機酸(諸如

AcOH)中且在微波反應器中加熱。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如層析方法)分離。更特定言之,反應混合物在減壓下濃縮且粗產物經由二氧化矽使用適當有機溶劑混合物(諸如己烷/EtOAc)進行層析,以獲得5-烯丙基-1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮(方案1步驟G之產物)。

【0035】 在方案1步驟H中,5-烯丙基-1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮(方案1步驟G之產物)可在此項技術中熟知之各種條件下脫烯丙基化。舉例而言,將約1當量5-烯丙基-1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮溶解於合適脫氣有機溶劑(諸如DCM)中。該溶液在加熱下經約3當量N,N-二甲基巴比妥酸及約0.2當量肆(三苯基膦)鈹處理。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如層析方法)分離。更特定言之,反應混合物在減壓下濃縮且使用緩衝水及有機移動相之合適混合物(諸如含有約0.1%TFA之ACN及含有約0.1%TFA之水)對所得殘餘物進行逆相管柱層析法,以獲得1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮(方案1步驟H之產物)。

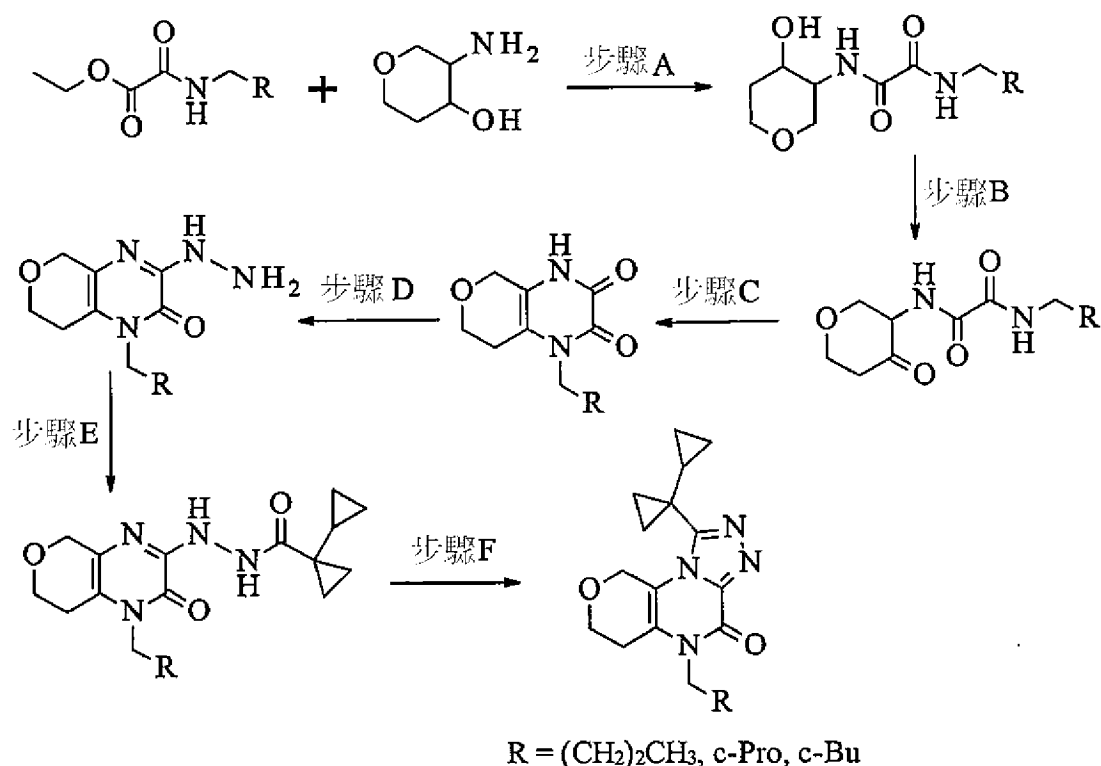
【0036】 在方案1步驟I中,方案1步驟H之產物可在此項技術中熟知之各種標準烷基化條件下經烷基化。舉例而言,將約1當量之1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮(步驟H之產物)溶解於合適有機溶劑(諸如DMF)中,且在處於或低於環境溫度下用約3當量之合適強有機鹼(諸如LHMDS)處理。後續反應混合物經約3當量之適當烷基化劑之混合物(諸如正丁基碘)處理。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如稀釋隨後層析方法)分離。更特定言之,將反應混合物用適當

有機溶劑(諸如EtOAc)稀釋、用NaCl飽和水溶液洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮。粗產物藉由二氧化矽使用適當極性有機溶劑(諸如EtOAc)層析而純化，以獲得式I(X=CH₂CH₂，R=(CH₂)₂CH₃)化合物，5-丁基-1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4(5H)-酮(方案1步驟I之產物)。

【0037】 在方案1步驟J中，方案1步驟G產物中之烯烴可在本領域中熟知之多種方法(諸如氫化)下還原。舉例而言，約1當量5-烯丙基-1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮(步驟G之產物)可在合適還原金屬(諸如Pd/C或雷氏鎳)存在下，在約60 psi環境溫度下於適當極性溶劑(諸如EtOAc)中經受氫氣之氛圍約1小時。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如過濾、蒸發及層析)分離。更特定言之，反應混合物可經過濾且在減壓下濃縮濾液。所得粗產物藉由二氧化矽使用極性有機溶劑(諸如EtOAc)層析而純化，以提供式I(X=CH₂CH₂，R=CH₂CH₃)化合物，1-(1-環丙基環丙基)-5-丙基-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4(5H)-酮(方案1步驟J之產物)。

【0038】

方案2



方案2描繪5-經取代-1-(1,1'-雙(環丙))-1-基-5,6,7,9-四氫-4H-嘧啶并[4,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-4-酮(式I，X=OCH₂，R=(CH₂)₂CH₃，c-Pro，c-Bu)。在方案2步驟A中，約1當量之3-胺基四氫嘧啶-4-醇與約1當量之含適當N取代乙基2-胺基-2-側氧基-乙酸酯的極性有機溶劑(諸如EtOH)在回流下縮合約4小時。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如過濾)分離。舉例而言，反應混合物經冷卻至環境溫度且所得固體藉由過濾收集、用EtOH洗滌且在真空下乾燥，以提供N-經取代-N'-(4-羥基四氫嘧啶-3-基)草醯胺。

【0039】 在方案2步驟及C中，N-經取代-N'-(4-羥基四氫嘧啶-3-基)草醯胺(方案2步驟A之產物)之氧化及後續環化以提供經適當取代之4,5,7,8-四氫吡啶并[3,4-b]-2,3-二酮可以如方案1步驟B及C中所述之類似方式進行。

【0040】 在方案2步驟D中，約1當量之經適當取代之4,5,7,8-四氫吡

喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮可組合於過量水合肼中且所得混合物可經熱加熱或經受微波輻射。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如稀釋及萃取)分離。舉例而言，反應混合物用水稀釋及用合適有機溶劑混合物(諸如約3:1 CHCl_3 /異丙醇)萃取。提取物在減壓下經組合、用 NaCl 飽和水溶液洗滌、經 MgSO_4 乾燥、過濾及蒸發至乾燥以提供適當1-經取代-3-胍基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-酮。

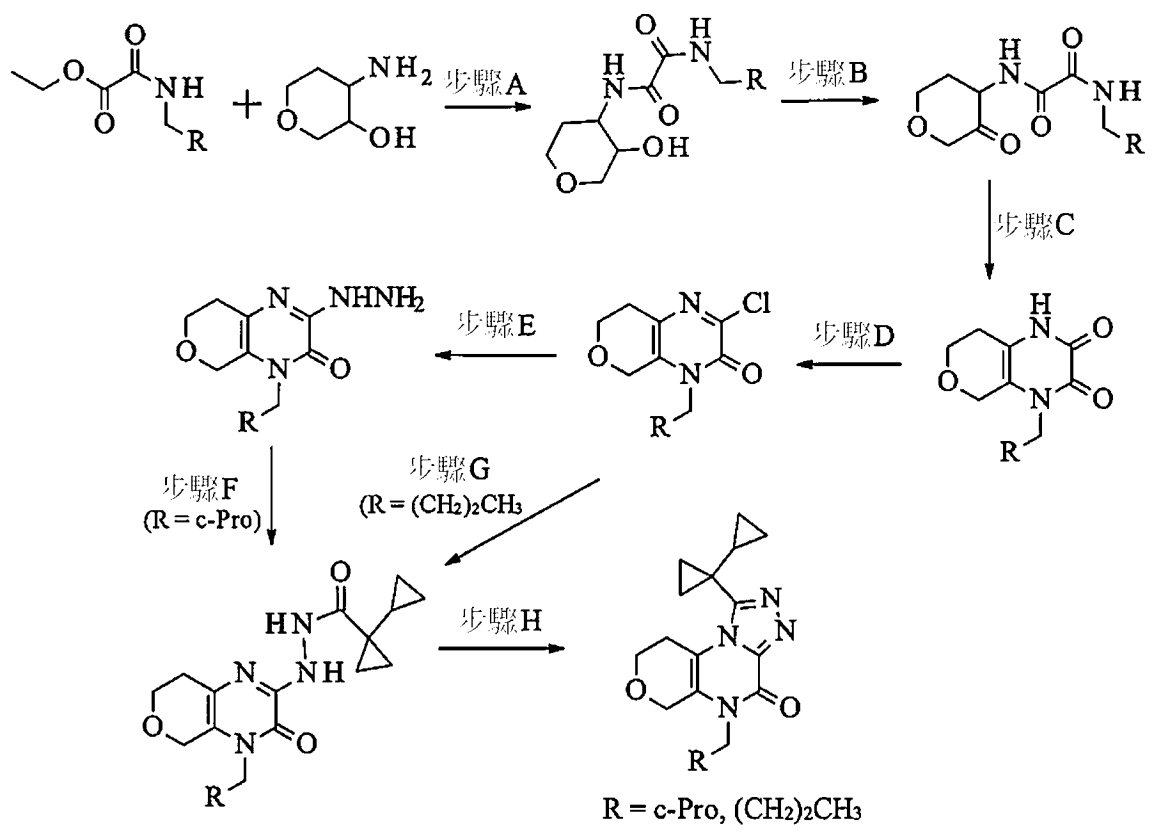
【0041】 在方案2步驟E中，適當1-經取代-3-胍基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-酮之醯化可在多種此項技術中熟知之醯胺偶合條件下實現。舉例而言，約1當量之1-經取代-3-胍基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-酮可在環境溫度下，在約1.6當量HOBt及EDCI中之每一者及約3當量之含非親核有機鹼(諸如TEA或DIPEA)的合適極性有機溶劑(DMF或DMSO)存在下，用約1.5當量之1-環丙基環丙烷羧酸處理。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如稀釋及萃取)分離。更特定言之，反應混合物用水稀釋、用合適有機溶劑(諸如EtOAc或DCM)萃取，將萃取物用約10% LiCl 水溶液及 NaCl 飽和水溶液依序洗滌、經 Na_2SO_4 乾燥、過濾且在減壓下濃縮，以提供方案2步驟E之產物，其不經另外純化即適用於使用。

