



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114096545 A

(43) 申请公布日 2022. 02. 25

(21) 申请号 202080050165.3

(22) 申请日 2020.07.07

(30) 优先权数据

19185088.2 2019.07.09 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2020/069074 2020.07.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/005034 EN 2021.01.14

(71) 申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 卡斯滕·卡罗尔 费罗·雷吉亚尼

米罗斯拉夫·科萨尔

莫里斯·比德曼 伯德·库茵

佰努瓦·霍恩斯普格

尤伟·格雷瑟 菲奥·奥哈拉

汉斯·理查德

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021

代理人 柳春琦 李新红

(51) Int. Cl.

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61K 31/5365 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

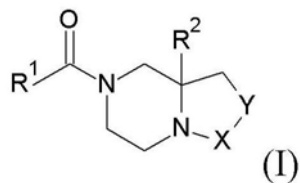
权利要求书7页 说明书122页

(54) 发明名称

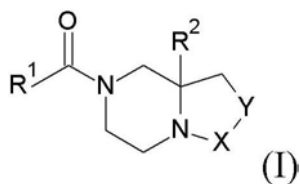
新杂环化合物

(57) 摘要

本发明提供了具有通式(I)的新杂环化合物,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、X和Y如本文所定义,并且提供了包含所述化合物的组合物、制备所述化合物的方法以及使用所述化合物的方法。



## 1. 一种式 (I) 化合物

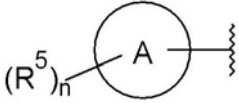


或其药用盐, 其中:

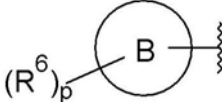
X为 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 或 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ ;

Y为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ;

$\text{R}^1$ 为 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基, 其中所述 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基任选地被1-5个独立地选自以下各项的取代基取代: $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、

卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤素、氰基、羟基和基团  $(\text{R}^5)_n$   ;

$\text{R}^2$ 为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基;

$\text{R}^3$ 为基团  $(\text{R}^6)_p$   ;

$\text{R}^4$ 为氢、卤素或羟基;

$\text{R}^5$ 为氢、卤素、羟基、氨基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、氰基或氧代;

$\text{R}^6$ 为氢、卤素、 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基、5元至14元杂芳基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、氧代、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ -烯基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ -炔基、 $\text{C}_3-\text{C}_{14}$ -环烷基或氰基; 其中所述5元至14元杂芳基或 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基任选地被1-2个选自以下各项的取代基取代: 卤素、氰基、氨基、羟基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基和 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基;

A和B各自独立地为5元至14元杂芳基、 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基、3元至14元杂环基或 $\text{C}_3-\text{C}_{14}$ -环烷基; 并且

n和p各自独立地为1、2、3、4或5。

2. 根据权利要求1所述的式 (I) 化合物或其药用盐, 其中X为 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 。

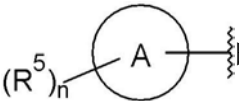
3. 根据权利要求1或2所述的式 (I) 化合物或其药用盐, 其中Y为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 。

4. 根据权利要求1或2所述的式 (I) 化合物或其药用盐, 其中Y为 $-\text{O}-$ 。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (I) 化合物或其药用盐, 其中 $\text{R}^1$ 为 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基, 其中所述 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基被1-3个独立地选自以下各项的取代基取代:

$\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤素、氰基和基团  $(\text{R}^5)_n$   。

6. 根据权利要求1至4中任一项所述的式 (I) 化合物或其药用盐, 其中 $\text{R}^1$ 为被2-3个独立

地选自 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤素和基团  的取代基取代的 $C_6-C_{14}$ -芳基。

7. 根据权利要求1至4中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^1$ 为被2-3个独立地选自氯、氟、甲氧基和基团  的取代基取代的苯基。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^2$ 为氢。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^4$ 为氢或羟基。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^5$ 为氢、卤素、羟基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -烷基、氰基或氧代。

11. 根据权利要求1至9中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^5$ 为氢、卤素、氰基、羟基或氧代。

12. 根据权利要求1至9中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^5$ 为氢、氟、氰基、羟基或氧代。

13. 根据权利要求1至12中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^6$ 为氢、卤素、 $C_6-C_{14}$ -芳基、5元至14元杂芳基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、氧代- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_2-C_6$ -烯基、 $C_2-C_6$ -炔基、 $C_3-C_{14}$ -环烷基或氰基,其中所述5元至14元杂芳基或 $C_6-C_{14}$ -芳基任选地被选自以下各项的取代基取代:卤素、 $C_1-C_6$ -烷基和 $C_1-C_6$ -烷氧基。

14. 根据权利要求1至12中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^6$ 为卤素、氧代、卤代- $C_1-C_6$ -烷基或卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基。

15. 根据权利要求1至12中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^6$ 为氯、氟、氧代、三氟甲基或二氟甲氧基。

16. 根据权利要求1至15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中n为1或2。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中p为1、2或3。

18. 根据权利要求1至16中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中p为1或2。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A为5元至14元杂芳基、 $C_6-C_{14}$ -芳基或3元至14元杂环基。

20. 根据权利要求1至18中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A为5元至14元杂芳基或3元至14元杂环基。

21. 根据权利要求1至18中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A为咪唑基、吡唑基、吡咯基或1,2-二氢吡啶基。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为 $C_6-C_{14}$ -芳基、5元至14元杂芳基或3元至14元杂环基。

23. 根据权利要求1至21中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为苯基、1,2-二氢吡啶基或吡啶基。

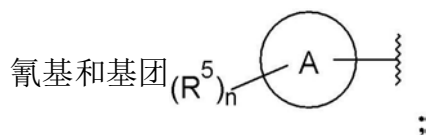
24. 根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

X为 $-CH_2CR^3R^4-$ 或 $-CH=CR^3-$ ;

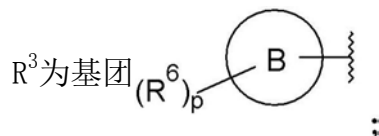
Y为 $-O-$ 或 $-S-$ ;

$R^1$ 为 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基,其中所述 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基被1-3个

独立地选自以下各项的取代基取代： $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、卤素、



$R^2$ 为氢或 $C_1-C_6$ -烷基；



$R^4$ 为氢、卤素或羟基；

$R^5$ 为氢、卤素、羟基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -烷基、氰基或氧代；

$R^6$ 为氢、卤素、 $C_6-C_{14}$ -芳基、5元至14元杂芳基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、氧代- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_2-C_6$ -烯基、 $C_2-C_6$ -炔基、 $C_3-C_{14}$ -环烷基或氰基，其中所述5元至14元杂芳基或 $C_6-C_{14}$ -芳基任选地被选自以下各项的取代基取代：卤素、 $C_1-C_6$ -烷基和 $C_1-C_6$ -烷氧基；

A和B各自独立地为5元至14元杂芳基、 $C_6-C_{14}$ -芳基或3元至14元杂环基；

n为1或2；并且

p为1、2或3。

25. 根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

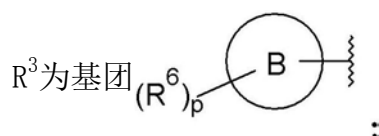
X为 $-CH_2CR^3R^4-$ ；

Y为 $-O-$ ；

$R^1$ 为被1-2个独立地选自 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤素和基团  的取代基取代的

$C_6-C_{14}$ -芳基；

$R^2$ 为氢；



$R^4$ 为氢或羟基；

$R^5$ 为氢、卤素、氰基、羟基或氧代；

$R^6$ 为卤素、氧代、卤代- $C_1-C_6$ -烷基或卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基；

A为5元至14元杂芳基或3元至14元杂环基；

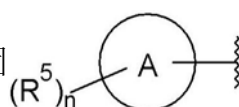
B为 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基；并且

n和p各自独立地为1或2。

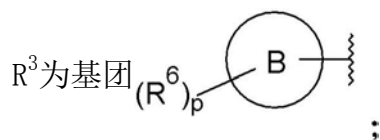
26. 根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

X为 $-CH_2CR^3R^4-$ ；

Y为 $-O-$ ；

$R^1$ 为被2-3个独立地选自氯、氟、甲氧基和基团  的取代基取代的苯基；

$R^2$ 为氢;



$R^4$ 为氢或羟基;

$R^5$ 为氢、氟、氰基、羟基或氧代;

$R^6$ 为氯、氟、氧代、三氟甲基或二氟甲氧基;

A为咪唑基、吡唑基、吡咯基或1,2-二氢吡啶基;

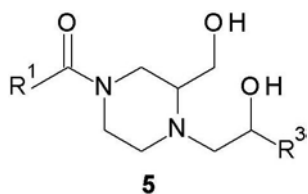
B为苯基、1,2-二氢吡啶基或吡啶基;并且

n和p各自独立地为1或2。

27. 根据权利要求1所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物选自表1的化合物。

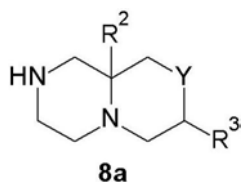
28. 一种制备根据权利要求1至27中任一项所述的式(I)化合物的方法,所述方法包括:

(a) 使二醇5,其中 $R^1$ 和 $R^3$ 如本文所定义,

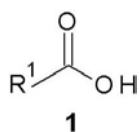


与醚化试剂,例如(氰基亚甲基)三丁基膦(CMBP, Tsunoda试剂)反应,以得到所述式(I)化合物,其中X为 $-\text{CH}_2\text{CHR}^3-$ , Y为 $-\text{O}-$ ,  $R^1$ 和 $R^3$ 如本文所定义并且 $R^2$ 为氢;或

(b) 使胺8a,其中Y、 $R^2$ 和 $R^3$ 如本文所定义,



与羧酸1,其中 $R^1$ 如本文所定义,

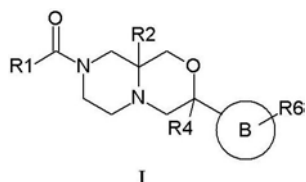


在碱诸如三甲基胺或二异丙基胺和偶联试剂诸如HATU、T3P或EDC\*HCl的存在下反应,以得到所述式(I)化合物,其中X为 $-\text{CH}_2\text{CHR}^3-$ , Y、 $R^1$ 和 $R^3$ 如本文所定义并且 $R^2$ 为氢;或

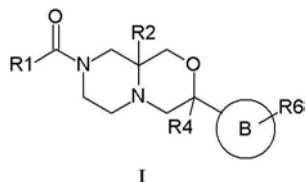
(c) 使式(I)化合物,其中Y如本文所定义, X为 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ ,  $R^1$ 至 $R^3$ 如本文所定义并且 $R^4$ 为羟基,经受脱水条件,例如在升高的温度下使用TES和TFA,以得到式(I)化合物,其中Y如本文所定义, X为 $-\text{CH}_2\text{CHR}^3-$ 并且 $R^1$ 至 $R^3$ 如本文所定义,和/或得到式(I)化合物,其中Y如本文所定义, X为 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ 并且 $R^1$ 至 $R^3$ 如本文所定义;或

(d) 使式(I)化合物,其中Y如本文所定义, X为 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ ,  $R^1$ 至 $R^3$ 如本文所定义并且 $R^4$ 为羟基,与亲核氟化剂例如DAST反应,以得到式(I)化合物,其中X为 $-\text{CH}_2\text{CFR}^3-$ 并且 $R^1$ 至 $R^3$ 如本文所定义;或

(e) 使式(I)化合物,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 和B如本文所定义并且 $R^6$ 为溴,



经受过渡金属催化的交叉偶联反应,诸如Suzuki-Miyaura反应或Sonogashira反应,以提供式(I)化合物

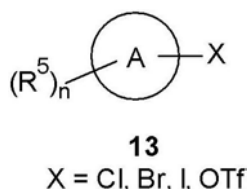


其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 和B如本文所定义,并且 $R^6$ 选自芳基、烯基、炔基、烷基、氰基、环烷基和杂芳基;或

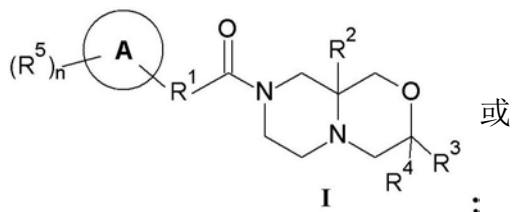
(f) 使化合物12,其中 $R^1$ 为芳基或杂芳基,任选地被1-4个独立地选自以下各项的取代基取代: $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1$ - $C_6$ -烷基、卤代- $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、卤素和氰基;并且 $R^2$ 至 $R^4$ 如本文所定义,



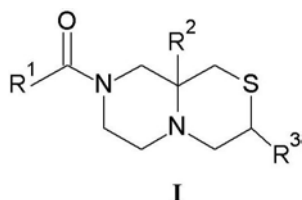
经受与化合物13的Suzuki-Miyaura交叉偶联反应,其中A、 $R^5$ 和n如本文所定义



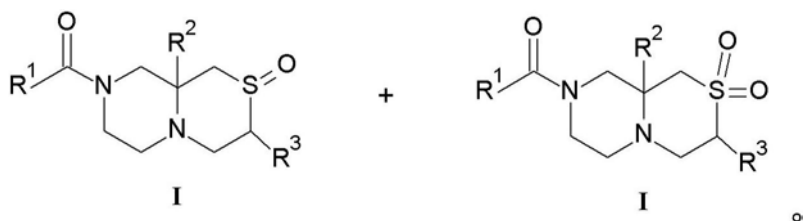
所述反应是在以下各项的存在下进行:过渡金属催化剂,例如 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3 + Xantphos$ 、 $(A^{-t}Phos)_2PdCl_2$ 或cataCXium A  $Pd G2$ ,和有机或无机碱,例如碳酸钠、三乙胺、TMEDA或碳酸铯;以提供所述式(I)化合物,其中 $R^1$ 为任选地被1-4个独立地选自以下各项的取代基取代的芳基或杂芳基: $C_1$ - $C_6$ -烷基、 $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1$ - $C_6$ -烷基、卤代- $C_1$ - $C_6$ -烷氧基、卤素和氰基;并且 $R^2$ 至 $R^5$ 和n如本文所定义



(g) 使式(I)化合物,其中Y为硫并且 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 如本文所定义,



与氧化剂,例如mCPBA、过氧化氢或高碘酸钠反应,以提供式(I)化合物,其中Y为亚砷或砷并且R¹、R²和R³如本文所定义,



29. 一种根据权利要求1至27中任一项所述的式(I)化合物,其根据权利要求28所述的方法制备。

30. 根据权利要求1至27和权利要求29中任一项所述的式(I)化合物,其中所述式(I)化合物具有低于10 $\mu$ M的针对单酰基甘油脂肪酶的IC<sub>50</sub>。

31. 一种根据权利要求1至27、权利要求29和30中任一项所述的式(I)化合物,其用作治疗活性物质。

32. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至27、权利要求29和30中任一项所述的式(I)化合物和治疗惰性载体。

33. 根据权利要求1至27、权利要求29和30中任一项所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症和/或精神障碍的用途。

34. 根据权利要求1至27、权利要求29和30中任一项所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛和/或与疼痛相关的痉挛的用途。

35. 根据权利要求1至27、权利要求29和30中任一项所述的式(I)化合物,其用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症和/或精神障碍。

36. 根据权利要求1至27、权利要求29和30中任一项所述的式(I)化合物,其用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛和/或与疼痛相关的痉挛。

37. 根据权利要求1至27、权利要求29和30中任一项所述的式(I)化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症和/或精神障碍。

38. 根据权利要求1至27、权利要求29和30中任一项所述的式(I)化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛和/或与疼痛相关的痉挛。

39. 一种用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症和/或精神障碍的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的根据权利要求1至27、权利要求29和30中任一项所述的式(I)化合物。

40. 一种用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛和/或与疼痛相关的痉挛的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的根据权利要求1至27、权利要求29和30中任一项所述的式(I)化合物。

41. 如前所述的本发明。

## 新杂环化合物

### 技术领域

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物的治疗或预防的有机化合物,并且具体地涉及用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症、精神障碍、多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫、焦虑症、偏头痛和/或抑郁症的单酰基甘油脂肪酶 (MAGL) 抑制剂。

### 背景技术

[0002] 内源性大麻素 (EC) 是通过与大麻素受体 (CBR)、CB1和CB2相互作用而发挥其生物作用的脂质信号。它们调控多种生理过程,包括神经炎症、神经退行性疾病和组织再生 (Iannotti, F.A. 等人, *Progress in lipid research* 2016, 62, 107-28.)。在大脑中,主要的内源性大麻素2-花生四烯酰甘油 (2-AG) 由双酰基甘油脂肪酶 (DAGL) 产生,并由单酰基甘油脂肪酶 (MAGL) 水解。MAGL可水解85%的2-AG; 剩余15%被ABHD6和ABDH12水解 (Nomura, D.K. 等人, *Science* 2011, 334, 809)。MAGL在整个大脑和大多数脑细胞类型 (包括神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞和小神经胶质细胞) 中表达 (Chanda, P.K. 等人, *Molecular pharmacology* 2010, 78, 996; Viader, A. 等人, *Cell reports* 2015, 12, 798.)。2-AG水解形成花生四烯酸 (AA), 即前列腺素 (PG) 和白三烯 (LT) 的前体。炎症组织中的AA氧化代谢增加。炎症过程涉及花生四烯酸氧化的两个主要酶反应途径, 即产生PG的环氧化酶和产生LT的5-脂氧合酶。在炎症过程中形成的各种环氧化酶产物中, PGE2是最重要的产物之一。已在炎症部位 (例如在神经退行性疾病患者的脑脊液中) 检测到这些产物, 并且认为其助长了炎症反应和疾病进展。缺乏MAGL (Mg11-/-) 的小鼠的神经系统中的2-AG水解酶活性显著降低, 而2-AG水平升高, 而其他含花生四烯酸的磷脂和中性脂类 (包括花生四烯酸乙醇胺 (anandamide, AEA) 以及其他游离脂肪酸) 保持不变。相反, 衍生自AA和AA衍生的前列腺素和其他类花生酸 (包括前列腺素E2 (PGE2)、D2 (PGD2)、F2 (PGF2) 和血栓素B2 (TXB2)) 的水平则大大降低。磷脂酶A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) 已被视为AA的主要来源, 但cPLA<sub>2</sub>缺陷型小鼠的大脑中AA水平不变, 从而增强了大脑中的MAGL对AA产生和脑炎症过程的调控的关键作用。

[0003] 神经炎症是脑部疾病的常见病理变化特征, 这些疾病包括但不限于神经退行性疾病 (例如, 多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫和精神障碍诸如焦虑和偏头痛)。在大脑中, 类花生酸和前列腺素的产生控制神经炎症过程。促炎剂脂多糖 (LPS) 导致脑部类花生酸产生稳定的时间依赖性升高, 该现象在Mg11-/-小鼠中明显减弱。LPS治疗还引起促炎性细胞因子 (包括白细胞介素-1-a (IL-1-a)、IL-1b、IL-6) 和肿瘤坏死因子-a (TNF-a) (在Mg11-/-小鼠中被抑制) 普遍升高。

[0004] 神经炎症的特征在于中枢神经系统的先天免疫细胞、小胶质细胞以及星形胶质细胞的活化。据报道, 抗炎药在临床前模型中可抑制神经胶质细胞的活化以及疾病 (包括阿尔茨海默氏病和多发性硬化症) 的进展 (Lleo A., *Cell Mol Life Sci.* 2007, 64, 1403.)。重要的是, MAGL活性的遗传和/或药理破坏也阻断LPS诱导的大脑中小胶质细胞的活化 (Nomura,

D.K.等人,Science 2011,334,809.)。

[0005] 此外,在多种神经退行性疾病(包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和多发性硬化症)的动物模型中,证明MAGL活性的遗传和/或药理破坏具有保护作用。例如,不可逆的MAGL抑制剂已广泛应用于神经炎症和神经退行性疾病的临床前模型中(Long, J.Z.等人, Nature chemical biology 2009,5,37.)。全身注射此类抑制剂可重现大脑中的Mg11-/-小鼠表型,包括2-AG水平升高、AA水平下降及相关的类花生酸生成,并且防止LPS诱导神经炎症后发生细胞因子生成和小胶质细胞活化(Nomura, D.K.等人, Science 2011,334,809.) , 完全确认MAGL是一种药物靶点。

[0006] 随着MAGL活性发生遗传和/或药理破坏,大脑中MAGL天然底物2-AG的内源性水平升高。据报道,2-AG对疼痛表现出有益的作用,例如对小鼠具有镇痛作用(Ignatowska-Jankowska B.等人, J.Pharmacol.Exp.Ther.2015,353,424),并且对精神障碍(例如慢性应激模型中的抑郁症)也具有有益的作用(Zhong P.等人, Neuropsychopharmacology 2014, 39,1763.)。

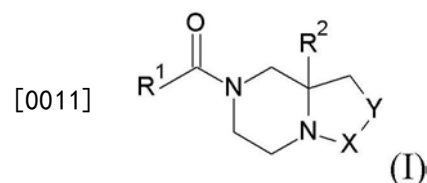
[0007] 此外,少突胶质细胞(OL)、中枢神经系统的髓鞘细胞及其前体(OPC)在其膜上表达大麻素受体2(CB2)。2-AG是CB1和CB2受体的内源性配体。据报道,大麻素和MAGL的药理抑制作用均减弱了OL和OPC的兴奋性中毒发作弱点,因此可能具有神经保护作用(Bernal-Chico, A.等人, Glia 2015,63,163.)。此外,MAGL的药理抑制提高了小鼠脑部髓鞘OL的数量,表明MAGL抑制作用可促进体内髓鞘OL中OPC的分化(Alpar, A.等人, Nature communications 2014,5,4421.)。在进行性多发性硬化症的小鼠模型中,MAGL的抑制作用还可促进髓鞘再生和机能恢复(Feliu A.等人, Journal of Neuroscience 2017,37(35), 8385.)。

[0008] 最后,近年来,代谢尤其是脂质代谢在癌症研究中受到高度重视。研究人员认为,从头合成脂肪酸在肿瘤发展中具有重要作用。许多研究表明,内源性大麻素具有抗肿瘤作用,包括抗增殖、诱导细胞凋亡和抗转移作用。MAGL作为脂质代谢和内源性大麻素系统中重要的分解酶,并且作为基因表达特征的组成部分,影响肿瘤发生的不同方面(Qin, H.等人, Cell Biochem.Biophys.2014,70,33;Nomura DK等人, Cell 2009,140(1), 49-61;Nomura DK等人, Chem.Biol.2011,18(7), 846-856.)。

[0009] 总之,抑制MAGL的作用和/或活化是治疗或预防神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症和精神障碍的有前景的全新治疗策略。此外,抑制MAGL的作用和/或活化是提供神经保护和髓鞘再生的有前景的全新治疗策略。因此,对新型MAGL抑制剂存在未得到满足的迫切的医疗需求。

## 发明内容

[0010] 在第一方面,本发明提供了式(I)化合物或其药用盐,



[0012] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、和Y如本文所定义。

[0013] 在另一方面,本发明提供制备如本文所公开的任一合成方案中所述的式(I)化合物的方法。

[0014] 在另一方面,本发明提供了根据本文所述的方法制备的如本文所述的式(I)的化合物。

[0015] 在另一方面,本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物,该化合物用作治疗活性物质。

[0016] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的式(I)化合物和治疗惰性载体。

[0017] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于抑制哺乳动物中的单酰基甘油脂肪酶的方法。

[0018] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症和/或精神障碍。

[0019] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫、焦虑症、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌变、卵巢癌、神经病性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛和/或与疼痛相关的痉挛。

## 具体实施方式

### [0020] 定义

[0021] 结合本发明的特定方面、实施例或实例描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应理解为适用于本文所述的任何其他方面、实施例或实例,除非与其不相容。本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的所有特征和/或由此公开的任何方法或过程的所有步骤可以任何组合进行组合,除了这些特征和/或步骤中的至少一些互相排斥的组合之外。本发明不限于任何前述实施例的细节。本发明扩展到本说明书(包括任何所附权利要求、摘要和附图)中所公开的特征的任何新颖特征或任何新颖组合,或者扩展到由此公开的任何方法或过程的步骤的任何新颖步骤或任何新颖组合。

[0022] 术语“烷基”是指1至6个碳原子(“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基”) (例如,1、2、3、4、5或6个碳原子)的单价或多价(例如,单价或二价)直链或支链饱和烃基团。在一些实施例中,烷基基团含有1至3个碳原子,例如1、2或3个碳原子。烷基的一些非限制性实例包括甲基、乙基、丙基、2-丙基(异丙基)、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和2,2-二甲基丙基。烷基的特别优选但非限制性实例是甲基。

[0023] 术语“烷氧基”是指经由氧原子附接到母体分子部分上的如前所定义的烷基基团。在一些优选实施例中,烷氧基基团含有1至6个碳原子(“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基”),例如1、2、3、4、5或6个碳原子。在其他实施例中,烷氧基基团含有1至4个碳原子。在其他实施例中,烷氧基基团含有1至3个碳原子。烷氧基基团的一些非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基和叔丁氧基。烷氧基的特别优选但非限制性实例是甲氧基。

[0024] 术语“卤素”或“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)。优选地,术语“卤素”或“卤代”是指氟(F)、氯(Cl)或溴(Br)。“卤素”或“卤代”的特别优选但非限制性实例是氟(F)

和氯(C1)。

[0025] 如本文所用的术语“环烷基”是指3至14个环碳原子(“C<sub>3-14</sub>-环烷基”)的饱和或部分不饱和单环或双环烃基团。在一些优选实施例中,环烷基基团为具有3至8个环碳原子的饱和单环烃基。“双环环烷基”是指由具有两个共同碳原子的两个饱和碳环组成的环烷基部分(即分离两个环的桥是单键或一个或两个环原子的链)以及螺环部分(即两个环经由一个共同环原子连接)。在一个实施例中,环烷基基团是3至6个环碳原子(例如,3、4、5或6个碳原子)的饱和单环烃基团。环烷基的一些非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和1-双环[1.1.1]戊基。

[0026] 术语“芳基”是指具有总共6至14个环成员(“C<sub>6-14</sub>-芳基”)、优选6至12个环成员并且更优选6至10个环成员的单环、双环或三环碳环体系,并且其中该环系中的至少一个环是芳族的。芳基的优选但非限制性实例包括苯基和3-双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯基。

[0027] 术语“杂芳基”是指具有总共5至14个环成员(“C<sub>1-13</sub>-杂芳基”)、优选5至12个环成员并且更优选5至10个环成员的单价或多价单环、双环或三环、优选双环体系,其中该环系中的至少一个环是芳族的,并且该环系中的至少一个环含有一个或多个杂原子。优选地,“杂芳基”是指包含1、2、3或4个独立地选自O、S和N的杂原子的5-10元杂芳基。最优选地,“杂芳基”是指包含1至2个独立地选自O和N的杂原子的5-10元杂芳基。杂芳基的一些非限制性实例包括1H-吡唑-4-基、哒嗪、吡啶基、嘧啶基、噁唑-5-基、异噁唑-4-基、1H-三唑-5-基、1H-咪唑-5-基、1H-苯并咪唑-2-基和噻唑基。

[0028] 术语“羟基”是指-OH基团。

[0029] 术语“氰基”是指-CN(腈)基团。

[0030] 术语“氧代”是指双键氧(=O)。

[0031] 术语“卤代烷基”是指其中烷基基团的至少一个氢原子已被卤素原子、优选氟代替的烷基基团。优选地,“卤代烷基”是指其中烷基基团的1、2或3个氢原子已被卤素原子、最优选氟代替的烷基基团。卤代烷基的特别优选但非限制性实例是氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、3,3,3-三氟丙基、2,2-二氟丙基、1-氟-1-甲基-乙基、2-氟-1,1-二甲基-乙基、2-氟-2-甲基-丙基、三氟甲基和2,2,2-三氟乙基。

[0032] 术语“卤代烷氧基”是指其中烷氧基基团的至少一个氢原子已被卤素原子、优选氟代替的烷氧基基团。优选地,“卤代烷氧基”是指其中烷氧基基团的1、2或3个氢原子已被卤素原子、最优选氟代替的烷氧基基团。卤代烷氧基的特别优选但非限制性的实例是三氟甲氧基、3,3,3-三氟丙氧基、2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基和3-氟-2-氟-丙氧基。

[0033] 术语“烯基”表示具有至少一个双键(例如1个或2个双键)的2至6个碳原子的单价或二价直链或支链烃基(“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基”)。在特定实施例中,烯基具有2至4个碳原子和至少一个双键(例如1个或2个双键)。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、丙-2-烯基、异丙烯基、正丁烯基(例如(Z)-丁-1-烯基)、异丁烯基、烯丙基、2-甲基烯丙基、2-甲基丙-1-烯基、和丙-1,2-二烯基。

[0034] 术语“炔基”表示具有至少一个三键(例如1个或2个三键)的2至6个碳原子的单价或二价直链或支链烃基(“C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基”)。在特定实施例中,炔基具有2至4个碳原子和至少一个三键。炔基的实例包括乙炔基、乙炔二基、丙炔基、正丁炔基或异丁炔基。

[0035] 术语“药用盐”是指保留游离碱或游离酸的生物效果和性质的那些盐,这些盐在生

物学或其他方面不是不合需要的。这些盐用无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等(特别是盐酸)和有机酸诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等形成。另外,这些盐可通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等)。式(I)化合物的特定药用盐为盐酸盐。

[0036] 如本文所用,术语“保护基”(PG)表示选择性封闭多功能化合物中的反应位点以便在合成化学中通常与之相关的另一未保护的反应位点上选择性发生化学反应的基团。保护基可在适当的点被去除。示例性保护基为氨基保护基、羧基保护基或羟基保护基。特定保护基为叔丁氧基羰基(Boc)、苄氧基羰基(Cbz)、苄基甲氧基羰基(Fmoc)和苄基(Bn)。另一些特定保护基为叔丁氧基羰基(Boc)和苄基甲氧基羰基(Fmoc)。更特定的保护基为叔丁氧基羰基(Boc)。示例性保护基及其在有机合成中的应用描述于例如:T.W.Greene和P.G.M.Wutts的Protective Groups in Organic Chemistry,第5版,2014年,John Wiley&Sons,N.Y.。

[0037] 式(I)化合物可以含有若干不对称中心,并且可以以光学纯对映体、对映体的混合物(例如外消旋体)、光学纯非对映体、非对映体的混合物、非对映外消旋体或非对映外消旋体的混合物存在。

[0038] 根据Cahn-Ingold-Prelog惯例,非对称碳原子可以是“R”或“S”构型。

[0039] 缩写“MAGL”是指单酰基甘油脂肪酶。术语“MAGL”和“单酰基甘油脂肪酶”在本文中可互换使用。

[0040] 如本文所用的术语“治疗”包括:(1)抑制疾病的至少一种临床或亚临床症状的状态、病症或病情(例如,在维持治疗的情况下,阻止、减轻或延迟疾病的发展或其复发);和/或(2)缓解病情(即,使疾病的状态、病症或病情或者至少一种临床或亚临床症状消退)。对待治疗患者的益处从统计学上是显著的或者至少是患者或医生可察觉的。然而,应当理解,应当向患者施用药物以治疗疾病时,结果可能并不总是有效的治疗。

[0041] 如本文所用的术语“防治”包括:预防或延迟状态、病症或病情的临床症状的出现,该状态、病症或病情在可能患有或易患该状态、病症或病情但尚未经历或显示该状态、病症或病情的临床或亚临床症状的哺乳动物中、尤其是在人类中发展。

[0042] 如本文所用,术语“神经炎症”涉及神经组织的急性和慢性炎症,该神经组织为神经系统的两个部分的主要组织成分;中枢神经系统(CNS)的脑和脊髓以及周围神经系统(PNS)的分支周围神经。慢性神经炎症与神经退行性疾病诸如阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和多发性硬化症相关联。急性神经炎症通常在中枢神经系统受伤后立即发生,例如,由创伤性脑损伤(TBI)引起。

[0043] 如本文所用,术语“创伤性脑损伤”(“TBI”,也称为“颅内损伤”)涉及因外部机械力诸如快速加速或减速、冲击、冲击波或弹丸穿透而造成的脑损伤。

[0044] 如本文所用,术语“神经退行性疾病”涉及与神经元的结构或功能的进行性丧失(包括神经元死亡)相关的疾病。神经退行性疾病的实例包括但不限于多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病和肌萎缩性脊髓侧索硬化症。

[0045] 如本文所用,术语“精神障碍”(也称为精神病或精神疾病)涉及可能引起痛苦或生活能力差的行为或精神模式。此类特征可能是持续的、复发的或缓和的,也可能是单个事件。精神障碍的实例包括但不限于焦虑和抑郁症。

[0046] 如本文所用,术语“疼痛”是指与实际或潜在的组织损伤相关联的不愉快的感觉和情感体验。疼痛的实例包括但不限于伤害性疼痛、慢性疼痛(包括特发性疼痛)、神经性疼痛(包括化疗诱导的神经病变)、幻痛和精神性疼痛。疼痛的一个特定实例是神经性疼痛,其由影响到涉及身体感觉的神经系统(即躯体感觉系统)的任何部分的损伤或疾病引起。在一个实施例中,“疼痛”是由于截肢或开胸手术引起的神经性疼痛。在一个实施例中,“疼痛”是化疗诱导的神经病变。

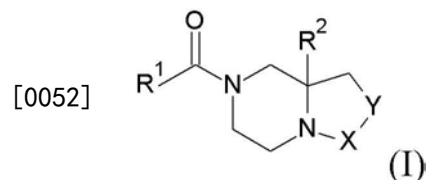
[0047] 如本文所用,术语“神经毒性”是指神经系统的毒性。这种情况发生于暴露于天然或人造有毒物质(神经毒素)时,这些物质改变神经系统的正常活动,从而对神经组织造成损伤。神经毒性的实例包括但不限于因暴露于化疗、放射治疗、药物治疗、药物滥用和器官移植中所用的物质以及暴露于重金属、某些食品 and 食品添加剂、农药、工业和/或清洁溶剂、化妆品和一些天然物质而引起的神经毒性。

[0048] 如本文所用,术语“癌症”是指特征在于因异常失控的细胞(此类细胞为“癌细胞”)的生长而导致赘生物或肿瘤存在的疾病。如本文所用,术语癌症明确地包括但不限于肝癌、结肠癌和卵巢癌。

[0049] 如本文所用的术语“哺乳动物”包括人类和非人类,并且包括但不限于人类、非人类灵长类动物、犬、猫、鼠、牛、马和猪。在特别优选的实施例中,术语“哺乳动物”是指人类。

[0050] 本发明的化合物

[0051] 在第一方面(A1),本发明提供式(I)化合物

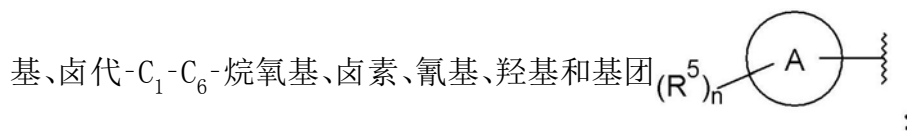


[0053] 或其药用盐,其中:

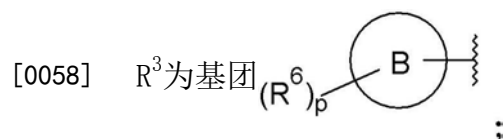
[0054] X为 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 或 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ ;

[0055] Y为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ;

[0056]  $\text{R}^1$ 为 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基,其中所述 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基任选地被1-5个独立地选自以下各项的取代基取代: $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤素、氰基、羟基和基团



[0057]  $\text{R}^2$ 为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基;



[0059]  $\text{R}^4$ 为氢、卤素或羟基;

[0060]  $\text{R}^5$ 为氢、卤素、羟基、氨基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、卤代- $\text{C}_1-$