【0042】 在方案2步驟F中，方案2步驟E之產物之環化可於鹼性非親核溶劑(諸如含有非親核鹼(諸如DIPEA或DBU)之HMDS)中以熱方式實現。舉例而言，約1之方案2步驟E之產物可在約 120°C 下隔夜加熱於含有約0.2-0.8當量DBU之過量HMDS中。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如層析)分離。更特定言之，反應混合物用MeOH淬滅且加熱至約 50°C 90分鐘，且混合物在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由矽膠急驟層析使

用合適有機溶劑混合物(諸如EtOAc/DCM及DCM/MeOH)純化，以提供化學式1的化合物(X=OCH₂，R=(CH₂)₂CH₃，c-Pro，c-Bu)，5-經取代-1-([1,1'-雙(環丙)]-1-基-5,6,7,9-四氫-4H-哌喃并[4,3-E][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-4-酮(方案2步驟F之產物)。

【0043】

方案3



方案3描繪5-經取代-1-([1,1'-雙(環丙)]-1-基-8,9-二氫-6H-哌喃并[3,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-4(5H)-酮(式I，X=CH₂O，R=c-Pro，(CH₂)₂CH₃))。方案3步驟A可以如方案2步驟A中所述之類似方式進行，以提供N-經取代-N'-3-羥基四氫哌喃-4-基)草醯胺(方案3步驟A之產物)。

【0044】 方案3步驟B中之後續氧化可以如方案2步驟B中所述之類似方式進行，以提供N-經取代-N'-(3-側氧基四氫哌喃-4-基)草醯胺(方案3

步驟B之產物)。

【0045】 在方案3步驟C中，N-經取代-N'-(3-側氧基四氫吡喃-4-基)草醯胺(方案3步驟B之產物)之環化成4-經取代-1,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮(方案3步驟C之產物)可以如方案2步驟C中所述之類似方式進行。

【0046】 在方案3步驟D中，4-經取代-1,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮(方案3步驟C之產物)之氯化可如方案1步驟D中所述之進行，以提供4-經取代-2-氯-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮(方案3步驟D之產物)。

【0047】 在方案3步驟E中，4-經取代-2-氯-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮(方案3之產物步驟D)之轉化成4-經取代-2-胍基-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮(方案3步驟E之產物(R=c-Pro))可以如方案2步驟D中所述之類似方式實現。

【0048】 在方案3步驟F中，4-經取代-2-胍基-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮(方案3步驟E(R=c-Pro)之產物)之醯化可以如方案2步驟E中所述之類似方式實現，以提供N'-(4-經取代-3-側氧基-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-2-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯胍(方案3步驟F(R=Pro))之產物。

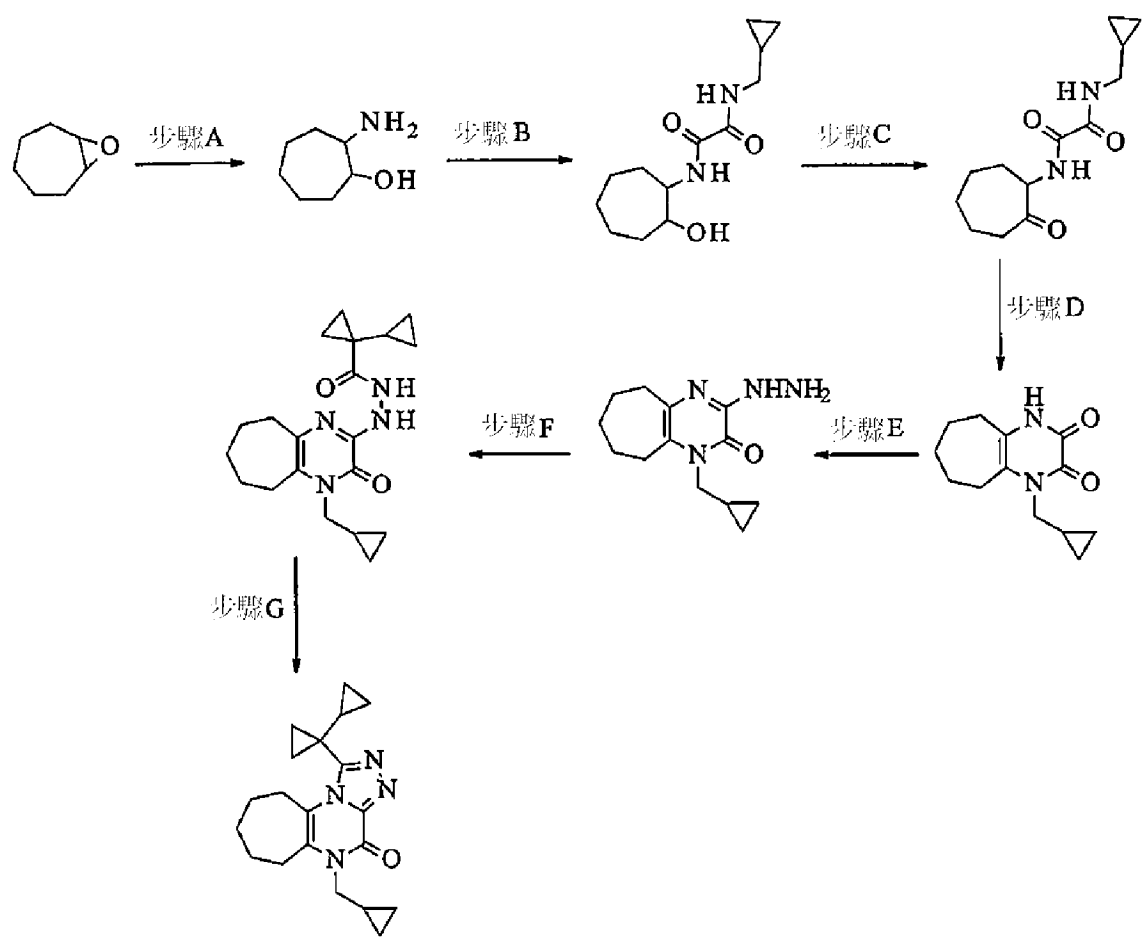
【0049】 或者，在方案3步驟G中，4-經取代-2-氯-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮(方案3步驟D(R=(CH₂)₂CH₃)之產物)可用含1-氫氯化環丙基環丙烷甲醯胍之適當有機溶劑(諸如ACN)加熱且經受微波照射，以獲得N'-(4-經取代-3-側氧基-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-2-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯胍(方案3步驟G(R=c-Pro)之產物)。舉例而言，約1當量之

4-丁基-2-氯-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮(方案3步驟D(R=(CH₂)₂CH₃)-之產物)在含約0.95當量之1-氯氯化環丙基環丙烷甲醯肼之ACN存在下在約100℃下經照射約1小時。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如萃取)分離。更特定言之,將反應混合物用水淬滅、在減壓下部分濃縮至約 $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$ 量,且將所得混合物用適當有機溶劑(諸如DCM或EtOAc)萃取。有機萃取物可經組合、用NaCl飽和水溶液洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮,以獲得N'-(4-經取代-3-側氧基-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-2-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯肼(方案3步驟G之產物(R=(CH₂)₂CH₃))。

【0050】在方案3步驟H中,N'-(4-經取代-3-側氧基-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-2-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯肼可在類似描述於方案2步驟F中之彼等條件下環化,以提供5-經取代-1-([1,1'-雙(環丙)])-1-基-8,9-二氫-6H-吡喃并[3,4-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-4(5H)-酮(式I,X=CH₂O,R=c-Pro,(CH₂)₂CH₃)(方案3步驟H之產物)。

【0051】

方案4



方案4描繪1-([1,1'-雙(環丙)]-1-基)-5-(環丙基甲基)-5,6,7,8,9,10-六氫-4H-環庚并[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-4-酮(式1，X=CH₂CH₂CH₂，R=c-Pro)之合成途徑。在方案4步驟A中，熟習此項技術者將認識到打開8-氧雜雙環[5.1.0]辛烷之環氧化物可使用含變體親核試劑之合適極性有機溶劑而實現。舉例而言，約1當量8-氧雜雙環[5.1.0]辛烷可在含NH₄OH之合適溶劑混合物中(諸如EtOH/THF(2:1))存在下於密封容器中加熱至約160℃約12-24小時。產物可利用此項技術中熟知之標準技術(諸如蒸發)分離。更特定言之，反應混合物可在減壓下濃縮以得到2-胺基環庚醇(方案4步驟A之產物)，其不經另外純化即適用於使用。

【0052】 在方案4步驟B中，用2-胺基環庚醇(方案4步驟A之產物)縮合乙基2-(環丙基甲基胺基)-2-側氧基乙酸酯可在描述於方案1步驟A中之

類似條件下實現，以得到N-(環丙基甲基)-N'-(2-羥基環庚基)草醯胺(方案4之產物步驟B)。

【0053】 在方案4步驟C中，N-(環丙基甲基)-N'-(2-羥基環庚基)草醯胺(方案4步驟B之產物)可在描述於方案1步驟B中之類似條件下氧化，以得到N-(環丙基甲基)-N'-(2-側氧基環庚基)草醯胺(方案4步驟C之產物)。

【0054】 在方案4步驟D中，N-(環丙基甲基)-N'-(2-側氧基環庚基)草醯胺(方案4步驟C之產物)之環化可如方案1步驟C中所述之進行，以得到4-(環丙基甲基)-1,5,6,7,8,9-六氫環庚并[b]吡嗪-2,3-二酮(方案4步驟D之產物)。

【0055】 在方案4步驟E中，4-(環丙基甲基)-1,5,6,7,8,9-六氫環庚并[b]吡嗪-2,3-二酮可在類似描述於方案2步驟D中之彼等條件下用肼處理，以提供4-(環丙基甲基)-2-肼基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[b]吡嗪-3-酮(方案4步驟E之產物)。

【0056】 在方案4步驟F中，4-(環丙基甲基)-2-肼基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[b]吡嗪-3-酮(方案4步驟E之產物)之醯化可在類似描述於方案2步驟E中之彼等條件下實現，以得到1-環丙基-N'-[4-(環丙基甲基)-3-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[b]吡嗪-2-基]環丙烷甲醯肼(方案4步驟F之產物)。

【0057】 在方案4步驟G中，1-環丙基-N'-[4-(環丙基甲基)-3-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[b]吡嗪-2-基]環丙烷甲醯肼(方案4步驟F之產物)可在類似描述於方案2步驟F中之彼等條件下環化，以提供1-([1,1'-雙(環丙)]-1-基)-5-(環丙基甲基)-5,6,7,8,9,10-六氫-4H-環庚并[e][1,2,4]三唑并

[4,3-a]吡嗪-4-酮(方案4步驟G之產物)。

【0058】

製備及實例

以下製備及實例進一步說明本發明且代表本發明化合物之典型合成作用。試劑及起始材料可輕易地取得或可由一般熟習此項技術者輕易地合成。應理解，製備及實例係用以說明而非限制之方式闡述，且一般熟習此項技術者可進行各種修改。