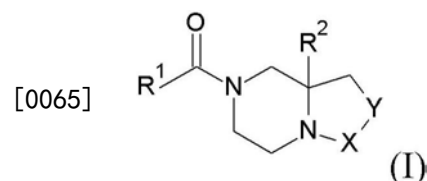
C<sub>6</sub>-烷氧基、氰基或氧代；

[0061] R<sup>6</sup>为氢、卤素、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基、5元至14元杂芳基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、氧代、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-环烷基或氰基；其中所述5元至14元杂芳基或C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基任选地被1-2个选自以下各项的取代基取代：卤素、氰基、氨基、羟基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基；

[0062] A和B各自独立地为5元至14元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基、3元至14元杂环基或C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-环烷基；并且

[0063] n和p各自独立地为1、2、3、4或5。

[0064] 在第二方面(A2)，本发明提供式(I)化合物

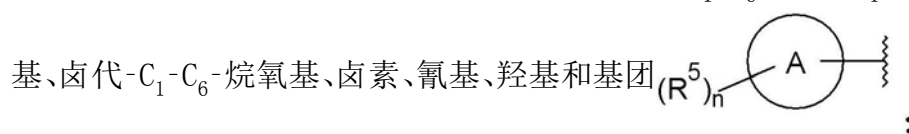


[0066] 或其药用盐，其中：

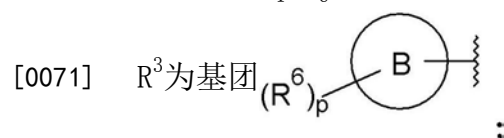
[0067] X为-CH<sub>2</sub>CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-或-CH=CR<sup>3</sup>-；

[0068] Y为-O-、-S-、-SO-或-SO<sub>2</sub>-；

[0069] R<sup>1</sup>为C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基或5元至14元杂芳基，其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基或5元至14元杂芳基任选地被1-5个独立地选自以下各项的取代基取代：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤素、氰基、羟基和基团



[0070] R<sup>2</sup>为氢或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基；



[0072] R<sup>4</sup>为氢、卤素或羟基；

[0073] R<sup>5</sup>为氢、卤素、羟基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、氰基或氧代；

[0074] R<sup>6</sup>为氢、卤素、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基、5元至14元杂芳基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、氧代、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-环烷基或氰基；

[0075] A和B各自独立地为5元至14元杂芳基、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基、3元至14元杂环基或C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-环烷基；并且

[0076] n和p各自独立地为1、2、3、4或5。

[0077] 本发明还提供了第一和第二方面A1和A2的以下列举的实施例(E)：

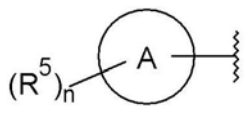
[0078] E1根据A1或A2所述的式(I)化合物或其药用盐，其中X为-CH<sub>2</sub>CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-。

[0079] E2根据A1、A2和E1中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐，其中Y为-O-或-S-。

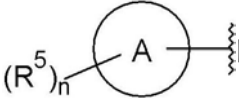
[0080] E3根据A1、A2和E1中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐，其中Y为-O-。

[0081] E4根据A1、A2和E1至E3中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐，其中R<sup>1</sup>为C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基或5元至14元杂芳基、其中所述C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>-芳基或5元至14元杂芳基被1-3个独立地选自以

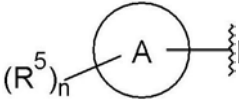
下各项的取代基取代： $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、卤素、氰基和基团



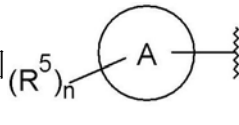
[0082] E5根据A1、A2和E1至E3中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^1$ 为被1-2

个独立地选自 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤素、和基团  的取代基取代的 $C_6-C_{14}$ -芳基。

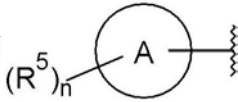
[0083] E6根据A1、A2和E1至E3中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^1$ 为被2-3

个独立地选自 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤素、和基团  的取代基取代的 $C_6-C_{14}$ -芳基。

[0084] E7根据A1、A2和E1至E3中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^1$ 为苯基,

被2个独立地选自以下各项的取代基取代:氯、甲氧基和基团  。

[0085] E8根据A1、A2和E1至E3中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^1$ 为被2-3

个独立地选自氯、氟、甲氧基和基团  的取代基取代的苯基。

[0086] E9根据A1、A2和E1至E8中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^2$ 为氢。

[0087] E10根据A1、A2和E1至E9中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^4$ 为氢或羟基。

[0088] E11根据A1、A2和E1至E10中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^5$ 为氢、卤素、羟基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -烷基、氰基或氧代。

[0089] E12根据A1、A2和E1至E10中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^5$ 为氢、卤素、羟基或氧代。

[0090] E13根据A1、A2和E1至E10中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^5$ 为氢、卤素、氰基、羟基或氧代。

[0091] E14根据A1、A2和E1至E10中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^5$ 为氢、氟、羟基或氧代。

[0092] E15根据A1、A2和E1至E10中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^5$ 为氢、氟、氰基、羟基或氧代。

[0093] E16根据A1、A2和E1至E15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^6$ 为氢、卤素、 $C_6-C_{14}$ -芳基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、氧代、 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_2-C_6$ -烯基、 $C_2-C_6$ -炔基、 $C_3-C_{14}$ -环烷基或氰基。

[0094] E17根据A1、A2和E1至E15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^6$ 为氢、卤素、 $C_6-C_{14}$ -芳基、5元至14元杂芳基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、氧代、 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_2-C_6$ -烯基、 $C_2-C_6$ -炔基、 $C_3-C_{14}$ -环烷基或氰基,其中所述5元至14元杂芳基或 $C_6-C_{14}$ -芳基任选地被选自以下各项的取代基取代:卤素、 $C_1-C_6$ -烷基和 $C_1-C_6$ -烷氧基。

[0095] E18根据A1、A2和E1至E15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^6$ 为卤

素、卤代- $C_1-C_6$ -烷基或卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基。

[0096] E19根据A1、A2和E1至E15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^6$ 为卤素、氧代、卤代- $C_1-C_6$ -烷基或卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基。

[0097] E20根据A1、A2和E1至E15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^6$ 为氯、氟、三氟甲基或二氟甲氧基。

[0098] E21根据A1、A2和E1至E15中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中 $R^6$ 为氯、氟、氧代、三氟甲基或二氟甲氧基。

[0099] E22根据A1、A2和E1至E21中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中n为1或2。

[0100] E23根据A1、A2和E1至E21中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中n为2。

[0101] E24根据A1、A2和E1至E23中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中p为1或2。

[0102] E25根据A1、A2和E1至E23中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中p为1、2或3。

[0103] E26根据A1、A2和E1至E25中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A为5元至14元杂芳基、 $C_6-C_{14}$ -芳基或3元至14元杂环基。

[0104] E27根据A1、A2和E1至E25中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A为5元至14元杂芳基或3元至14元杂环基。

[0105] E28根据A1、A2和E1至E25中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A为咪唑基、吡唑基、氧代-吡啶基、或1,2-二氢吡啶基。

[0106] E29根据A1、A2和E1至E25中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中A为咪唑基、吡唑基、吡咯基、或1,2-二氢吡啶基。

[0107] E30根据A1、A2和E1至E29中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为 $C_6-C_{14}$ -芳基、5元至14元杂芳基或3元至14元杂环基。

[0108] E31根据A1、A2和E1至E29中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基。

[0109] E32根据A1、A2和E1至E29中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为苯基或吡啶基。

[0110] E33根据A1、A2和E1至E29中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其中B为苯基、1,2-二氢吡啶基或吡啶基。

[0111] E34根据A1或A2所述的式(I)化合物或其药用盐,其中:

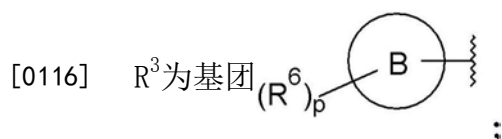
[0112] X为 $-CH_2CR^3R^4-$ 或 $-CH=CR^3-$ ;

[0113] Y为 $-O-$ ;

[0114]  $R^1$ 为 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基,其中所述 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基被1-3个独立地选自以下各项的取代基取代: $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、

卤素、氰基和基团  ;

[0115]  $R^2$ 为氢或 $C_1-C_6$ -烷基;



[0117]  $R^4$ 为氢、卤素或羟基；

[0118]  $R^5$ 为氢、卤素、羟基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -烷基、氰基或氧代；

[0119]  $R^6$ 为氢、卤素、 $C_6-C_{14}$ -芳基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、氧代、 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_2-C_6$ -烯基、 $C_2-C_6$ -炔基、 $C_3-C_{14}$ -环烷基或氰基；

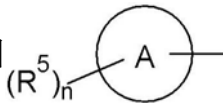
[0120] A和B各自独立地为5元至14元杂芳基、 $C_6-C_{14}$ -芳基或3元至14元杂环基；并且

[0121] n和p各自独立地为1或2。

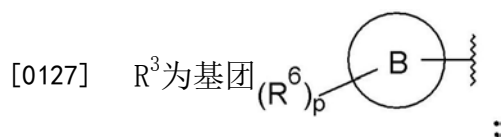
[0122] E35根据A1或A2所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

[0123] X为 $-CH_2CR^3R^4-$ ；

[0124] Y为 $-O-$ ；

[0125]  $R^1$ 为被1-2个独立地选自 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤素和基团  $(R^5)_n$   的取代基取代的 $C_6-C_{14}$ -芳基；

[0126]  $R^2$ 为氢；



[0128]  $R^4$ 为氢或羟基；

[0129]  $R^5$ 为氢、卤素、羟基或氧代；

[0130]  $R^6$ 为卤素、卤代- $C_1-C_6$ -烷基或卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基；

[0131] A为5元至14元杂芳基或3元至14元杂环基；

[0132] B为 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基；

[0133] n为2；并且

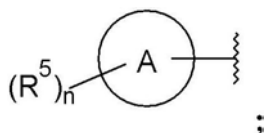
[0134] p为1或2。

[0135] E36根据A1或A2所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

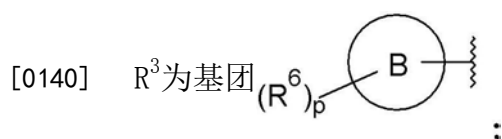
[0136] X为 $-CH_2CR^3R^4-$ ；

[0137] Y为 $-O-$ ；

[0138]  $R^1$ 为苯基，被2个独立地选自以下各项的取代基取代：氯、甲氧基和基团



[0139]  $R^2$ 为氢；



[0141]  $R^4$ 为氢或羟基；

[0142]  $R^5$ 为氢、氟、羟基或氧代；

[0143]  $R^6$ 为氯、氟、三氟甲基或二氟甲氧基；

[0144] A为咪唑基、吡唑基、氧代-吡啶基或1,2-二氢吡啶基；

[0145] B为苯基或吡啶基；

[0146] n为2；并且

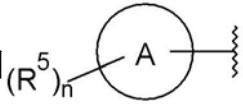
[0147] p为1或2。

[0148] E37根据A1或A2所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

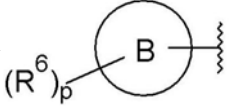
[0149] X为 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 或 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ ；

[0150] Y为-O-或-S-；

[0151]  $R^1$ 为 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基，其中所述 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基被1-3个独立地选自以下各项的取代基取代： $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、

卤素、氰基和基团  ；

[0152]  $R^2$ 为氢或 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基；

[0153]  $R^3$ 为基团  ；

[0154]  $R^4$ 为氢、卤素或羟基；

[0155]  $R^5$ 为氢、卤素、羟基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、氰基或氧代；

[0156]  $R^6$ 为氢、卤素、 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基、5元至14元杂芳基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、氧代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ -烯基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ -炔基、 $\text{C}_3-\text{C}_{14}$ -环烷基或氰基，其中所述5元至14元杂芳基或 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基任选地被选自以下各项的取代基取代：卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基和 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基；

[0157] A和B各自独立地为5元至14元杂芳基、 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基或3元至14元杂环基；

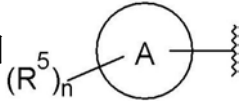
[0158] n为1或2；并且

[0159] p为1、2或3。

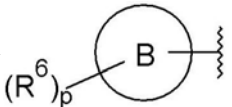
[0160] E38根据A1或A2所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

[0161] X为 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ ；

[0162] Y为-O-；

[0163]  $R^1$ 为被1-2个独立地选自 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤素和基团  的取代基取代的 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基；

[0164]  $R^2$ 为氢；

[0165]  $R^3$ 为基团  ；

[0166]  $R^4$ 为氢或羟基；

[0167]  $R^5$ 为氢、卤素、氰基、羟基或氧代；

[0168]  $R^6$ 为卤素、氧代、卤代- $C_1-C_6$ -烷基或卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基；

[0169] A为5元至14元杂芳基或3元至14元杂环基；

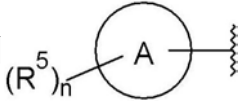
[0170] B为 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基；并且

[0171] n和p各自独立地为1或2。

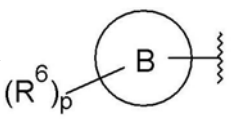
[0172] E39根据A1或A2所述的式(I)化合物或其药用盐，其中：

[0173] X为 $-CH_2CR^3R^4-$ ；

[0174] Y为-O-；

[0175]  $R^1$ 为被2-3个独立地选自氯、氟、甲氧基和基团  的取代基取代的苯基；

[0176]  $R^2$ 为氢；

[0177]  $R^3$ 为基团  ；

[0178]  $R^4$ 为氢或羟基；

[0179]  $R^5$ 为氢、氟、氰基、羟基或氧代；

[0180]  $R^6$ 为氯、氟、氧代、三氟甲基或二氟甲氧基；

[0181] A为咪唑基、吡唑基、吡咯基或1,2-二氢吡啶基；

[0182] B为苯基、1,2-二氢吡啶基或吡啶基；并且

[0183] n和p各自独立地为1或2。

[0184] E40根据A1或A2所述的式(I)化合物或其药用盐，其中所述式(I)化合物选自：

[0185] [(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮；

[0186] [(3S,9aR)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮；

[0187] [(3R,9aS)-3-(5-氯-4-甲基-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮；

[0188] [(3S,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮；

[0189] [(3R,9aR)-3-(4,5-二氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮；

[0190] [(9aS)-3-(4-氟-3-苯基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮；

[0191] [(3S,9aS)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮；

[0192] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外消旋-(3S,9aR)-3-(5-溴-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮；

- [0193] [(3S,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0194] [(3S,9aR)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-9a-甲基-1,3,4,6,7,9-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0195] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外消旋-(3S,9aS)-3-(5-氯-3-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;
- [0196] [(3R,9aS)-3-(4-氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0197] [(3S,9aR)-3-(2,4-二甲基噁唑-5-基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0198] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[外消旋-(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;
- [0199] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0200] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-咪唑-5-基)苯基]甲酮;
- [0201] [(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0202] [(3S,9aS)-3-(4,5-二氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0203] 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-2-氯-苯基]-1H-吡啶-2-酮;
- [0204] [(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0205] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)苯基]甲酮;
- [0206] [(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0207] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[外消旋-(9aS)-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;
- [0208] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0209] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0210] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[外消旋-(9aS)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;
- [0211] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0212] [(3S,9aS)-3-氟-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-

c] [1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;

[0213] [(9aS)-3-(3-溴-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;

[0214] [(3S,9aS)-3-(4-溴-5-氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;

[0215] 5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-2-氯-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

[0216] [(9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-溴-3-甲氧基-苯基)甲酮;

[0217] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-噁唑-5-基-苯基)甲酮;

[0218] [(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;

[0219] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-苯基-苯基)甲酮;

[0220] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氟-3-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基]甲酮;

[0221] 4-[3-[(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-2-氯-苯基]-1H-吡唑-3-甲腈;

[0222] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(2-甲氧基苯基)苯基]甲酮;

[0223] [(9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)甲酮;

[0224] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[3-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基]甲酮;

[0225] [(3S,9aS)-3-[5-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;

[0226] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-甲基-4-吡啶基)苯基]甲酮;

[0227] [(3S,9aS)-3-羟基-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;

[0228] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[外消旋-(9aS)-3-(5-溴-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;

[0229] 3-[(3R,9aS)-8-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-5-氯-1H-吡啶-2-酮;

[0230] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)苯基]甲酮;

[0231] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(2-吡啶基)苯基]甲酮;

- [0232] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1,5-二甲基吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0233] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-三唑-5-基)苯基]甲酮;
- [0234] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3,5-二甲氧基-苯基)甲酮;
- [0235] [(3R,9aS)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0236] 3-[(3R,9aS)-8-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮;
- [0237] 5-[(9aS)-8-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-2-氟-苄腈;
- [0238] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(4-氯-3-甲基-1H-吡唑-5-基)甲酮;
- [0239] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外消旋-(3R,9aR)-3-(5-溴-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;
- [0240] [(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0241] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氟-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0242] [(3S,9aS)-3-[5-氯-4-(二氟甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0243] [(3S,9aS)-3-(5-氯-4-甲基-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0244] [(9aS)-3-(3-环丙基-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0245] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-吗啉代-苯基)甲酮;
- [0246] 2-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-6-甲基-苄腈;
- [0247] [(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氟-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0248] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]甲酮;
- [0249] [(9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(4-氯-3-喹啉基)甲酮;
- [0250] [(3S,9aS)-3-[5-氟-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0251] [3-(3-双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c]

- [1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0252] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[3-[4-(二氟甲基)苯基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;
- [0253] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外消旋-(3S,9aS)-3-(4-氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;
- [0254] 5-[(9aS)-8-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-2-氟-苄腈;
- [0255] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-甲基异噁唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0256] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-吡嗪-3-基-苯基)甲酮;
- [0257] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外消旋-(9aS)-3-[4-氟-3-[外消旋-(E)-丙-1-烯基]苯基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;
- [0258] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-吡嗪-4-基-苯基)甲酮;
- [0260] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(4-甲基-3-吡啶基)苯基]甲酮;
- [0261] [(9aS)-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6,7,9,9a-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;
- [0262] [(3S,9aS)-3-(4-氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0263] [(3S,9aS)-3-羟基-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-噁唑-5-基-苯基)甲酮;
- [0264] [(9aS)-3-(4-氟-3-丙-1-炔基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0265] [(9aS)-3-(4-氟-3-苯基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0266] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-甲基-2-吡啶基)苯基]甲酮;
- [0267] [(3S,9aS)-3-[4-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0268] [(3R,9aR)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮;
- [0269] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3,4-二甲氧基-苯基)甲酮;
- [0270] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;
- [0271] (2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-羟基-3-(2,4,5-三氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮;

- [0272] (2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-(2,4,5-三氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮;
- [0273] (2-氯-3-(异噻唑-4-基)苯基)((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮;
- [0274] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;
- [0275] 5-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3,4-二氯苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)噁唑-2(3H)-酮;
- [0276] 5-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)噁唑-2(3H)-酮;
- [0277] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;
- [0278] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)-5-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮;
- [0279] (2-氯-3-甲氧基苯基)((9aS)-3-(4-氟-3-(噁唑-5-基)苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮;
- [0280] 5-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)噁唑-2(3H)-酮;
- [0281] (2-氯-3-甲氧基苯基)((9aS)-3-(4-氟-3-(1-甲基-1H-吡咯-3-基)苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮;
- [0282] ((3R,9aS)-3-(4-溴-3-氯苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮;
- [0283] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [0284] 5-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-6-甲基吡啶-2(1H)-酮;
- [0285] (2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-(2-氯苯基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮;
- [0286] (2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-(2,4-二氯苯基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮;
- [0287] (2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-羟基-3-(4-(三氟甲基)苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮;
- [0288] (2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-羟基-3-(2,3,4-三氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮;
- [0289] (2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-(3-氯-4-(噁唑-5-基)苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮;
- [0290] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)哌嗪-2-酮;
- [0291] 5-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)

基) 苯基) -1,3,4-噁二唑-2 (3H) -酮;

[0292] ((3R,9aS) -3- (3-溴-5-氯苯基) -3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) (2-氯-3-甲氧基苯基) 甲酮;

[0293] (2-氯-3-甲氧基苯基) ((3R,9aS) -3-羟基-3- (3- (三氟甲基) 苯基) 六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) 甲酮;

[0294] (2-氯-3-甲氧基苯基) ((3R,9aS) -3- (3-氯-5- (噁唑-5-基) 苯基) -3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) 甲酮;

[0295] ((3R,9aS) -3- (4-氯-3-氟苯基) -3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) (2-氯-3-甲氧基苯基) 甲酮;

[0296] (2-氯-3-甲氧基苯基) ((3R,9aS) -3- (2,3-二氟苯基) -3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) 甲酮;

[0297] (2-氯-3-甲氧基苯基) ((3R,9aS) -3- (2,3-二氟苯基) 六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) 甲酮;

[0298] 3- (2-氯-3- ((3R,9aS) -3- (3-氯-4-氟苯基) 八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基) 苯基) -1H-吡唑-5-甲腈;

[0299] ((3S,9aS) -3- (苯并[d]噁唑-2-基) -3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) (2-氯-3-甲氧基苯基) 甲酮;

[0300] (2-氯-3-甲氧基苯基) ((3S,9aS) -3-羟基-3- (3-苯基异噁唑-5-基) 六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) 甲酮;

[0301] (2-氯-3-甲氧基苯基) ((3S,9aS) -3- (2- (4-氟苯基) 噁唑-4-基) -3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) 甲酮;

[0302] (2-氯-3-甲氧基苯基) ((3S,9aS) -3-羟基-3- (2- (6-甲氧基吡啶-3-基) 噁唑-4-基) 六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) 甲酮;

[0303] (2-氟-3-甲氧基苯基) ((3S,9aS) -3- (5-氯-6- (三氟甲基) 吡啶-2-基) 六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) 甲酮;

[0304] ((3S,9aS) -3- (4-溴-5-甲氧基噻吩-2-基) -3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]

[0305] 噁嗪-8 (1H) -基) (2-氯-3-甲氧基苯基) 甲酮;

[0306] ((3S,9aS) -3- (3-溴异噁唑-5-基) -3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) (2-氯-3-甲氧基苯基) 甲酮;

[0307] 3- ((3R,9aS) -8- (2-氯-3-甲氧基苯甲酰基) -3-羟基八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2 (1H) -酮;

[0308] 5- [ (3#R!,9#a!#S!) -8- (2-氯-3-甲氧基苯甲酰基) -3,4,6,7,9,9#a!-六氢-1#H!-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基] -3-氯-2-氟苄腈;

[0309] 5- (2-氯-3- ((3R,9aS) -3- (3,4-二氟苯基) -3-羟基八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基) 苯基) -1H-咪唑-2-甲腈;

[0310] (2-氯-3-甲氧基苯基) ((3R,9aS) -3-羟基-3- (2-甲基-6- (三氟甲基) 吡啶-3-基) 六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8 (1H) -基) 甲酮;

[0311] 5- (2-氯-3- ((3R,9aS) -3- (3-氯-4-氟苯基) 八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基) 苯基) 吡嗪-4 (1H) -酮;

[0312] 5-氯-3-((3R,9aS)-8-(2-氯-5-氟-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基)吡啶-2(1H)-酮;

[0313] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)-5-氟苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;

[0314] 5-氯-3-((3R,9aS)-8-(2-氯-3-(4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酰基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基)吡啶-2(1H)-酮;

[0315] 4-(2-氯-5-氟-3-((3R,9aS)-3-(4-氧代-6-(三氟甲基)-1,4-二氢吡啶-3-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;

[0316] 4-(2-氯-5-氟-3-((3R,9aS)-3-(2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;

[0317] 4-(2-氯-5-氟-3-((3S,9aS)-3-(4-氧代-6-(三氟甲基)-1,4-二氢吡啶-3-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;

[0318] 3-((3R,9aS)-8-(2-氯-3-甲氧基苯甲酰基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮;

[0319] ((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)甲酮;

[0320] ((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)甲酮;

[0321] ((3S,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)甲酮;

[0322] 5-氯-3-((3R,9aS)-8-(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯甲酰基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基)吡啶-2(1H)-酮;和

[0323] [(9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮。

[0324] E41根据A1或A2所述的式(I)化合物或其药用盐,其中所述式(I)化合物选自:

[0325] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;

[0326] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;

[0327] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)-5-氟苯基)吡啶-2(1H)-酮;

[0328] 4-(2-氯-3-((3R,9aS)-3-(5-氯-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)-5-氟苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;

[0329] 4-(2-氯-5-氟-3-((3R,9aS)-3-(2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基)苯基)-1H-吡咯-2-甲腈;

[0330] ((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-6-氟-3-甲氧基苯基)甲酮;

[0331] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[外消旋-(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;

[0332] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;

[0333] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-咪唑-5-基)苯基]甲酮;

[0334] [(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;

[0335] [(3S,9aS)-3-(4,5-二氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-甲氧基-苯基]甲酮;

[0336] 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-2-氯-苯基]-1H-吡啶-2-酮;

[0337] [(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;

[0338] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)苯基]甲酮;

[0339] [(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮;

[0340] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[外消旋-(9aS)-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮;

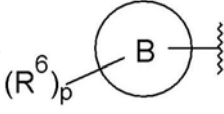
[0341] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-甲氧基-苯基]甲酮;

[0342] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-甲氧基-苯基]甲酮;和

[0343] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[外消旋-(9aS)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮。

[0344] 在一个实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中

[0345] X为 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ 或 $-\text{CH}=\text{CR}^3-$ ;

[0346]  $\text{R}^3$ 为基团  ;

[0347]  $\text{R}^4$ 为氢、卤素或羟基;

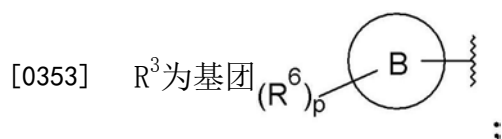
[0348]  $\text{R}^6$ 为氢、卤素、 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基、5元至14元杂芳基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、氧代- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ -烯基、 $\text{C}_2-\text{C}_6$ -炔基、 $\text{C}_3-\text{C}_{14}$ -环烷基或氰基,其中所述5元至14元杂芳基或 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基任选地被选自以下各项的取代基取代:卤素、 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷基和 $\text{C}_1-\text{C}_6$ -烷氧基;

[0349] B为5元至14元杂芳基、 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ -芳基或3元至14元杂环基;并且

[0350] p为1、2或3。

[0351] 在一个优选实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中

[0352] X为 $-\text{CH}_2\text{CR}^3\text{R}^4-$ ;



[0354]  $R^4$ 为氢或羟基；

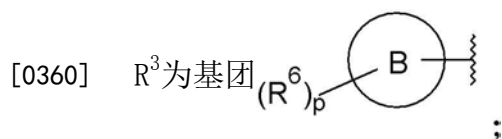
[0355]  $R^6$ 为卤素、氧代、卤代- $C_1-C_6$ -烷基或卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基；

[0356] B为 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基；并且

[0357] p为1或2。

[0358] 在一个特别优选的实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

[0359] X为 $-CH_2CR^3R^4-$ ；



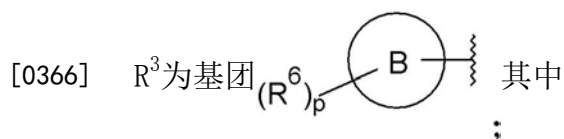
[0361]  $R^4$ 为氢或羟基；

[0362]  $R^6$ 为氯、氟、氧代、三氟甲基或二氟甲氧基；

[0363] B为苯基、1,2-二氢吡啶基或吡啶基；并且

[0364] p为1或2。

[0365] 在一个实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

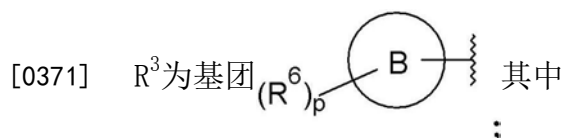


[0367]  $R^6$ 为氢、卤素、 $C_6-C_{14}$ -芳基、5元至14元杂芳基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、氧代- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_2-C_6$ -烯基、 $C_2-C_6$ -炔基、 $C_3-C_{14}$ -环烷基或氰基，其中所述5元至14元杂芳基或 $C_6-C_{14}$ -芳基任选地被选自以下各项的取代基取代：卤素、 $C_1-C_6$ -烷基和 $C_1-C_6$ -烷氧基；

[0368] B为5元至14元杂芳基、 $C_6-C_{14}$ -芳基或3元至14元杂环基；并且

[0369] p为1、2或3。

[0370] 在一个优选实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

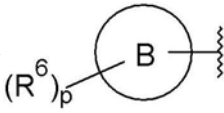


[0372]  $R^6$ 为卤素、氧代、卤代- $C_1-C_6$ -烷基或卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基；

[0373] B为 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基；并且

[0374] p为1或2。

[0375] 在一个特别优选的实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

[0376]  $R^3$ 为基团  其中

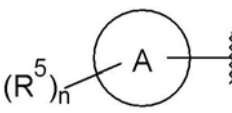
[0377]  $R^6$ 为氯、氟、氧代、三氟甲基或二氟甲氧基；

[0378] B为苯基、1,2-二氢吡啶基或吡啶基；并且

[0379] p为1或2。

[0380] 在一个实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

[0381]  $R^1$ 为 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基，其中所述 $C_6-C_{14}$ -芳基或5元至14元杂芳基被1-3个独立地选自以下各项的取代基取代： $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、

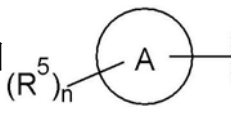
卤素、氰基和基团  ；

[0382]  $R^5$ 为氢、卤素、羟基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -烷基、氰基或氧代；

[0383] A为5元至14元杂芳基、 $C_6-C_{14}$ -芳基或3元至14元杂环基；并且

[0384] n为1或2。

[0385] 在一个优选实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

[0386]  $R^1$ 为被1-2个独立地选自 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤素和基团  的取代基取代的 $C_6-C_{14}$ -芳基；

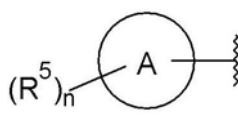
[0387]  $R^5$ 为氢、卤素、氰基、羟基或氧代；

[0388] A为5元至14元杂芳基或3元至14元杂环基；并且

[0389] n为1或2。

[0390] 在一个特别优选的实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

[0391]  $R^1$ 为苯基，被2个独立地选自以下各项的取代基取代：氯、甲氧基和基团

 ；

[0392]  $R^5$ 为氢、氟、氰基、羟基或氧代；

[0393] A为咪唑基、吡唑基、吡咯基或1,2-二氢吡啶基；并且

[0394] n为1或2。

[0395] 在一个实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

[0396]  $R^5$ 为氢、卤素、羟基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -烷基、氰基或氧代；

[0397] A为5元至14元杂芳基、 $C_6-C_{14}$ -芳基或3元至14元杂环基；并且

[0398] n为1或2。

[0399] 在一个优选实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

[0400]  $R^5$ 为氢、卤素、氰基、羟基或氧代；

[0401] A为5元至14元杂芳基或3元至14元杂环基；并且

[0402] n为1或2。

[0403] 在一个特别优选的实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

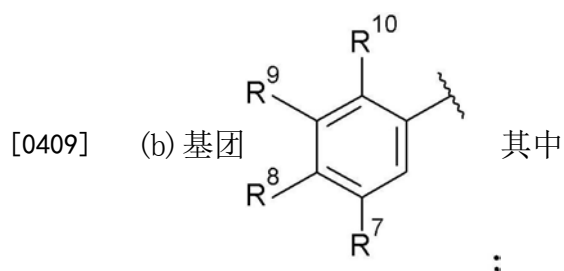
[0404]  $R^5$ 为氢、氟、氰基、羟基或氧代；

[0405] A为咪唑基、吡唑基、吡咯基或1,2-二氢吡啶基；并且

[0406] n为1或2。

[0407] 在一个实施例中，本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中 $R^1$ 为

[0408] (a) 5元至14元杂芳基，被1个选自以下各项的取代基取代：卤素；或



[0410]  $R^7$ 为氢或 $C_1-C_6$ -烷氧基；

[0411]  $R^8$ 为氢或 $C_1-C_6$ -烷氧基；

[0412]  $R^9$ 为氢、 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基或基团  ;

其中

[0413]  $R^5$ 、A和n如本文所定义；并且

[0414]  $R^{10}$ 为氢、卤素、或氰基。

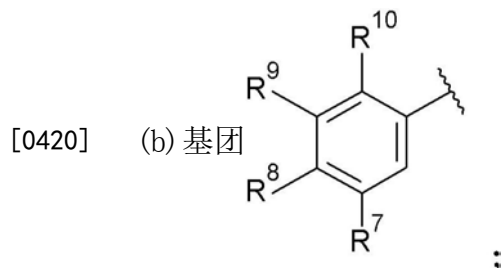
[0415] 在一个实施例中，本发明提供一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中

[0416] X为 $-CH_2CR^3R^4-$ 或 $-CH=CR^3-$ ；

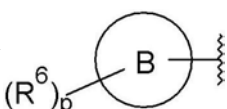
[0417] Y为 $-O-$ ；

[0418]  $R^1$ 是

[0419] (a) 5元至14元杂芳基，被1个选自以下各项的取代基取代：卤素；或

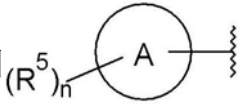


[0421]  $R^2$ 为氢或 $C_1-C_6$ -烷基；

[0422]  $R^3$ 为基团 

[0423]  $R^4$ 为氢、卤素或羟基；

- [0424]  $R^5$ 为氢、卤素、羟基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、 $C_1-C_6$ -烷基、氰基或氧代；  
 [0425]  $R^6$ 为氢、卤素、 $C_6-C_{14}$ -芳基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷基、氧代、 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_2-C_6$ -烯基、 $C_2-C_6$ -炔基、环烷基或氰基；  
 [0426]  $R^7$ 为氢或 $C_1-C_6$ -烷氧基；  
 [0427]  $R^8$ 为氢或 $C_1-C_6$ -烷氧基；

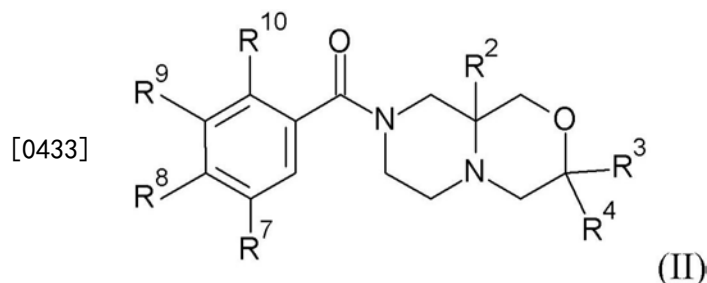
[0428]  $R^9$ 为氢、 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基或基团  $(R^5)_n$   ;

[0429]  $R^{10}$ 为氢、卤素、或氰基；

[0430] A和B各自独立地为5元至14元杂芳基、 $C_6-C_{14}$ -芳基或3元至14元杂环基；并且

[0431] n和p各自独立地为1或2。

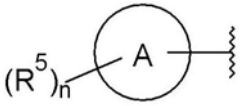
[0432] 在一个优选实施例中，本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中式(I)化合物为式(II)化合物



[0434] 其中 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如本文所定义并且其中：

[0435]  $R^7$ 为氢或 $C_1-C_6$ -烷氧基；

[0436]  $R^8$ 为氢或 $C_1-C_6$ -烷氧基；

[0437]  $R^9$ 为氢、 $C_1-C_6$ -烷基、 $C_1-C_6$ -烷氧基、卤代- $C_1-C_6$ -烷氧基或基团  $(R^5)_n$   ;

其中 $R^5$ 、A和n如本文所定义；并且

[0438]  $R^{10}$ 为氢、卤素、或氰基。

[0439] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中A为

[0440] (i) 杂芳基选自由以下项组成的组：1H-吡唑-4-基、哒嗪、吡啶基、嘧啶基、噁唑-5-基、异噁唑-4-基、1H-三唑-5-基、和1H-咪唑-5-基；或

[0441] (ii) 苯基；或

[0442] (iii) 杂环基选自由以下项组成的组：1,2-二氢吡啶、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、吗啉基、和氮杂环丁烷基。

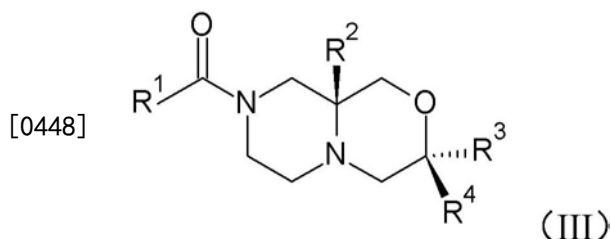
[0443] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所述的式(I)化合物或其药用盐，其中B为

[0444] (i) 杂芳基选自由以下项组成的组：吡啶基、1H-苯并咪唑-2-基、哒嗪、和噻唑基；或

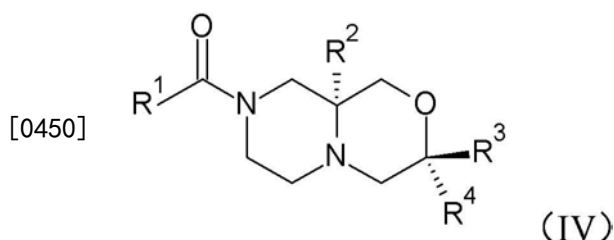
[0445] (ii) 芳基选自由以下项组成的组：苯基和3-双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯基；或

[0446] (iii) 1,2-二氢吡啶。

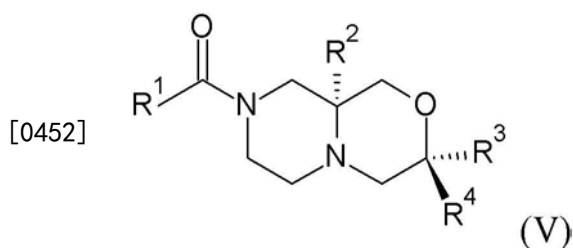
[0447] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中式(I)化合物为式(III)化合物



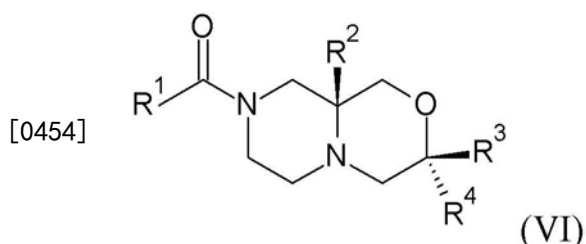
[0449] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中式(I)化合物为式(IV)化合物



[0451] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中式(I)化合物为式(V)化合物



[0453] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其中式(I)化合物为式(VI)化合物



[0455] 在一个特定实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物的药用盐,尤其是盐酸盐。在另一个特定实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物。

[0456] 在一些实施例中,式(I)化合物通过其中一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子代替而被同位素标记。此类同位素标记(即,放射性标记)的式(I)化合物被认为在本公开的范围。可以掺入式(I)化合物中的同位素的实例分别包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯和碘的同位素,诸如但不限于<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>123</sup>I和<sup>125</sup>I。某些同位素标记的式(I)化合物(例如,包含放射性同位素的那些)可用于药物和/或基体组织分布研究。放射性同位素氚(即<sup>3</sup>H)和碳-14(即<sup>14</sup>C)对此特别有用,因为它们容易掺入并且检测手段是现成的。例如,式(I)的化合物可以富含1、2、5、10、25、50、

75、90、95或99%的给定同位素。

[0457] 用较重的同位素诸如氘(即, $^2\text{H}$ )取代可以提供由于代谢稳定性更高(例如,体内半衰期增加或所需剂量减少)而带来的某些治疗优势。

[0458] 用正电子发射同位素(诸如 $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{15}\text{O}$ 和 $^{13}\text{N}$ )取代可以用于检查底物受体占用的正电子发射断层扫描(PET)研究。同位素标记的式(I)化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于如下所陈述的实施例中描述的那些过程使用适当的同位素标记的试剂代替之前使用的非标记的试剂来制备。

#### [0459] 制备过程

[0460] 本发明的式(I)化合物的制备可按照顺序或并发合成路线进行。本发明的合成如下总体方案所示。执行反应和纯化所得产物所需的技能对于本领域的技术人员是已知的。除非指明是相反情况,否则以下方法说明中所用的取代基和指数具有本文所提供的含义。

[0461] 如果起始物质、中间体或式(I)化合物之一含有一种或多种在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或具有反应性的官能团,则可以在关键步骤之前应用本领域中众所周知的方法引入适当的保护基(如以下文献所述:T.W.Greene和P.G.M.Wutts,“Protective Groups in Organic Chemistry”,第5版,2014年,John Wiley&Sons,N.Y.)。此类保护基可在合成的后期使用文献中所述的标准方法去除。

[0462] 如果起始物质或中间体含有立体异构中心,则可能获得呈非对映异构体或对映异构体的混合物形式的式(I)化合物,其可以通过本领域中众所周知的方法(例如,手性HPLC、手性SFC或手性结晶)进行分离。外消旋化合物可例如通过非对映体盐分离为相应的对应体,其通过用光学纯的酸进行结晶,或通过使用手性吸附剂或手性洗脱剂的特定色谱法分离对映体。同样可分离含有立体异构中心的起始物质和中间体,以提供非对映异构体/对映异构体富集的起始物质和中间体。在式(I)化合物的合成中使用此类非对映异构体/对映异构体富集的起始物质和中间体通常导致相应的非对映异构体/对映异构体富集的式(I)化合物。

[0463] 本领域的技术人员将认识到,在式(I)化合物的合成中(如果不希望如此)将应用“正交保护基策略”,其允许每次裂解多个保护基而不影响分子中的其他保护基。正交保护的原理是本领域中众所周知的,并且也已经见诸文献报道(例如,Barany和R.B.Merrifield,J.Am.Chem.Soc.1977,99,7363;H.Waldmann等人,Angew.Chem.Int.Ed.Engl.1996,35,2056)。

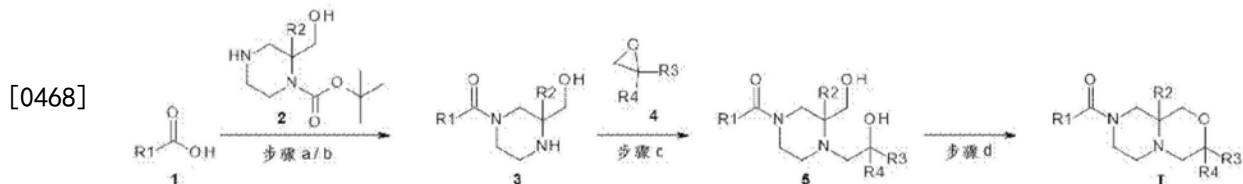
[0464] 本领域的技术人员将认识到,反应顺序可根据中间体的反应性和性质而变化。

[0465] 更详细地讲,式(I)化合物可通过下文所述的方法、实例中所述的方法或类似的方法进行制备。各个反应步骤的适当反应条件是本领域技术人员已知的。同样,有关文献中报道的影响所述反应的反应条件,参见例如:Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations,第2版,Richard C.Larock,John Wiley&Sons,New York,NY,1999。在存在或不存在溶剂的情况下进行反应都很方便。对所用溶剂的性质没有特别的限制,只要它对反应或所涉及的试剂没有不利影响并且至少在一定程度上可以溶解试剂即可。所描述的反应可以在很宽的温度范围内发生,并且精确的反应温度对于本发明不是关键的。可以方便地在 $-78^{\circ}\text{C}$ 至回流的温度范围内执行上述反应。反应所需的

时间还可在很大范围内变化,这取决于许多因素,特别是反应温度和试剂的性质。但是,通常需要0.5小时至几天的时间以得到所述的中间体和化合物。反应顺序不限于方案中显示的顺序,但是,根据起始物质及其相应的反应性不同,可自由改变反应步骤的顺序。

[0466] 如果起始原料或中间体无法商购获得,或者其合成未见诸文献报道,则可以采用类似于接近的类似物的现有制备方法或按照实验部分的概述进行制备。

[0467] 式(I)化合物,其中 $R^1$ 和 $R^3$ 如本文所定义并且其中 $R^2$ 和 $R^4$ 是氢,可以根据方案1中概述的一般程序进行合成。

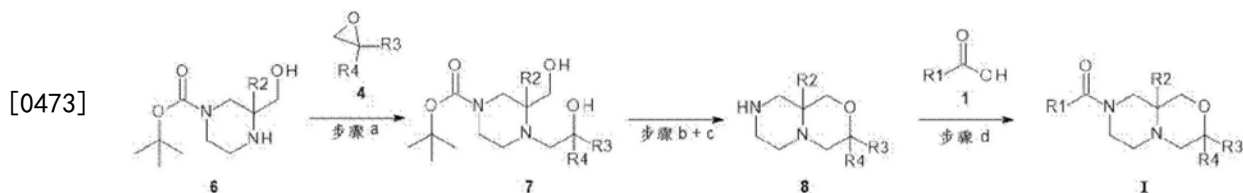


#### [0469] 方案1

[0470] 因此,仲胺2可以用羧酸1酰化,该羧酸可商购获得或可通过本领域技术人员已知的方法,使用合适的条件制备,例如偶联试剂(例如HATU、T3P、EDC)与碱(例如TEA或DIPEA)组合。使用酸(例如TFA或HCl)对Boc基团进行脱保护得到相应的中间体3(方案1,步骤a和b)。用环氧化物4处理哌嗪3,该环氧化物可商购获得或可通过本领域技术人员已知的方法制备,在溶剂(如甲醇或乙醇)中,在100℃和140℃之间的温度范围内,得到相应的二醇5(方案1,步骤c)。使用醚化试剂(例如(氰基亚甲基)三丁基膦(CMBP, Tsunoda试剂)),5的两个羟基被环化,从而得到式(I)化合物(方案1,步骤d)。

[0471] 如果 $R^3$ 带有保护基团,例如苄基作为吡啶酮的保护基团,则需要最后的脱保护步骤,使用合适的条件,例如DCM中的TFA,从而最终得到式(I)化合物。

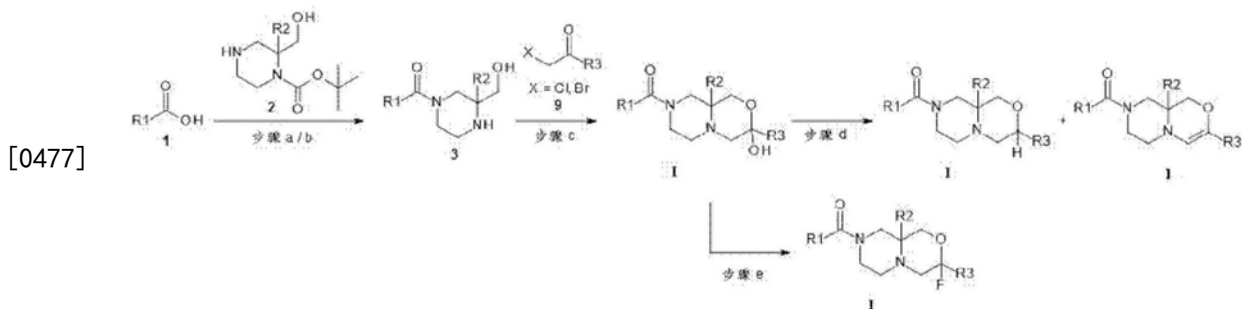
[0472] 式(I)化合物,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 如本文所定义并且其中 $R^4$ 是氢,也可以根据方案2中概述的一般程序进行合成。



#### [0474] 方案2

[0475] 在溶剂(如甲醇或乙醇)中,并且在100℃和140℃之间的温度范围内,用环氧化物4处理仲胺6,得到相应的中间体7(方案2,步骤a)。使用醚化试剂(例如(氰基亚甲基)三丁基膦(CMBP, Tsunoda试剂),方案2,步骤b),7的两个羟基被环化。随后使用酸(例如TFA或HCl)对Boc基团进行脱保护,得到相应的吗啉类似物8(方案2,步骤c)。如果 $R^3$ 带有保护基团,例如苄基作为吡啶酮的保护基团,则在酸处理期间也将其脱保护(方案2,步骤c)。然后仲胺8可以用合适的羧酸1酰化,使用本领域已知的条件,例如偶联试剂(例如HATU、T3P或EDC)与碱(例如TEA或DIPEA)组合(方案2,步骤d),从而提供式(I)化合物。

[0476] 式(I)化合物,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^4$ 如本文所定义,也可以根据方案3a中概述的一般程序进行合成。

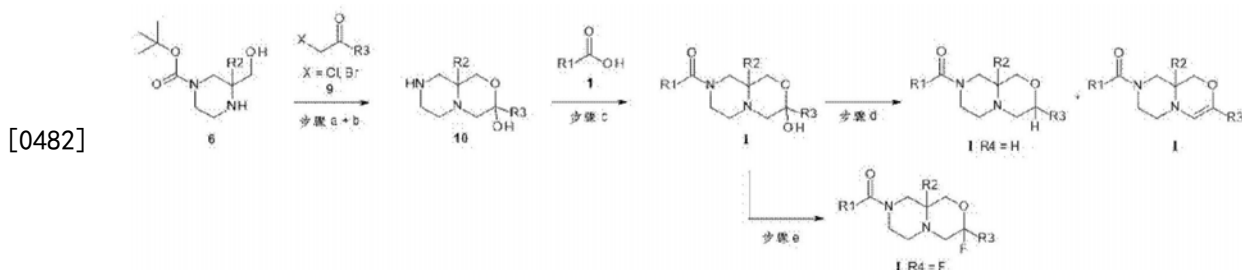


#### [0478] 方案3a

[0479] 仲胺2可以用合适的羧酸1酰化,使用本领域已知的条件,例如偶联试剂(例如HATU、T3P、EDC)与碱(例如TEA或DIPEA)组合。使用酸(例如TFA或HCl)对Boc基团进行脱保护得到相应的中间体3(方案3a,步骤a和b)。在溶剂(如THF)和碱(例如DIPEA)中,并且在0℃和25℃之间的温度范围内,用卤代酮9(例如可通过方案4中概述的一般程序可获得)处理哌嗪3,提供对应于式(I)化合物的相应乙酸酯I,其中R<sup>4</sup>是羟基(方案3a,步骤c)。在脱水条件下,例如使用DCM中的TES和TFA,在50℃和80℃之间的升高的温度下,式(I)化合物进一步反应,其中R<sup>4</sup>是羟基,得到式(I)化合物,其中R<sup>4</sup>是氢(方案3a,步骤d)。烯烃(X = -CH=CR<sup>3</sup>-)在一些情况下可以被分离出来,条件是消除是一个额外的反应路径,这取决于所选的条件。

[0480] 使用溶剂(例如DCM),在-78℃和25℃之间的温度下,用亲核氟化剂(例如DAST)处理式(I)化合物,其中R<sup>4</sup>是羟基,得到式(I)化合物,其中R<sup>4</sup>是氟化物(方案3a,步骤e)。

[0481] 式(I)化合物,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>如本文所定义,也可以根据方案3b中概述的一般程序进行合成。

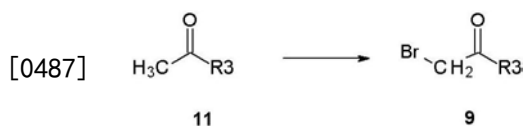


#### [0483] 方案3b

[0484] 在溶剂(如THF)和碱(例如DIPEA)中,并且在0℃和25℃之间的温度范围内,用卤代酮9处理仲胺6,提供相应的乙酸酯。使用酸(例如TFA或HCl),使Boc基团脱保护,得到式10化合物,其中R<sup>4</sup>是羟基(方案3b,步骤a和b)。仲胺10可以用合适的羧酸1酰化,使用本领域已知的条件,例如偶联试剂(例如HATU、T3P、EDC)与碱(例如TEA或DIPEA)组合,得到式I的化合物,其中R<sup>4</sup>=OH(方案3b,步骤c)。在脱水条件下,例如使用DCM中的TES和TFA,在50℃和80℃之间的升高的温度下,式(I)化合物进一步反应,其中R<sup>4</sup>是羟基,得到式(I)化合物,其中R<sup>4</sup>是氢(方案3,步骤d)。烯烃(X = -CH=CR<sup>3</sup>-)在一些情况下可以被分离出来,条件是消除是一个额外的反应路径,这取决于所选的条件。

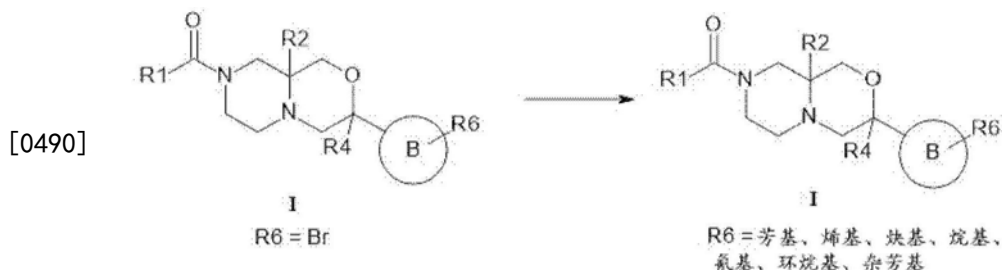
[0485] 使用溶剂(例如DCM),在-78℃和25℃之间的温度下,用亲核氟化剂(例如DAST)处理式(I)化合物,其中R<sup>4</sup>是羟基,得到式(I)化合物,其中R<sup>4</sup>是氟化物(方案3b,步骤e)。

[0486] 在60和90℃之间的升高的温度下,通过使酮11,该酮可商购获得或可通过本领域技术人员已知的方法制备,与乙酸中的溴反应,获得溴酮中间体9(方案4)。



[0488] 方案4

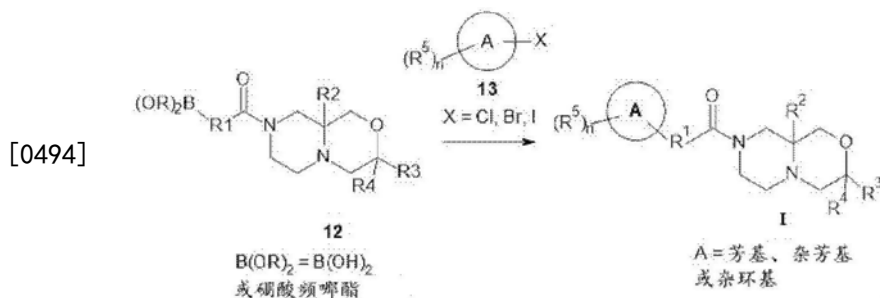
[0489] 式(I)化合物,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^4$ 如本文所定义并且其中 $R^3$ 是被溴取代的B,可以根据方案5中概述的一般程序进一步改性。



[0491] 方案5

[0492] 在Suzuki-Miyaura反应、Sonogashira反应或本领域已知的其他有机金属交叉偶联的典型条件下,对含有作为 $R^3$ 的溴芳基的式I化合物进行处理得到取代的式I化合物,其中溴已被芳基、烯基、炔基、烷基、环烷基、杂芳基或氨基部分代替。这通常需要合适的反应配偶体,例如硼酸、三氟硼酸钾、频哪醇硼酸酯、末端炔烃或有机锌化合物,合适的催化剂,例如四(三苯基膦)钯(0)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3 + Xantphos$ 、cataCXium A Pd G2,一种有机或无机碱,例如碳酸钠、TEA、TMEDA或碳酸铯,在溶剂系统,例如二噁烷/水、DMF或甲苯/水中。反应通常在惰性气氛(氩气)下,在100和120℃之间的升高的温度下进行。在Sonogashira偶联的情况下,需要添加碘化铜(I)以获得I,其中 $R^6 = \text{炔基}$ 。

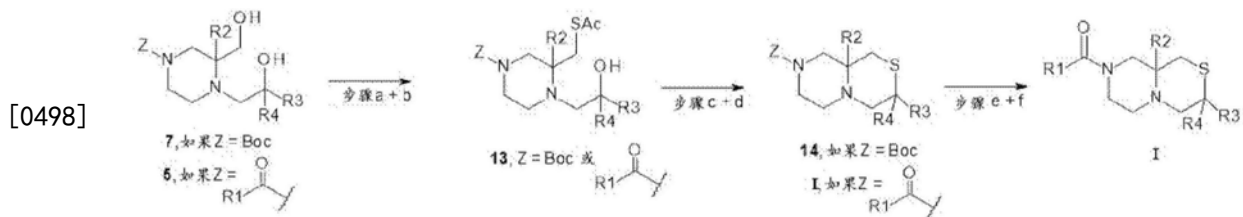
[0493] 式(I)化合物,其中 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 和n如本文所定义并且其中 $R^1$ 是芳基或杂芳基,被芳基、杂芳基或杂环基取代,可根据方案6中概述的程序获得。



[0495] 方案6

[0496] 在Suzuki-Miyaura反应的典型条件下处理含有硼酸或硼酸酯的式12化合物,得到取代的式I化合物,其中硼酸酯已被芳基、杂芳基或杂环基部分代替。这通常需要合适的反应配偶体13,例如可以是卤代芳基、卤代杂芳基或卤代杂环基,以及合适的催化剂,例如 $PdCl_2(DPPF) \cdot CH_2Cl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3 + Xantphos$ 、 $(A^{t\alpha}Phos)_2PdCl_2$ 、cataCXium A Pd G2,有机或无机碱,例如碳酸钠、TEA、TMEDA或碳酸铯,在溶剂系统,例如二噁烷/水、DMF、甲苯/水中。反应通常在惰性气氛(氩气)下,在100和120℃之间的升高的温度下进行。

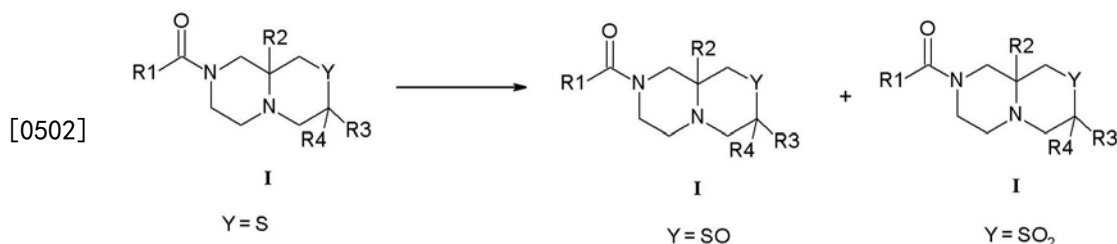
[0497] 式(I)化合物,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 如本文所定义, $R^4$ 是氢,并且其中Y是-S-,也可以根据方案7中概述的一般程序获得。



## [0499] 方案7

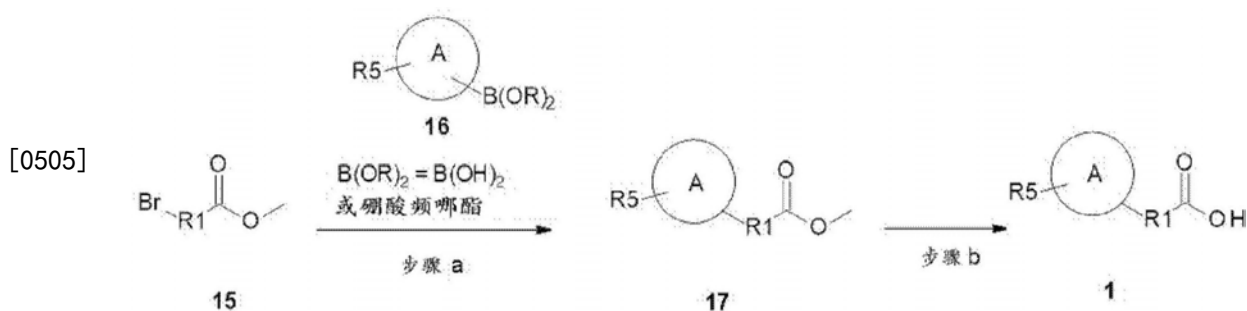
[0500] 通过用甲磺酰氯、碱(例如三乙胺)和催化剂(例如4-二甲氨基吡啶)处理,二醇5或7转化为其相应的单甲磺酸盐。随后在溶剂(例如DMSO)中与硫代乙酸钾反应,提供中间体13(方案7,步骤a和b)。然后通过用例如亚硫酰氯处理,然后加入碱(例如吡啶),13的剩余羟基转化为相应的氯中间体。然后用甲醇钠处理所得氯中间体,从而提供环化硫化物I(如果Z = -C(=O)R<sup>1</sup>)或14(如果Z = Boc)(方案7、步骤c+d)。对于类型14的化合物,使用酸(例如TFA或HCl)将Boc基团脱保护,然后使用合适的羧酸1进行酰化,例如使用偶联剂(例如HATU, T3P、EDC)与碱(例如TEA或DIPEA)组合,得到式I化合物(方案7,步骤e+f)。根据Bioorg.Med.Chem.Lett. 2016、26 (23), 第5695-5702页。和US 9,573,961B2

[0501] 式(I)化合物,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、和R<sup>3</sup>如本文所定义,R<sup>4</sup>为氢并且其中Y为硫,可以根据方案8中概述的一般程序进一步改性。通过采用本领域技术人员已知的方法,例如通过用mCPBA、过氧化氢或高碘酸钠处理,氧化硫醚I将得到式I化合物,这取决于所选的条件,如类型I的混合物或纯化合物,其中Y是亚砷和或砷。然后类型I的砷和亚砷的混合物可以通过制备型HPLC或SFC进行分离以获得纯产物。



## [0503] 方案8

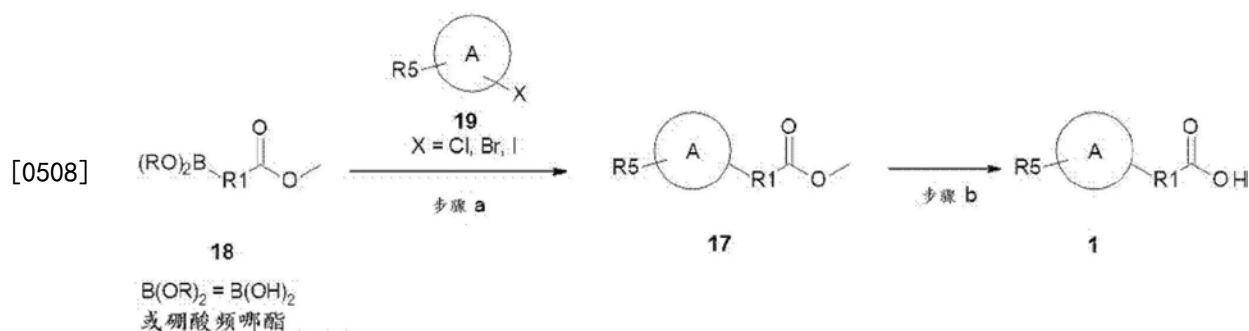
[0504] 羧酸1,其中R<sup>5</sup>如本文所定义,该羧酸不可商购获得,可以通过本领域技术人员已知的方法制备,例如通过以下描述的方法,方案9a-9e。



## [0506] 方案9a

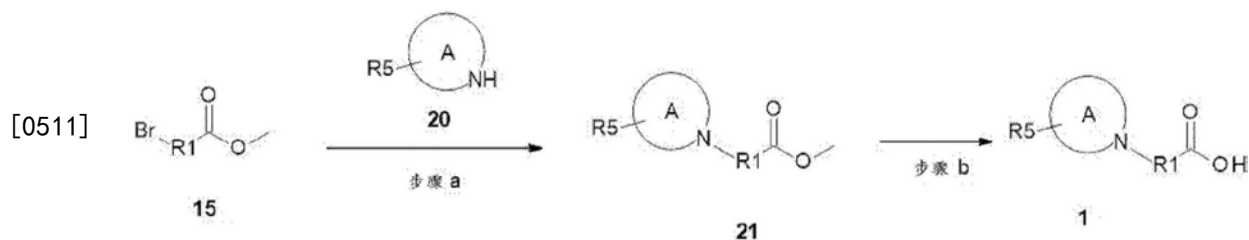
[0507] 从溴苯甲酸酯15开始,可以通过使用Suzuki-Miyaura反应的典型条件获得中间体17。那需要合适的硼酸或硼酸酯16,钯催化剂(例如XPhos-Pd-G2、(A-<sup>ta</sup>Phos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>、(APhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>),碱(例如K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>),在溶剂系统(例如THF/H<sub>2</sub>O或二噁烷/H<sub>2</sub>O)中。反应通常在惰性气氛(氩气)下,在100和120℃之间的升高的温度下进行。通过额外添加

氯化铜(I),可以理想地促进2-杂环硼酸酯的反应(方案9a,步骤a)。在水溶液中使用碱(例如氢氧化锂)皂化得到类型1的羧酸(方案9a,步骤b)。



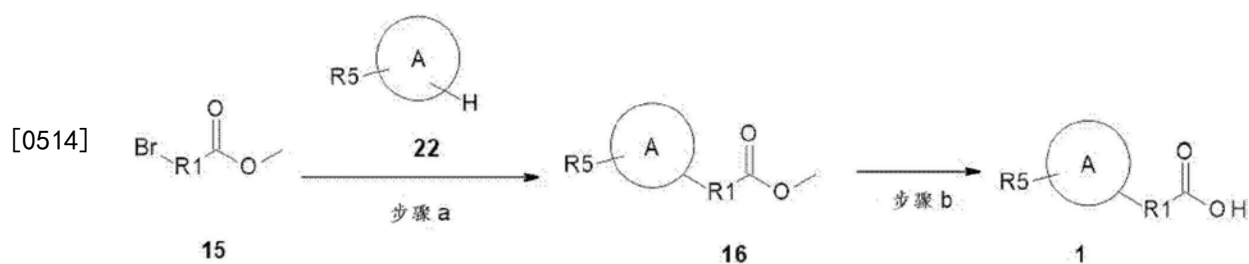
#### [0509] 方案9b

[0510] 从硼酸或硼酸酯苯甲酸酯18开始,中间体17也可以通过使用Suzuki-Miyaura反应的典型条件获得。那需要合适的卤代芳基、卤代杂芳基或卤代杂环基19,钯催化剂(例如XPhos-Pd-G2、(A-<sup>ta</sup>Phos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>、(APhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>),碱(例如K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>),在溶剂系统(例如THF/H<sub>2</sub>O或二噁烷/H<sub>2</sub>O)中。反应通常在惰性气氛(氩气)下,在100和120℃之间的升高的温度下进行。通过额外添加氯化铜(I),可以理想地促进2-杂芳基硼酸酯的反应(方案9b,步骤a)。在水溶液中使用碱(例如氢氧化锂)的皂化得到类型1的羧酸(方案9b,步骤b)。



#### [0512] 方案9c

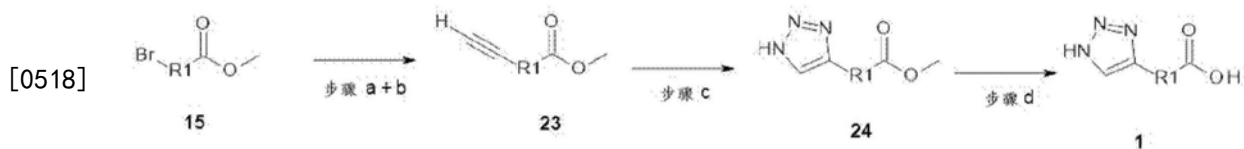
[0513] 从溴苯甲酸酯15开始,可以通过使用Buchwald-Hartwig反应的典型条件获得中间体21。那需要合适的胺20、钯催化剂(例如Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>)与膦配体(例如DavePhos或Xantphos)、碱(例如K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>),在溶剂(例如甲苯或二噁烷)中。反应通常在惰性气氛氩(使用氩气)下,在100和120℃之间的升高的温度下进行(方案9c,步骤a)。在水溶液中使用碱(例如氢氧化锂)将21皂化得到类型1的羧酸(方案9c,步骤b)。



#### [0515] 方案9d

[0516] 在一些情况下,尤其是当A为噁唑时,可以通过使用未取代的噁唑22(方案9d),直接实现与溴苯甲酸酯的偶联,如以下文献中所述:Org.Lett.2010,12(16),第3578-3581页。

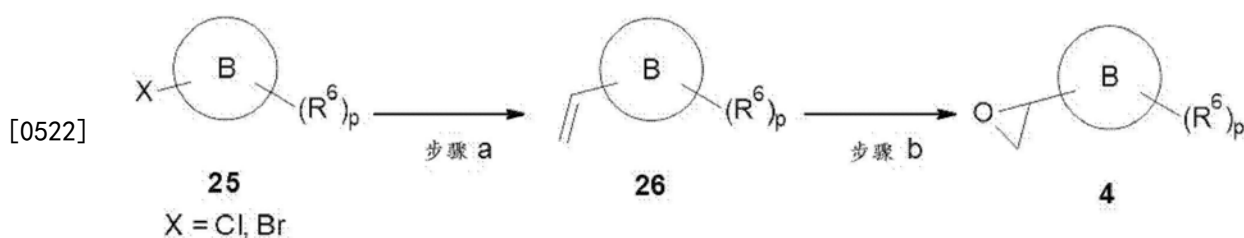
[0517] 在水溶液中使用碱(例如氢氧化锂)将16皂化得到类型1的羧酸(方案9d,步骤b)。



[0519] 方案9e

[0520] 使用Sonogashira反应的典型条件(Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>、碘化铜(I)、二乙胺、DMF、120℃),芳基/杂芳基卤化物15可以与乙炔基三甲基硅烷交叉偶联。在室温下,在THF/MeOH中,用碳酸钾脱保护得到炔中间体23(方案9e,步骤a+b)。使用合适的铜催化剂(例如碘化铜(I)),在溶剂系统(例如DMF/MeOH)中,在100和130℃之间的升高的温度下,用三甲基叠氮基硅烷处理23,得到三唑24(方案9e,步骤c)。在水溶液中使用碱(例如氢氧化锂)将24皂化得到类型1的羧酸(方案9e,步骤d)。

[0521] 环氧乙烷4,其中B、R<sup>6</sup>和p如本文所定义,该羧酸不可商购获得,可以通过本领域技术人员已知的方法制备,例如通过以下描述的方法。



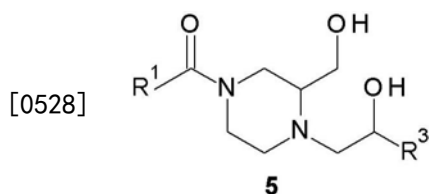
[0523] 方案10

[0524] 在典型的Suzuki-Miyaura条件(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物,三乙胺,在乙醇中,在氩气下)在100°-130℃)下,用三氟(乙烯基)硼酸钾处理芳基卤化物或杂芳基卤化物25,得到乙烯基芳烃或乙烯基杂芳烃26(方案10,步骤a)。可以通过使用例如甲基三氧铈加1H-吡唑和过氧化氢,在DCM中,在0℃;NBS在水和二噁烷中,在室温,然后在0℃,经NaOH水溶液处理;在室温,在DCM中的mCPBA,将这些氧化成环氧乙烷4(方案10,步骤b)。

[0525] 在一个方面,本发明提供制备如本文所公开的任一方案中所述的式(I)化合物的方法。

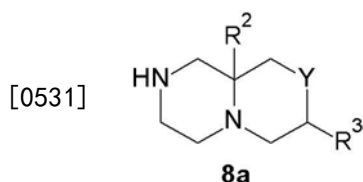
[0526] 在一个进一步的方面,本发明提供了制备如本文所述的式(I)化合物的方法,该方法包括:

[0527] (a) 使二醇5,其中R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>如本文所定义,

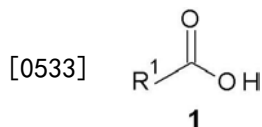


[0529] 与醚化试剂,例如(氰基亚甲基)三丁基膦(CMBP,Tsunoda试剂)反应,以得到所述式(I)化合物,其中X为-CH<sub>2</sub>CHR<sup>3</sup>-,Y为-O-,R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>如本文所定义并且R<sup>2</sup>为氢;或

[0530] (b) 使胺8a,其中Y、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本文所定义,



[0532] 与羧酸1, 其中R<sup>1</sup>如本文所定义,



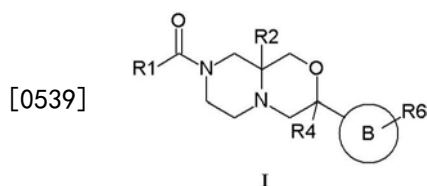
[0534] 在碱诸如三甲基胺或二异丙基胺和偶联试剂诸如HATU、T3P或EDC\*HCl的存在下反应, 以得到所述式(I)化合物, 其中X为-CH<sub>2</sub>CHR<sup>3</sup>-, Y、R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>如本文所定义并且R<sup>2</sup>为氢;

[0535] 或

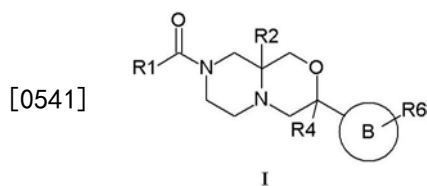
[0536] (c) 使式(I)化合物, 其中Y如本文所定义, X为-CH<sub>2</sub>CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-, R<sup>1</sup>至R<sup>3</sup>如本文所定义并且R<sup>4</sup>为羟基, 经受脱水条件, 例如在升高的温度下使用TES和TFA, 以得到式(I)化合物, 其中Y如本文所定义, X为-CH<sub>2</sub>CHR<sup>3</sup>-并且R<sup>1</sup>至R<sup>3</sup>如本文所定义, 和/或得到式(I)化合物, 其中Y如本文所定义, X为-CH=CR<sup>3</sup>-并且R<sup>1</sup>至R<sup>3</sup>如本文所定义; 或

[0537] (d) 使式(I)化合物, 其中Y如本文所定义, X为-CH<sub>2</sub>CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-, R<sup>1</sup>至R<sup>3</sup>如本文所定义并且R<sup>4</sup>为羟基, 与亲核氟化剂例如DAST反应, 以得到式(I)化合物, 其中X为-CH<sub>2</sub>CFR<sup>3</sup>-并且R<sup>1</sup>至R<sup>3</sup>如本文所定义; 或

[0538] (e) 使式(I)化合物, 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>和B如本文所定义并且R<sup>6</sup>为溴,

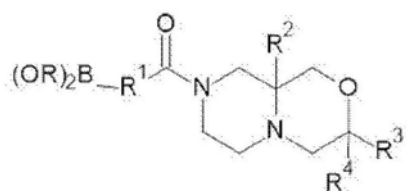


[0540] 经受过渡金属催化的交叉偶联反应, 诸如Suzuki-Miyaura反应或Sonogashira反应, 以提供式(I)化合物



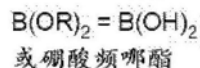
[0542] 其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>和B如本文所定义, 并且R<sup>6</sup>选自芳基、烯基、炔基、烷基、氰基、环烷基和杂芳基; 或

[0543] (f) 使化合物12, 其中R<sup>1</sup>为芳基或杂芳基, 任选地被1-4个独立地选自以下各项的取代基取代: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤素和氰基; 并且R<sup>2</sup>至R<sup>4</sup>如本文所定义,



[0544]

12

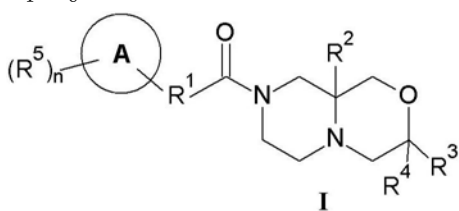
[0545] 经受与化合物13的Suzuki-Miyaura交叉偶联反应,其中A、R<sup>5</sup>和n如本文所定义

[0546]

13

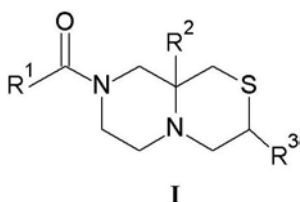
X = Cl, Br, I, OTf

[0547] 所述反应是在以下各项的存在下进行:过渡金属催化剂,例如PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>+Xantphos、(A-<sup>ta</sup>Phos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>或cataCXium A Pd G2,和有机或无机碱,例如碳酸钠、三乙胺、TMEDA或碳酸铯;以提供所述式(I)化合物,其中R<sup>1</sup>为任选地被1-4个独立地选自以下各项的取代基取代的芳基或杂芳基:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷基、卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-烷氧基、卤素和氰基;并且R<sup>2</sup>至R<sup>5</sup>和n如本文所定义



[0548]

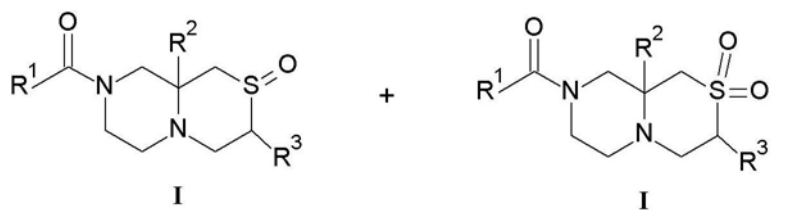
I ; 或

[0549] (g) 使式(I)化合物,其中Y为硫并且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本文所定义,

[0550]

I

[0551] 与氧化剂,例如mCPBA、过氧化氢或高碘酸钠反应,以提供式(I)化合物,其中Y为亚砷或砷并且R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>如本文所定义,



[0552]

I

I

[0553] 在一个方面,本发明提供了一种如本文所述的式(I)的化合物,该化合物根据本文所述的方法中的任一方法进行制备。

[0554] MAGL抑制活性

[0555] 本发明的化合物为MAGL抑制剂。因此,在一个方面,本发明提供了如本文所述的式

(I) 化合物用于抑制哺乳动物的MAGL的用途。

[0556] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于抑制哺乳动物的MAGL的方法。

[0557] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于抑制哺乳动物的MAGL药物中的用途。

[0558] 在另一方面,本发明提供了抑制哺乳动物的MAGL的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0559] 通过在天然底物2-花生四烯酰甘油(2-AG)水解得到花生四烯酸后测定酶促活性,分析化合物对MAGL的抑制活性,然后可进行质谱分析。该测定在后文缩写为“2-AG测定”。

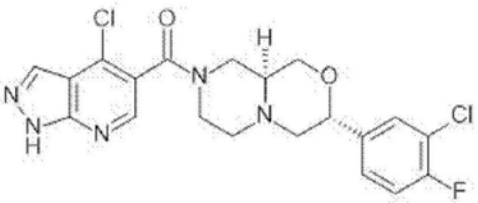
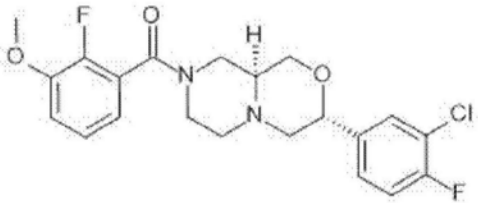
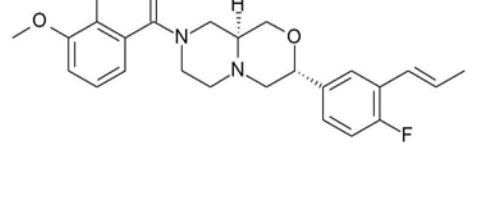
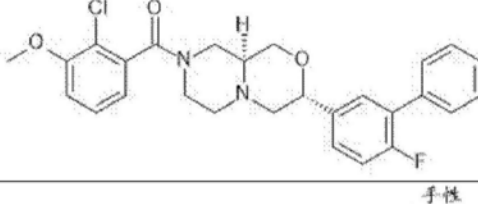
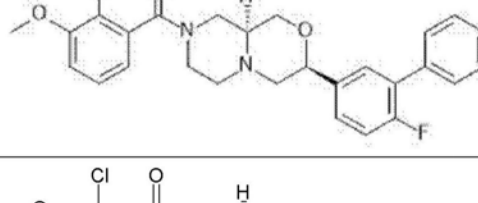
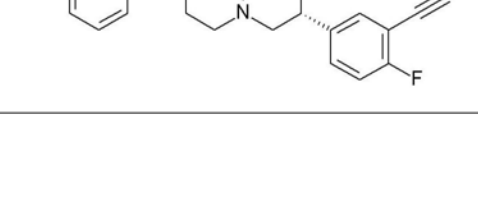
[0560] 2-AG测定在384孔测定板(PP, Greiner目录号784201)中进行,总体积为20 $\mu$ L。在聚丙烯板中,利用3倍稀释步骤在100%DMSO(VWR Chemicals 23500.297)中制备化合物稀释液,以使测定的最终浓度范围为12.5 $\mu$ M至0.8pM。将0.25 $\mu$ L化合物稀释液(100%DMSO)添加到测定缓冲液(50mM TRIS(GIBCO,15567-027)、1mM EDTA(Fluka,03690-100mL)和0.01%(v/v)Tween)中的9 $\mu$ L MAGL中。振摇后,将板在室温下孵育15min。加入10 $\mu$ L 2-花生四烯酰甘油的测定缓冲液溶液,以开始反应。该测定中的最终浓度为50pM MAGL和8 $\mu$ M 2-花生四烯酰甘油。振摇并在RT下孵育30min后,加入40 $\mu$ L含4 $\mu$ M d8-花生四烯酸的ACN淬灭反应。利用在线SPE系统(Agilent Rapidfire)与三重四极杆质谱仪(Agilent6460)联用系统跟踪花生四烯酸的含量。在ACN/水液体位置中,使用C18 SPE小柱(G9205A)。质谱仪在负电喷雾模式下操作,花生四烯酸的质量离子对为303.1 $\rightarrow$ 259.1,d8-花生四烯酸的质量离子对为311.1 $\rightarrow$ 267.0。基于[花生四烯酸/d8-花生四烯酸]的强度比计算化合物的活性。

[0561] 表1

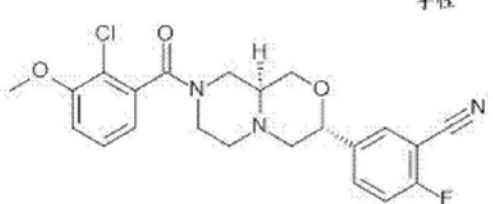
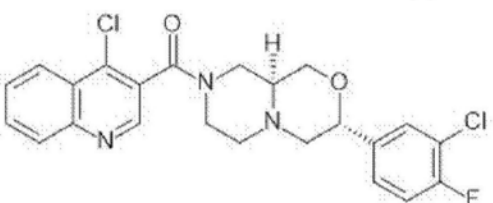
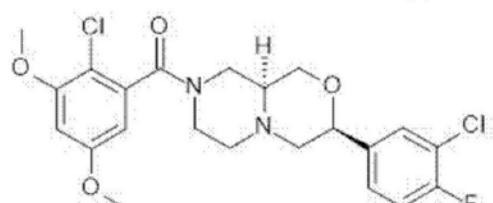
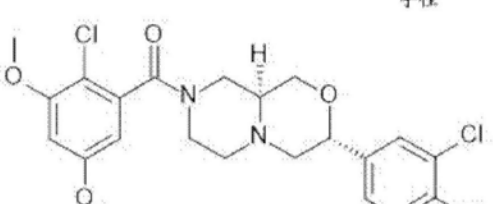
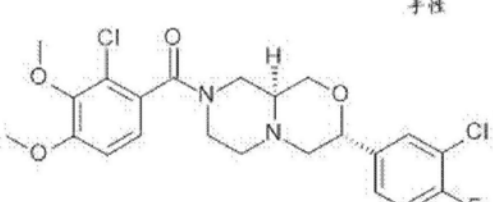
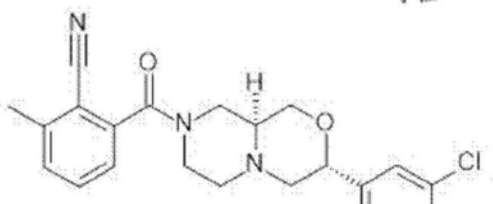
[0562]

| Ex. | 结构 | IUPAC 名称                                                                                   | MAGL IC50 (nM) |
|-----|----|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 1   |    | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮        | 18.3           |
| 2   |    | (2-溴-3-甲氧基-苯基)-[外消旋-(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮    | 14.6           |
| 5   |    | (4-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮 | 28.2           |
| 6   |    | [(3R,9aS)-3-(3-溴-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮        | 10.9           |

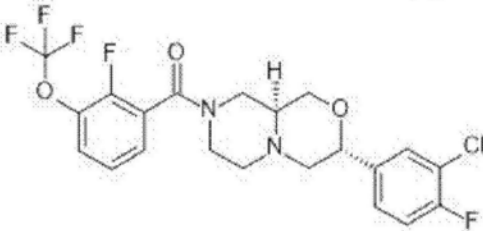
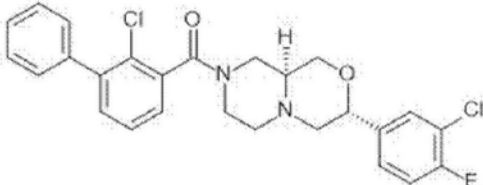
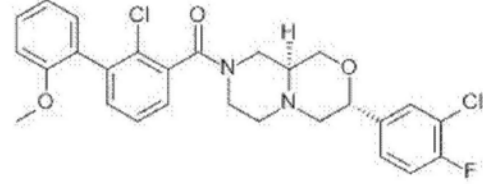
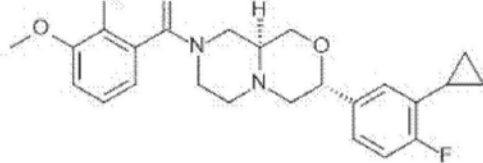
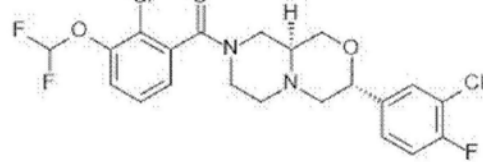
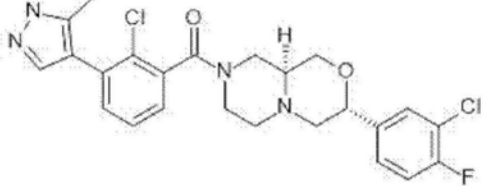
[0563]

|    |                                                                                               |                                                                                                   |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 8  |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(4-氯-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)甲酮    | 705.2 |
| 9  |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氟-3-甲氧基-苯基)甲酮               | 85.6  |
| 10 |  <p>手性</p>   | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3R,9aS)-3-[4-氟-3-[外消旋-(E)-丙-1-烯基]苯基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮 | 178.6 |
| 11 |  <p>手性</p>  | [(3R,9aS)-3-(4-氟-3-苯基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮              | 259   |
| 12 |  <p>手性</p> | [(3S,9aS)-3-(4-氟-3-苯基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮              | 575.3 |
| 13 |  <p>手性</p> | [(3R,9aS)-3-(4-氟-3-丙-1-炔基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮          | 237.9 |

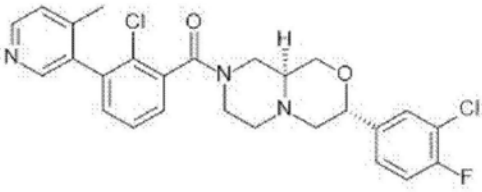
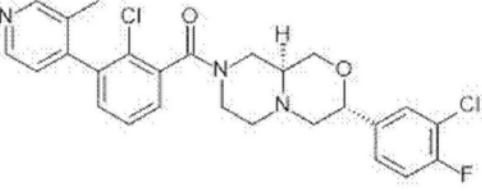
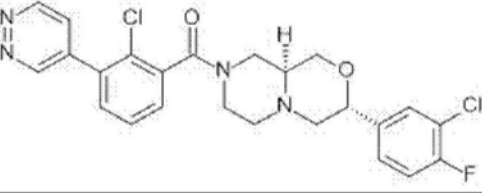
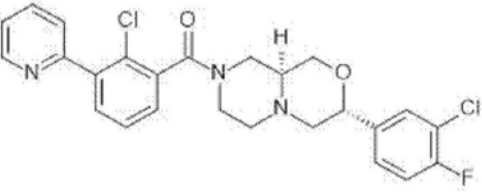
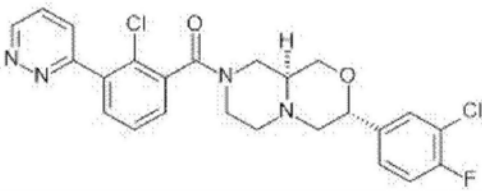
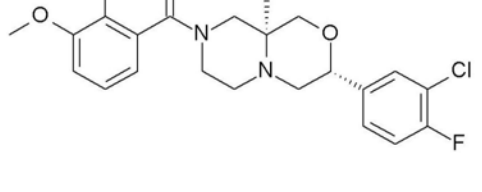
[0564]

|    |                                                                                     |                                                                                        |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 14 |    | [(3,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮     | 153.5  |
| 16 |    | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(4-氯-3-喹啉基)甲酮       | 131.5  |
| 17 |    | [(3S,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3,5-二甲氧基-苯基)甲酮 | 4567.8 |
| 18 |   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3,5-二甲氧基-苯基)甲酮 | 51.2   |
| 19 |  | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3,4-二甲氧基-苯基)甲酮 | 304.7  |
| 20 |  | 2-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-6-甲基-苄腈           | 120.6  |

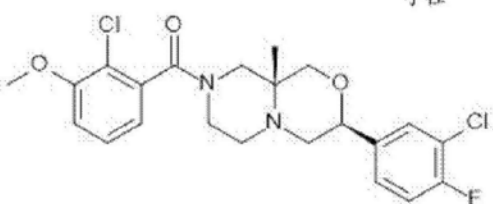
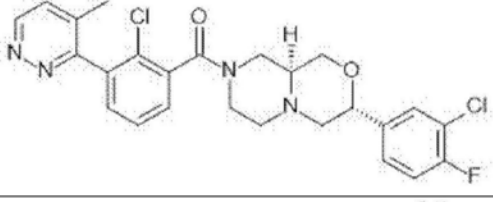
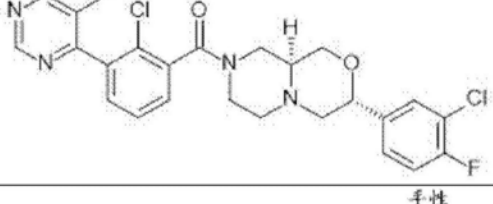
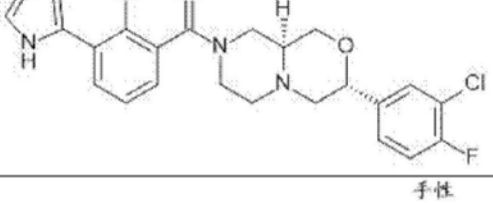
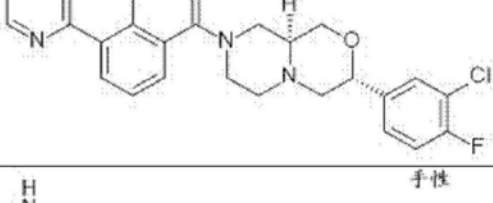
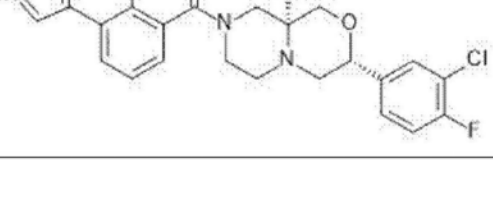
[0565]

|    |                                                                                               |                                                                                                 |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 21 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氟-3-(三氟甲氧基)苯基]甲酮          | 746.3 |
| 22 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-苯基-苯基]甲酮              | 16.1  |
| 23 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(2-甲氧基苯基)苯基]甲酮        | 26.3  |
| 24 |  <p>手性</p>  | [(3R,9aS)-3-(3-环丙基-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-甲氧基-苯基]甲酮           | 94.8  |
| 25 |  <p>手性</p> | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(二氟甲氧基)苯基]甲酮          | 131.1 |
| 26 |  <p>手性</p> | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮 | 10.6  |

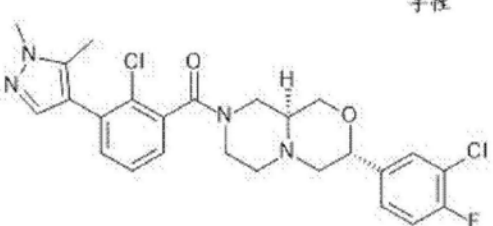
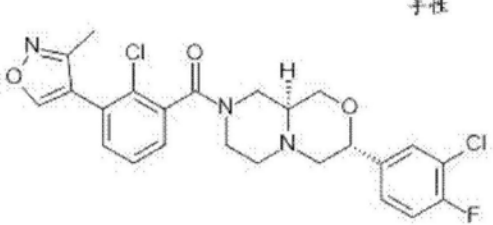
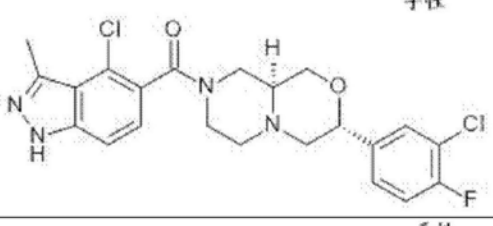
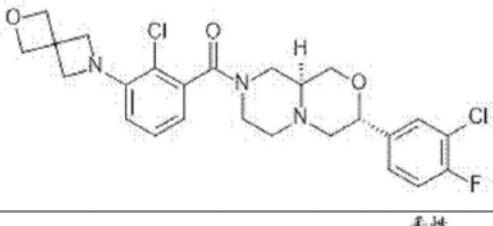
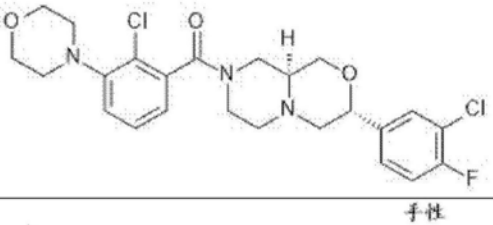
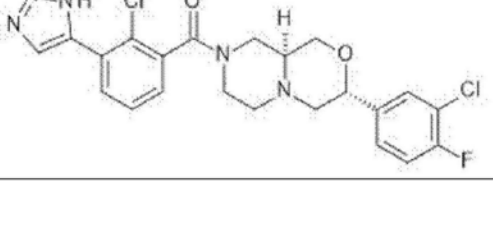
[0566]

|    |                                                                                               |                                                                                             |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 27 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(4-甲基-3-吡啶基)苯基]甲酮 | 210   |
| 28 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-甲基-4-吡啶基)苯基]甲酮 | 32.6  |
| 29 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(4-吡啶基)苯基]甲酮      | 202   |
| 30 |  <p>手性</p>  | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(2-吡啶基)苯基]甲酮      | 49.2  |
| 31 |  <p>手性</p> | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-吡啶基)苯基]甲酮      | 173.2 |
| 32 |            | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(rel-3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-9a-甲基-1,3,4,6,7,9-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮    | 334.5 |

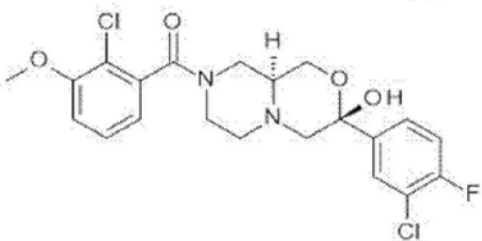
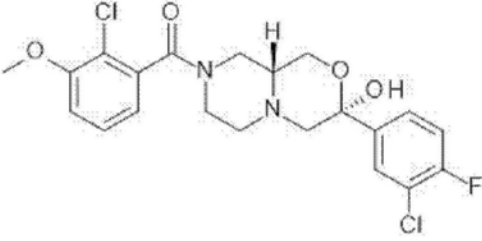
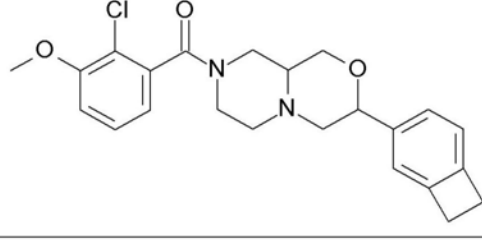
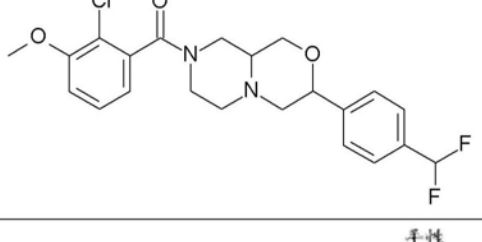
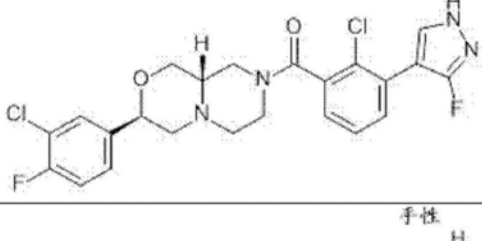
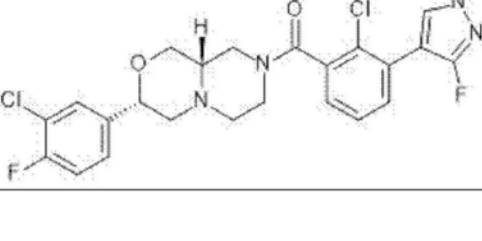
[0567]

|    |                                                                                     |                                                                                                              |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 33 |    | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-<br>[(rel-3S,9aR)-3-(3-氯-4-<br>氟-苯基)-9a-甲基-<br>1,3,4,6,7,9-六氢吡嗪并<br>[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲<br>酮 | 1912   |
| 34 |    | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-<br>苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-<br>1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁<br>嗪-8-基]-[2-氯-3-(4-甲基<br>哒嗪-3-基)苯基]甲酮  | 1444.2 |
| 35 |    | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-<br>苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-<br>1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁<br>嗪-8-基]-[2-氯-3-(5-甲基<br>嘧啶-4-基)苯基]甲酮  | 1084.9 |
| 36 |   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-<br>苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-<br>1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁<br>嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-咪<br>唑-5-基)苯基]甲酮   | 7.4    |
| 37 |  | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-<br>苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-<br>1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁<br>嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-甲基-<br>2-吡啶基)苯基]甲酮  | 277.4  |
| 38 |  | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-<br>苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-<br>1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁<br>嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-吡<br>唑-4-基)苯基]甲酮   | 1.9    |

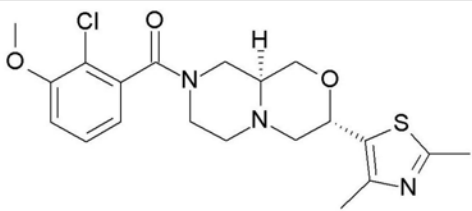
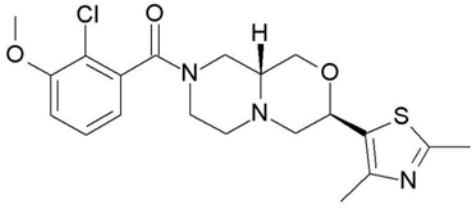
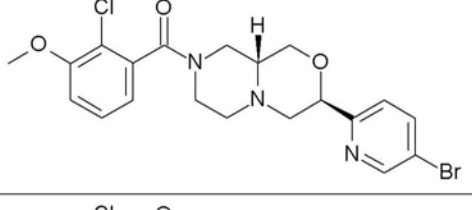
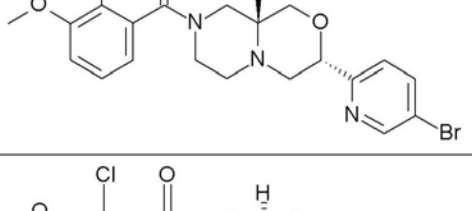
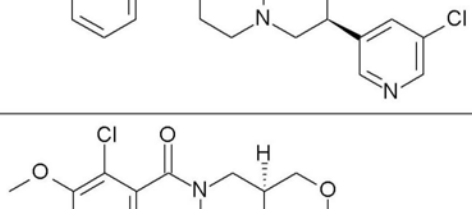
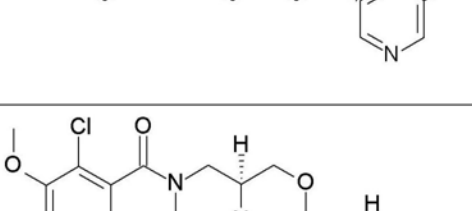
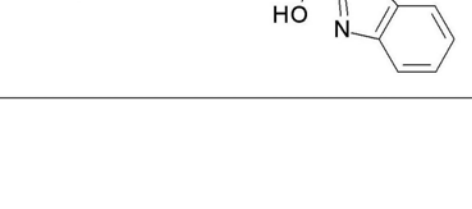
[0568]

|    |                                                                                               |                                                                                                        |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 39 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1,5-二甲基吡唑-4-基)苯基]甲酮         | 49.7  |
| 40 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-甲基异噁唑-4-基)苯基]甲酮           | 160.3 |
| 41 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[4-氯-3-甲基-1H-吡唑-5-基]甲酮              | 63.8  |
| 42 |  <p>手性</p>  | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)苯基]甲酮 | 48.6  |
| 43 |  <p>手性</p> | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-吗啉代-苯基]甲酮                    | 119.7 |
| 44 |  <p>手性</p> | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-三唑-5-基)苯基]甲酮             | 50    |

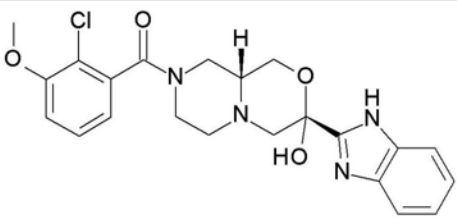
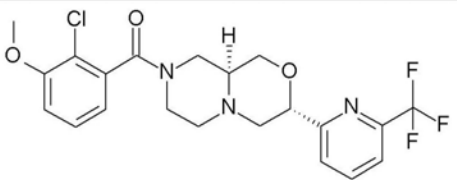
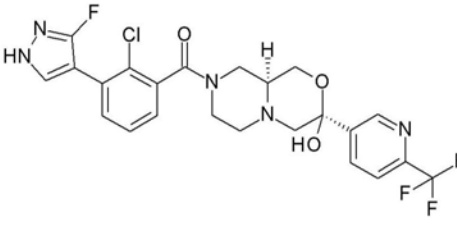
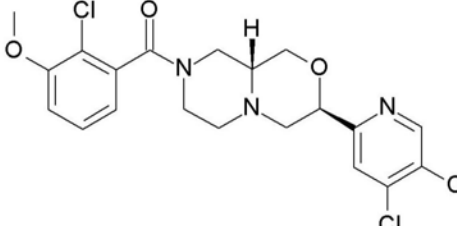
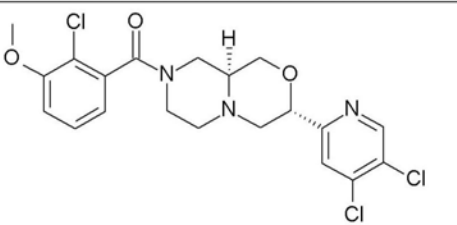
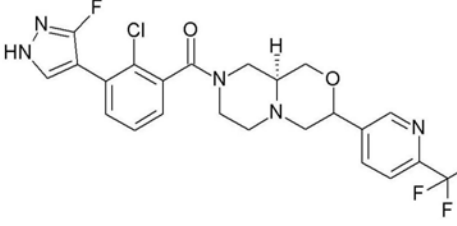
[0569]

|    |                                                                                               |                                                                                                |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 45 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮           | 19.4  |
| 46 |  <p>手性</p>   | [(3S,9aR)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮           | 177.5 |
| 47 |              | [3-(3-双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮         | 133.7 |
| 48 |             | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[3-[4-(二氟甲基)苯基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮                     | 146.2 |
| 49 |  <p>手性</p> | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酮 | 1     |
| 50 |  <p>手性</p> | [(3S,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基)甲酮 | 417.6 |

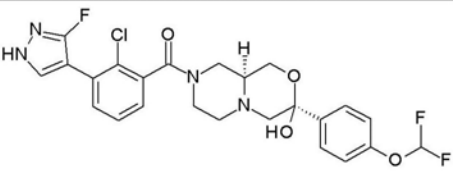
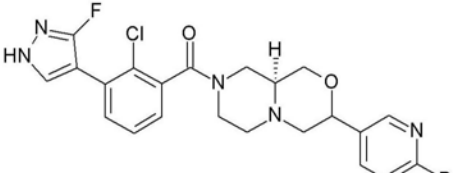
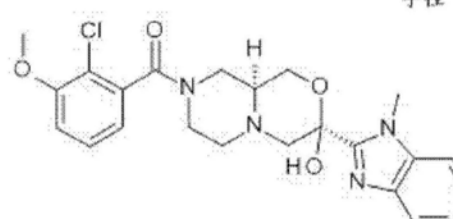
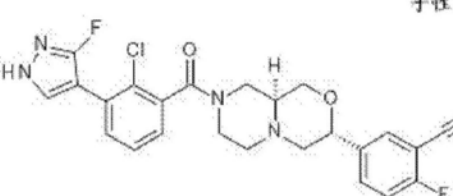
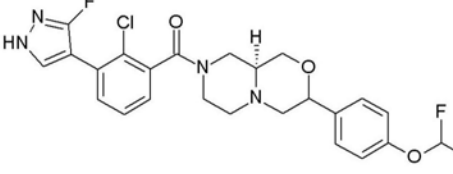
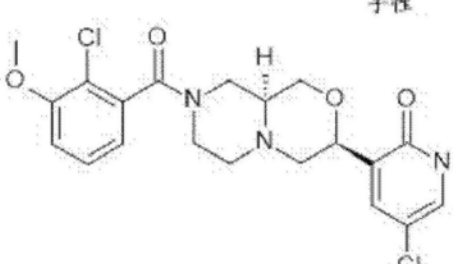
[0570]

|    |                                                                                     |                                                                                                                |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 51 |    | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-<br>[rel-(3S,9aS)-3-(2,4-二甲<br>基噻唑-5-基)-<br>3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡<br>嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-<br>基]甲酮 | 4984.9 |
| 52 |    | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-<br>[rel-(3R,9aR)-3-(2,4-二甲<br>基噻唑-5-基)-<br>3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡<br>嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-<br>基]甲酮 | 1383.2 |
| 53 |    | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外<br>消旋-(3R,9aR)-3-(5-溴-2-<br>吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六<br>氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]<br>噁嗪-8-基]甲酮         | 76     |
| 54 |   | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外<br>消旋-(3S,9aR)-3-(5-溴-2-<br>吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六<br>氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]<br>噁嗪-8-基]甲酮         | 975.4  |
| 58 |  | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外<br>消旋-(3S,9aS)-3-(5-氯-3-<br>吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六<br>氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]<br>噁嗪-8-基]甲酮         | 2221.6 |
| 59 |  | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外<br>消旋-(3R,9aS)-3-(5-氯-3-<br>吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六<br>氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]<br>噁嗪-8-基]甲酮         | 543.6  |
| 60 |  | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-<br>[rel-(3S,9aS)-3-(1H-苯并<br>咪唑-2-基)-3-羟基-<br>1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并<br>[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲<br>酮  | 951.1  |