【0059】 LC-ES/MS係於AGILENT[®] HP1100液相層析系統上進行。

電噴質譜分析量測(以正及/或負模式中獲得)係於接口至HP1100 HPLC之質量選擇性偵測器四極質譜儀上執行。LC-MS條件(低pH)：管柱：PHENOMENEX[®] GEMINI[®] NX C18 2.1×50 mm 3.0 μm；梯度：3分鐘內5至100% B，接著0.75分鐘100% B；管柱溫度：50°C +/-10°C；流動速率：1.2 mL/min；溶劑A：具有0.1% HCOOH之去離子水；溶劑B：具有0.1%甲酸之ACN；波長：214 nm。替代性LC-MS條件(高pH)：管柱：XTERRA[®] MS C18 管柱2.1×50 mm，3.5 μm；梯度：0.25分鐘5%溶劑A，梯度3分鐘內5%至100%溶劑B，且0.5分鐘100%溶劑B或3分鐘內10%至100%溶劑B，且0.75分鐘100%溶劑B；管柱溫度：50°C +/-10°C；流動速率：1.2 mL/min；溶劑A：10 mM NH₄HCO₃ pH 9；溶劑B：ACN；波長：214 nm。

【0060】 製備型逆相層析法係在配備有質量選擇性偵測器質譜儀及LEAP[®]自動進樣器/溶離份收集器之AGILENT[®] 1200 LC-ES/MS上進行。高pH方法在75×30 mm PHENOMENEX[®] GEMINI[®]-NX，5 μ粒徑管柱，具有10×20 mm防護件上運作。85 mL/min之流動速率。溶離劑為含10

mM碳酸氫銨(pH 10)之乙腈。

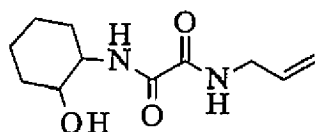
【0061】 GCMS係在配備有AGILENT[®]質量選擇性偵測器5975C及AGILENT[®]自動進樣器7693之AGILENT[®]氣相層析法系統7890A上進行，在 35 °C /min 下自 60 至 280 °C 使用尺寸為 15 m×0.25 μm×0.25mm(PHENOMENEX[®] Cat. # 75G-G010-11)之Zebron[™]氣相層析法毛細管柱(5%苯基伸芳基，95%二甲基聚矽氧烷)，且接著在280°C保持2分鐘，其分離率為90:1。

【0062】 NMR光譜在Bruker AVIII HD 400 MHz NMR質譜儀上進行，使用殘餘溶劑[CDCl₃，7.26 ppm；(CD₃)₂SO，2.05 ppm]作為參考標準，獲得如以ppm為單位所報告之CDCl₃或DMSO-d₆溶液。當報告峰之多重性時，可使用以下縮寫：s (單峰)、d (二重峰)、t (三重峰)、q (四重峰)、m (多重峰)、br-s (寬單峰)、dd (雙二重峰)、dt (雙三重峰)。當報告偶合常數(J)時，以赫茲(Hz)為單位報告。

【0063】

製備1

N-烯丙基-N'-(2-羥基環己基)草醯胺



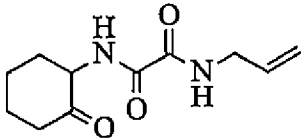
方案1步驟A：合併2-胺基環己醇(7.7 g，66.8 mmol)、乙基-2-(烯丙基胺基)-2-側氧基-乙酸酯(10.0 g，63.6 mmol，Matrix Scientific，CAS # 52781-10-9)及含TEA(9.8 mL，70.0 mmol)之EtOH(127.3 mL)，且在80°C下加熱混合物4小時。冷卻混合物至環境溫度且攪拌隔夜。藉由真空過濾、用EtOAc洗滌濾餅且乾燥4小時而分離所得沈澱物，以獲得呈白色

結晶固體之標題化合物(7.2 g，50%產率)。在減壓下蒸發濾液且在Et₂O中音波處理所得固體。藉由真空過濾、用Et₂O洗滌濾餅且乾燥1.5小時而收集固體，以得到呈白色結晶固體之額外批量的標題化合物(2.8 g，19%額外產率)。產物為順異構體及反異構體之混合物。ES/MS(m/z)：227.0(M+H)。

【0064】

製備2

N-烯丙基-N'-(2-側氧基環己基)草醯胺

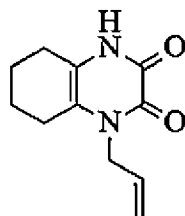


方案1步驟B：將N-烯丙基-N'-(2-羥基環己基)草醯胺(5.0 g，22.1 mmol)及NaHCO₃(25.0 g，297.6 mmol)合併於DCM(110.5 mL)及THF(36.8 mL)之混合物中且使所得懸浮液冰凍至0℃。將戴斯-馬丁高碘烷(10.3 g，24.3 mmol)添加至懸浮液中且允許混合物緩慢升溫至環境溫度。在環境溫度下攪拌隔夜後，藉由添加飽和Na₂S₂O₃(7.0 g於50 mL之H₂O中)及NaHCO₃飽和水溶液而淬火混合物。在環境溫度下攪拌兩相混合物2小時且分離各層。用DCM萃取水層。合併有機萃取物、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮，以得到殘餘物。藉由矽膠急驟層析，用EtOAc:己烷(1:1)溶離而純化殘餘物，以得到呈灰白色固體狀之標題化合物(3.4 g，69%產率)。ES/MS(m/z)：225.0(M+H)。

【0065】

製備3

4-烯丙基-5,6,7,8-四氫-1H-喹啉-2,3-二酮

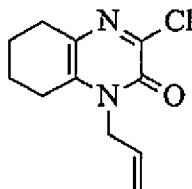


方案1步驟C：將N-烯丙基-N'-(2-側氧基環己基)草醯胺(3.4 g，15.2 mmol)添加至AcOH(15.2 mL，264.6 mmol)、TFA(1.3 mL，16.7 mmol)及TFAA(3.5 g，16.7 mmol)之混合物中且在100℃下加熱混合物隔夜。冷卻混合物至環境溫度且在減壓下移除溶劑以得到黑色油狀物。藉由矽膠急驟層析，用MeOH:EtOAc(0:1至1:4之梯度)溶離而純化殘餘物，以得到呈茶色固體狀之標題化合物(2.6 g，83%產率)。ES/MS(m/z)：207.0(M+H)。

【0066】

製備4

1-烯丙基-3-氯-3,4,5,6,7,8-六氫喹啉-2-酮

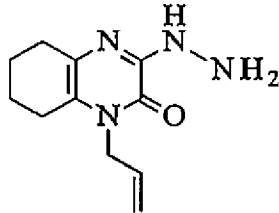


方案1步驟D：將POCl₃(2.0 g，13.1 mmol)添加至4-烯丙基-5,6,7,8-四氫-1H-喹啉-2,3-二酮(2.6 g，12.5 mmol)溶解於DCE(62.6 mL)中之溶液中且在75℃下加熱混合物4.5小時。將額外POCl₃(1.0 g，6.3 mmol)添加至混合物中且在75℃下繼續加熱3.5小時。冷卻混合物至環境溫度且攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑且將所得殘餘物溶解於甲苯中。在減壓下移除甲苯以得到呈深紅色油狀之標題化合物(2.81 g，>99%產率)。ES/MS(m/z)：225.0(M+H)。

【0067】

製備5

1-烯丙基-3-胍基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-酮

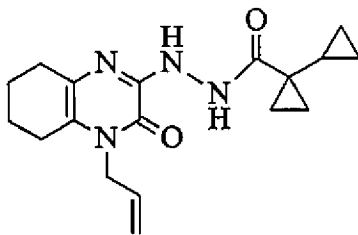


方案1步驟E：將胍(2.0 g，62.5 mmol)添加至含1-烯丙基-3-氯-3,4,5,6,7,8-六氫喹啉-2-酮(2.8 g，12.5 mmol)之EtOH(50 mL)之懸浮溶液中且在回流下加熱混合物隔夜。冷卻混合物至環境溫度且在減壓下移除溶劑。將所得殘餘物分配於H₂O與DCM之間。分離有機層且用DCM萃取水層。合併有機萃取物、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮，以得到呈橙色油狀之標題化合物(2.6 g，95%產率)。ES/MS(m/z)：221.0(M+H)。

【0068】

製備 6

N'-(4-烯丙基-3-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯胍



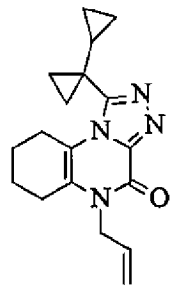
方案 1，步驟 F：將 1-環丙基環丙烷羧酸(2.3 g，18.3 mmol)、HATU(7.0 g，18.3 mmol)及 DIPEA(6.6 mL，37.7 mmol)添加至 1-烯丙基-3-胍基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-酮(2.4 g，10.8 mmol)於 DMF(40 mL)中之溶液中且在環境溫度下攪拌混合物隔夜。用 EtOAc 稀釋混合物且用

NaHCO₃ 飽和水溶液及 NaCl 飽和水溶液依序洗滌混合物。經 Na₂SO₄ 乾燥有機混合物，過濾且在減壓下濃縮，以得到呈褐色油狀之標題化合物 (3.5 g，>99%產率)。ES/MS(m/z): 329.2(M+H)。

【0069】

製備7

5-烯丙基-1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮

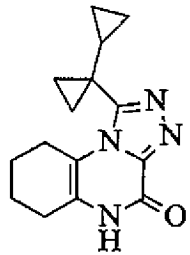


方案1步驟G：將N'-(4-烯丙基-3-側氧基-5,6,7,8-四氫喹啉-2-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯肼(3.5 g，10.8 mmol)溶解於AcOH(10.0 mL，174.5 mmol)中且在130℃下在微波中加熱溶液3.5小時。在減壓下移除AcOH且藉由矽膠急驟層析，用EtOAc:己烷(4:1至1:0之梯度)溶離而純化所得殘餘物，以得到呈褐色油狀物之標題化合物(1.2 g，35%產率)。ES/MS(m/z)：311.2(M+H)。

【0070】

製備8

1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮

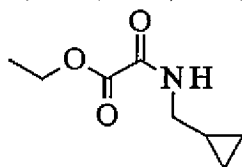


方案1步驟H：將N,N-二甲基巴比妥酸(1.3 g，8.5 mmol)添加至含5-烯丙基-1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮(877.4 mg，2.8 mmol)之DCM(30 mL)之溶液中且用氮氣淨化10分鐘。添加肆(三苯基膦)鈦(653.3 mg，565.3 μ mol)且在35℃下加熱混合物隔夜。冷卻混合物至環境溫度且在減壓下移除溶劑以得到殘餘物。藉由逆相急驟層析(REDISEP™金C-18，415 g；梯度：20%至48%之含0.1% TFA之ACN之混合物，於含0.1% TFA之H₂O之混合物中，歷經22.9分鐘)純化殘餘物，以得到呈茶色固體狀之標題化合物(392.7 mg，51%產率))。ES/MS(m/z)：271.0(M+H)。