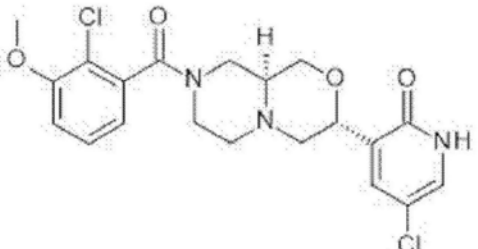
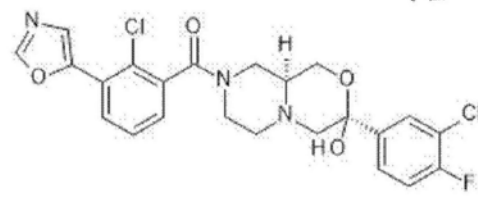
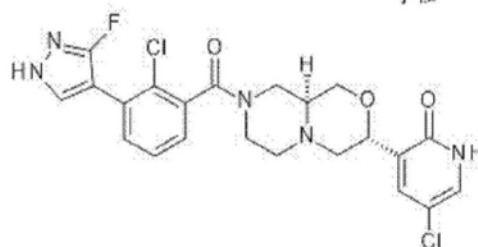
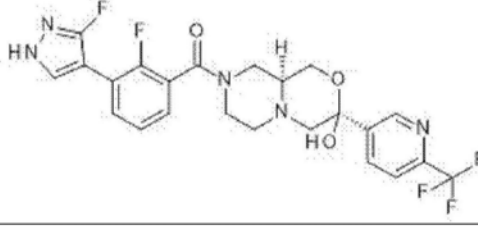
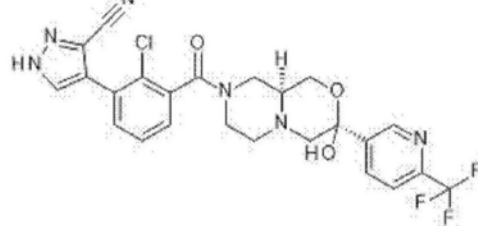
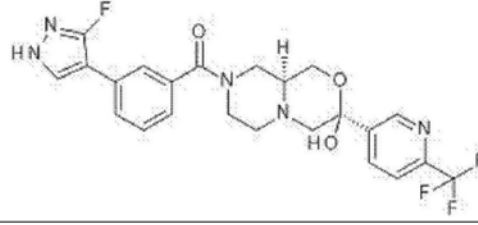
[0571]

|    |                                                                                     |                                                                                                                         |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 61 |    | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-<br>[rel-(3R,9aR)-3-(1H-苯并<br>咪唑-2-基)-3-羟基-<br>1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并<br>[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲<br>酮           | 294.4  |
| 63 |    | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-<br>[rel-(3S,9aS)-3-[6-(三氟<br>甲基)-2-吡啶基]-<br>3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡<br>嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-<br>基]甲酮         | 1309.0 |
| 65 |    | [(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-<br>(三氟甲基)吡啶-3-基]-<br>1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并<br>[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-<br>[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-<br>基)苯基]甲酮 | 13.8   |
| 66 |   | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-<br>[rel-(3R,9aR)-3-(4,5-二氯<br>-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-<br>六氢-1H-吡嗪并[2,1-<br>c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮               | 531.1  |
| 67 |  | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-<br>[rel-(3S,9aS)-3-(4,5-二氯<br>-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-<br>六氢-1H-吡嗪并[2,1-<br>c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮               | 8.4    |
| 68 |  | [(9aS)-3-[6-(三氟甲基)-3-<br>吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六<br>氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]<br>噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟<br>-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮         | 15.8   |

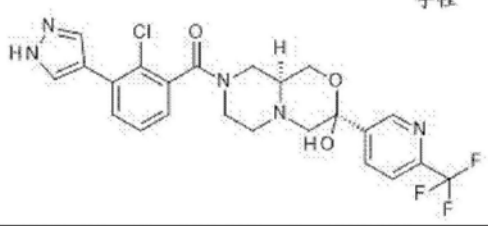
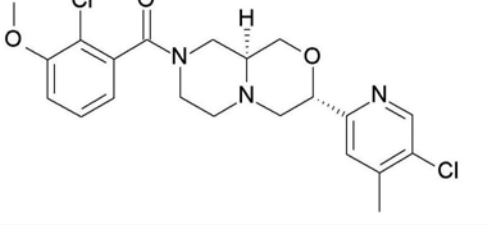
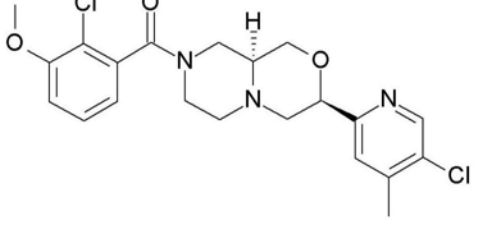
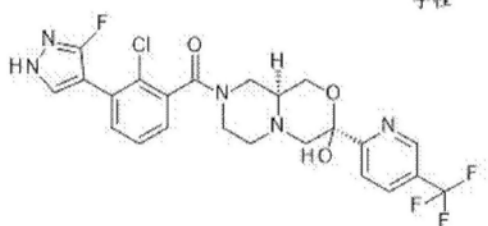
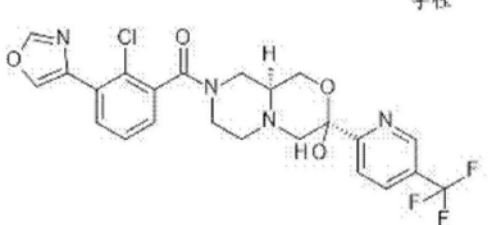
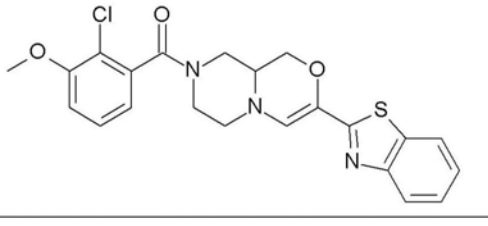
[0572]

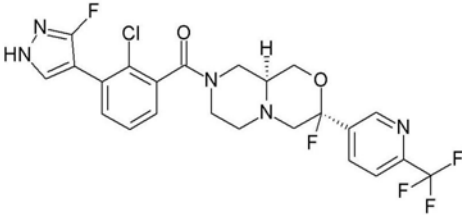
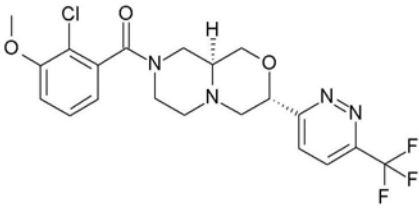
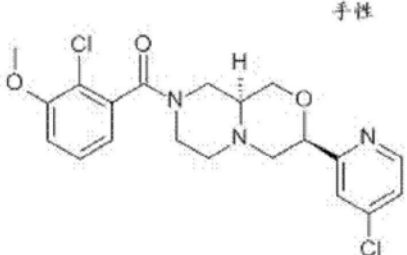
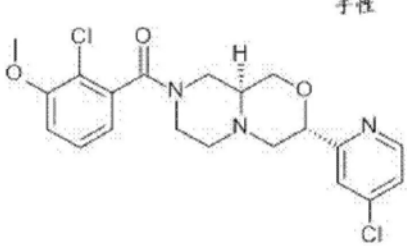
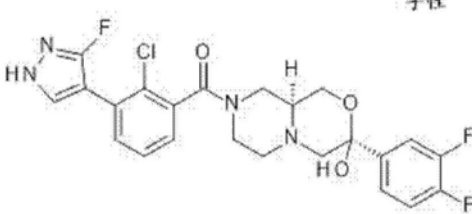
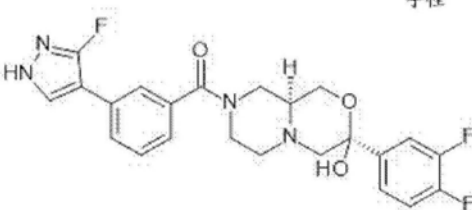
|    |                                                                                           |                                                                                                  |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 69 |          | [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[(3R,9aS)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮 | 51.8   |
| 70 |          | [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[(9aS)-3-(6-溴-3-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮       | 44.6   |
| 71 | 手性<br>   | [(3S,9aS)-3-羟基-3-(1-甲基苯并咪唑-2-基)-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮           | 4026.0 |
| 72 | 手性<br>  | 5-[(3R,9aS)-8-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-2-氟-苄腈       | 61.4   |
| 73 |        | (2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基)((9aS)-3-(4-(二氟甲氧基)苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮                    | 53.3   |
| 74 | 手性<br> | 3-[(3S,9aS)-8-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-5-氯-1H-吡啶-2-酮           | 2211.9 |

[0573]

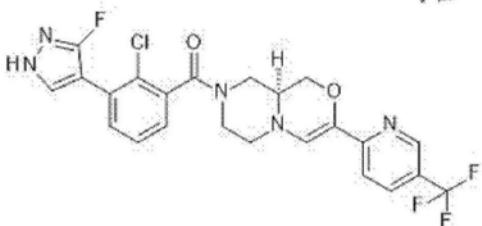
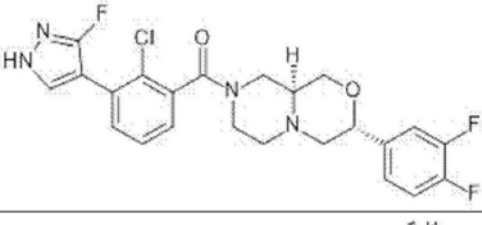
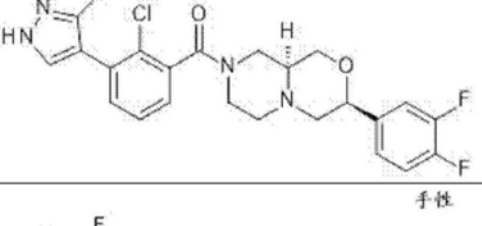
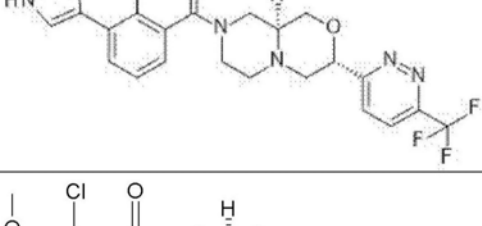
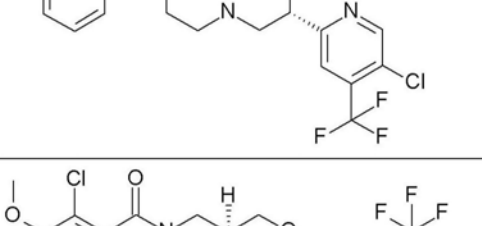
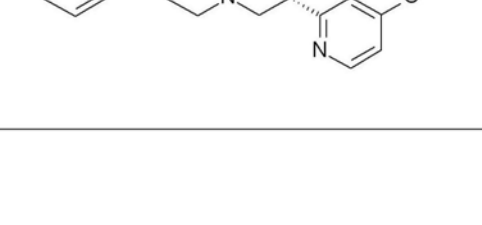
|    |                                                                                               |                                                                                                            |       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 75 | <p>手性</p>    | <p>3-[(3R,9aS)-8-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-5-氯-1H-吡啶-2-酮</p>              | 850.4 |
| 76 | <p>手性</p>    | <p>[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-噁唑-5-基-苯基)甲酮</p>             | 15.5  |
| 77 | <p>手性</p>    | <p>3-[(3R,9aS)-8-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-5-氯-1H-吡啶-2-酮</p>   | 46.3  |
| 78 | <p>手性</p>  | <p>[(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氟-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮</p> | 129.7 |
| 80 | <p>手性</p>  | <p>4-[3-[(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-吡唑-3-甲腈</p>    | 26.2  |
| 81 | <p>手性</p>  | <p>[(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮</p>     | 80.4  |

[0574]

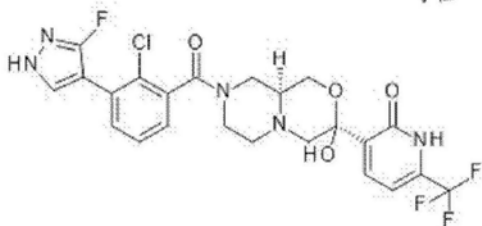
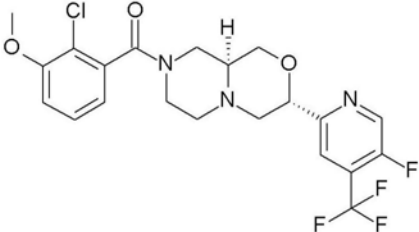
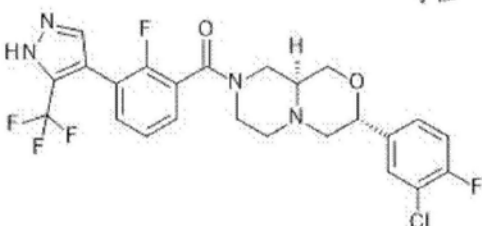
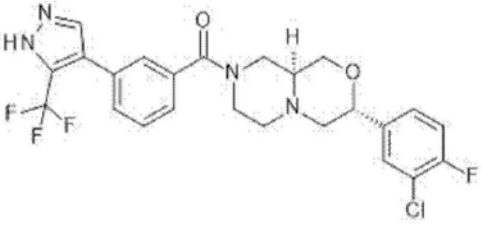
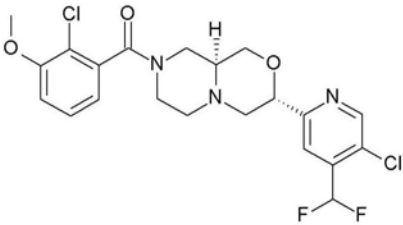
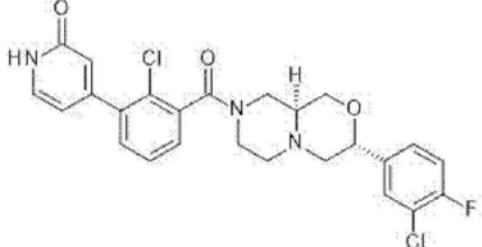
|    |                                                                                     |                                                                                                   |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 82 |    | [(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮     | 15.9  |
| 83 |    | (2-氯-3-甲氧基苯基)((3S,9aS)-3-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮                           | 94.4  |
| 84 |    | (2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮                           | 332.7 |
| 85 |   | [(3S,9aS)-3-羟基-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4,6,7,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮 | 38.2  |
| 86 |  | [(3S,9aS)-3-羟基-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4,6,7,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(噁唑-4-基-苯基)甲酮        | 237.3 |
| 87 |  | [3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-6,7,9,9a-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                          | 983.2 |

|    |                                                                                           |                                                                                                    |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 88 |          | [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[(3S,9aS)-3-氟-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮 | 10.7   |
| 89 |          | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S,9aS)-3-[6-(三氟甲基)吡嗪-3-基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮            | 2030.6 |
| 90 | 手性<br>   | [(3R,9aS)-3-(4-氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                 | 2311.4 |
| 91 | 手性<br>  | [(3S,9aS)-3-(4-氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                 | 232.5  |
| 92 | 手性<br> | [(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮      | 9.1    |
| 93 | 手性<br> | [(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮          | 81.9   |

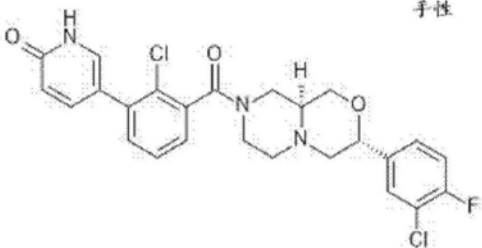
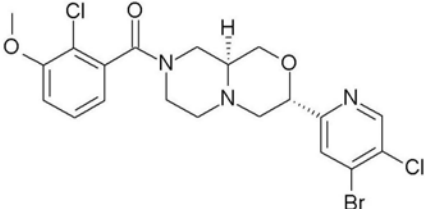
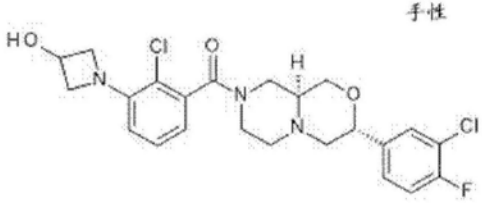
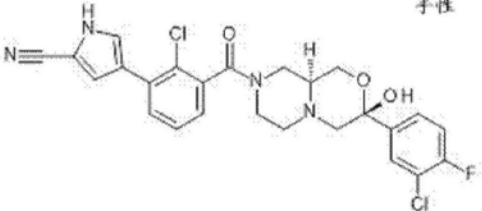
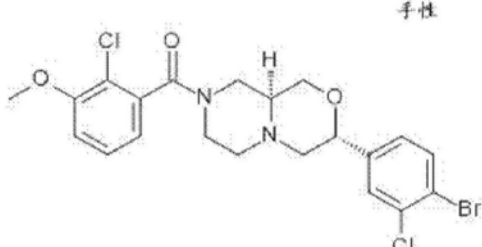
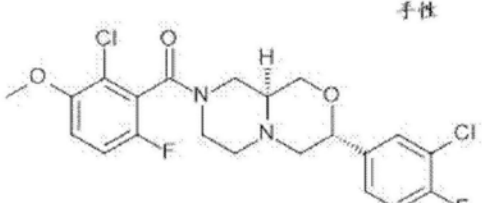
[0576]

|    |                                                                                     |                                                                                                    |        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 94 |    | [(9aS)-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6,7,9,9a-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮        | 219.7  |
| 95 |    | [(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮       | 7.6    |
| 96 |    | [(3S,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮       | 1242.7 |
| 97 |  | [(3S,9aS)-3-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮 | 439.4  |
| 98 |  | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S,9aS)-3-[5-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮        | 30.7   |
| 99 |  | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S,9aS)-3-[4-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮           | 284.1  |

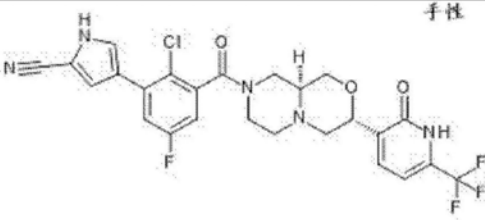
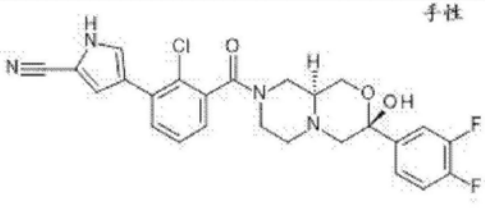
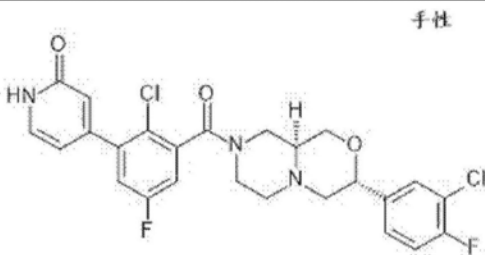
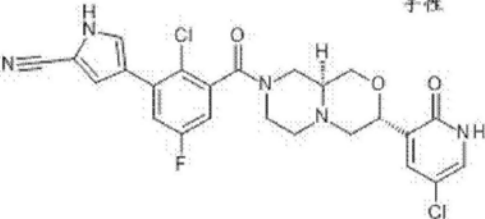
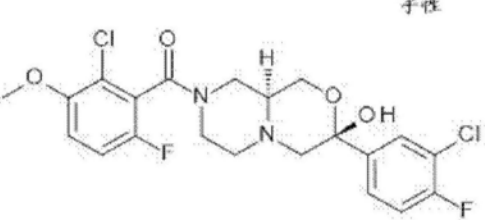
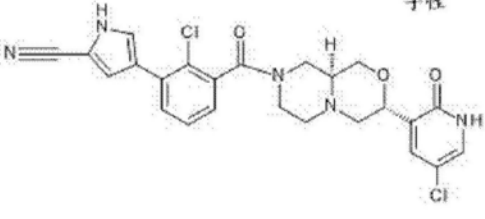
[0577]

|     |                                                                                               |                                                                                                         |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 100 |  <p>手性</p>   | 3-[(3R,9aS)-8-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮 | 55.3  |
| 101 |              | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S,9aS)-3-[5-氟-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮             | 133.2 |
| 102 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氟-3-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基]甲酮     | 20.7  |
| 103 |  <p>手性</p>  | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[3-[5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]苯基]甲酮         | 28.2  |
| 104 |            | (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S,9aS)-3-[4-(二氟甲基)-5-氟-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮             | 89.5  |
| 105 |  <p>手性</p> | 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-2-氯-苯基]-1H-吡啶-2-酮               | 8.9   |

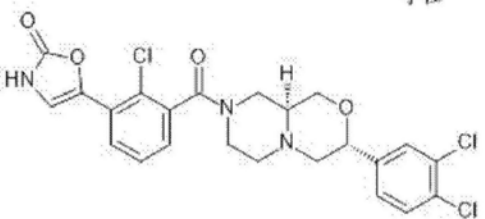
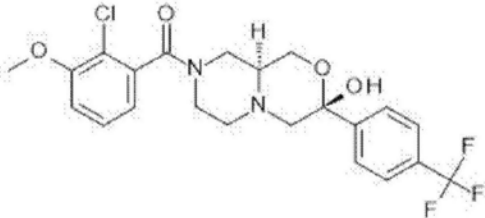
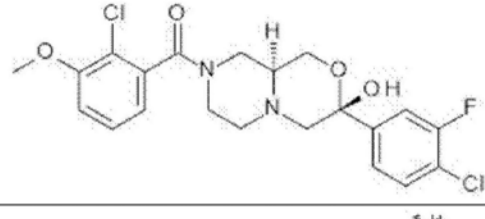
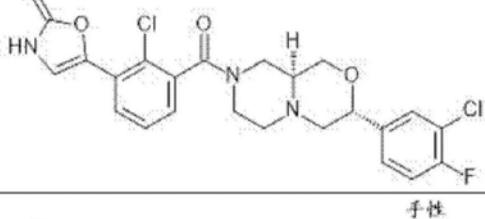
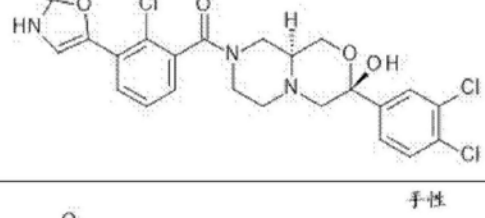
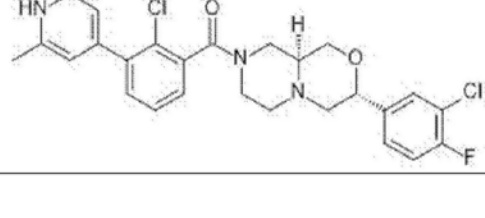
[0578]

|     |                                                                                               |                                                                                                     |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 106 |  <p>手性</p>   | <p>5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-吡啶-2-酮</p>     | 14.3 |
| 107 |              | <p>(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S,9aS)-3-[5-氯-4-溴-2-吡啶基]-3,4,6,7,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮</p>         | 12.6 |
| 108 |  <p>手性</p>   | <p>[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)苯基]甲酮</p> | 10.5 |
| 109 |  <p>手性</p>  | <p>4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈</p>   | 1.6  |
| 110 |  <p>手性</p> | <p>[(3R,9aS)-3-(4-溴-3-氯-苯基)-3,4,6,7,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮</p>            | 5.0  |
| 111 |  <p>手性</p> | <p>[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-6-氟-3-甲氧基-苯基)甲酮</p>        | 5.8  |

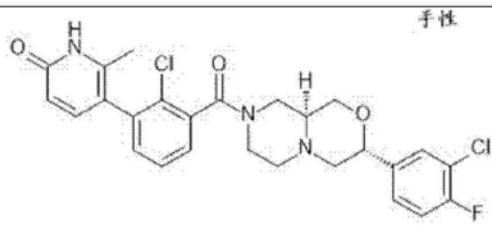
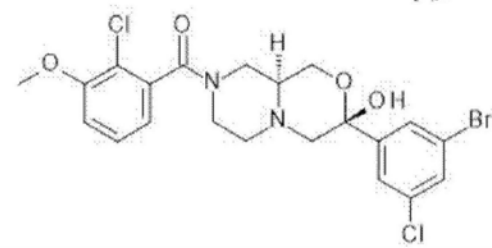
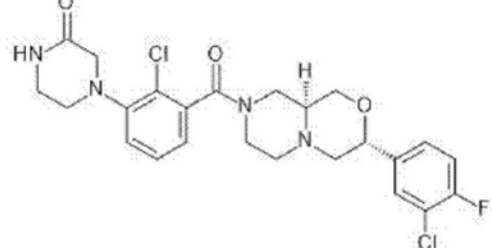
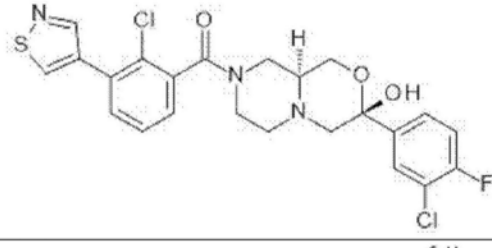
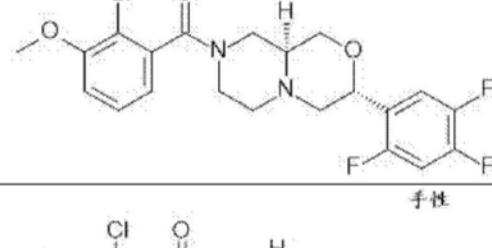
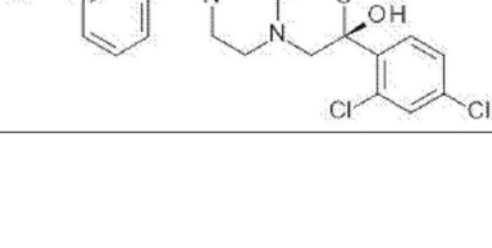
[0579]

|     |                                                                                     |                                                                                                              |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 112 |    | 4-[3-[(3R,9aS)-3-[2-氧代-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈 | 6.5  |
| 113 |    | 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈                   | 7.6  |
| 114 |    | 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮               | 10.8 |
| 115 |   | 4-[3-[(3R,9aS)-3-(5-氯-2-氧代-1H-吡啶-3-基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈      | 13.5 |
| 116 |  | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-6-氟-3-甲氧基-苯基)甲酮                     | 15.9 |
| 117 |  | 4-[3-[(3R,9aS)-3-(5-氯-2-氧代-1H-吡啶-3-基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈          | 17.4 |

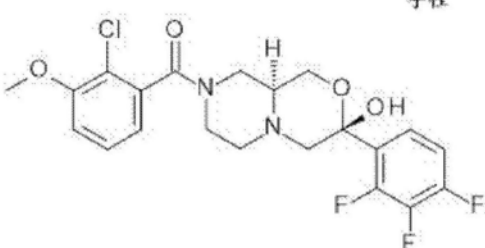
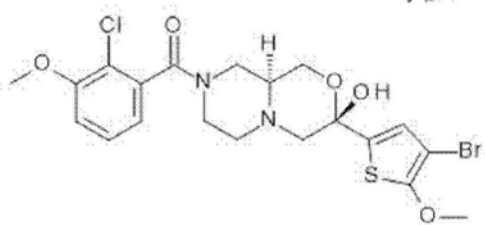
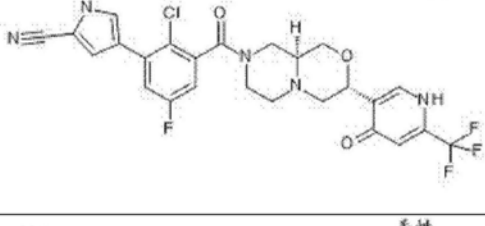
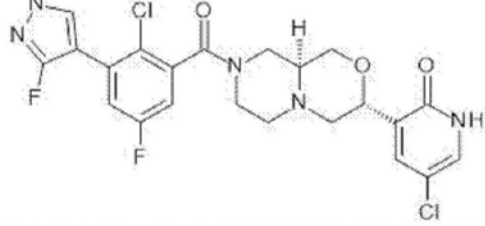
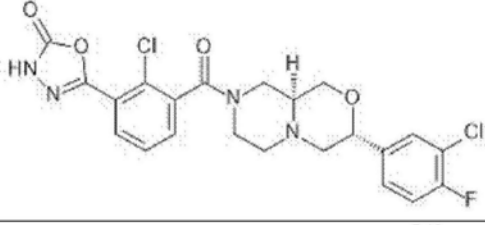
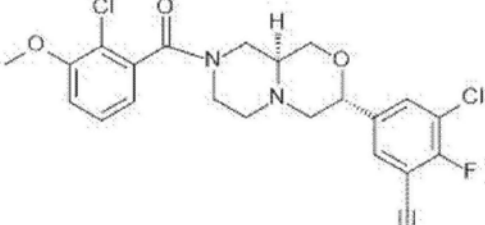
[0580]

|     |                                                                                               |                                                                                                 |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 118 |  <p>手性</p>   | 5-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-二氯苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-3H-噁唑-2-酮        | 33.1 |
| 119 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-羟基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮            | 34.7 |
| 120 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(4-氯-3-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮            | 42.4 |
| 121 |  <p>手性</p>  | 5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-3H-噁唑-2-酮      | 46.4 |
| 122 |  <p>手性</p> | 5-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-二氯苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-3H-噁唑-2-酮       | 48.6 |
| 123 |  <p>手性</p> | 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-6-甲基-1H-吡啶-2-酮 | 55.7 |

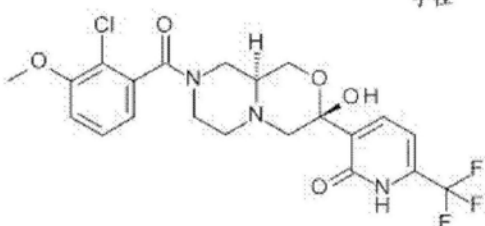
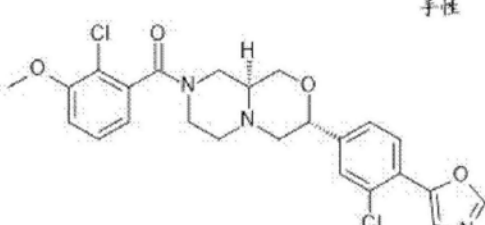
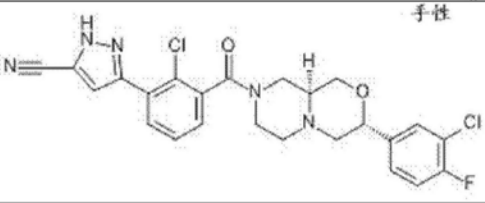
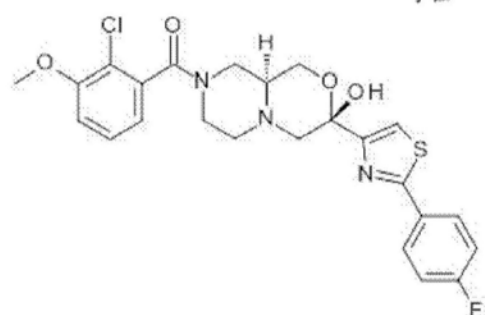
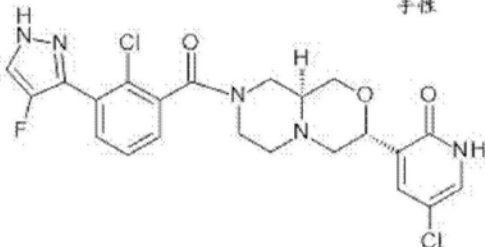
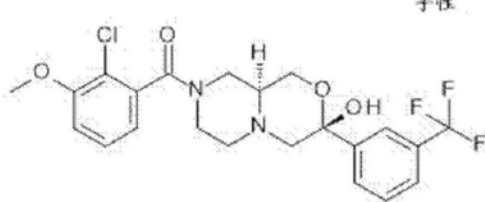
[0581]

|     |                                                                                               |                                                                                                        |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 124 |  <p>手性</p>   | <p>5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-6-甲基-1H-吡啶-2-酮</p> | 57.6  |
| 125 |  <p>手性</p>   | <p>[(3R,9aS)-3-(3-溴-5-氯-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮</p>            | 82.8  |
| 126 |  <p>手性</p>   | <p>4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]哌嗪-2-酮</p>          | 96.2  |
| 127 |  <p>手性</p> | <p>[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-异噻唑-4-基-苯基)甲酮</p>        | 97.7  |
| 128 |  <p>手性</p> | <p>[(3R,9aS)-3-(2,4,5-三氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮</p>             | 102.6 |
| 129 |  <p>手性</p> | <p>[(3R,9aS)-3-(2,4-二氯苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮</p>              | 112.9 |

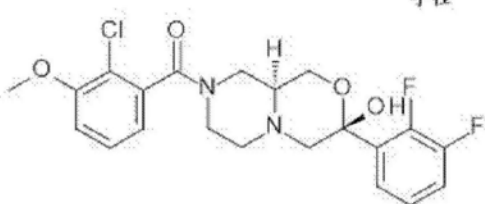
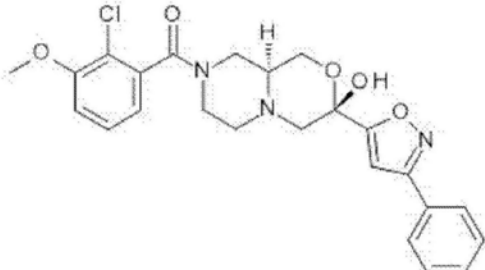
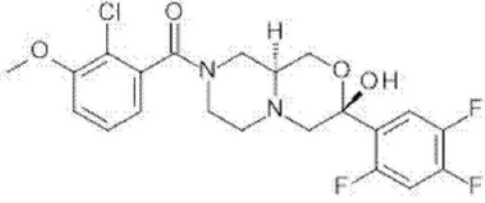
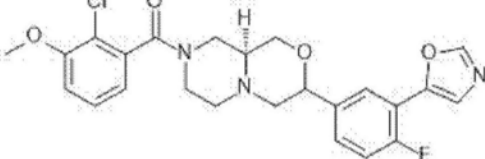
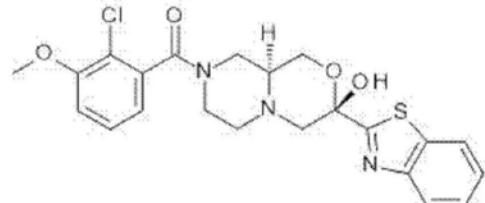
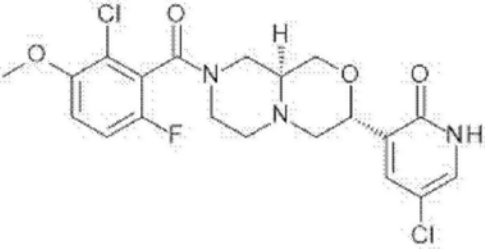
[0582]

|     |                                                                                               |                                                                                                              |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 130 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-羟基-3-(2,3,4-三氟苯基)-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                         | 117.1 |
| 131 |  <p>手性</p>   | [(3S,9aS)-3-(4-溴-5-甲氧基-2-噻吩基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                    | 118.1 |
| 132 |  <p>手性</p>   | 4-[3-[(3R,9aS)-3-[4-氧代-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈 | 131.1 |
| 133 |  <p>手性</p>  | 3-[(3R,9aS)-8-[2-氯-5-氟-3-(3-氟-1H-吡啶-4-基)苯甲酰基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-5-氯-1H-吡啶-2-酮        | 141.8 |
| 134 |  <p>手性</p> | 5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮            | 144.1 |
| 135 |  <p>手性</p> | 5-[(3R,9aS)-8-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-3-氯-2-氟-苄腈                          | 145.5 |