【0071】

製備9a

乙基2-(環丙基甲基胺基)-2-側氧基-乙酸酯

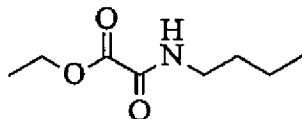


將TEA(13 mL，93.3 mmol)添加至含乙基乙二醯氯(4.1 mL，37 mmol)之DCM(75 mL)之-10℃溶液中。逐滴添加環丙基甲胺(3.2 mL，37 mmol)且在-10℃下攪拌所得混合物3小時，接著升溫至室溫隔夜。將反應混合物傾倒至水中、用DCM稀釋且用1 N HCl調節pH至~6-7。分離所得層且用NaCl飽和水溶液洗滌有機溶液、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供半固體。將半固體溶解於EtOAc中且在減壓下濃縮以獲得標題化合物(4.3 g，69%產率)。¹H NMR(DMSO-d₆)： δ 0.17-0.13(m，2H)，0.39-0.33(m，2H)，0.97-0.87(m，1H)，1.23(t，3H)，2.96(t，2H)，4.19(q，2H)，8.92(br s，1H)。

【0072】

製備9b

乙基2-(丁胺基)-2-側氧基-乙酸酯

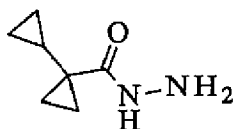


基本上如9a中所述製備化合物，使用乙基乙二醯氯及丁胺，以得到標題化合物(74%產率)。ES/MS(m/z)：174.9(M+H)。

【0073】

製備10

1-氫氯化環丙基環丙烷甲醯肼



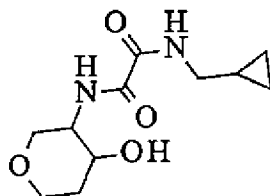
ClH

在0℃下將肼甲酸第三丁酯(10.5 g，79.4 mmol)溶解於DMF(100 mL)中之溶液逐滴添加至1-環丙基環丙烷羧酸(10 g，79.3 mmol)、EDCI(16.7 g，87.1 mmol)、HOBT(12 g，87 mmol)及TEA(12.2 mL，87.5 mmol)之混合物中且攪拌所得混合物至室溫隔夜。用水稀釋、用DCM(3×)萃取、合併有機萃取物、用10% LiCl水溶液隨後NaCl飽和水溶液洗滌經合併之有機萃取物、經Na₂SO₄乾燥萃取物、過濾且在減壓下濃縮。將4 M含HCl之二噁烷(40 mL)之溶液添加至所得殘餘物且在室溫下攪拌隔夜。在減壓下部分濃縮反應混合物、用Et₂O稀釋經濃縮之混合物，且過濾且收集所得固體。在真空烘箱中乾燥固體3小時以獲得呈白色固體之標題化合物(11.5 g，82%產率)。ES/MS(m/z)：141.2(M+H)。

【0074】

製備11

N-(環丙基甲基)-N'-(4-羥基四氫吡喃-3-基)草醯胺

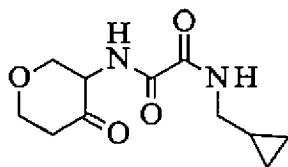


方案2步驟A：將乙基2-(環丙基甲基氨基)-2-側氧基-乙酸酯(3.9 g，17.16 mmol)及三乙胺(6.0 mL，43 mmol)添加至含3-氨基四氫吡喃-4-醇(2.0 g，17.1 mmol)之EtOH(35 mL)之攪拌溶液中。在80°C下加熱所得溶液4小時。冷卻至室溫、藉由過濾收集所得沈澱物、用EtOH洗滌濾餅且在真空下乾燥固體3天以得到標題化合物(5.7 g，93%產率)。ES/MS(m/z)：243(M+H)。

【0075】

製備12

N-(環丙基甲基)-N'-(4-側氧基四氫吡喃-3-基)草醯胺



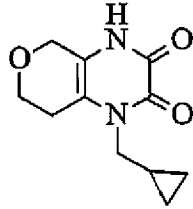
方案2步驟B：將N-(環丙基甲基)-N'-(4-羥基四氫吡喃-3-基)草醯胺(2.7 g，11.3 mmol)溶解於DCM(120 mL)中。在冰浴中冷卻溶液至0°C且逐份添加戴斯-馬丁高碘烷(6.3 g，14.7 mmol)。在攪拌下升溫至室溫隔夜。在室溫下添加額外戴斯-馬丁高碘烷(2.4 g，5.6 mmol)且攪拌反應3小時。在劇烈攪拌下用Na₂S₂O₃飽和水溶液及NaHCO₃飽和水溶液淬火反應30分鐘。用DCM萃取水層、合併萃取物、用2 N NaOH洗滌、經無水MgSO₄乾燥、過濾、在減壓下濃縮且在真空下乾燥以獲得標題化合物(2.1

g，77%產率)。ES/MS(m/z)：241(M+H)。

【0076】

製備13

1-(環丙基甲基)-4,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮

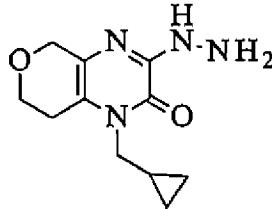


方案2步驟C：將N-(環丙基甲基)-N'-(4-側氧基四氫吡喃-3-基)草醯胺(2.1 g，8.7 mmol)溶解於AcOH(8.7 mL)中。添加TFA(725 μ L，9.6 mmol)及TFAA(3.7 mL，26 mmol)且加熱至75°C 18小時。將反應混合物傾倒至最小冰上且用DCM稀釋。在攪拌下添加固體NaHCO₃直至pH為~5-6。分離各層且用DCM萃取水層。用NaCl飽和水溶液洗滌有機萃取物、經無水MgSO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到粗標題化合物(1.5 g，59%產率)。ES/MS(m/z)：223(M+H)。

【0077】

製備14

1-(環丙基甲基)-3-胼基-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-2-酮



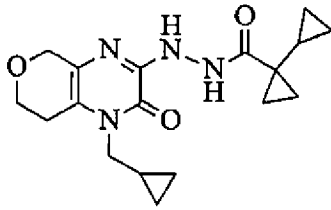
方案2步驟D：合併1-(環丙基甲基)-4,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮(1.5 g，6.2 mmol)及水合肼(10 mL)且在135°C下於微波中照射3小時。用水稀釋反應且用3:1 CHCl₃/IPA萃取。用NaCl飽和水溶液洗滌萃

取物、經無水MgSO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到粗標題化合物(475 mg，27%產率)。ES/MS(m/z)：237(M+H)。

【0078】

製備15

1-環丙基-N'-[1-(環丙基甲基)-2-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-3-基]環丙烷甲醯肼

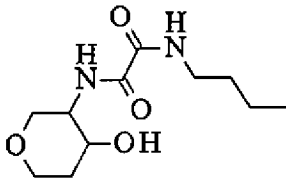


方案2步驟E：將1-(環丙基甲基)-3-肼基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-酮(475 mg，1.7 mmol)、1-環丙基環丙烷羧酸(316 mg，2.5 mmol)、HOBT(368 mg，2.6 mmol)及EDCI(512 mg，2.7 mmol)溶解於含有TEA(774 μL，5.6 mmol)之DMF(4 mL)中。在室溫下攪拌反應2小時。用水稀釋且用EtOAc萃取。用10% LiCl水溶液隨後飽和水溶液NaCl洗滌萃取物、經無水MgSO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到粗標題化合物(585 mg，71%產率)。ES/MS(m/z)：345(M+H)。

【0079】

製備16

正丁基-N'-(4-羥基四氫哌喃-3-基)草醯胺



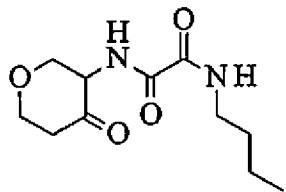
方案2步驟A：將乙基2-(丁胺基)-2-側氧基-乙酸酯(2.5g，128 mmol)及TEA(4.5 mL，32 mmol)添加至含3-胺基四氫哌喃-4-醇(1.5 g，12.8

mmol)之EtOH(25 mL)中。在80℃下加熱溶液4小時。冷卻至室溫、藉由過濾收集所得固體、用EtOH洗滌且在真空下乾燥4小時以得到標題化合物(1.86 g, 59%產率)。ES/MS(m/z): 245(M+H)。

【0080】

製備17

正丁基-N'-(4-側氧基四氫吡喃-3-基)草醯胺

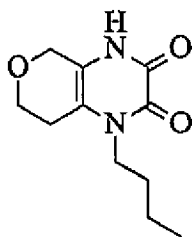


方案2步驟B：將正丁基-N'-(4-羥基四氫吡喃-3-基)草醯胺(1.7 g, 7.2 mmol)溶解於DCM(200 mL)中。在冰浴中冷卻溶液至0℃且逐份添加戴斯-馬丁高碘烷(3.4 g, 7.9 mmol)。升溫至室溫且攪拌混合物歷經3天。在劇烈攪拌下用Na₂S₂O₃飽和水溶液隨後NaHCO₃飽和水溶液淬火30分鐘。分離各層且用DCM萃取水層。用NaCl飽和水溶液洗滌經合併之有機萃取物、經無水MgSO₄乾燥、過濾、在減壓下濃縮且在真空下乾燥。懸浮所得殘餘物於Na₂S₂O₃飽和水溶液及NaHCO₃飽和水溶液中隔夜。用EtOAc萃取、用1 N NaOH隨後NaCl飽和水溶液洗滌、經無水MgSO₄乾燥、過濾、在減壓下濃縮且在真空下乾燥隔夜以得到標題化合物(1.54 g, 88%產率)。ES/MS (m/z): 243 (M+H)。

【0081】

製備18

1-丁基-4,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮

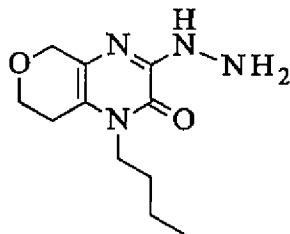


方案2步驟C：將正丁基-N'-(4-側氧基四氫吡喃-3-基)草醯胺(1.53 g, 6.32 mmol)溶解於AcOH(6.5 mL)中、添加TFA(530 μ L, 7 mmol)及TFAA(1 mL, 7.1 mmol)，且加熱至75 $^{\circ}$ C隔夜。將反應傾倒於最小冰上且用DCM稀釋。在攪拌下添加固體NaHCO₃以調節至pH~5-6。分離各層且用DCM萃取水層。用NaCl飽和水溶液洗滌經合併之有機萃取物、經無水MgSO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到粗標題化合物(1.3 g, 85%產率)。ES/MS(m/z)：225(M+H)。

【0082】

製備19

1-丁基-3-胍基-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-2-酮

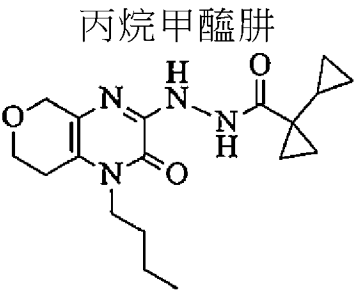


方案2步驟D：合併1-丁基-4,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮(1.3 g, 5.4 mmol)及水合胍(10 mL)且在130 $^{\circ}$ C下於微波中照射4小時。傾倒反應至冰上且用水稀釋。用3:1 CHCl₃/IPA萃取水層。合併有機層、用NaCl飽和水溶液洗滌、經無水MgSO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以獲得粗標題化合物(694 mg, 43%產率)，其不經另外純化即適於使用。ES/MS(m/z)：239(M+H)。

【0083】

製備20

N'-(1-丁基-2-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-3-基)-1-環丙基-環

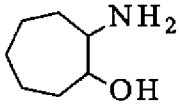


方案2步驟E：將1-丁基-3-肼基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-酮 (694 mg，2.9 mmol)、1-環丙基環丙烷羧酸(551 mg，4.4 mmol)、HOBT(643 mg，4.7 mmol)及EDCI(893 mg，4.7 mmol)溶解於含有TEA(1.35 mL，9.7 mmol)之DMF(6 mL)中。在室溫下攪拌隔夜。用水稀釋且用EtOAc萃取。用10% LiCl水溶液NaCl飽和水溶液洗滌經合併之有機萃取物、經無水MgSO₄乾燥且在減壓下濃縮以得到粗標題化合物(832 mg，66%)，其不經另外純化即適於使用。ES/MS (m/z): 347 (M+H)。

【0084】

製備21

2-胺基環庚醇

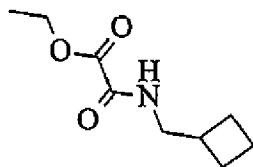


方案4步驟A：將8-氧雜雙環[5.1.0]辛烷(3.3 g，27.9 mmol)添加至28% NH₄OH水溶液(120 mL)、EtOH(20 mL)及THF(10 mL)之混合物中。將反應混合物密封於高壓釜中、用N₂淨化反應混合物且加熱至160°C 14小時。冷卻至室溫且在減壓下濃縮以獲得呈褐色軟固體狀之標題化合物(3.2 g，85%產率)。GCMS:(m/z):129.1(M+)。

【0085】

製備22

乙基2-(環丁基甲基胺基)-2-側氧基-乙酸酯

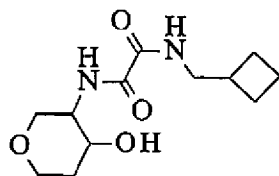


在0℃下在15分鐘內將含乙基乙二醯氯(1.95 mL, 17.4 mmol)之DCM(50 mL)之溶液添加至含TEA(3.6 mL, 26 mmol)及環丁基甲基胺(1.51 g, 17.2 mmol)的混合物的DCM(50 mL)中。當冰浴期滿時，將混合物升溫至室溫。用水稀釋且用0.5 N HCl隨後NaHCO₃飽和水溶液洗滌。經MgSO₄乾燥有機物、過濾且在減壓下濃縮以得到標題化合物(2.45 g, 77%產率)。ES/MS(m/z): 186(M+H)。

【0086】

製備23

N-(環丁基甲基)-N'-(4-羥基四氫吡喃-3-基)草醯胺

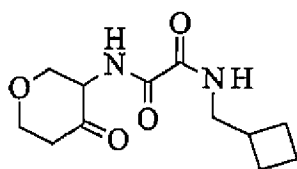


方案2步驟A：在80℃下加熱3-胺基四氫吡喃-4-醇(1.55 g, 13.2 mmol)、乙基2-(環丁基甲基胺基)-2-側氧基-乙酸酯(2.4 g, 13.2 mmol)及TEA(2.0 mL, 14 mmol)於EtOH(25 mL)中之混合物4小時。冷卻至室溫且藉由過濾收集所得固體。在真空下乾燥歷經3天以得到標題化合物(1.7 g, 51%產率)。ES/MS(m/z): 257(M+H)。

【0087】

製備24

N-(環丁基甲基)-N'-(4-側氧基四氫吡喃-3-基)草醯胺



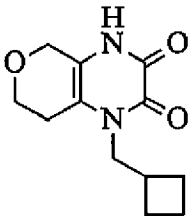
方案2步驟B：將N-(環丁基甲基)-N'-(4-羥基四氫吡喃-3-基)草醯胺(1.8 g, 6.9 mmol)溶解於DCM(150 mL)中且冷卻於冰浴中。分批添加戴斯-馬丁高碘烷(3.8 g, 9.0 mmol)。當冰浴期滿時，升溫至室溫隔夜。在劇烈攪拌下用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液隨後 NaHCO_3 水溶液淬火30分鐘。用DCM萃取、用2 N NaOH洗滌有機萃取物、經無水 MgSO_4 乾燥、過濾、在減壓下濃縮且在真空下乾燥以得到標題化合物(1.81 g, 93%產率)。

ES/MS(m/z)：255(M+H)。

【0088】

製備25

1-(環丁基甲基)-4,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮



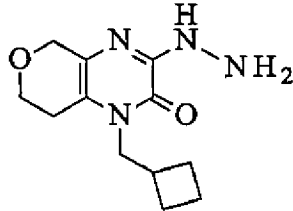
方案2步驟C：在微波小瓶中將N-(環丁基甲基)-N'-(4-側氧基四氫吡喃-3-基)草醯胺(1.8 g, 6.4 mmol)、TFA(533 μL , 7 mmol)及TFAA(2.7 mL, 19 mmol)溶解於AcOH(6.4 mL)中。在75 $^{\circ}\text{C}$ 下加熱所得混合物隔夜。傾倒至最小冰上且用DCM稀釋。在攪拌下添加固體 NaHCO_3 直至pH為~5-6。分離各層且用二氯甲烷萃取。合併有機萃取物、用NaCl飽和水溶液洗滌、經無水 MgSO_4 乾燥、過濾且在減壓下濃縮。在真空下乾燥所得深色油狀物且用第三丁基甲基醚濕磨所得殘餘物。藉由過濾收集所得固體、用第三丁基甲基醚洗滌，以得到粗標題化合物(1.0 g, 60%產率)。

ES/MS (m/z): 237 (M+H)。

【0089】

製備26

1-(環丁基甲基)-3-胼基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-酮



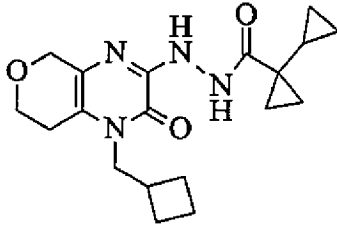
方案2步驟D：將1-(環丁基甲基)-4,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮(482 mg，1.8 mmol)添加至水合肼(0.5 mL，10 mmol)中且在130℃下於微波中照射5小時。冷卻至室溫且用水稀釋；用3:1 CHCl₃/IPA萃取水層。用NaCl飽和水溶液洗滌經合併之有機萃取物、經無水MgSO₄乾燥、過濾、在減壓下濃縮且在真空下進一步乾燥隔夜以獲得粗標題化合物(275 mg，51%產率)。ES/MS(m/z)：251(M+H)。

【0090】

製備27

N'-[1-(環丁基甲基)-2-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-3-基]-1-環

丙基-環丙烷甲醯肼



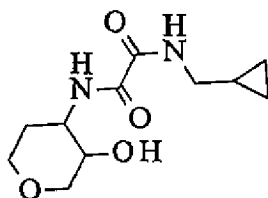
方案2步驟E：將1-(環丁基甲基)-3-胼基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-酮(275 mg，0.9 mmol)、1-環丙基環丙烷羧酸(178 mg，1.4 mmol)、HOBt(206 mg，1.5 mmol)、EDCI(286 mg，1.5 mmol)及

TEA(433 μ L, 3.1 mmol)溶解於DMF(4 mL)中。在室溫下攪拌混合物隔夜。用水稀釋且用EtOAc萃取。用10% LiCl水溶液隨後NaCl飽和水溶液經合併之有機萃取物、經無水MgSO₄乾燥、過濾、在減壓下濃縮且在真空下乾燥隔夜以得到粗標題化合物(334 mg, 85%)，其不經另外純化即足夠使用。ES/MS(m/z)：359(M+H)。

【0091】

製備28

N-(環丙基甲基)-N'-(3-羥基四氫呋喃-4-基)草醯胺

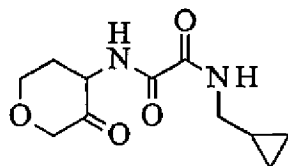


方案3步驟A：在室溫下將TEA(3.9 mL, 28 mmol)添加至含4-胺基四氫呋喃-3-醇(3.0 g, 26 mmol)及乙基2-(環丙基甲基胺基)-2-側氧基-乙酸酯(4.4 g, 26 mmol)之EtOH(70 mL)之攪拌懸浮液之，且在回流下加熱所得反應混合物2.5小時。冷卻反應混合物至室溫且允許靜置隔夜。藉由過濾收集所得固體、懸浮於DCM中且用水洗滌混合物。用DCM萃取水層且用NaCl飽和水溶液洗滌經合併之有機萃取物、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到標題化合物(3.3 g, 53%產率)。¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0.18-0.14 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H), 0.98-0.91 (m, 1H), 1.66-1.52 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 3H), 3.27-3.21 (m, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 4.89 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.76 (br t, 1H)。

【0092】

製備29

N-(環丙基甲基)-N'-(3-側氧基四氫吡喃-4-基)草醯胺

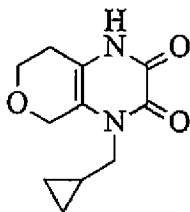


方案3步驟B：在0℃將含N-(環丙基甲基)-N'-(3-羥基四氫吡喃-4-基)草醯胺(3.1 g，12.8 mmol)及NaHCO₃(15.3 g，173 mmol)之DCM(200 mL)與THF(30 mL)一起攪拌。緩慢添加戴斯-馬丁高碘烷(6 g，14 mmol)，攪拌混合物至室溫隔夜。添加Na₂S₂O₃飽和水溶液及NaHCO₃飽和水溶液，且在室溫下攪拌所得反應混合物2小時。分離各層、收集有機層且額外用DCM萃取水層。合併有機萃取物、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化所得殘餘物，用己烷/丙酮溶離。合併純層析溶離份且在減壓下濃縮以獲得標題化合物(1.9 g，63%產率)。ES/MS(m/z)：241(M+H)。

【0093】

製備30

4-(環丙基甲基)-1,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮



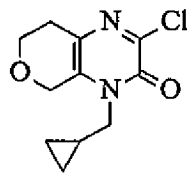
方案3步驟C：將TFAA(1.25 mL，8.9 mmol)及TFA(0.68 mL，9.0 mmol)添加至含N-(環丙基甲基)-N'-(3-側氧基四氫吡喃-4-基)草醯胺(1.9 g，8 mmol)之AcOH(8 mL，139.6 mmol)之攪拌溶液中，且在100℃下加熱所得均質溶液15小時。用水稀釋反應混合物且用DCM(3×)隨後3:1

CHCl₃/IPA(3×)萃取。合併有機萃取物、用NaCl飽和水溶液洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急驟層析純化所得殘餘物，用MeOH/DCM溶離。合併純層析溶離份且在減壓下濃縮以獲得標題化合物(948.6 mg，52.9%產率)。ES/MS(m/z)：223(M+H)。

【0094】

製備31

2-氯-4-(環丙基甲基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮

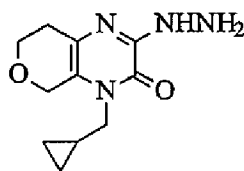


方案3步驟D：在75℃下將4-(環丙基甲基)-1,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮(948.6 mg，4.3 mmol)及含POCl₃(0.48 mL，5.2 mmol)之DCE(11 mL)一起攪拌6小時、冷卻至室溫且攪拌3天。用DCM稀釋反應混合物且在劇烈攪拌下用NaHCO₃飽和水溶液淬火2小時。分離所得層、用DCM(2×)萃取水層、合併有機萃取物且用NaCl飽和水溶液洗滌、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以提供粗標題化合物(652.3 mg，44.5%產率)，其不經另外純化即適於使用。ES/MS(m/z)：241(M+H)。