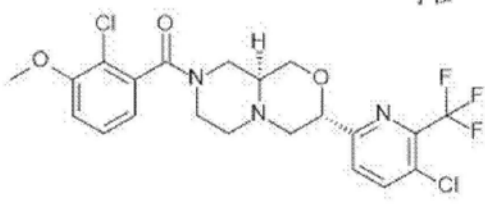
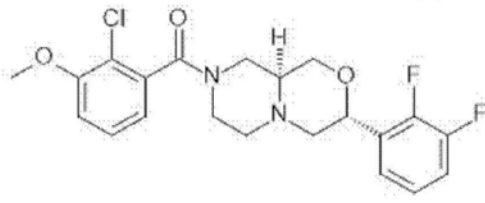
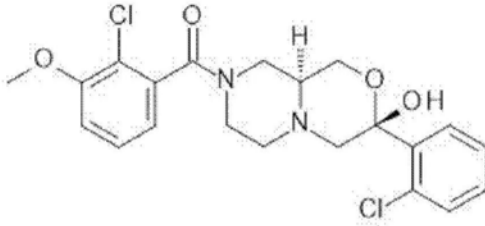
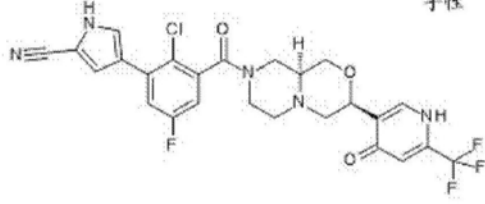
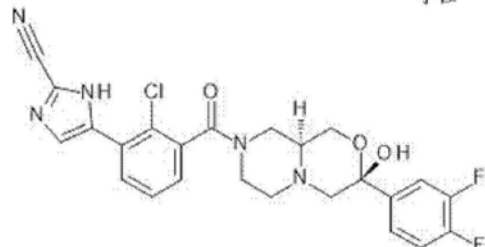
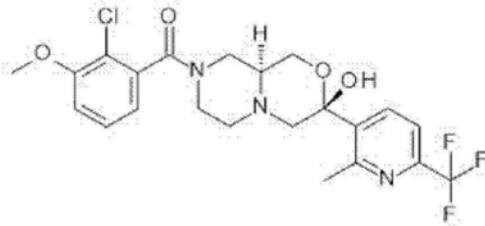
[0583]

|     |                                                                                               |                                                                                                   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 136 |  <p>手性</p>   | 3-[(3R,9aS)-8-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮      | 152.1 |
| 137 |  <p>手性</p>   | [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-噁唑-5-基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮          | 182.4 |
| 138 |  <p>手性</p>   | 3-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-2-氯-苯基]-1H-吡啶-5-甲腈        | 190.3 |
| 139 |  <p>手性</p>  | [(3S,9aS)-3-[2-(4-氟苯基)噻唑-4-基]-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮         | 254.4 |
| 140 |  <p>手性</p> | 3-[(3R,9aS)-8-[2-氯-3-(4-氟-1H-吡啶-3-基)苯甲酰基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-5-氯-1H-吡啶-2-酮 | 277.0 |
| 141 |  <p>手性</p> | [(3R,9aS)-3-羟基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮              | 288.3 |

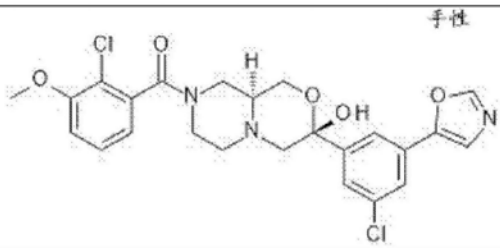
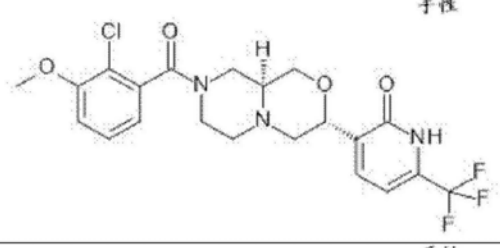
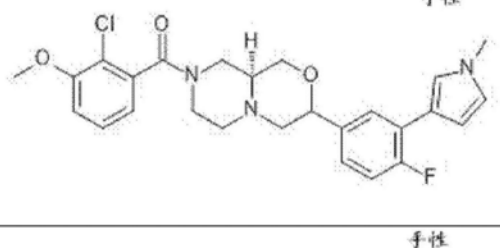
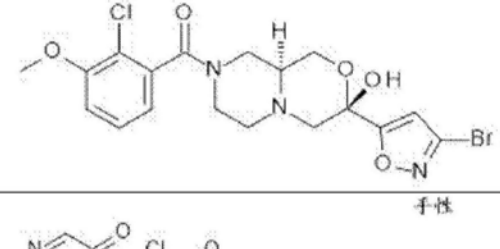
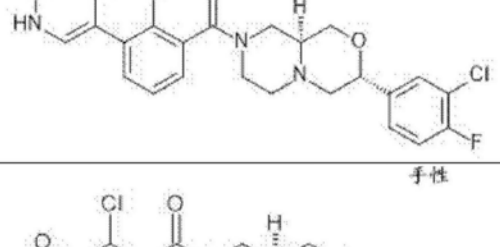
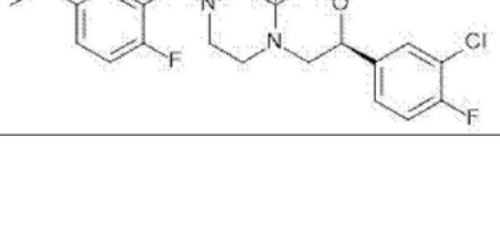
[0584]

|     |                                                                                           |                                                                                            |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 142 | 手性<br>   | [(3R,9aS)-3-(2,3-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮         | 332.0 |
| 143 | 手性<br>   | [(3S,9aS)-3-羟基-3-(3-苯基异噁唑-5-基)-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮      | 348.3 |
| 144 | 手性<br>   | [(3R,9aS)-3-羟基-3-(2,4,5-三氟苯基)-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮       | 354.8 |
| 145 | 手性<br>  | [(9aS)-3-(4-氟-3-噁唑-5-基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮      | 363.0 |
| 146 | 手性<br> | [(3S,9aS)-3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮     | 378.0 |
| 147 | 手性<br> | 3-[(3R,9aS)-8-(2-氯-6-氟-3-甲氧基-苯甲酰基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-5-氯-1H-吡啶-2-酮 | 384.9 |

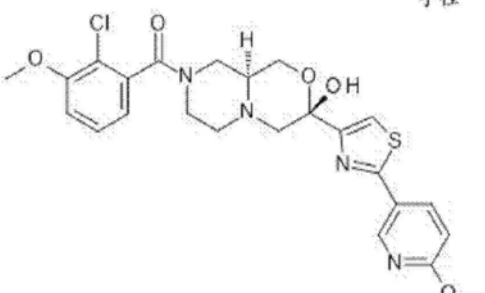
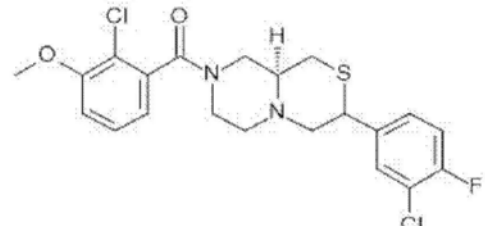
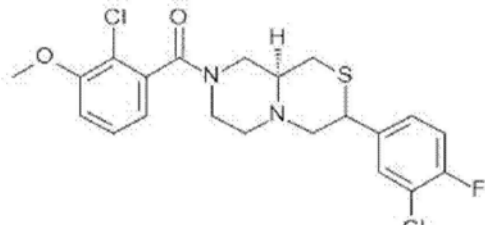
[0585]

|     |                                                                                     |                                                                                                              |       |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 148 |    | [(3S,9aS)-3-[5-氯-6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                  | 426.1 |
| 149 |    | [(3R,9aS)-3-(2,3-二氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                            | 467.8 |
| 150 |    | [(3R,9aS)-3-(2-氯苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                              | 546.3 |
| 151 |   | 4-[3-[(3S,9aS)-3-[4-氧代-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-3-基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-5-氟-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈 | 575.4 |
| 152 |  | 5-[3-[(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-咪唑-2-甲腈                   | 580.6 |
| 153 |  | [(3R,9aS)-3-羟基-3-[2-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                | 704.7 |

[0586]

|     |                                                                                     |                                                                                             |        |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 154 |    | [(3R,9aS)-3-(3-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮   | 769.0  |
| 155 |    | 3-[(3R,9aS)-8-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮 | 780.1  |
| 156 |    | [(9aS)-3-[4-氟-3-(1-甲基吡咯-3-基)苯基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮  | 814.7  |
| 157 |   | [(3S,9aS)-3-(3-溴噁唑-5-基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮         | 849.3  |
| 158 |  | 5-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-吡啶-4-酮  | 1016.3 |
| 159 |  | [(3S,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-6-氟-3-甲氧基-苯基)甲酮     | 1481.3 |

[0587]

|     |                                                                                    |                                                                                                 |        |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 160 |   | [(3S,9aS)-3-羟基-3-[2-(6-甲氧基-3-吡啶基)噻唑-4-基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮 | 1600.4 |
| 161 |   | [(9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                | 3.1    |
| 162 |  | [(9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮                | 21.6   |

[0588] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物及其药用盐或酯,其中所述式(I)化合物及其药用盐或酯具有低于25 $\mu$ M、优选低于10 $\mu$ M、更优选地低于5 $\mu$ M的MAGL抑制IC<sub>50</sub>,该IC<sub>50</sub>值在本文所述的MAGL测定中测得。

[0589] 在一个实施例中,如本文所述的式(I)化合物及其药用盐或酯的IC<sub>50</sub>(MAGL抑制)值介于0.000001 $\mu$ M和25 $\mu$ M之间,特定化合物具有介于0.000005 $\mu$ M和10 $\mu$ M之间的IC<sub>50</sub>值,更特定的化合物具有介于0.00005 $\mu$ M和5 $\mu$ M之间的IC<sub>50</sub>值,该IC<sub>50</sub>值在本文所述的MAGL测定中测得。

[0590] 使用本发明的化合物

[0591] 在一个方面,本发明提供了用作治疗活性物质的如本文所述的式(I)化合物。

[0592] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症和/或精神障碍的用途。

[0593] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病的用途。

[0594] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病的用途。

[0595] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的癌症的用途。

[0596] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫、焦虑、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌、卵巢癌、神经性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛和/或与疼痛相关的痉挛的用途。

[0597] 在一个优选实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病的用途。

[0598] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症的用途。

[0599] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症和/或精神障碍。

[0600] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病。

[0601] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的癌症。

[0602] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病。

[0603] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫、焦虑、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌、卵巢癌、神经性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛和/或与疼痛相关的痉挛。

[0604] 在一个优选实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病和/或帕金森氏病。

[0605] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物,用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症。

[0606] 在一个方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症和/或精神障碍的药物中的用途。

[0607] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病的药物中的用途。

[0608] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病的药物中的用途。

[0609] 在一个实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的癌症的药物中的用途。

[0610] 在另一方面,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫、焦虑、偏头痛、抑郁症、肝细胞癌、结肠癌、卵巢癌、神经性疼痛、化疗诱导的神经病变、急性疼痛、慢性疼痛和/或与疼痛相关的痉挛的药物中的用途。

[0611] 在一个优选实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病和/或帕金森氏病的药物中的用途。

[0612] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了如本文所述的式(I)化合物在制备用于用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症的药物中的用途。

[0613] 在一个方面,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症、神经退行性疾病、疼痛、癌症和/或精神障碍的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0614] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的神经炎症和/或神经退行性疾病的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0615] 在一个实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的神经退行性疾病的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0616] 在一个方面,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、创伤性脑损伤、神经毒性、中风、癫痫、焦虑、偏头痛、抑郁症和/或疼痛的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0617] 在一个优选实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症、阿尔茨海默氏病和/或帕金森氏病的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0618] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种用于治疗或预防哺乳动物的多发性硬化症的方法,该方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的式(I)化合物。

[0619] 药物组合物和施用

[0620] 在一个方面,本发明提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的式(I)化合物和治疗惰性载体。

[0621] 式(I)化合物及其药用盐和酯可用作药物(例如,呈药物制剂的形式)。药物制剂可以内部施用,诸如口服(例如,以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液、乳液或混悬剂的形式)、鼻内(例如,以鼻用喷雾的形式)或直肠内(例如,以栓剂的形式)。但是,也可通过肠胃外诸如肌内或静脉内(例如以注射液的形式)给药。

[0622] 式(I)化合物及其药用盐和酯可与药学上惰性、无机或有机助剂一起加工制成片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊。例如,可使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物(滑石粉、硬脂酸或其盐等)作为片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的此类助剂。

[0623] 用于软明胶胶囊的合适的助剂例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0624] 用于制备溶液和糖浆的合适的助剂例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0625] 用于注射液的合适的助剂例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0626] 用于栓剂的合适的助剂例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0627] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增粘物质、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、香料、用于改变渗透压的盐、缓冲剂掩模剂或抗氧化剂。它们还可以含有其他有治疗价值的物质。

[0628] 剂量可以在宽范围内变化,当然将适合每种特定情况下的各种要求。一般而言,口服给药的日剂量每kg体重约0.1mg至20mg、优选每kg体重约0.5mg至4mg(例如每人约300mg)应当是合适的,其优选地分为1-3个单独的剂量(可由例如相同的量组成)。但是,显而易见的是,当显示为标明时,可超过本文中给出的上限。

[0629] 实例

[0630] 通过参考以下实施例将更全面地理解本发明。然而,权利要求不应被解释为限于实施例的范围。

[0631] 在作为对映体的混合物获得制备实施例的情况下,可以通过本文所述的方法或通过本领域技术人员已知的方法(诸如手性色谱(例如,手性SFC)或结晶)分离纯对映体。

[0632] 如果没有另行说明,则在氩气氛下制备所有反应实施例和中间体。

[0633] 缩写

[0634] AcOH=乙酸,ACN=乙腈,Bn=苄基,BINAP=(2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基),Boc=叔丁氧羰基,CAS RN=化学文摘登记号,Cbz=苄氧羰基,Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>=碳酸铯,CO=一氧化碳,CuCl=氯化亚铜(I),CuCN=氰化亚铜(I),CuI=碘化亚铜(I),DAST=(二乙氨基)三氟化硫,DBU=1,8-二氮杂双环[5,4,0]十一碳-7-烯,DEAD=偶氮二羧酸二乙酯,DIAD=偶氮二甲酸二异丙酯,DMAP=4-二甲基氨基吡啶,DME=二甲氧基乙烷,DMEDA=N,N'-二甲基乙二胺,DMF=N,N-二甲基甲酰胺,DIPEA=N,N-二异丙基乙胺,dppf=1,1-双(二苯基膦基)二茂铁,EDC·HCl=N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐,EI=电子轰击,ESI=电喷雾电离,EtOAc=乙酸乙酯,EtOH=乙醇,h=小时,FA=甲酸,H<sub>2</sub>O=水,H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>=硫酸,HATU=1-[双(二甲氨基)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,HBTU=O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基-脒鎓-六氟-磷酸盐,HCl=氯化氢,HOBt=1-羟基-1H-苯并三唑;HPLC=高效液相色谱法,iPrMgCl=异丙基氯化镁,I<sub>2</sub>=碘,IPA=2-丙醇,ISP=离子喷雾正(模式),ISN=离子喷雾负(模式),K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>=碳酸钾,KHCO<sub>3</sub>=碳酸氢钾,KI=碘化钾,KOH=氢氧化钾,K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>=磷酸三钾,LiAlH<sub>4</sub>或LAH=氢化铝锂,LiHMDS=双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂,LiOH=氢氧化锂,mCPBA=间氯过氧苯甲酸,MgSO<sub>4</sub>=硫酸镁,min=分钟,mL=毫升,MPLC=中压液相色谱法,MS=质谱,nBuLi=正丁基锂,NaBH<sub>3</sub>CN=氰基硼氢化钠,NaH=氢化钠,NBS=N-溴代琥珀酰亚胺,NaHCO<sub>3</sub>=碳酸氢钠,NaNO<sub>2</sub>=亚硝酸钠,NaBH(OAc)<sub>3</sub>=三乙酰氧基硼氢化钠,NaOH=氢氧化钠,Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>=碳酸钠,Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>=硫酸钠,Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>=硫代硫酸钠,NBS=N-溴代琥珀酰亚胺,nBuLi=正丁基锂,NEt<sub>3</sub>=三乙胺(TEA),NH<sub>4</sub>Cl=氯化铵,NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮,OAc=乙酰氧基,T<sub>3</sub>P=三苯基膦酸酐,PE=石油醚,PG=保护基,Pd-C=活性炭上的钯,PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>=1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物,Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>=三(二亚苄基丙酮)二钯(0),Pd(OAc)<sub>2</sub>=乙酸钯(II),Pd(OH)<sub>2</sub>=氢氧化钯,Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>=四(三苯基膦)钯(0),PTSA=对甲苯磺酸,R=任何基团,RP=反相,RT=室温,SFC=超临界流体色谱,S-PHOS=2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯,TBAI=碘化四丁基铵,TEA=三乙胺,TES=三乙基硅烷,TFA=三氟乙酸,THF=四氢呋喃,TMEDA=N,N,N',N'-四甲基乙二胺,T<sub>3</sub>P=1-丙烷膦酸酐,ZnCl<sub>2</sub>=氯化锌,Hal=卤素。

[0635] 中间体1

[0636] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[3-(羟甲基)哌嗪-1-基]甲酮

[0637] 将4-(2-氯-3-甲氧基苯甲酰基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.5g,6.5mmol)溶解在二噁烷中的25ml 4M HCl中,并且在室温下搅拌90min。真空去除溶剂,并且将残余物溶解在0.1M HCl(水溶液)中,用乙酸乙酯萃取,用4M NaOH(水溶液)碱化,并且再用EtOAc萃取,以获得产物。由于产物的高极性,使用过量的乙酸乙酯并且进行若干次萃取以使产物脱离碱性水相。合并有机馏分,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且真空浓缩,从而得到1.295g中间体1。无需进一步纯化。ESI (MS) m/z=285.3[M+H]<sup>+</sup>

[0638] a) 4-(2-氯-3-甲氧基苯甲酰基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0639] 将2-氯-3-甲氧基苯甲酸(1.29g,6.94mmol)、2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

(1500mg, 6.94mmol) 和 HATU (2.51g, 6.59mmol) 的混合物溶解在 25ml 乙酸乙酯中。将 DIPEA (1.79g, 2.42ml, 13.9mmol) 加入溶液中, 并且将反应混合物在 rt 下搅拌 2hr。反应混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  洗涤两次, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤, 蒸发, 并且进一步在高真空下干燥。所得粗残余物通过快速柱色谱法 (二氧化硅 50g, 40ml/min EtOAc/庚烷 0-100%) 纯化。合并产物馏分并且蒸发, 从而得到 2.5g 的所需产物。ESI (MS)  $m/z = 329.2 [\text{M}-56]^+$

[0640] 中间体 1S

[0641] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基]甲酮

[0642] 中间体 1S 如对中间体 1 所述进行合成, 从对映纯的 (S)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯开始。

[0643] 中间体 2

[0644] (3R, 9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-1,3,4,6,7,8,9,9a-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0645] 将 (3R, 9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯 (2.52g, 6.8mmol) 溶解在二噁烷中的 HCl 4M (17ml, 68mmol) 中, 并且将溶液在室温下搅拌过夜。真空去除溶剂, 将残余物溶解在 1M HCl 水溶液, 并且用 EtOAc 洗涤。水相用 4M NaOH 碱化, 变得混浊并且用 EtOAc 萃取。将有机相合并, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并且在真空下去除溶剂。获得 1.52g 的中间体 2, 为蜡状黄色固体, 并且直接用于下一步。ESI (MS)  $m/z = 271.2 [\text{M}+\text{H}]^+$

[0646] a) 2-(3-氯-4-氟-苯基)环氧乙烷

[0647] 在 0°C 将 2-氯-1-氟-4-乙烯基苯 (2.97g, 19mmol) 溶解在 DCM (100ml) 中, 然后加入 3-氯苯过氧酸 (4.91g, 28.5mmol), 并且将混合物缓慢升温至室温过夜。然后将反应混合物用饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液和盐水洗涤各一次。有机层经  $\text{MgSO}_4$  干燥、过滤并且蒸发至干。通过快速色谱法 (硅胶, 100g, 正庚烷中的 EtOAc 0% 至 70%) 纯化粗制材料, 从而得到产物, 为无色液体 (2.57g)。该化合物在 ESI (MS) 上没有电离。

[0648] b) (3S)-4-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0649] 将 2-(3-氯-4-氟苯基)环氧乙烷 (1.285g, 7.45mmol) 和 (S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (2.42g, 11.2mmol) 溶解在乙醇 (20mL) 中, 然后放入密封管中, 并且在 150°C 的微波中加热 40min。蒸发溶剂, 通过快速色谱法 (硅胶, 100g, 庚烷中的 10% 至 100% EtOAc (+10% EtOH)) 纯化粗制材料, 从而得到 2.57g 的所需产物, 为浅黄色油状物。ESI (MS)  $m/z = 389.2 [\text{M}+\text{H}]^+$

[0650] c) (3R, 9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯

[0651] 将 (3S)-4-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (5.14g, 13.2mmol) 溶解在无水甲苯 (50ml) 中, 将溶液转移到氩气吹扫的火焰干燥烧瓶中, 并且将溶液进一步用氩气脱气, 随后按一份添加 2-(三丁基-15-亚膦酰基)乙腈 (5.58g, 6.07ml, 23.1mmol)。将反应混合物在 100°C 加热 1.5h。将反应混合物用 EtOAc/饱和  $\text{NaHCO}_3$  萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并且真空浓缩。通过快速色谱法 (硅胶, 100g, 庚烷中的 EtOAc 0% 至 100%) 纯化粗制材料 2 次。合并产物馏分并且蒸发, 从而得到 2.53g 的所需产物, 为浅棕色油。ESI (MS)  $m/z = 371.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。所需的反式异构体 (3R, 9aS) 是主要产物 (比率 4:1)

[0652] 中间体3

[0653] (9aS)-3-(3-溴-4-氟-苯基)-1,3,4,6,7,8,9,9a-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0654] 将(S)-3-(3-溴-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯(1.78g, 4.29mmol)溶解在二噁烷中的21.4ml 4M HCl中,并且在室温下搅拌120min。真空去除溶剂,并且将残余物溶解在0.1M HCl(水溶液)中,用乙酸乙酯萃取,用4M NaOH(水溶液)碱化,并且再用EtOAc萃取,以获得产物。合并有机馏分,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且真空浓缩,从而得到1.3g中间体3。无需进一步纯化。ESI (MS) m/z=315.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0655] a) (S)-4-(2-(3-溴-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0656] 将2-(3-溴-4-氟苯基)环氧乙烷(1.0g, 4.6mmol)和(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.49g, 6.91mmol)溶解在乙醇(17mL)中,然后放入密封管中,并且在130℃的微波中加热80min,并且然后在150℃加热25min,从而完成反应。蒸发溶剂,通过快速色谱法(硅胶, 120g, 庚烷中的EtOAc (+10% EtOH) 0%至60%)纯化粗制材料,从而得到1.57g的所需产物,为无色油。ESI (MS) m/z=433.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0657] b) (S)-3-(3-溴-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯

[0658] 将(S)-4-(2-(3-溴-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.2g, 7.38mmol)溶解在无水甲苯(50ml)中,将溶液转移到氩气吹扫的火焰干燥烧瓶中,并且将溶液进一步用氩气脱气,随后按一份添加2-(三丁基-15-亚膦酰基)乙腈(3.12g, 3.39ml, 12.9mmol)。将反应混合物在100℃加热1.5h。将反应混合物用EtOAc/饱和NaHCO<sub>3</sub>萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且真空浓缩。通过快速色谱法(硅胶, 100g, 庚烷中的EtOAc 0%至60%)纯化粗制材料。合并产物馏分并且蒸发,从而得到1.8g的所需产物,为蜡状黄色固体。ESI (MS) m/z=415.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0659] 中间体4

[0660] (3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-1,3,4,6,7,8,9,9a-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0661] 将3-(3-氯-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯(350mg, 944μmol)溶解在二噁烷中的4.72ml 4M HCl中,并且在室温下搅拌120min。真空去除溶剂,并且将残余物溶解在0.1M HCl(水溶液)中,用乙酸乙酯萃取,用4M NaOH(水溶液)碱化,并且再用EtOAc萃取,以获得产物。合并有机馏分,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且真空浓缩,从而得到243mg中间体4,为橙色蜡状固体。无需进一步纯化。ESI (MS) m/z=285.2 [M+H]<sup>+</sup>

[0662] a) 4-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0663] 将2-(3-氯-4-氟苯基)环氧乙烷(843mg, 3.91mmol)和3-(羟甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1g, 3.91mmol)溶解在乙醇(17ml)中,然后放入密封管中,在140℃微波处理115min,并且在150℃微波处理20min。几乎完全转化。蒸发溶剂,并且通过快速色谱法(120g SiO<sub>2</sub>, 庚烷中的乙酸乙酯0%-80%)纯化残余物。合并产物馏分并且蒸发,从而得到950mg的所需产物,为无色蜡状固体。ESI (MS) m/z=403.4 [M+H]<sup>+</sup>

[0664] b) 3-(3-氯-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯

[0665] 将4-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(950mg, 2.36mmol)溶解在无水甲苯(14.3ml)中,将溶液转移到氩气吹扫的火焰干燥烧瓶中,并且将溶液进一步用氩气脱气,随后按一份添加2-(三丁基-15-亚膦酰基)乙腈(1.14g,

1.24ml, 4.72mmol)。将反应混合物在100℃加热5h。将反应混合物用EtOAc/饱和NaHCO<sub>3</sub>萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且真空浓缩。通过快速色谱法(硅胶,20g,庚烷中的EtOAc 0%至70%)纯化粗制材料。合并产物馏分并且蒸发,从而得到340mg的所需产物,为粘性黄色油状物。ESI (MS) m/z=385.3 [M+H]<sup>+</sup>

[0666] 中间体5

[0667] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[(3S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基]甲酮

[0668] 将(S)-4-(2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.151g, 344μmol)与二噁烷中的4M HCl(1.29ml, 5.16mmol)合并,从而得到无色溶液。将反应混合物在室温下搅拌2hr。然后浓缩,溶解在10ml饱和NaHCO<sub>3</sub>中,并且用EtOAc(2x50mL)萃取。将合并的有机层用水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且真空浓缩,从而得到靶标化合物,为无色油(117mg)。ESI (MS) m/z=339.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0669] a) 2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

[0670] 将2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(849mg, 2.86mmol)、4-溴-3-氟-1H-吡唑(350mg, 2.12mmol)、(APhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(150mg, 212μmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(880mg, 6.36mmol)分散在15ml二噁烷和4ml水中,并且用氩气脱气。然后在微波中反应(90℃, 30min),之后将其倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>中,并且萃取到EtOAc中两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且真空浓缩。粗产物通过快速色谱法(硅胶,50g,庚烷中的EtOAc 0%至50%)纯化。合并产物馏分并且蒸发,从而得到201mg的所需产物,为黄色固体。ESI (MS) m/z=255.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0671] b) 2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸

[0672] 向2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(326mg, 1.28mmol)在THF(10ml)中的溶液中加入1M LiOH水溶液(3.84ml, 3.84mmol),并且将所得混合物在室温下搅拌过夜。然后用1M HCl水溶液酸化混合物,并且用2-MeTHF萃取两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且真空浓缩,从而得到304mg所需产物,为黄色固体。ESI (MS) m/z=241.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0673] c) (S)-4-(2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0674] 将2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸(300mg, 1.25mmol)、(S)-2-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.925mmol)和HATU(527mg, 1.39mmol)溶解在DMF(5ml)中。然后添加DIPEA(359mg, 2.77mmol),并且在室温下搅拌2.5hr。然后用EtOAc稀释反应混合物,用饱和NaHCO<sub>3</sub>洗涤两次,并且水相用EtOAc反萃取两次。合并有机相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,与硅胶混合,并且真空浓缩。然后通过快速色谱法(硅胶,20g,DCM中的MeOH 0%至10%),并且然后是反相柱色谱法(HPLC制备方法F)将其纯化。获得产物,为白色固体(151mg)。ESI (MS) m/z=437.3 [M-H]<sup>-</sup>

[0675] 中间体6

[0676] (3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-4,6,7,8,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-醇

[0677] 将(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯(1eq, 2.356g)与二噁烷中的27ml 4M HCl和10ml二噁烷混合,并且将所得绿色浆液在室温下搅拌。2.5hr后,混合物用4M水溶液碱化。NaOH并用EtOAc萃取两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且真空浓缩。获得产物,为黄白色泡沫(1.75g),并且无需进一步纯化即可用于

下一步。ESI (MS)  $m/z = 287.1 [M+H]^+$

[0678] a) (3R,9aS) -3- (3-氯-4-氟苯基) -3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H) -甲酸叔丁酯

[0679] 将(S) -3- (羟甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1eq,1.52g) 和DIPEA(1.3eq,1.6ml) 溶解在25ml THF中。在室温下经10min逐滴添加5ml THF中的2-溴-1- (3-氯-4-氟苯基) 乙-1-酮(1eq,1.77g)。20hr后,将粗产物过滤,并且然后吸附在硅胶上,真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(两次70g,庚烷中的EtOAc 0%至70%)纯化。获得产物,为白黄色泡沫(2.356g)。ESI (MS)  $m/z = 387.2 [M+H]^+$

[0680] 中间体7

[0681] 2-氟-5- [外消旋- (9aS) -1,3,4,6,7,8,9,9a-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基] 苄腈

[0682] 将(9aS) -3- (3-氰基-4-氟苯基) 六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H) -甲酸叔丁酯(0.294g,813 $\mu$ mol,不纯) 溶解在二噁烷中的0.5mL 4M HCl中,并且在室温下搅拌一小时。随后,将其真空浓缩,并且无需进一步纯化直接用于下一步。ESI (MS)  $m/z = 262.2 [M+H]^+$

[0683] a) 2-氟-5-乙炔基苄腈

[0684] 将5-溴-2-氟苄腈(500mg,2.5mmol)、三氟(乙炔基) 硼酸钾(402mg,3mmol)、1,1'-双(二苯基膦) 二茂铁-二氯化钯(II) 二氯甲烷络合物(102mg,125 $\mu$ mol) 和三乙胺(253mg,2.5mmol) 分散在12ml乙醇中,用氩气脱气,并且在微波中反应(120 $^{\circ}$ C,20min)。然后将混合物真空浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并且真空浓缩,然后通过硅胶柱色谱法(50g,庚烷中的EtOAc 0%至50%)纯化。获得产物,为白色固体(312mg)。产物经<sup>1</sup>H-NMR确认。

[0685] b) 2-氟-5- (氧杂环丙烷-2-基) 苄腈

[0686] 在剧烈搅拌下,将2-氟-5-乙炔基苄腈(0.15g,1.02mmol) 分散在2ml水和1ml二噁烷中。将NBS(218mg,1.22mmol) 溶解在2ml水和1ml二噁烷中,并且经15min逐滴添加到混合物中。将反应混合物在室温搅拌过夜。然后,将混合物冷却至0 $^{\circ}$ C,并且逐滴添加4M NaOH水溶液(765 $\mu$ l,3.06mmol)。一小时后,将反应混合物倒入15ml饱和 $NaHCO_3$ 中,并且用EtOAc (2x25mL) 萃取。合并有机层,用水,然后是盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,并且真空浓缩。获得靶标分子,为黄色油状物(153mg),并且直接用于下一步。产物经<sup>1</sup>H-NMR确认。

[0687] c) (3R) -4- (2- (3-氰基-4-氟苯基) -2-羟乙基) -3- (羟甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0688] 将2-氟-5- (氧杂环丙烷-2-基) 苄腈(153mg,938 $\mu$ mol) 和(S) -3- (羟甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯(223mg,1.03mmol) 溶解在MeOH(4ml) 中,并且在微波中反应(60min,120 $^{\circ}$ C)。然后真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(20g,DCM中的MeOH 0%至10%)纯化,从而得到264mg靶标化合物,为黄色油状物。ESI (MS)  $m/z = 380.2 [M+H]^+$

[0689] d) (9aR) -3- (3-氰基-4-氟苯基) 六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H) -甲酸叔丁酯

[0690] 将(3S) -4- (2- (3-氰基-4-氟苯基) -2-羟乙基) -3- (羟甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.260g,685 $\mu$ mol) 和(氰基亚甲基) 三丁基膦(331mg,1.37mmol) 溶解在无水甲苯(5ml) 中,用氩气脱气,并且然后在100 $^{\circ}$ C下反应2hr。然后将溶液真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(20g,DCM中的MeOH的0%至10%)纯化。与残留的氧化三丁基膦(301mg) 一起获得所需产物,

为浅棕色油。它无需进一步纯化即可用于下一步。ESI (MS)  $m/z=362.2[M+H]^+$

[0691] 中间体8

[0692] (3R,9aS)-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-4,6,7,8,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-醇

[0693] 将(7R,9aR)-7-羟基-7-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸叔丁酯(150mg,0.372mmol)与二噁烷中的6ml 4M HCl和5ml二噁烷混合,并且在室温下搅拌。4hr后,将混合物真空浓缩,用4M NaOH水溶液碱化,用盐水稀释,并且萃取至过量的EtOAc中,并且然后萃取至2-MeTHF中。将合并的有机相经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并且真空浓缩。获得产物,为不纯橙色油(165mg)。它无需进一步纯化即可用于下一步。ESI (MS)  $m/z=304.2[M+H]^+$

[0694] a) 2-溴-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮

[0695] 将1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮(224mg,1.19mmol)、溴(61 $\mu$ l,1.19mmol)和乙酸(1.2ml)在压力管中混合,并且在75℃反应一小时,此时红色溶液变成黄色悬浮液。将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(20g,庚烷中的EtOAc 0%至40%)纯化。靶标化合物被分离为白色固体(240mg)。ESI (MS)  $m/z=270.0[M+H]^+$

[0696] b) (7R,9aR)-7-羟基-7-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氢-2H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2-甲酸叔丁酯

[0697] 将(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(97mg,0.45mmol)和DIPEA(97 $\mu$ l,0.55mmol)溶解在2ml THF中看,并且冷却至0℃。经10min逐滴添加在1.5mL THF中的2-溴-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮(114mg,0.425mmol)。30min后,将溶液升温至室温,4hr后,将其用水稀释并萃取到EtOAc中。水相经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(20g,庚烷中的EtOAc 0%至70%)纯化。获得产物,为白色固体(150mg)。ESI (MS)  $m/z=404.2[M+H]^+$

[0698] 中间体9

[0699] (3S,9aS)-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-4,6,7,8,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-醇

[0700] 根据中间体8合成。ESI (MS)  $m/z=304.2[M+H]^+$

[0701] a) (3S,9aS)-3-羟基-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯

[0702] 将2-氯-1-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮(473mg,2.12mmol)、(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(503 mg,2.33mmol)和DIPEA(480 $\mu$ l,2.75mmol)溶解在10mL无水THF中,并且在50℃搅拌过夜,然后在60℃搅拌24hr。随后,将其真空浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并且再次真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(50g,庚烷中的EtOAc 0%至80%)纯化粗产物。获得靶标化合物,为灰白色固体(437mg)。ESI (MS)  $m/z=404.2[M+H]^+$

[0703] 中间体10

[0704] (3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-4,6,7,8,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-醇盐酸盐

[0705] 根据中间体8,从2-溴-1-(3,4-二氟苯基)乙-1-酮(500mg,2.13mmol)和(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(506mg,2.34mmol)开始合成。获得中间体10,为浅蓝色固体

(596mg, 1.94mmol)。ESI (MS)  $m/z = 271.2 [M+H]^+$

[0706] 中间体11

[0707] (3S, 9aS) -3-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-1,3,4,6,7,8,9,9a-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0708] 将(9aS) -3-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H) -甲酸叔丁酯(266mg, 大约50%纯, 0.34mmol)溶解在1.5mL二噁烷和二噁烷中的3mL 4M HCl中, 并且在室温下搅拌。90min后, 将红色混合物真空浓缩, 并且通过反相色谱法(HPLC制备方法E)纯化。获得所需非对映异构体, 为白色固体(50mg)。ESI (MS)  $m/z = 289.2 [M+H]^+$

[0709] a) 3-(三氟甲基)-6-乙烯基哒嗪

[0710] 根据中间体7a), 从3-氯-6-(三氟甲基)哒嗪(800mg, 4.38mmol)开始合成。ESI (MS)  $m/z = 175.0 [M+H]^+$

[0711] b) 3-(氧杂环丙烷-2-基)-6-(三氟甲基)哒嗪

[0712] 将3-(三氟甲基)-6-乙烯基哒嗪(592mg, 3.4mmol)分散在6mL二噁烷和6mL水中, 并且冷却至0℃。将NBS(726mg, 4.08mmol)溶解在6mL二噁烷中, 并且经15分钟内逐滴添加12mL水, 将烧瓶升温至室温, 并且2hr后, 再次将其冷却至0℃, 并且逐滴添加NaOH(2.55mL的4M水溶液, 10.2mmol), 30min后, 将其升温至室温。再过30min后, 混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液稀释, 该溶液含有额外的NaCl, 并且在EtOAc中萃取三次, 然后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并且真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(50g, 庚烷中的EtOAc, 0%至50%)纯化粗产物, 从而得到272mg的产物, 为浅棕色固体。ESI (MS)  $m/z = 191.0 [M+H]^+$

[0713] c) (3S) -4-(2-羟基-2-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0714] 根据中间体7c)合成。ESI (MS)  $m/z = 407.2 [M+H]^+$

[0715] d) (9aS) -3-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H) -甲酸叔丁酯

[0716] 根据中间体7d)合成。ESI (MS)  $m/z = 389.2 [M+H]^+$

[0717] 中间体12

[0718] 3-[(3R, 9aS) -3-羟基-4,6,7,8,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮

[0719] 将(3R, 9aS) -3-羟基-3-(2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H) -甲酸叔丁酯(527mg, 70%纯, 0.88mmol)与1.6mL二噁烷和二噁烷中的4.4mL 4M HCl混合, 并且在室温下搅拌两小时。将混合物真空浓缩, 用4M NaOH水溶液碱化, 用盐水稀释, 并且萃取到过量的EtOAc中, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空浓缩。然后通过反相色谱法(HPLC制备方法E)对其进行纯化。获得产物, 为浅黄色固体(22.3mg)。ESI (MS)  $m/z = 320.1 [M+H]^+$

[0720] a) (3R, 9aS) -3-羟基-3-(2-氧代-6-(三氟甲基)-1,2-二氢吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H) -甲酸叔丁酯

[0721] 根据中间体8b), 从3-(2-溴乙酰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H) -酮(400mg, 1.41mmol)和(S) -3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(335mg, 1.55mmol)开始合成。ESI (MS)  $m/z = 420.3 [M+H]^+$

[0722] 中间体13

[0723] 2-氯-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸

[0724] i) 在微波小瓶中,将3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(400mg,1.6mmol)、5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(500mg,2.4mmol)和 $K_3PO_4$ (4.81ml的1M水溶液,4.81mmol)在THF(3.2ml)中用氩气脱气。添加XPhos-Pd-G2(126mg,160 $\mu$ mol),并且将混合物在100℃加热2hr,然后真空浓缩,并且经由快速色谱法( $SiO_2$ ,Hep/EtOAc 35-90%经40min)纯化,以得到所需产物,为橙色蜡状固体(122mg,30%)。ESI (MS)  $m/z=251.2[M+H]^+$

[0725] ii) 向THF(3.5ml)中的2-氯-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(167mg,666 $\mu$ mol)中添加LiOH的1M水溶液(1.33ml,1.33mmol),并且将所得混合物在22℃搅拌过夜。然后将其用1M HCl酸化,并且水层用2-MeTHF萃取,用盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并且真空浓缩。获得产物,为粘稠橙色油(142mg,90%)。ESI (MS)  $m/z=237.2[M+H]^+$

[0726] 中间体14

[0727] 2-氯-3-(4-甲基-3-吡啶基)苯甲酸

[0728] i) 在微波小瓶中,将3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(200mg,802 $\mu$ mol)、(4-甲基吡啶-3-基)硼酸(137mg,1mmol)和 $K_2CO_3$ (276mg,2.4mmol)与二噁烷(6ml)混合,并且用氩气脱气。添加( $A^{ta}$ Phos) $_2PdCl_2$ (56.8mg,80.2 $\mu$ mol),并且将混合物在80℃加热15hr。真空浓缩后,经由快速色谱法( $SiO_2$ ,Hep/EtOAc 30-90%经30min)纯化残余物,从而得到所需产物,为黄色蜡状固体(105mg,50%)。ESI (MS)  $m/z=262.2[M+H]^+$

[0729] ii) 向THF(2.5ml)中的2-氯-3-(4-甲基吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(120mg,459 $\mu$ mol)中添加LiOH的1M水溶液(923 $\mu$ l,923 $\mu$ mol),并且将所得混合物在22℃搅拌过夜。添加3mL甲苯,并且将混合物真空浓缩。未计算产率,并且其无需进一步纯化即可用于下一步。ESI (MS)  $m/z=248.1[M+H]^+$

[0730] 中间体15

[0731] 2-氯-3-(3-甲基-4-吡啶基)苯甲酸

[0732] 根据中间体14合成。ESI (MS)  $m/z=248.1[M+H]^+$

[0733] 中间体16

[0734] 2-氯-3-(哒嗪-4-基)苯甲酸

[0735] 根据中间体14合成。ESI (MS)  $m/z=235.2[M+H]^+$

[0736] 中间体17

[0737] 2-氯-3-(吡啶-2-基)苯甲酸

[0738] i) 在微波小瓶中,将3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(200mg,802 $\mu$ mol)、2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(329mg,1.6mmol)、 $Cs_2CO_3$ (522mg,1.6mmol)和氯化铜(I)(79.4mg,802 $\mu$ mol)溶解在DMF(8.02ml)中,并且用氩气脱气。添加XPhos Pd G2(44.2mg,56.1 $\mu$ mol),并且将混合物在100℃反应16hr,然后真空浓缩,并且经由快速色谱法( $SiO_2$ ,Hep/EtOAc 30-90%经30min)纯化,从而得到所需产物,为浅黄色蜡状固体(35mg,18%)。ESI (MS)  $m/z=248.2[M+H]^+$

[0739] ii) 根据中间体13,ii)。ESI (MS)  $m/z=234.1[M+H]^+$

[0740] 中间体18

[0741] 2-氯-3-(哒嗪-3-基)苯甲酸

[0742] i) 在微波小瓶中,将2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(215mg,725 $\mu$ mol)、3-氯哒嗪盐酸盐(230mg,1.52mmol)和 $K_2CO_3$ (411mg,2.97mmol)与二噁烷(4.5ml)混合,并且用氩气脱气。添加(A-taPhos) $_2PdCl_2$ (51.3mg,72.5 $\mu$ mol),并且将混合物在80℃反应80min,然后真空浓缩,并且经由快速色谱法( $SiO_2$ ,Hep/EtOAc 30-100%经30min)纯化,从而得到所需产物,为浅黄色蜡状固体(24mg,13%)。ESI (MS)  $m/z$  = 249.1  $[M+H]^+$

[0743] ii) 根据中间体13,ii)。ESI (MS)  $m/z$  = 235.1  $[M+H]^+$

[0744] 中间体19

[0745] 2-氯-3-(4-甲基哒嗪-3-基)苯甲酸

[0746] i) 在微波小瓶中,将2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(219mg,739 $\mu$ mol)、3-氯-4-甲基哒嗪(95mg,739 $\mu$ mol)和 $K_2CO_3$ (204mg,1.48mmol)与甲苯(2.1毫升)和水(0.23mL)混合,并且用氩气脱气。添加(A-taPhos) $_2PdCl_2$ (52.3mg,73.9 $\mu$ mol),并且将混合物在120℃反应30min,然后真空浓缩,并且经由快速色谱法( $SiO_2$ ,Hep/EtOAc 30-100%经35min)纯化,从而得到所需产物,为黄色蜡状固体(30mg,16%)。ESI (MS)  $m/z$  = 263.2  $[M+H]^+$

[0747] ii) 根据中间体13,ii)。ESI (MS)  $m/z$  = 249.1  $[M+H]^+$

[0748] 中间体20

[0749] 2-氯-3-(5-甲基嘧啶-4-基)苯甲酸

[0750] i) 在微波小瓶中装入2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(200mg,674 $\mu$ mol)、4-氯-5-甲基嘧啶(104mg,809 $\mu$ mol)和 $K_2CO_3$ (186mg,1.35mmol)、甲苯(2.25ml),并且用氩气脱气。添加(A-<sup>ta</sup>Phos) $_2PdCl_2$ (47.8mg,67.4 $\mu$ mol),并且将混合物在120℃加热30min。将混合物真空浓缩。经由快速色谱法( $SiO_2$ ,DCM,0-10% MeOH)纯化残余物,得到不完全纯的产物。用0-60%的Hep/EtOAc梯度重新纯化,得到所需产物,为黄色油状物(130mg,73%)。ESI (MS)  $m/z$  = 263.2  $[M+H]^+$

[0751] ii) 根据中间体13。ESI (MS)  $m/z$  = 249.1  $[M+H]^+$

[0752] 中间体21

[0753] 2-氯-3-(1H-咪唑-4-基)苯甲酸

[0754] i) 在微波小瓶中,将2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(300mg,1.01mmol)、4-碘-1H-咪唑(196mg,1.01mmol)和 $K_2CO_3$ (2.53ml,3.03mmol)与二噁烷(7.5ml)和水(2.5ml)混合,并且用氩气脱气。添加(APhos) $_2PdCl_2$ (71.6mg,101 $\mu$ mol),并且将混合物在115℃反应30min,然后将其真空浓缩,并且经由快速色谱法( $SiO_2$ ,DCM/MeOH 0-10%经35min),并且然后是反相柱色谱法纯化,从而得到所需产物,为白色固体(60.1mg,25%)。ESI (MS)  $m/z$  = 237.2  $[M+H]^+$

[0755] ii) 根据中间体13。ESI (MS)  $m/z$  = 223.1  $[M+H]^+$

[0756] 中间体22

[0757] 2-氯-3-(3-甲基吡啶-2-基)苯甲酸

[0758] i) 根据中间体19i)。ESI (MS)  $m/z$  = 262.2  $[M+H]^+$

[0759] ii) 根据中间体13,ii)。ESI (MS)  $m/z$  = 248.2  $[M+H]^+$

[0760] 中间体23

[0761] 2-氯-3-(1H-吡唑-4-基)苯甲酸

[0762] i) 在微波小瓶中,将3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(300mg,1.2mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(350mg,1.8mmol)和 $K_2CO_3$ (3.01ml,3.61mmol)与二噁烷(9ml)和水(3ml)混合,并且用氩气脱气。添加(APhos) $_2PdCl_2$ (85.1mg,120 $\mu$ mol),并且将混合物在115℃反应30min,然后将其真空浓缩,并且经由快速色谱法( $SiO_2$ ,DCM/MeOH 0-8%经35min),并且然后是反相柱色谱法纯化,从而得到所需产物,为白色固体(34mg,12%)。ESI (MS)  $m/z=237.2[M+H]^+$

[0763] ii) 根据中间体13,ii)。ESI (MS)  $m/z=223.1[M+H]^+$

[0764] 中间体24

[0765] 2-氯-3-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸

[0766] i) 在微波小瓶中,将2-氯-3-(5-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(如中间体13i中所述),70mg,279 $\mu$ mol)和 $Cs_2CO_3$ (136mg,419 $\mu$ mol)溶解在DMF(2ml)中,用甲基碘(198mg,1.4mmol)处理,并且然后在100℃反应15min。随后将反应用饱和氯化铵水溶液稀释,并且萃取到乙酸乙酯中。有机相用盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,真空浓缩,并且经由快速色谱法( $SiO_2$ ,Hep/EtOAc 0-100%)纯化,从而得到所需产物,为黄色油状物(23mg,31%)。ESI (MS)  $m/z=265.2[M+H]^+$

[0767] ii) 根据中间体13,ii)。ESI (MS)  $m/z=251.2[M+H]^+$

[0768] 中间体25

[0769] 2-氯-3-(3-甲基异噁唑-4-基)苯甲酸

[0770] i) 在微波小瓶中,将3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(200mg,802 $\mu$ mol)、3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑(251mg,1.2mmol)和 $K_3PO_4$ (1.6ml的1M水溶液,1.6mmol)与THF(1.6ml)混合,并且用氩气脱气。添加XPhos-Pd-G2(44.2mg,56.1 $\mu$ mol),并且将混合物在60℃反应1hr,然后真空浓缩,并且经由快速色谱法( $SiO_2$ ,Hep/EtOAc 0-40%经35min)纯化,从而得到所需产物,为黄色油状物(171mg,85%)。ESI (MS)  $m/z=252.1[M+H]^+$

[0771] ii) 根据中间体13ii)。ESI (MS)  $m/z=238.1[M+H]^+$

[0772] 中间体26

[0773] 2-氯-3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)苯甲酸

[0774] i) 在压力小瓶中,将3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(250mg,1mmol)、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷((199mg,2mmol)、 $K_3PO_4$ (425mg,2mmol), $Pd_2(dba)_3$ (91.8mg,100 $\mu$ mol)和DavePhos(59.2mg,150 $\mu$ mol)与甲苯(4ml)混合,并且然后用氩气脱气。然后将其在100℃反应16hr,然后将其真空浓缩,并且经由快速色谱法( $SiO_2$ ,Hep/EtOAc 0-45%)纯化,从而得到所需产物,为深红色油(210mg,78%)。ESI (MS)  $m/z=268.3[M+H]^+$

[0775] ii) 向2-氯-3-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)苯甲酸甲酯(210mg,784 $\mu$ mol)在THF(5ml)中的溶液中添加LiOH的1M水溶液(1.57ml,1.57mmol),并且将所得混合物在22℃搅拌过夜,并且然后在50℃搅拌4hr。将混合物用1M HCl酸化,并且水层用2-MeTHF萃取,用盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并且真空浓缩。获得产物,为浅黄色固体233mg(94%,80%纯度)。直接用于下一步。ESI (MS)  $m/z=254.2[M+H]^+$

[0776] 中间体27

[0777] 2-氯-3-吗啉苯甲酸

[0778] i) 根据中间体26,i) 。ESI (MS)  $m/z=256.2 [M+H]^+$

[0779] ii) 根据中间体26,ii) 。ESI (MS)  $m/z=242.2 [M+H]^+$

[0780] 中间体28

[0781] 2-氯-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基) 苯甲酸

[0782] 根据中间体13,ii) 进行酯裂解。ESI (MS)  $m/z=224.1 [M+H]^+$

[0783] a) 2-氯-3-((三甲基甲硅烷基) 乙炔基) 苯甲酸甲酯

[0784] 将3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(800mg,3.21mmol)、PdCl<sub>2</sub>(DPPF)(262mg,321μmol)和碘化铜(I)(30.5mg,160μmol)溶解在无水DMF(2ml)中,在其上添加二乙胺(11.7g,160mmol)。将反应混合物用氩气脱气,并且添加乙炔基三甲基硅烷(472mg,4.81mmol)后,在微波辐射下在120℃反应30min。然后真空浓缩,并且经由快速色谱法(SiO<sub>2</sub>,Hep/EtOAc 0-20%)纯化,从而得到所需产物,为黄色液体(580mg,68%)。产物经<sup>1</sup>H-NMR确认。

[0785] b) 2-氯-3-乙炔基苯甲酸甲酯

[0786] 将2-氯-3-((三甲基甲硅烷基) 乙炔基) 苯甲酸甲酯(270mg,1.01mmol)溶解在THF(4ml)和MeOH(4ml)中,然后在其上添加碳酸钾(559mg,4.05mmol),并且然后将反应在室温下搅拌2hr,并且然后过滤去除残留的碳酸钾,并且减压去除溶剂。浅红色固体粗产物(200mg,100%)无需进一步纯化即可用于下一步。ESI (MS)  $m/z=195.0 [M+H]^+$

[0787] c) 2-氯-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基) 苯甲酸甲酯

[0788] 在微波小瓶中,将碘化铜(I)(9.79mg,51.4μmol)、2-氯-3-乙炔基苯甲酸甲酯(200mg,1.03mmol)和三甲基叠氮基硅烷(317mg,2.57mmol)悬浮在DMF(3.6ml)和MeOH(0.6ml)中。将混合物用氩气脱气,并且然后在100℃搅拌7hr,然后将其真空浓缩,并且经由快速色谱法(SiO<sub>2</sub>,Hep/EtOAc 10-70%)纯化,从而得到所需产物,为浅黄色固体(185mg,76%)。ESI (MS)  $m/z=238.2 [M+H]^+$

[0789] 中间体29

[0790] 2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基) 苯甲酸

[0791] i) 根据中间体21,i) 。ESI (MS)  $m/z=255.2 [M+H]^+$

[0792] ii) 根据中间体13,ii) 。ESI (MS)  $m/z=241.1 [M+H]^+$

[0793] 中间体30

[0794] 2-氯-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-甲酸

[0795] i) 在微波小瓶中,3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(150mg,601μmol)、(2-甲氧基苯基) 硼酸(119mg,782μmol)和K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(255mg,1.2mmol)在THF(1.2ml)中,用氩气脱气。添加XPhos-Pd-G2(23.7mg,30.1μmol),并且将混合物在60℃反应35min,然后将其用水稀释,萃取到EtOAc中,干燥,并且真空浓缩,并且经由快速色谱法(SiO<sub>2</sub>,Hep/EtOAc 0-30%)纯化,从而得到所需产物,为棕色油(131mg,79%)。ESI (MS)  $m/z=277.1 [M+H]^+$

[0796] ii) 根据中间体13,ii) 。ESI (MS)  $m/z=263.1 [M+H]^+$

[0797] 中间体31

[0798] 2-氯-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基) 苯甲酸锂

[0799] i) 在密封管中,将3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(CAS RN 871224-19-0,0.1g,0.401mmol)、碳酸铯(0.261g,0.802mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(0.037g,0.040mmol)和Xantphos

(23.2mg, 40.1 $\mu$ mol) 在二噁烷 (1mL) 中混合。将该混合物用氩气脱气, 然后添加氮杂环丁烷-3-醇 (CAS RN 45347-82-8, 0.059g, 0.802mmol), 并且将反应混合物加热至 100 $^{\circ}$ C 16 小时。将混合物用 EtOAc 稀释, 并且用水和盐水洗涤。将有机相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并且真空浓缩。将残余物通过硅胶快速色谱法 (庚烷中的 EtOAc, 0% 至 50%) 纯化, 从而得到 2-氯-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基) 苯甲酸甲酯 (0.034g, 35%), 为粘性橙色油; MS (ESI) : m/z = 242.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0800] ii) 向 THF (0.35mL) 中的 2-氯-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基) 苯甲酸甲酯 (0.035g, 0.145mmol) 添加 1M LiOH 水溶液 (0.29mL, 290mmol), 并且将反应混合物在室温下搅拌 5 小时。将混合物真空浓缩, 并且将残余物在二异丙醚中研磨, 过滤, 并且进一步在高真空下干燥, 从而得到粗标题化合物 (0.032g, 82%), 为浅棕色固体, 为锂盐; MS (ESI) : m/z = 228.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0801] 中间体 32

[0802] 2-氯-3-(噁唑-5-基) 苯甲酸

[0803] i) 将 3-溴-2-氯苯甲酸甲酯 (300mg, 1.2mmol)、噁唑 (166mg, 2.4)、乙酸钡 (13.5mg, 0.06mmol)、碳酸钾 (500mg, 3.61mmol)、新戊酸 (49mg, 0.48mmol) 和二叔丁基 (2', 4', 6'-三异丙基-3, 4, 5, 6-四甲基-[1, 1'-联苯]-2-基) 膦 (58mg, 0.12mmol) 分散在 6.6mL DMA 中, 用氩气脱气, 并且在 110 $^{\circ}$ C 反应 15 小时。反应完成后, 将混合物用水稀释, 并且萃取到 EtOAc 中两次。将合并的有机相经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 并且真空浓缩。通过硅胶快速色谱法 (EtOAc/庚烷 0% 至 50%) 纯化残余物。获得产物, 为浅黄色固体 (89mg, 大约 75% 纯度, 23% 产率)。MS (ESI) : m/z = 238.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0804] ii) 根据中间体 14, ii)。ESI (MS) m/z = 224.0 [M+H]<sup>+</sup>

[0805] 中间体 33

[0806] 2-氟-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基) 苯甲酸

[0807] i) 根据中间体 21i), 从 4-溴-3-氟-1H-吡唑和 2-氟-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸甲酯开始, 得到 2-氟-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基) 苯甲酸甲酯, 为黄色固体, 49%。MS (ESI) : m/z = 239.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0808] ii) 根据中间体 14ii)。MS (ESI) : m/z = 225.1 [M+H]<sup>+</sup>

[0809] 中间体 34

[0810] 2-氯-3-(3-氰基-1H-吡唑-4-基) 苯甲酸

[0811] i) i) 根据中间体 21i), 从 4-溴-1H-吡唑-3-甲腈和 2-氯-3-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯甲酸甲酯开始, 得到 2-氯-3-(3-氰基-1H-吡唑-4-基) 苯甲酸甲酯, 为红色固体。m/z = 260.1 [M-H]<sup>-</sup>

[0812] ii) 根据中间体 14ii)。m/z = 246.1 [M-H]<sup>-</sup>

[0813] 中间体 35A/35B [(3R, 9aS) -3-(2-苄氧基-5-氯-3-吡啶基)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-六氢-1H-吡嗪并 [2, 1-c] [1, 4] 噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基) 甲酮和 [(3S, 9aS) -3-(2-苄氧基-5-氯-3-吡啶基)-3, 4, 6, 7, 9, 9a-六氢-1H-吡嗪并 [2, 1-c] [1, 4] 噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基) 甲酮]

[0814] 将 ((3S) -4-(2-(2-(苄氧基)-5-氯吡啶-3-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基) 哌嗪-1-基) (2-氯-3-甲氧基苯基) 甲酮 (197mg, 361 $\mu$ mol) 和 2-(三丁基-15-亚膦酰基) 乙腈 (174mg, 721 $\mu$ mol) 溶解在 2.5mL 无水甲苯中, 脱气并且加热至 110 $^{\circ}$ C。5h 后, 将其真空浓缩, 并且通过

硅胶柱色谱法(在庚烷中的EA)纯化。两种非对映异构体都可以分离。

[0815] 获得中间体35A(首先洗脱的非对映异构体),为棕色油(44.7mg,23.5%)。ESI (MS)  $m/z=528.2[M+H]^+$

[0816] 获得中间体35B(第二个洗脱的非对映异构体),为棕色油(31.6mg,16.6%)。ESI (MS)  $m/z=528.2[M+H]^+$

[0817] a) 2-(苄氧基)-3-溴-5-氯吡啶

[0818] 在黑暗中称取3-溴-5-氯吡啶-2(1H)-酮(600mg,2.88mmol)、碳酸银(1.06g,3.84mmol)和苄基溴(591mg,3.45mmol)到铝箔包裹的圆底烧瓶中,与5ml甲苯混合,并且在50℃反应。28h后,将混合物冷却至室温,过滤并且用饱和碳酸氢盐溶液洗涤,并且然后用水洗涤两次。将有机相经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,并且真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(EtOAc/庚烷0%至50%)纯化粗残余物,并且分离靶标化合物,为白色固体(895mg,95%)。MS (ESI) :  $m/z=300.0[M+H]^+$ 。

[0819] b) 2-(苄氧基)-5-氯-3-乙烯基吡啶

[0820] 将2-(苄氧基)-3-溴-5-氯吡啶(595mg,1.99mmol)、三氟(乙烯基)硼酸钾(320mg,2.39mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(82mg,0.1mmol)和三乙胺(202mg,1.99mmol)分散在15ml EtOH中,并且用氩气脱气。将其在微波中反应(120℃,20min),并且然后真空浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,吸附在二氧化硅上,并且真空浓缩。将其通过硅胶柱色谱法(EtOAc/庚烷0%至10%)纯化。产物被分离,为无色油,其静置后变成白色固体(443mg,91%)。MS (ESI) :  $m/z=246.1[M+H]^+$ 。

[0821] c) 2-(苄氧基)-5-氯-3-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶

[0822] 根据中间体7,步骤b)。MS (ESI) :  $m/z=262.1[M+H]^+$ 。

[0823] d) ((3S)-4-(2-(2-(苄氧基)-5-氯吡啶-3-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮

[0824] 将2-(苄氧基)-5-氯-3-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶(365mg,1.39mmol)和(S)-(2-氯-3-甲氧基苯基)(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(中间体1S,437mg,1.53mmol)溶解在2.5mL THF和2.5mL EtOH中,并且在微波中反应(120℃,70min),并且然后重复一次(130℃,30min)。然后将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(DCM中的MeOH 0%至10%)纯化。((3S)-4-(2-(2-(苄氧基)-5-氯吡啶-3-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮被分离为黄色油状物(197mg,26%)。ESI (MS)  $m/z=546.2[M+H]^+$

[0825] 中间体36

[0826] 2-(3-双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯基)氧杂环丙烷

[0827] 将3-乙烯基双环[4.2.0]八-1,3,5-三烯(170mg,1.31mmol)溶解在2.4ml DCM中。添加甲基三氧化铯(3.2mg,0.013mmol)和1H-吡啶(10.7mg,0.157mmol)。将紫色溶液冷却至0℃,并且在添加过氧化氢(225ul的35%水溶液,2.61mmol)后,溶液变成黄色。剧烈搅拌60min。添加几粒二氧化锰,并且在不再观察到鼓泡后,用饱和碳酸氢盐溶液稀释反应混合物,并且萃取到DCM中两次。然后经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤,真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(EtOAc/庚烷0%至10%)纯化。产物被分离为无色油(132mg,69%)。结构通过1H-NMR确认。

[0828] 中间体37

[0829] 4,5-二氯-2-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶

[0830] 根据中间体7,步骤b),从4,5-二氯-2-乙烯基吡啶开始。ESI (MS) : $m/z=190.0[M+H]^+$

[0831] a) 4,5-二氯-2-乙烯基吡啶

[0832] 在一个大的微型小瓶中,将2-溴-4,5-二氯吡啶 (500mg, 2.2mmol) 乙烯基三氟硼酸钾 (1.2eq, 354mg)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物 (0.05eq, 90mg) 和TEA (307uL, 2.2mol) 分散在12mL乙醇中。将混合物用氩气脱气,并且在微波中加热 (120°C, 20min)。然后将其真空浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。将其通过硅胶柱色谱法 (庚烷中的EA 0%至50%) 纯化。获得产物,为浅黄色油状物 (278mg, 73%)。结构通过<sup>1</sup>H-NMR确认。

[0833] 中间体38

[0834] (9aS) -3-(5-溴吡啶-2-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪盐酸盐

[0835] 根据中间体7进行 (9aS) -3-(5-溴-2-吡啶基) -3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯的B-Boc脱保护。ESI (MS) : $m/z=300.0[M+H]^+$ 。

[0836] a) (3S) -4-(2-(5-溴吡啶-2-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0837] 将5-溴-2-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶 (44mg, 0.22mmol) 和 (S) -3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (52mg, 0.242mmol) 溶解在1.5ml MeOH中,并且在微波中反应 (60min, 120°C)。然后将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM 0%至10%) 纯化。将产物分离为浅黄色油状物 (60mg, 66%)。ESI (MS) : $m/z=418.2[M+H]^+$

[0838] b) (9aS) -3-(5-溴-2-吡啶基) -3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯

[0839] 将 (3S) -4-(2-(5-溴吡啶-2-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (60mg, 0.144mmol) 和 (氰基亚甲基)三丁基膦 (69mg, 0.288mmol) 溶解在1ml无水甲苯中,将溶液用氩气脱气,并且然后加热至100°C。2小时后,将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法 (MeOH/DCM 0%至10%) 纯化。获得产物,为棕色油 (39mg, 大约30%纯度, 20%产率), 并且无需进一步纯化即可用于下一步。MS (ESI) : $m/z=398.2[M+H]^+$

[0840] 中间体39

[0841] 5-氯-4-甲基-2-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶

[0842] 根据中间体7,步骤b),从5-氯-4-甲基-2-乙烯基-吡啶开始。MS (ESI) : $m/z=170.0[M+H]^+$

[0843] a) 5-氯-4-甲基-2-乙烯基-吡啶

[0844] 根据中间体7,步骤a),从2,5-二氯-4-甲基吡啶开始。MS (ESI) : $m/z=154.0[M+H]^+$ 。

[0845] 中间体40

[0846] 5-氯-2-(氧杂环丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶

[0847] 根据中间体7,步骤b),从5-氯-4-(三氟甲基)-2-乙烯基吡啶开始。结构通过<sup>1</sup>H-NMR确认。

[0848] a) 5-氯-4-(三氟甲基)-2-乙烯基吡啶

[0849] 根据中间体7,步骤a),从2,5-二氯-4-(三氟甲基)吡啶开始。结构通过<sup>1</sup>H-NMR确认。

[0850] 中间体41

[0851] 2-(氧杂环丙烷-2-基)-4-(三氟甲氧基)吡啶

- [0852] 根据中间体7,步骤b,从4-三氟甲氧基-2-乙烯基吡啶开始。MS (ESI) : $m/z=206.0$  [M+H]<sup>+</sup>
- [0853] a) 4-三氟甲氧基-2-乙烯基吡啶
- [0854] 根据中间体7,步骤a,从2-氯-4-(三氟甲氧基)吡啶开始。MS (ESI) : $m/z=190.0$  [M+H]<sup>+</sup>。
- [0855] 中间体42
- [0856] 5-氟-2-(氧杂环丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶
- [0857] 根据中间体7,步骤b,从5-氟-4-(三氟甲基)-2-乙烯基吡啶开始。结构通过<sup>1</sup>H-NMR确认。
- [0858] a) 5-氟-4-(三氟甲基)-2-乙烯基吡啶
- [0859] 根据中间体7,步骤a,从2-氯-5-氟-4-(三氟甲基)吡啶开始。结构通过<sup>1</sup>H-NMR确认。
- [0860] 中间体43
- [0861] 5-氯-4-(二氟甲基)-2-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶
- [0862] 根据中间体7,步骤b,从5-氯-4-(二氟甲基)-2-乙烯基吡啶开始。MS (ESI) : $m/z=206.0$  [M+H]<sup>+</sup>
- [0863] a) 5-氯-4-(三氟甲基)-2-乙烯基吡啶
- [0864] 根据中间体7,步骤a,从2,5-二氯-4-(二氟甲基)吡啶开始。在硅胶柱色谱法之后,由于怀疑化合物的挥发性,溶剂没有完全去除。MS (ESI) : $m/z=189.9$  [M+H]<sup>+</sup>
- [0865] 中间体44
- [0866] 4-溴-5-氯-2-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶
- [0867] 根据中间体7,步骤b,从4-溴-5-氯-2-乙烯基吡啶开始。MS (ESI) : $m/z=236.0$  [M+H]<sup>+</sup>
- [0868] a) -溴-5-氯-2-乙烯基吡啶
- [0869] 根据中间体7,步骤a,从2,4-二溴-5-氯吡啶开始。在硅胶柱色谱法之后,由于怀疑化合物的挥发性,溶剂没有完全去除。MS (ESI) : $m/z=219.9$  [M+H]<sup>+</sup>
- [0870] 中间体45
- [0871] 2-氟-3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸
- [0872] 根据中间体13,步骤ii),从2-氟-3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯开始。MS (ESI) : $m/z=275.1$  [M+H]<sup>+</sup>。
- [0873] a) 2-氟-3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯
- [0874] 将2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(CAS1638847-77-4,292mg,75%纯度,0.7mmol)、4-溴-5-(三氟甲基)-1H-吡唑(168mg,0.78mmol)、双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(55mg,0.078mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(324mg,2.35mmol)与4.5ml二噁烷和1.5ml水混合,用氩气脱气,并且在微波中反应(115℃,30min)。将其用水稀释,并且萃取到EtOAc中两次,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,吸附在硅胶上,真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(20g,EtOAc/庚烷0%至40%)纯化。所需产物被分离为黄色油状物(123mg,55%)。MS (ESI) : $m/z=289.1$  [M+H]<sup>+</sup>。
- [0875] 中间体46

[0876] 3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸

[0877] 根据中间体13,步骤ii),从3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯开始。MS (ESI):  $m/z=257.1 [M+H]^+$

[0878] a) 3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基)苯甲酸乙酯

[0879] 根据中间体45,步骤b,从3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸乙酯开始。MS (ESI):  $m/z=285.1 [M+H]^+$

[0880] 中间体47

[0881] 2-氯-3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酸锂

[0882] 根据中间体13,步骤ii),从2-氯-3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酸甲酯开始。靶标化合物不萃取到有机溶剂中,而是将反应混合物冻干,并且无需进一步纯化即可用于下一步。MS (ESI):  $m/z=250.1 [M+H]^+$

[0883] a) 2-氯-3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酸甲酯

[0884] 根据中间体21的步骤i),从4-溴吡啶-2(1H)-酮开始合成。MS (ESI):  $m/z=264.1 [M+H]^+$

[0885] 中间体48

[0886] 2-氯-3-(6-氧代-1H-吡啶-3-基)苯甲酸

[0887] 将2-氯-3-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(120mg,0.455mmol)和LiOH一水合物(57mg,1.37mmol)分散在1.4ml水、0.5ml MeOH中和3.9ml THF中,并且在22℃搅拌。19小时后,用1M HCl水溶液酸化,并且用盐水稀释。将其真空浓缩,悬浮在EtOH中,剧烈搅拌几分钟并且过滤。该过程重复两次,并且将合并的过滤溶液真空浓缩。靶标化合物与残留的NaCl和LiCl一起获得,为白色固体。

[0888] a) 2-氯-3-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯甲酸甲酯

[0889] 根据中间体21,步骤i),从5-溴吡啶-2(1H)-酮开始。MS (ESI):  $m/z=264.1 [M+H]^+$

[0890] 中间体49

[0891] 5-氯-3-((3R,9aS)-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基)吡啶-2-醇2,2,2-三氟乙酸酯

[0892] 将(3R,9aS)-3-(2-(苄氧基)-5-氯吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯(29.2mg,63.5 $\mu$ mol)溶解在1.5mL DCM中。添加TFA(50 $\mu$ L),并且将黄色溶液在RT下搅拌。4h后,缓慢添加另一部分TFA(1ml)。3h后,将混合物真空浓缩,重新溶解在甲苯中,并且再次真空浓缩,从获得棕色固体。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。MS (ESI):  $m/z=270.2 [M+H]^+$ 。