【0095】

製備32

4-(環丙基甲基)-2-肼基-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮



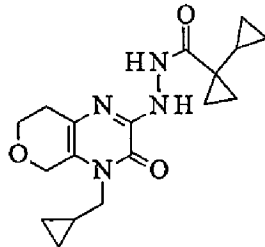
方案3步驟E：在78℃下於EtOH(10 mL)中加熱含2-氯-4-(環丙基甲基)-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮(652.3 mg，1.9 mmol)及肼(0.5

mL)之水(0.5 mL)溶液隔夜。用水稀釋反應混合物且用DCM(3×)萃取。合併有機萃取物且用NaCl飽和水溶液洗滌、經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮以得到標題化合物(389 mg, 86.8%產率)，其不經另外純化即適於使用。ES/MS(m/z)：241(M+H)。

【0096】

製備33

1-環丙基-N'-[4-(環丙基甲基)-3-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-基]環丙烷甲醯肼

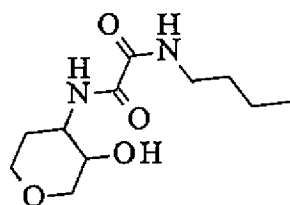


方案3步驟F：於冰浴中冷卻含1-環丙基環丙烷羧酸(313 mg, 2.4 mmol)、EDCI(507 mg, 2.6 mmol)、HOBt(365 mg, 2.6 mmol)及TEA(0.8 mL, 6 mmol)之DMF(5.5 mL)之溶液至0℃，且添加含4-(環丙基甲基)-2-肼基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮(389 mg, 1.6 mmol)之DMF(5.5 mL)之溶液。在攪拌下升溫所得混合物至室溫隔夜。用水稀釋反應混合物且用EtOAc(3×)萃取。用5% LiCl水溶液(2×)隨後NaCl飽和水溶液洗滌經合併之有機萃取物，且經Na₂SO₄乾燥有機萃取物。在減壓下濃縮有機萃取物以獲得標題化合物(571.7 mg, 90.7%產率)，其不經另外純化即適於使用。ES/MS(m/z)：345(M+H)。

【0097】

製備34

正丁基-N'-(3-羥基四氫哌喃-4-基)草醯胺



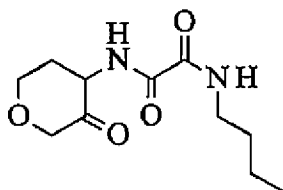
方案3 步驟A：在室溫下將TEA(3.93 mL，28.2 mmol)添加至含4-胺基四氫吡喃-3-醇(3 g，25.6 mmol)及乙基2-(丁胺基)-2-側氧基-乙酸酯(4.4 g，25 mmol)之EtOH(50 mL)之懸浮液中。在回流下攪拌所得混合物1小時且冷卻至室溫。過濾且收集所得固體、用EtOAc洗滌且風乾1小時以得到粗標題化合物(4.7 g，71%產率)，其不經另外純化即適於使用。

ES/MS(m/z)：245(M+H)。

【0098】

製備35

正丁基-N'-(3-側氧基四氫吡喃-4-基)草醯胺



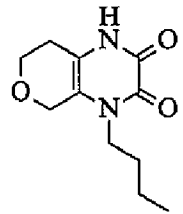
方案3步驟B：在0℃下攪拌正丁基-N'-(3-羥基四氫吡喃-4-基)草醯胺(4.7 g，19 mmol)及NaHCO₃(5.1 g，58 mmol)於DCM (96 mL)及THF(32 mL)中之混合物。緩慢添加戴斯-馬丁高碘烷(10 g，23.3 mmol)且在室溫下攪拌反應混合物隔夜。添加Na₂S₂O₃飽和水溶液且攪拌1小時。分離各層且用DCM萃取水相。用NaHCO₃飽和水溶液隨後NaCl飽和水溶液洗滌經合併之有機萃取物、經無水Na₂SO₄乾燥萃取物、過濾且在減壓下濃縮以得到粗標題化合物(4.94 g，85%產率)，其不經另外純化即適於使用。

ES/MS(m/z)：243(M+H)。

【0099】

製備36

4-丁基-1,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮

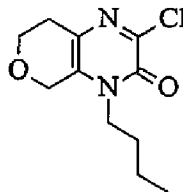


方案3步驟C：將正丁基-N'-(3-側氧基四氫吡喃-4-基)草醯胺(4.9 g，20.4 mmol)溶解於AcOH(20 mL)中且添加TFA(1.7 mL，22 mmol)及TFAA(8.6 mL，61 mmol)。用N₂淨化反應容器且在75°C下加熱7小時。添加額外TFAA(8.6 mL，61 mmol)且在75°C下攪拌反應隔夜。冷卻至室溫且傾倒至最小冰上。在攪拌下添加固體NaHCO₃以調節至pH~5-6。用DCM稀釋且分離各層。用DCM萃取水層、合併有機萃取物、經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮。溶解所得殘餘物於DCM中且在矽藻土床上方過濾、用DCM洗滌。用3:1 CHCl₃/IPA額外萃取水層。用濾液合併有機萃取物、經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到標題化合物(3.52 g，69%產率)，其不經另外純化即適於使用。ES/MS(m/z)：225(M+H)。

【0100】

製備37

4-丁基-2-氯-7,8-二氫-5H-吡喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮



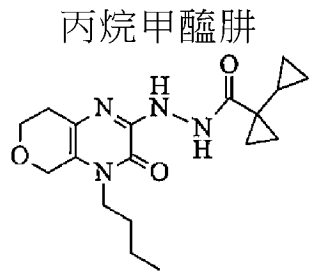
方案3步驟D：在室溫下將4-丁基-1,5,7,8-四氫吡喃并[3,4-b]吡嗪-2,3-二酮(235 mg，1.0 mmol)添加至SOCl₂(3.5 mL，48 mmol)且添加DMF(0.1 mL，1 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時。將反應與額外

運行(35 mg規模反應)合併且在減壓下移除溶劑、用DCM共沸。在真空下乾燥所得殘餘物隔夜以得到粗標題化合物(421 mg，86%產率)。不經另外純化即適於使用。ES/MS (m/z): 243(M+H)。

【0101】

製備38

N'-(4-丁基-3-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-基)-1-環丙基-環

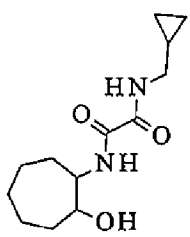


方案3步驟G：在100℃下於微波中照射含4-丁基-2-氯-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-3-酮(320 mg，1.3 mmol)及1-氫氯化環丙基環丙烷甲醯肼(222 mg，1.3 mmol)之ACN(4.4ml)1小時。用額外運行(100 mg規模)合併反應溶液且用水淬火。在減壓下部分濃縮混合物且用EtOAc萃取。合併有機萃取物、用NaCl飽和水溶液洗滌、經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮以得到粗標題化合物(250 mg，33%產率)，其不經另外純化即適於使用。ES/MS (m/z): 347 (M+H)。

【0102】

製備39

N-(環丙基甲基)-N'-(2-羥基環庚基)草醯胺

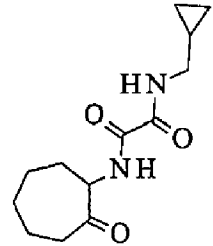


方案4步驟B：將TEA (2.85 mL，20.4 mmol)添加至含乙基2-(環丙基甲基胺基)-2-側氧基乙酸酯(1.7 g，10.2 mmol)及2-胺基環庚醇(1.5 g，10.8 mmol)之EtOH(20 mL)之溶液中且在80℃下加熱2小時。冷卻至室溫且過濾。用EtOH洗滌濾餅且收集作為產物。濃縮濾液且藉由急驟層析在矽石上純化所得殘餘物、用DCM/MeOH溶離。用濾餅合併純層析溶離份且在減壓下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物(1.95 g，75%產率)。ES/MS(m/z)：255.0(M+H)。

【0103】

製備40

N-(環丙基甲基)-N'-(2-側氧基環庚基)草醯胺

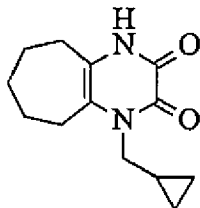


方案4步驟C：在室溫下將戴斯-馬丁高碘烷(3.6 g，8.4 mmol)添加至含N-(環丙基甲基)-N'-(2-羥基環庚基)草醯胺(1.95 g，7.7 mmol)及NaHCO₃(8.4 g，99.8 mmol)之DCM(38 mL)及THF(13 mL)之懸浮液中。在2.5小時後，添加Na₂S₂O₃(2.5 g，15.6 mmol)及水(38 mL)且額外攪拌所得混合物15分鐘。添加額外水且用DCM萃取。用NaCl飽和水溶液洗滌經合併之萃取物、經MgSO₄乾燥萃取物、過濾、在減壓下濃縮其藉由矽膠急驟層析純化所得殘餘物、用DCM/MTBE溶離。合併純層析溶離份且在減壓下濃縮以獲得呈白色固體狀之標題化合物(1.7 g，87%產率)。ES/MS(m/z)：253.0(M+H)。

【0104】

製備41

4-(環丙基甲基)-1,5,6,7,8,9-六氫環庚并[b]吡嗪-2,3-二酮

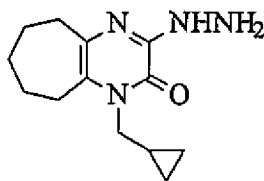


方案4步驟D：脫氣含N-(環丙基甲基)-N'-(2-側氧基環庚基)草醯胺 (1.7 g , 6.6 mmol)之AcOH(8.3 mL)之溶液。添加TFA(0.55 mL , 7.3 mmol)及TFAA(1.0 mL , 7.3 mmol)、密封反應容器且在100℃下加熱隔夜。冷卻至室溫、在減壓下濃縮反應混合物且藉由急驟層析在矽石上純化所得殘餘物、用DCM/MeOH溶離。合併純層析溶離份且在減壓下濃縮以得到呈白色固體狀之標題化合物(1.1 g , 72%產率)。ES/MS(m/z)：235.0(M+H)。

【0105】

製備42

4-(環丙基甲基)-2-肼基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[b]吡嗪-3-酮

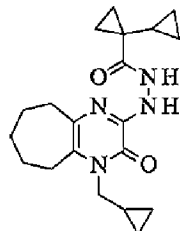


方案4步驟E：將肼(0.69 mL , 21 mmol)添加至含4-(環丙基甲基)-1,5,6,7,8,9-六氫環庚并[b]吡嗪-2,3-二酮(0.25 g , 1.1 mmol)之EtOH(4.3 mL)之懸浮液中。密封反應且在100℃下加熱隔夜。冷卻反應至室溫、在減壓下濃縮且藉由矽膠急驟層析純化所得殘餘物、用DCM/MeOH溶離。合併純層析溶離份且在減壓下濃縮以獲得呈黃色黏稠薄膜狀之標題化合物(113 mg , 42%產率)。ES/MS(m/z)：249.2(M+H)。

【0106】

製備43

1-環丙基-N'-[4-(環丙基甲基)-3-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[b]吡嗪-2-基]環丙烷甲醯肼

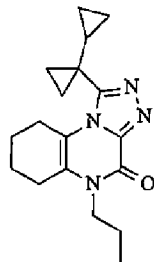


方案4步驟F：將TEA(0.22 mL，1.6 mmol)添加至含4-(環丙基甲基)-2-肼基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[b]吡嗪-3-酮(112 mg，0.4 mmol)、1-環丙基環丙烷羧酸(68 mg，0.5 mmol)、HOBT(91 mg，0.7 mmol)及EDCI(137 mg，0.7 mmol)之THF(4.5 mL)之懸浮液中且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。將少量水添加至反應混合物且用EtOAc稀釋。通過矽藻土床過濾所得混合物且用EtOAc洗滌濾餅。濃縮濾液且藉由急驟層析在矽石上純化、用DCM/MeOH溶離。合併純層析溶離份且在減壓下濃縮以獲得呈紅褐色薄膜狀之標題化合物(113 mg，70%產率)。ES/MS(m/z)：357.22(M+H)；355.0(M-H)。

【0107】

實例1

1-([1,1'-雙(環丙基)]-1-基)-5-丙基-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4(5H)-酮

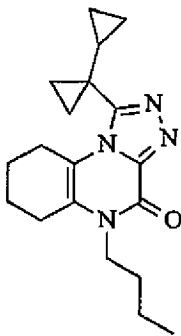


方案1步驟J：用EtOAc(1 mL)潤濕RaNi(0.1 g)且用N₂充氣漿料。將5-烯丙基-1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮(201.0 mg, 0.65 mmol)及乙酸乙酯(9 mL)添加至漿料中且在氫氣下搖晃混合物(環境溫度, 60 psi, 1小時)。過濾混合物且在減壓下濃縮濾液。藉由矽膠急驟層析純化所得殘餘物、用EtOAc(100%)溶離, 以得到呈淡黃色固體狀之標題化合物(116.6 mg, 58%)。ES/MS(m/z): 313.2(M+H)。

【0108】

實例2

1-([1,1'-雙(環丙)]-1-基)-5-丁基-6,7,8,9-四氫-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4(5H)-酮

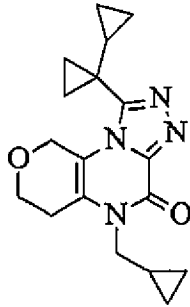


方案1步驟I：將LHMDS(2.0 g, 2.2 mmol)添加至含1-(1-環丙基環丙基)-6,7,8,9-四氫-5H-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮(202.2 mg, 748.0 μmol)之DMF(5 mL)之溶液中。在環境溫度下攪拌混合物1小時後, 添加正丁基碘(412.9 mg, 2.2 mmol)且在環境溫度下攪拌混合物2天。用EtOAc稀釋混合物且用NaCl飽和水溶液洗滌。經Na₂SO₄乾燥、過濾且在減壓下濃縮以得到黃色油狀物。藉由矽膠急驟層析法、用EtOAc(100%)溶離而純化, 得到呈茶色固體狀之標題化合物(98.2 mg, 40%)。ES/MS(m/z): 327.2(M+H)。

【0109】

實例3

1-([1,1'-雙(環丙)]-1-基)-5-(環丙基甲基)-5,6,7,9-四氫-4H-哌喃并[4,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-4-酮

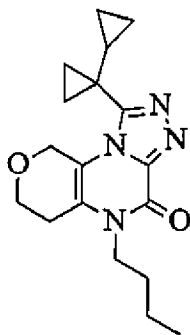


方案2步驟F：合併1-環丙基-N'-[1-(環丙基甲基)-2-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-3-基]環丙烷甲醯肼(344 mg，0.8 mmol)、DBU(38 μ L，0.26 mmol)及HMDS(4 mL)且在120℃下加熱。在7小時後，將反應混合物轉移至含有MeOH之燒瓶中且在50℃下加熱1.5小時。在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化所得殘餘物、用1:1 EtOAc/DCM至1:1 EtOAc/(4:1 DCM/MeOH)溶離。合併純層析溶離份且在減壓下濃縮。分開合併不純溶離份且在減壓下濃縮。將來自不純溶離份之所得油狀物溶解於EtOAc中且進行音波處理。在0℃下冷卻混合物1小時、藉由過濾收集所得固體且與蒸發純溶離份合併。將固體溶解於ACN/MeOH中、蒸發至乾燥且在真空烘箱中額外乾燥隔夜以獲得標題化合物(155 mg，58%產率)。ES/MS(m/z)：327(M+H)。

【0110】

實例4

1-([1,1'-雙(環丙)]-1-基)-5-丁基-5,6,7,9-四氫-4H-哌喃并[4,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-4-酮

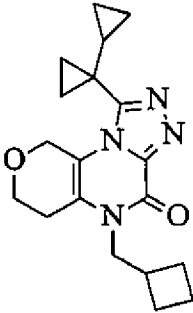


方案2步驟F：合併N'-(1-丁基-2-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-3-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯肼(832 mg，1.9 mmol)、DBU(58 μ L，0.4 mmol)及HMDS(5 mL)且在120°C下加熱隔夜。轉移至含有MeOH之燒瓶中且在50°C下加熱1.5小時。在減壓下濃縮且藉由矽膠急驟層析純化所得殘餘物、用1:1 EtOAc/DCM至1:1 EtOAc/(90:10 DCM/MeOH)溶離。合併含有產物之溶離份且在減壓下濃縮。所得殘餘物藉由逆相急驟層析經C18純化、用含10-70% ACN之10% NaHCO₃/水溶離。合併純層析溶離份且在減壓下濃縮。將所得殘餘物溶解於MeOH中、在減壓下濃縮且在真空烘箱中乾燥2小時以獲得標題化合物(265 mg，42%產率)。ES/MS (m/z): 329 (M+H)。

【0111】

實例5

1-([1,1'-雙(環丙)]-1-基)-5-(環丁基甲基)-5,6,7,9-四氫-4H-哌喃并[4,3-e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-4-酮



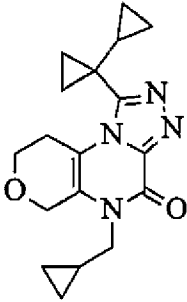
方案2步驟F：合併N'-[1-(環丁基甲基)-2-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃

并[3,4-b]吡嗪-3-基]-1-環丙基-環丙烷甲醯肼(334 mg, 0.8 mmol)、DBU(24 μ L, 0.16 mmol)及HMDS(2.6 mL)且在120°C下在微波小瓶中加熱隔夜。冷卻至室溫且將反應混合物轉移至含有MeOH之燒瓶中；在50°C下加熱1.5小時。在減壓下濃縮反應混合物且藉由急驟層析法在矽石上純化所得殘餘物、用1:1 EtOAc/DCM至1:1 EtOAc/(90:10 DCM/MeOH)溶離。合併純層析溶離份、在減壓下濃縮且在真空下乾燥隔夜以獲得標題化合物(82 mg, 30%產率)。ES/MS(m/z): 341(M+H)。

【0112】

實例6

1-(1-環丙基環丙基)-5-(環丙基甲基)-3-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并-[1,2,4]三唑并[4,3-a]喹啉-4-酮

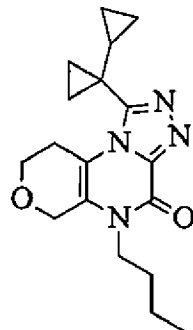


方案3步驟H：將1-環丙基-N'-[4-(環丙基甲基)-3-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-基]環丙烷甲醯肼(571.7 mg, 1.4 mmol)溶解於AcOH(10 mL)中，且在130°C下於微波中加熱3小時。用2 N NaOH中和反應混合物且用EtOAc(3 $\times$)萃取。用NaCl飽和水溶液洗滌經合併之有機萃取物、經Na₂SO₄乾燥且在減壓下濃縮。藉由矽膠急驟層析純化所得殘餘物，用DCM/EtOAc/MeOH溶離。合併純層析溶離份且在減壓下濃縮以獲得標題化合物(119 mg, 23.9%產率)。ES/MS(m/z): 327(M+H)。

【0113】

實例7

1-([1,1'-雙(環丙)]-1-基)-5-丁基-8,9-二氫-6H-哌喃并[3,4-e][1,2,4]三唑并
[4,3-a]吡嗪-4(5H)-酮

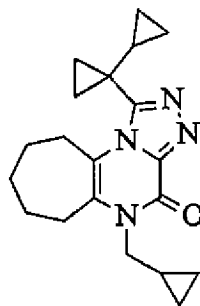


方案3步驟H：在120℃下攪拌N'-(4-丁基-3-側氧基-7,8-二氫-5H-哌喃并[3,4-b]吡嗪-2-基)-1-環丙基-環丙烷甲醯肼(250 mg，0.7 mmol)於HMDS(2.5 mL)中之混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫且在50℃下與甲醇一起攪拌1小時。在減壓下濃縮反應混合物。藉由矽膠急驟層析純化所得殘餘物，用0-10%含MeOH之DCM溶離以獲得粗標題化合物。藉由逆相急驟層析在C18上進一步純化粗標題化合物，在純溶離份之溶劑蒸發後用含10-50% ACN之H₂O溶離以得到標題化合物(75 mg，30%產率)。ES/MS(m/z)：329(M+H)。

【0114】

實例8

1-([1,1'-雙(環丙)]-1-基)-5-(環丙基甲基)-5,6,7,8,9,10-六氫-4H-環庚并
[e][1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-4-酮



方案4步驟G：將HMDS(1.0 mL，4.8 mmol)添加至1-環丙基-N'-[4-(環丙基甲基)-3-側氧基-6,7,8,9-四氫-5H-環庚并[b]吡嗪-2-基]環丙烷甲醯肼(0.111 g，0.311 mmol)於THF(1.0 mL)中之溶液中且加熱至120℃隔夜。再添加HMDS(2.2 mL，11 mmol)且在120℃下再繼續加熱一天。冷卻反應混合物至室溫，緩慢添加MeOH(1.0 mL)，且在50℃下加熱後續混合物15分鐘。在減壓下濃縮混合物且藉由矽膠急驟層析純化所得殘餘物，用DCM/MeOH溶離。合併純層析溶離份且在減壓下濃縮以得到呈茶色泡沫狀之標題化合物(0.04 g，39%產率)。ES/MS(m/z)：339.2(M+H)。

【0115】

PDE蛋白質之產生

編碼全長人類PDE1A(NP_001003683.1)及PDE1C(NP_005011.1)之核苷酸序列插入至具有N端HIS標記之pFastBac1(Invitrogen)載體中。編碼全長人類PDE4D(NP_006194.2)及PDE3A(NP_000912.3)之催化域(殘基 641 至 1141)的核苷酸序列插入至具有C端HIS標記之pFastBac1(Invitrogen)載體中。編碼全長人類PDE6A(NP_000431.2)及PDE6B(AAH00249.1)之核苷酸序列分別插入至具有N端HIS標記及N端Flag標記之pFastBacDual(Invitrogen)載體中，用於製備PDE6A/6B二聚體。Sf9細胞中之桿狀病毒產生及蛋白質表現根據Bac-to-Bac桿狀病毒表現系統(Invitrogen)之協定進行。編碼全長人類PDE1B(NP_000915.1)之核苷酸序列插入至具有C端HIS標記之pIEX4(Novagen)中，且Sf9細胞中之兩種蛋白質製備根據供應商協定(Novagen)進行。His標記之PDE蛋白質使用Ni-NTA瓊脂糖(Qiagen)純化，隨後經SUPERDEX® 200管柱(GE Healthcare)用儲存緩衝液(20 mM Tris-HCl、pH 7.5、150 mM NaCl、

10%丙三醇)進行尺寸排外層析。包括PDE6A/6B之經Flag標記之PDE蛋白質在經由NiNTA管柱層析純化之後使用抗Flag M2-瓊脂糖(Sigma)純化，且在儲存緩衝液(50 mM Tris-HCl、pH 7.5、150 mM NaCl、10%丙三醇、0.1 mg/mL Flag肽)中溶離。將所有純化之蛋白質以較小等分試樣儲存於-80℃下。

【0116】

磷酸二酯酶檢定

所有3',5'環核苷酸磷酸二酯酶(PDE)酶活性藉由基於SPA偵測系統(閃爍近接分析法)之輻射量測酶檢定來量測。使用十點濃度效應曲線將待測試之化合物稀釋於純二甲亞砜(DMSO)中。反應混合物中之最大化合物濃度為10或100 μM 。將適當濃度之化合物與PDE酶中之任一者一起預培育30分鐘，之後藉由添加受質開始反應。在室溫下使反應進行60分鐘。隨後，藉由添加SPA珠粒停止反應。在12小時後於MICROBETA™ TRILUX®計數器中讀取樣品。「IC₅₀」係指產生化合物能之50%最大抑制反應的彼化合物之濃度。藉由相對於對數[化合物]繪製標準化資料且使用四個參數對數等式擬合該資料而計算IC₅₀值。

【0117】

Ca²⁺-鈣調蛋白依賴型PDE酶檢定

遵循標準蛋白質產生程序選殖且純化PDE1B、PDE1A及PDE1C。在含50 mM Tris-HCl、50 mM MgCl₂、4 mM CaCl₂、含0.1%牛血清白蛋白及6 U/ml鈣調蛋白之水，pH 7.5的檢定中製備分析緩衝液以得到最終濃度。PDE1A、PDE1B及PDE1C之最終酶濃度分別為0.25、0.074及0.0012 nM。藉由添加受質([³H]cAMP)開始反應以得到最終濃度47 nM。

【0118】

表1：相對於人類PDE1A、PDE1B及PDE1C之實例1至8的活體外濃度

實例	PDE 1A IC ₅₀ (nM)±SD(n=運 行數目)	PDE 1B IC ₅₀ (nM)±SD(n=運 行數目)	PDE 1C IC ₅₀ (nM)±SD(n=運 行數目)
1	2.9 ± 1.9 (n=4)	3.1 ± 3.3 (n=4)	2.6 ± 3.3 (n=4)
2	3.0 ± 2.1 (n=6)	4.1 ± 4.3 (n=5)	1.4 ± 0.9 (n=3)
3	9.8 ± 2.2 (n=3)	8.7 ± 6.8 (n=3)	5.2 ± 0.6 (n=3)
4	6.3 ± 0.4 (n=2)	7.8 ± 2.4 (n=2)	1.5 ± 0.5 (n=2)
5	5.8 ± 2.3 (n=2)	4.2 ± 0 (n=2)	1.9 ± 0.4 (n=2)
6	8.4 ± 3.8 (n=2)	14.9 ± 5.6 (n=2)	7.6 ± 1.9 (n=2)
7	5.2 ± 2.0 (n=2)	12.0 ± 2.7 (n=2)	2.0 ± 0.1 (n=2)
8	6.5 ± 2.6 (n=2)	6.6 ± 2.6 (n=2)	4.7 ± 1.4 (n=2)

表1中之資料證實實例1至8之化合物抑制人類PDE1A、PDE1B及PDE1C活體外酶活性。

【0119】

使用[³H]cAMP作為受質之PDE酶檢定

使用[³H]cAMP作為反應受質來量測以下磷酸二酯酶活性：人類PDE3A（催化域）及人類PDE4D。遵循標準程序選殖及純化兩種酶。用50 mM Tris-HCl、8.3 mM MgCl₂、1.7 mM 乙二胺四乙酸(EDTA)及0.1%牛血清白蛋白，pH為7.5之檢定中，製備分析緩衝液以得到最終濃度。PDE3A及PDE4D之最終酶濃度分別為0.008及0.021 nM。藉由添加受質([³H]cAMP)開始反應以得到最終濃度47 nM。

【0120】

表2：相對於人類PDE3A(催化域)及PDE4D之實例1至8之活體外濃度。

實例	PDE 3A IC ₅₀ (μM)±SD(n=操作數目)	PDE 4D IC ₅₀ (μM)±SD(n=操作數目)
1	>100 (n=1)	12.7 (n=1)
2	>100 (n=1)	13.2 ± 2.5 (n=4)
3	>100 (n=1)	16.4 ± 0.3 (n=3)
4	>100 (n=1)	21.8 (n=1)
5	>100 (n=1)	19.2 (n=1)
6	>100 (n=1)	39.2 ± 16.5 (n=2)
7	>100 (n=1)	>100 (n=1)
8	>100 (n=1)	12.1 (n=1)

【0121】

使用[³H]cGMP作為受質之PDE酶檢定

使用[³H]cGMP作為反應受質來量測以下磷酸二酯酶活性：人類PDE6A/6B。人類PDE6之催化活性形式為由α(人類PDE6A)及β子單元(人類PDE6B)形成之二聚體。人類PDE6A/6B之二聚體藉由表現及純化策略、使用兩個純化步驟(亦即，NiNTA層析及抗FLAG瓊脂糖層析)來製備。在50 mM Tris-HCl、8.3 mM MgCl₂、1.7 mM EDTA及0.1%牛血清白蛋白、pH 7.5之檢定中製備檢定緩衝液，以得到最終濃度。最終酶濃度為5 nM。藉由添加受質([³H]cGMP)開始反應，以得到最終濃度80 nM。

【0122】

表3：PDE6AB之實例1至8之活體外效能

實例	PDE 6AB IC ₅₀ (μM)±SD(n=操作數目)
1	>10 (n=1)
2	>10 (n=1)
3	>10 (n=1)
4	>10 (n=1)
5	>10 (n=1)

6	>10 (n=1)
7	>10 (n=1)
8	>10 (n=1)

表 1、2 及 3 中之資料證實實例 1 至 8 之化合物為相對於活體外人類 PDE3A、PDE4D 及 PDE6AB 的人類 PDE1A、PDE1B 及 PDE1C 之選擇性抑制劑。



201920188

【發明摘要】

【中文發明名稱】

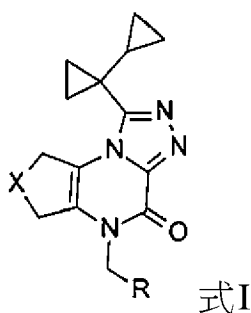
[1,2,4]三唑衍生物

【英文發明名稱】

[1,2,4]TRIAZOLO DERIVATIVES

【中文】

本發明提供一種式I化合物：



其中X為 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 OCH_2 或 CH_2O ；及

R為乙基、正丙基、環丙基或環丁基；

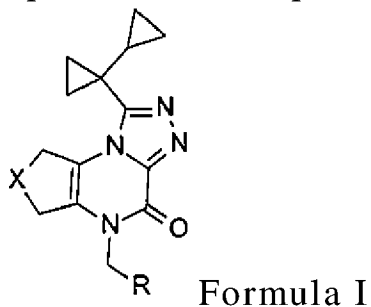
或其醫藥學上可接受之鹽；

其限制條件為若X為 CH_2CH_2 ，則R不為環丙基；

該化合物係用作人類PDE1抑制劑。

【英文】

The present invention provides a compound of Formula I:



wherein X is CH_2CH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, OCH_2 , or CH_2O ; and

R is ethyl, n-propyl, cyclopropyl, or cyclobutyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

with the proviso that when X is CH₂CH₂, then R is other than cyclopropyl; for use as a human PDE1 inhibitor.

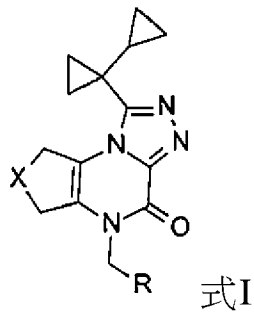
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

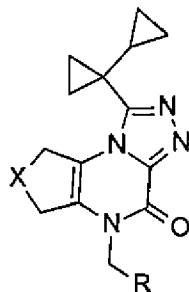
【特徵化學式】



【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種下式化合物：



其中X為 CH_2CH_2 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 、 OCH_2 或 CH_2O ；及

R為乙基、正丙基、環丙基或環丁基；

或其醫藥學上可接受之鹽；

其限制條件為若X為 CH_2CH_2 ，則R不為環丙基。

【第2項】

如請求項1之化合物或鹽，其中X為 OCH_2 。

【第3項】

如請求項1之化合物或鹽，其中X為 CH_2O 。

【第4項】

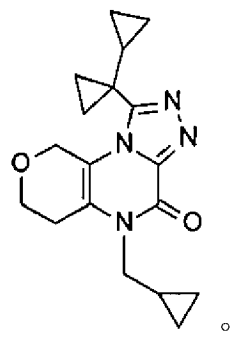
如請求項1之或鹽，其中R為環丙基。

【第5項】

如請求項1之化合物或鹽，其中R為正丙基。

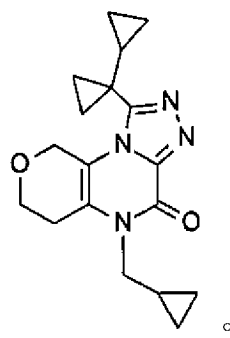
【第6項】

如請求項1之化合物或鹽，其為：



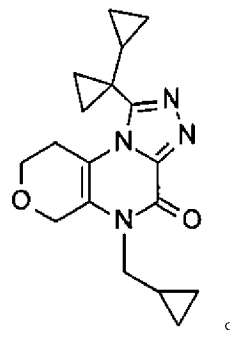
【第7項】

如請求項6之化合物，其為：



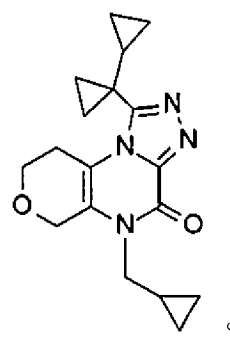
【第8項】

如請求項1之化合物或鹽，其為：



【第9項】

如請求項8之化合物，其為：



【第10項】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於治療中。

【第11項】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於慢性腎病之治療中。

【第12項】

如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於糖尿病性腎病之治療中。

【第13項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【第14項】

一種用於製備醫藥組合物之方法，其包含摻合如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽以及一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

【第15項】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造用於治療患者慢性腎病之藥劑。

【第16項】

一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於在製造用於治療患者糖尿病性腎病之藥劑。