[0893] a) (3S)-4-(2-(2-(苄氧基)-5-氯吡啶-3-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0894] 根据中间体35A/35B,步骤d合成,从2-(苄氧基)-5-氯-3-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶(合成参见中间体35A/35B,208mg,795 $\mu$ mol)和(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(189mg,874 $\mu$ mol)开始。获得产物,为黄色油状物,181mg(47.6%)。MS (ESI):  $m/z=478.3 [M+H]^+$

[0895] b) (3R,9aS)-3-(2-(苄氧基)-5-氯吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯

[0896] 将(3S)-4-(2-(2-(苄氧基)-5-氯吡啶-3-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲

酸叔丁酯 (132mg, 276 $\mu$ mol) 溶解在1.7mL无水甲苯中。添加在0.3mL无水甲苯中的2-(三丁基-15-亚磷酰基) 乙腈 (133mg, 552 $\mu$ mol), 并且将混合物加热至100℃。5h后, 添加另一种 (100mg, 414 $\mu$ mol) 的0.2mL无水甲苯中的2-(三丁基-15-亚磷酰基) 乙腈。将溶液加热至110℃。5h后, 将反应混合物浓缩, 并且通过柱色谱法(庚烷中的EA 0%至90%)纯化。首先洗脱的非对映异构体继续进行下一步。获得产物, 为黄色油状物, 29.2mg (23%)。MS (ESI):  $m/z$  = 460.3  $[M+H]^+$

[0897] 中间体50

[0898] (3-溴-2-氯-5-氟苯基) ((3R, 9aS) -3-(3-氯-4-氟苯基) 六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基) 甲酮

[0899] 将(3R, 9aS) -3-(3-氟-4-氟-苯基) -1,3,4,6,7,8,9,9a-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(中间体2, 1eq, 74.6mg)、3-溴-2-氯-5-氟苯甲酸(1.35eq, 105mg) 和HATU(1.35eq, 141mg) 与2mL无水DMF混合, 并且冷却至0℃。添加DIPEA(3eq, 144 $\mu$ L), 然后形成黄色溶液。10min后, 将其升温至RT。3h后, 将其用EtOAc稀释, 并且用冷水洗涤, 然后用饱和碳酸氢盐溶液洗涤, 最后用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空浓缩。通过硅胶柱色谱法(10g, 庚烷中的EtOAc 30%至80%)纯化粗产物。获得产物, 为白色固体(102mg, 大约80%纯度, 产率大约59%)。

[0900] 还获得了从废物中回收的馏分: 19mg, 大约80%纯, 产率大约11%

[0901] 中间体51a

[0902] (3R, 9aS) -3-(3,4-二氯苯基) -4,6,7,8,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-醇

[0903] 根据中间体52, 步骤b, 从(3R, 9aS) -3-(3,4-二氯苯基) -3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯开始。MS (ESI):  $m/z$  = 303.2  $[M+H]^+$ 。

[0904] a) (3R, 9aS) -3-(3,4-二氯苯基) -3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯

[0905] 根据中间体52, 步骤a, 从2-溴-1-(3,4-二氯苯基) 乙-1-酮和(S) -3-(羟甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯开始合成。MS (ESI):  $m/z$  = 403.3  $[M+H]^+$ 。

[0906] 中间体51b

[0907] (3R, 9aS) -3-(3,4-二氯苯基) -1,3,4,6,7,8,9,9a-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0908] 根据中间体53, 从(3R, 9aS) -3-(3,4-二氯苯基) -3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c]开始[1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯(步骤a的产物, 中间体51a) 开始合成。MS (ESI):  $m/z$  = 287.2  $[M+H]^+$ 。

[0909] 中间体52

[0910] (2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) ((3R, 9aS) -3-(3-氯-4-氟苯基) -3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基) 甲酮

[0911] 将双(频哪醇合)二硼(327mg, 1.29mmol)、[(3R, 9aS) -3-(3-氯-4-氟-苯基) -3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(3-溴-2-氯-苯基) 甲酮(0.500g, 992 $\mu$ mol) 和乙酸钾(292mg, 2.98mmol) 分散在二噁烷(4ml) 中, 并且脱气。然后添加1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钡(II) 络合物(121mg, 149 $\mu$ mol)。将其在微波中反应(30min, 100℃)。然后用EtOAc和水萃取。将合并的有机层合并, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且真空浓

缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/庚烷0%至80%) 纯化粗制材料。获得产物, 为棕色油 (234mg, 大约72%纯度, 42%产率), 并且无需进一步纯化即可用于下一步。MS (ESI) :  $m/z = 551.3 [M-H]^-$ 。

[0912] a) (3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯

[0913] 将(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1eq, 1.52g)和Hunig碱(1.3eq, 1.6mL)溶解在25mL THF中。在0℃, 经10min逐滴添加在5mL THF中的2-溴-1-(3-氯-4-氟苯基)乙-1-酮(1eq, 1.77g)。将反应混合物在室温搅拌20小时。然后过滤粗产物, 并且真空浓缩黄色母液溶液, 并且通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/庚烷0%至70%) 纯化。将产物分离为浅黄色泡沫 (2.3g, 85%)。ESI (MS) :  $m/z = 387.1 [M+H]^+$

[0914] b) (3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-4,6,7,8,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-醇

[0915] 将(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯 (2.3g, 5.95mmol) 与二噁烷中的HCl 4M (29.7ml, 119mmol) 和二噁烷 (10ml) 混合, 并且在室温下搅拌2.5小时。然后将混合物在EtOAc中稀释, 用4M NaOH碱化, 并且用EtOAc萃取两次。合并有机层, 经硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩。获得产物, 为浅黄色泡沫 (1.7g, 大约80%纯度, 99%产率), 并且无需进一步纯化即可用于下一步。MS (ESI) :  $m/z = 287.1 [M+H]^+$

[0916] c) [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(3-溴-2-氯-苯基)甲酮

[0917] 将(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-4,6,7,8,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-醇 (1g, 3.49mmol)、3-溴-2-氯苯甲酸 (985mg, 4.19mmol) 和HATU (1.59g, 4.19mmol) 与DMF (20ml) 合并。添加Hunig碱 (1.35g, 1.83ml, 10.5mmol), 并且将反应混合物在RT下搅拌1小时。然后将其用水和EtOAc萃取。将有机层合并, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且真空浓缩。通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/庚烷0%至100%) 纯化粗制材料。产物被分离为黄色油状物 (1.48g, 84%)。ESI (MS) :  $m/z = 505.1 [M+H]^+$

[0918] 中间体53

[0919] (3R,9aS)-3-(4-溴-3-氯苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[0920] 将(3R,9aS)-3-(4-溴-3-氯-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯 (0.959g, 2.14mmol) 与三乙基硅烷 (747mg, 1.03ml, 6.43mmol) 和DCM (11ml) 混合。添加三氟乙酸 (7.33g, 4.92ml, 64.3mmol), 并且将溶液加热至45℃, 持续2小时。真空浓缩粗黄色溶液, 与水/1M HCl混合, 并且用乙醚洗涤。有机相用0.5M HCl反萃取两次。然后用4M NaOH碱化合并的水相, 补充NaCl并且萃取到EtOAc中两次。有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空浓缩, 从而得到黄色油状物 (0.643g, 91%)。非对映异构体比率大约为eq/ax 8:1, 如由NMR估计。ESI (MS) :  $m/z = 333.2 [M+H]^+$

[0921] a) (3R,9aS)-3-(4-溴-3-氯-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-甲酸叔丁酯

[0922] 根据中间体52, 步骤a, 从2-溴-1-(4-溴-3-氯苯基)乙-1-酮和(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯开始合成。MS (ESI) :  $m/z = 449.2 [M+H]^+$

[0923] 中间体54

[0924] 2-氯-3-(3-氧代哌嗪-1-基)苯甲酸

[0925] 向2-氯-3-(3-氧代哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯(0.175g, 651 $\mu$ mol)的THF(2ml)溶液中添加LiOH 1M的H<sub>2</sub>O溶液(1.95ml, 1.95mmol), 并且将所得混合物在RT搅拌3小时。将反应混合物倒入1M HCl中, 并且用EtOAc萃取两次。将有机层合并, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且真空浓缩。获得产物, 为浅黄色油状物(100mg, 大约72%纯度, 60%产率), 并且无需进一步纯化即可用于下一步。MS (ESI):  $m/z=255.05[M+H]^+$

[0926] a) 2-氯-3-(3-氧代哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[0927] 将3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(0.600g, 2.4mmol)、哌嗪-2-酮(265mg, 2.65mmol)、碳酸铯(1.57g, 4.81mmol)的二噁烷(15ml)溶液用氩气脱气。添加Pd(OAc)<sub>2</sub>(54mg, 240 $\mu$ mol)和xantphos(139mg, 240 $\mu$ mol), 将反应再次脱气, 并且将反应在90℃搅拌过夜。将反应物在硅藻土上过滤, 并且真空浓缩。然后将黄色油状物溶解在EtOAc中, 并且用水萃取。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且真空浓缩。通过Si-胺柱色谱法(MeOH/DCM 0%至10%)纯化粗制材料。产物被分离为黄色油状物(175mg, 27%)。ESI (MS):  $m/z=269.2[M+H]^+$

[0928] 中间体55

[0929] 2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)苯甲酸

[0930] 根据中间体54, 从2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)苯甲酸甲酯开始皂化。MS (ESI):  $m/z=245.1[M-H]^-$

[0931] a) 2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯

[0932] 根据中间体52, 从3-溴-2-氯苯甲酸甲酯开始硼基化。MS (ESI):  $m/z=297.2[M+H]^+$

[0933] b) 2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)苯甲酸甲酯

[0934] 将2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(0.203g, 685 $\mu$ mol)、4-溴-1H-吡咯-2-甲腈(129mg, 753 $\mu$ mol)、碳酸钾(284mg, 2.05mmol)与二噁烷(5ml)和水(850 $\mu$ l)合并。将反应混合物脱气, 并且添加双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(48.5mg, 68.5 $\mu$ mol)。将反应混合物在80℃加热2小时, 并且然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液/EtOAc萃取。将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(MeOH/DCM 0%至10%)纯化粗制材料。产物被分离为黄色油状物(177mg, 99%)。ESI (MS):  $m/z=259.1[M-H]^-$

[0935] 中间体56

[0936] 2-氯-3-(2-氰基-1H-咪唑-5-基)苯甲酸

[0937] 根据中间体54, 从2-氯-3-(2-氰基-1H-咪唑-5-基)苯甲酸甲酯开始皂化。MS (ESI):  $m/z=248.1[M+H]^+$

[0938] a) 2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯

[0939] 根据中间体52, 从3-溴-2-氯苯甲酸甲酯开始硼基化。MS (ESI):  $m/z=297.2[M+H]^+$

[0940] b) 2-氯-3-(2-氰基-1H-咪唑-5-基)苯甲酸甲酯

[0941] 根据中间体55, 步骤b, 从2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯和5-溴-1H-咪唑-2-甲腈开始交叉偶联。MS (ESI):  $m/z=262.1[M+H]^+$

[0942] 中间体57

[0943] 2-氯-3-(2-氧代-3H-1,3,4-噁二唑-5-基)苯甲酸

[0944] 在0℃,将5-(3-溴-2-氯-苯基)-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮(1eq,138mg)溶解在3mL无水THF中,然后逐滴添加异丙基氯化镁LiCl络合物(1.1eq,425uL的THF中的1.3M溶液),然后溶液先变成橙色,并且然后变成深红色。添加后,使混合物升温至RT。通过LCMS监测金属转移。20min后,观察到大约30%的金属转移,其在40min后没有变化,因此添加另外400uL异丙基氯化镁LiCl络合物,然后形成沉淀。20min后,LCMS确认金属转移完全。经由球囊鼓泡,气态CO<sub>2</sub>通过该悬浮液,并且5min后,向烧瓶中再添加5mL无水THF,从而确保良好的鼓泡和搅拌。将其用1N NaOH稀释,并且用EtOAc洗涤两次。将水相用1M HCl酸化,添加少量NaCl,并且然后萃取到EtOAc中两次。有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。获得产物,为灰白色固体(68mg)。MS (ESI):m/z=241.1[M+H]<sup>+</sup>

[0945] a) 3-溴-2-氯-苯甲酰肼

[0946] 将3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(1eq,500mg)和水合肼(5eq,490uL)溶解在15mL EtOH中,并且加热至80℃,持续2.5天。然后将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(50g,正庚烷中的EtOAc 40%至100%)纯化。产物被分离为白色固体(315mg,63%)。MS (ESI):m/z=251.0[M+H]<sup>+</sup>

[0947] 5-(3-溴-2-氯-苯基)-3H-1,3,4-噁二唑-2-酮

[0948] 在0℃将3-溴-2-氯苯甲酰肼(1eq,271mg)和TEA(1.4eq,212uL)分散在4mL无水THF中,并且然后逐滴添加2mL无水THF中的羰基二咪唑(1.1eq,194mg),并且将混合物缓慢升温至RT,然后形成澄清的黄色溶液。即使反应没有完全完成,也将其用EtOAc稀释,并且用1M HCl、饱和碳酸氢盐溶液、并且然后是盐水洗涤,然后将其经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩,从而得到闪亮的结晶白色固体(236mg,79%)。MS (ESI):m/z=274.9[M-H]<sup>-</sup>

[0949] 中间体58

[0950] 2-氯-3-(2-氧代-2,3-二氢噁-5-基)苯甲酸

[0951] 借助超声将5-(3-溴-2-氯-苯基)-3H-噁唑-2-酮(1eq,71mg)溶解在1.2mL无水THF中,并且冷却至0℃。缓慢添加异丙基氯化镁LiCl络合物(1.3eq,233uL的THF中的1.3M溶液),然后混合物颜色变深。15min后,将其缓慢升温至RT。形成橙红色混合物。添加后30min,观察到8%的金属转移,并在0℃添加另外120uL异丙基氯化镁LiCl络合物,并且然后将混合物升温至RT。30min后,观察到大约50%的金属转移。即使金属转移不完全,在大约10℃下,使气态CO<sub>2</sub>(1个球囊)鼓泡通过。再添加2mL无水THF,并且在RT下,在超声仪中鼓泡通过另一个球囊的CO<sub>2</sub>。形成浅黄色悬浮液,将其用大约0.5M NaOH稀释,并且用乙醚洗涤两次。将水相用1M HCl酸化,并且经NaCl处理,并且然后萃取到EtOAc中两次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。获得不纯产物,为橙色固体(61mg)。MS (ESI):m/z=238.1[M-H]<sup>-</sup>

[0952] a) 2-溴-1-(3-溴-2-氯-苯基)乙酮

[0953] 将1-(3-溴-2-氯苯基)乙-1-酮(1eq,340mg)、NBS(1.05eq,272mg)和pTsOH一水合物(0.11eq,30mg)与12mL无水DCM和在微波中反应(90℃,80min),并且然后再次反应(90℃,40min)。将混合物用DCM稀释,并且用饱和碳酸氢盐溶液、水、并且然后是盐水洗涤。将合并的水相反萃取到DCM中,将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩,从而得到粗黄色油状物(460mg)。将其通过硅胶柱色谱法(50g,庚烷中的EtOAc 0-30%)纯化。获得靶标,为黄色油状物(429mg,大约80%纯,75%产率)。通过<sup>1</sup>H-NMR确认。

[0954] b) 3-(2-(3-溴-2-氯-苯基)-2-氧代-乙基)噻唑烷-2,4-二酮

[0955] 将2-溴-1-(3-溴-2-氯-苯基)乙酮(1eq, 226mg)、噻唑烷-2,4-二酮(1eq, 68mg)、碳酸钾(1.05eq, 84mg)和TBAI(0.1eq, 21mg)与3mL DMF混合, 并且将黄色溶液在RT下搅拌。20min后, 混合物略微变成橙色, 并且1h后, 形成橙色悬浮液。70min后, 将混合物用EtOAc稀释, 并且用冰水(2x)和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空浓缩, 从而得到所需化合物, 为红色固体(249mg, 打约100%)。MS (ESI):  $m/z = 346.1 [M-H]^-$

[0956] c) 5-(3-溴-2-氯-苯基)-3H-噻唑-2-酮

[0957] 将3-(2-(3-溴-2-氯-苯基)-2-氧代-乙基)噻唑烷-2,4-二酮(1eq, 248mg的大约80%纯度)和三乙胺(2.5eq, 200uL)在压力小瓶中与2.8mL EtOH混合, 并且在沙浴中加热至80℃。在15h的反应时间后, 观察到70%的转化(UV)。将反应混合物用EtOAc稀释, 用饱和氯化铵溶液并且然后是盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空浓缩成红色/白色固体(241mg)。将残余物吸附在二氧化硅上, 并且通过二氧化硅柱色谱法(20g, 正庚烷中的EtOAc 20%至60%)纯化。产物被分离为白色固体, 还有一些红色部分(123mg, 大约90%纯度, 71%产率)。MS (ESI):  $m/z = 274.0 [M+H]^+$

[0958] 中间体59

[0959] 2-氯-3-(6-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)苯甲酸

[0960] 根据中间体54, 从2-氯-3-(2-甲基-6-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酸甲酯开始皂化。MS (ESI):  $m/z = 264.2 [M+H]^+$

[0961] a) 2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯

[0962] 在微波小瓶中, 将4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.3eq, 1.32g)、3-溴-2-氯苯甲酸甲酯(1eq, 1g)、PdCl<sub>2</sub>(DPPF)(0.1eq, 327mg)和乙酸钾(3eq, 1.18g)分散在17mL二噁烷中, 并且脱气。将其在微波中反应(80℃, 25min.)。将混合物过滤到萃取漏斗中, 用水并且然后是盐水洗涤, 在一些EtOAc中反萃取, 经硫酸钠干燥, 过滤, 吸附在二氧化硅上, 并且真空浓缩。将其通过硅胶柱色谱法(70g, 在正庚烷中的EtOAc 0%至10%)纯化。产物与四甲基环氧乙烷一起分离为白色固体(1.41g, 不纯, 36%产率)。MS (ESI):  $m/z = 297.2 [M+H]^+$

[0963] b) 2-氯-3-(2-甲基-6-氧代-1H-吡啶-4-基)苯甲酸甲酯

[0964] 将4-溴-6-甲基吡啶-2(1H)-酮(1eq, 125mg)、2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(1.1eq, 361mg的大约60%纯度)、(APhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(0.1eq, 47mg)和碳酸钾(3eq, 276mg)与3mL二噁烷和1mL水混合, 并且用氩气脱气。然后将混合物在微波中反应(115℃, 30min), 并且然后用EtOAc稀释, 并且用盐水洗涤。反萃取水相, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(20g, 在DCM中的MeOH 0%至10%)纯化粗产物。产物被分离为绿白色固体(206mg, 112%, 不纯)。MS (ESI):  $m/z = 278.2 [M+H]^+$

[0965] 中间体60

[0966] 2-氯-3-(2-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)苯甲酸

[0967] 将2-氯-3-(6-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)苯甲酸甲酯(1eq, 106mg)与4mL 7.6M HCl水溶液混合, 并且将无色混合物在压力小瓶和沙浴中加热至120℃。22h后, 观察到完全单去甲基化和部分二甲基化。30h后, 反应达到大约80%转化(UV), 冷却至RT, 用一些水/MeCN冲洗烧瓶, 并且借助甲苯将溶剂蒸发成灰白色固体(56mg, 58%)。MS (ESI):  $m/z = 264.1 [M+H]^+$

[0968] a) 2-氯-3-(6-甲氧基-2-甲基-3-吡啶基)苯甲酸甲酯

[0969] 2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(1eq,232mg的大约60%纯度)、3-溴-6-甲氧基-2-甲基吡啶(1.35eq,128mg)、Pd dppf DCM络合物(0.1eq,38mg)和碳酸钾(3eq,195mg)悬浮在3mL二噁烷和1mL水中,用氩气脱气,并且在微波中反应(115℃,30min)。冷却至RT,将混合物用EtOAc稀释,并且用盐水洗涤。有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。然后通过二氧化硅柱色谱法(20g,正庚烷中的EtOAc 0%至50%)纯化粗产物。产物在大约25%EtOAc下洗脱,部分地与杂质一起,并且分离为浅黄色油状物(119mg,合并的71%产率)。MS (ESI):  $m/z=292.2[M+H]^+$

[0970] 中间体61

[0971] 2-氯-3-(4-氧代-1H-哒嗪-5-基)苯甲酸

[0972] 将粗产物3-(5-苄氧基哒嗪-4-基)-2-氯-苯甲酸(1eq,45mg)溶解在25mL烧瓶中的2.5mL MeOH中。用氩气/真空吹扫烧瓶三次。添加碳载钯(0.1eq,14mg),并且再次用氩气吹扫烧瓶三次。添加氢球囊并且吹扫三次,然后在RT下搅拌。100min后,大约60%(通过LC-UV)转化是可见的。第二天早上,通过硅藻土过滤,并且真空浓缩,从而得到绿色粗固体(40mg),其无需进一步纯化即可用于下一步。MS (ESI):  $m/z=251.1[M+H]^+$

[0973] a) 4-苄氧基-5-氯-哒嗪

[0974] 在黑暗中工作。在铝箔包裹的烧瓶中,将5-氯哒嗪-4(1H)-酮(1eq,300mg)、苄基溴(1.2eq,330uL)和碳酸银(1.2eq,760mg)分散在5mL无水甲苯中,并且加热至85℃,持续30min,并且然后加热至50℃,持续1h。然后将其用半饱和盐水稀释,并且萃取到EtOAc中三次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。将其通过硅胶柱色谱法(50g,在正庚烷中的EtOAc 30%至100%)纯化。获得产物为黄色固体(85mg,17%)。MS (ESI):  $m/z=221.1[M+H]^+$

[0975] b) 3-(5-苄氧基哒嗪-4-基)-2-氯苯甲酸甲酯

[0976] 2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(1.05eq,122mg的大约60%纯度)、4-苄氧基-5-氯-哒嗪(1eq,52mg)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(0.1eq,19mg)和碳酸钾(3eq,98mg)与2.4mL二噁烷和0.8mL水混合,脱气,并且在微波中反应(115℃,30min)。将其通过硅胶柱色谱法(20g,在正庚烷中的EtOAc 0%至80%)纯化。获得产物,为橙色油(47mg,34%)。MS (ESI):  $m/z=355.1[M+H]^+$

[0977] c) 3-(5-苄氧基哒嗪-4-基)-2-氯苯甲酸

[0978] 将3-(5-苄氧基哒嗪-4-基)-2-氯-苯甲酸甲酯(1eq,47mg)与1.5mL 7.6M HCl水溶液混合,并且在沙浴和压力小瓶中加热至120℃,持续16h。冷却至RT,并且添加乙腈,从而得到均匀溶液,并且LCMS显示酯完全水解。将其真空浓缩成黄色/橙色油,并且无需进一步纯化即可用于下一步(45mg,100%)。MS (ESI):  $m/z=341.1[M+H]^+$

[0979] 中间体62

[0980] 2-氯-3-(5-氰基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[0981] 根据中间体54,从2-氯-3-(5-氰基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯开始皂化。MS (ESI):  $m/z=248.1[M+H]^+$

[0982] a) 5-溴-1H-吡唑-3-甲酰胺

[0983] 将5-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(1eq,140mg)溶解在3mL MeOH中。添加氢氧化铵水溶

液(10eq, 1ml的25%溶液), 并且将溶液加热至60℃。40min后, 大约20%重新酯化为甲酯, 但酰胺键形成不是可见的。1h后, 温度升高至80℃。18h后, 将其真空浓缩, 从而去除过量氨。获得白色固体(120mg, 100%)。MS (ESI):  $m/z = 251.1 [M+H]^+$

[0984] b) 5-溴-1H-吡唑-3-甲腈

[0985] 将5-溴-1H-吡唑-3-甲酰胺(粗产物, 1eq, 120mg)溶解在3.5ml吡啶中, 并且冷却至0℃。逐滴添加三氟乙酸酐(4eq, 360 $\mu$ L)。白烟立即冒了出来。40min后, 将其用EtOAc稀释, 用饱和碳酸氢盐溶液洗地两次, 并且然后是1M HCl洗涤两次, 经硫酸钠干燥, 并且真空浓缩成浅棕色固体(121mg)。将其通过硅胶柱色谱法(10g, 在正庚烷中的EtOAc 0%至50%)纯化。获得产物, 为白色固体(56mg, 51%)。MS (ESI):  $m/z = 172.0 [M+H]^+$

[0986] c) 2-氯-3-(5-氰基-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

[0987] 将5-溴-1H-吡唑-3-甲腈(1eq, 56mg)、2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(1.3eq, 209mg的大约60%纯度)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(0.1eq, 26mg)和碳酸钾(3eq, 135mg)与1.8ml二噁烷和600 $\mu$ L水混合, 脱气, 并且在微波中反应(30min, 115℃)。添加另外的40mg(0.3eq)的2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯和一小部分Pd催化剂, 脱气, 并且再次反应(120℃, 30min)。将反应冷却至RT, 并且用EtOAc稀释, 用水并且然后是盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空浓缩。然后将其通过硅胶柱色谱法(10g, 在正庚烷中的EtOAc 0%至50%)纯化。产物被分离为橙色/黄色油状物(24mg, 28%)。MS (ESI):  $m/z = 262.2 [M+H]^+$

[0988] 中间体63

[0989] 3-((3R,9aS)-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮氢溴酸盐

[0990] 将(3R,9aS)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯(0.160g, 383 $\mu$ mol)溶解在AcOH(1.92ml)中, 并且添加33%AcOH中的HBr(7mL)溶液。将反应混合物在100℃搅拌2hr。然后将其真空浓缩, 并且与甲苯一起共蒸发两次。无需进一步纯化, 获得产物, 为棕色粉末(182mg, 粗产物, 100%)。MS (ESI):  $m/z = 304.1 [M+H]^+$

[0991] a) 2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-乙烯基吡啶

[0992] 将3-溴-2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶(1g, 3.91mmol)、三氟(乙烯基)硼酸钾(628mg, 4.69mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(159mg, 195 $\mu$ mol)和三乙胺(395mg, 544 $\mu$ L, 3.91mmol)分散在脱气乙醇(29.4ml)中。然后将反应混合物在密封管中加热至130℃持续1小时。然后将其真空浓缩, 用EtOAc稀释, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 吸附在二氧化硅上, 并且真空浓缩。将其通过硅胶柱色谱法(50g, 庚烷中的EA 0%至15%)纯化。获得产物, 为无色油, 610mg, 77%。MS (ESI):  $m/z = 204.0 [M+H]^+$

[0993] b) 2-甲氧基-3-(氧杂环丙烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶

[0994] 将2-甲氧基-6-(三氟甲基)-3-乙烯基吡啶(0.61g, 3mmol)分散在70mL水和70mL二噁烷中。逐滴添加70mL水和70mL二噁烷中的1-溴吡咯烷-2,5-二酮(641mg, 3.6mmol)。将其在RT下搅拌7小时。根据LCMS, 所有起始材料都被消耗掉, 并且形成溴醇。将反应混合物冷却至0℃, 并且逐滴添加4M NaOH溶液(2.25ml)。移除冰浴, 并且将RM在RT下搅拌过夜。LC-MS显示反应完全, 并且形成所需产物。将其与饱和碳酸氢盐溶液混合, 并且萃取到EtOAc中两次。

将合并的有机相用水、盐水洗涤,并且然后经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。获得产物,为无色油,620mg,94%。<sup>1</sup>H-NMR符合。

[0995] c) (3S)-4-(2-羟基-2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[0996] 将2-甲氧基-3-(氧杂环丙烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶(0.62g,2.83mmol)和(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(673mg,3.11mmol)溶解在乙醇(10.7ml)和四氢呋喃(10.7ml)中,并且在密封管中加热至130℃过夜。然后将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(20g,DCM中的MeOH 0%至5%)纯化。获得产物,为无色油,750mg,61%。MS (ESI):  $m/z = 436.2 [M+H]^+$

[0997] d) (3R,9aS)-3-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯

[0998] 将(3S)-4-(2-羟基-2-(2-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.75g,1.72mmol)溶解在无水甲苯(12.5ml)中。添加无水甲苯(12.5ml)中的2-(三丁基-15-亚膦酰基)乙腈(831mg,904μl,3.44mmol),并且将混合物加热至105℃。蒸发甲苯,并且通过硅胶柱色谱法(20g,庚烷中的EA 0%至50%)纯化残余物。分离出首先洗脱的非对映异构体(极性更小),并且预期将是更活跃的构象,并且用于下一步。获得产物,为深棕色油,160mg,22%。MS (ESI):  $m/z = 418.2 [M+H]^+$

[0999] 中间体64

[1000] 2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟苯甲酸

[1001] 向THF(21.5ml)中的2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟苯甲酸甲酯(1.2g,4.31mmol)溶液中逐滴添加0.5M(11.2ml,5.6mmol)氢氧化锂溶液,并且将反应加热至70℃持续2hr。真空去除溶剂,并且用HCl 1M(pH=2)酸化残余物。然后将其用EtOAc萃取两次,干燥,过滤,并且真空浓缩,以获得所需产物,为橙色固体。MS (ESI):  $m/z = 263.0 [M+H]^+$

[1002] a) 2-氯-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯

[1003] 在MW小瓶中,将3-溴-2-氯-5-氟苯甲酸甲酯(4.0g,15mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼烷)(4.56g,17.9mmol)和乙酸钾(4.4g,44.9mmol)分散在二噁烷(59.6ml)中,并且脱气。然后添加1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷络合物(1.83g,2.24mmol)。J将红色悬浮液在加热板中反应(105℃,2hr)。通过快速色谱法(硅胶,50g,庚烷中的EtOAc 0%至20%经40min)纯化粗制材料。获得产物,为白色固体,3.52g,75%。<sup>1</sup>H-NMR符合。

[1004] b) 2-氯-3-(5-氰基-1H-吡咯-3-基)-5-氟苯甲酸甲酯

[1005] 将2-氯-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(3.5g,9.12mmol)、4-溴-1H-吡咯-2-甲腈(1.72g,10mmol)、(APhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(646mg,912μmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.78g,27.4mmol)分散在二噁烷(50.8ml)和水(9.24ml)中,并且用氩气脱气。然后将其在80℃加热2hr。将混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液中,并且用EtOAc萃取两次。合并有机层,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且真空浓缩。通过硅胶色谱法(20g,经30min DCM/MeOH 0至10%)纯化粗橙色油。获得产物,为黄色固体,1.2g,47%。MS (ESI):  $m/z = 277.1 [M-H]^-$

[1006] 中间体65

[1007] 2-氯-5-氟-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸

[1008] 如对中间体64所述进行皂化,从2-氯-5-氟-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯(80mg,293 $\mu$ mol)开始。获得产物,为白色固体,20mg,26%。MS (ESI): $m/z=259.1$  [M+H]<sup>+</sup>

[1009] a) 2-氯-5-氟-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸甲酯

[1010] 将2-氯-5-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(732mg,2.33mmol)、4-溴-3-氟-1H-吡唑(320mg,1.94mmol)、(APhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>(137mg,194 $\mu$ mol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(804mg,5.82mmol)分散在二噁烷(9.57ml)和水(3.19ml)中,并且用氩气脱气(黄色悬浮液)。然后在60℃加热30min,并且在110℃加热3小时。将混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液中,并且用EtOAc萃取两次。合并有机层,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且真空浓缩。通过硅胶色谱法(经40min正庚烷和EtOAc 0至70%)纯化粗黄色油状物,以获得所需产物,为浅黄色油状物(80mg,15%)。MS (ESI): $m/z=273.1$  [M+H]<sup>+</sup>

[1011] 中间体66

[1012] 3-氯-2-氟-5-((3R,9aS)-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基)苄腈三氟乙酸酯

[1013] 将(3R,9aS)-3-(3-氯-5-氟基-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯(0.160g,404 $\mu$ mol)溶解在DCM(8.79ml)中。添加三氟乙酸(1.38g,928 $\mu$ l,12.1mmol),并且将橙色溶液在RT下搅拌。将混合物真空浓缩,重新溶解在甲苯中,并且再次真空浓缩以获得橙色油。粗产物无需进一步纯化即可用于下一步。(200mg,100%)。MS (ESI): $m/z=290.2$  [M+H]<sup>+</sup>

[1014] a) (3S)-4-(2-(3-氯-5-氟基-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1015] 将3-氯-2-氟-5-(氧杂环丙烷-2-基)苄腈(1.3g,6.58mmol)和(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.57g,7.24mmol)溶解在EtOH(15ml)和THF(15ml)中,并且在密封管中加热至130℃过夜。然后将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(50g,DCM中的MeOH 0%至5%)纯化。获得产物,为黄色油状物,1.68g,62%。MS (ESI): $m/z=414.3$  [M+H]<sup>+</sup>

[1016] b) (3R,9aS)-3-(3-氯-5-氟基-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯

[1017] 将(3S)-4-(2-(3-氯-5-氟基-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.68g,4.06mmol)溶解在无水甲苯(29.4ml)中。逐滴添加在无水甲苯(29.4ml)中的2-(三丁基-15-亚膦酰基)乙腈(1.96g,8.12mmol),并且将混合物加热至110℃过夜。蒸发甲苯,并且通过硅胶柱色谱法(50g,庚烷中的EA 0%至50%)纯化残余物。2种非对映异构体作为一个点出现并且收集在一起。获得产物,为红色油(160mg,10%)。MS (ESI): $m/z=396.2$  [M+H]<sup>+</sup>

[1018] 中间体67

[1019] 5-((3R,9aS)-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基)-2-(三氟甲基)吡啶-4(1H)-酮氢溴酸盐

[1020] 将(3R,9aS)-3-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯(0.674g,1.61mmol)溶解在AcOH(8.07ml)中,并且添加33%AcOH中的HBr(28mL)溶液。将混合物在100℃搅拌3hr。然后将其真空浓缩,并且与甲苯一起共蒸发两次。无需进一步纯化即可使用,获得产物,为深棕色泡沫(1g,粗产物,100%)。MS (ESI): $m/z=304.1$  [M+H]<sup>+</sup>

[1021] a) 4-甲氧基-2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶

[1022] 将5-溴-4-甲氧基-2-(三氟甲基)吡啶(1.3g, 5.08mmol)、三氟(乙烯基)硼酸钾(816mg, 6.09mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钨(II)二氯甲烷络合物(207mg, 254  $\mu\text{mol}$ , Eq)和三乙胺(514mg, 708  $\mu\text{l}$ , 5.08mmol)分散在脱气乙醇(38.2ml)中。然后将反应混合物在密封管中加热至130℃持续1小时。然后将其真空浓缩,用EtOAc稀释,用水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,吸附在二氧化硅上,并且真空浓缩。将其通过硅胶柱色谱法(50g,庚烷中的EA 0%至15%)纯化。获得产物,为浅黄色油状物(838mg, 81%)。MS (ESI):  $m/z=204.0[M+H]^+$

[1023] b) 4-甲氧基-5-(氧杂环丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶

[1024] 将4-甲氧基-2-(三氟甲基)-5-乙烯基吡啶(0.838g, 4.12mmol)分散在8mL水和8mL二噁烷中。逐滴添加8mL水和8mL二噁烷中的1-溴吡咯烷-2,5-二酮(881mg, 4.95mmol)。在RT下搅拌4小时,并且然后冷却至0℃,并且逐滴添加4M NaOH溶液。移除冰浴,将混合物在RT下搅拌过夜,并且与饱和碳酸氢盐溶液混合,并且萃取到EtOAc中两次。将合并的有机相用水、盐水洗涤,并且然后经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。将其通过硅胶柱色谱法(20g,庚烷中的EA 0%至50%)纯化。获得产物,为无色油(554mg, 61%)。MS (ESI):  $m/z=220.1[M+H]^+$

[1025] c) (3S)-4-(2-羟基-2-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1026] 将4-甲氧基-5-(氧杂环丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(0.550g, 2.51mmol)和(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(597mg, 将2.76mmol)溶解在乙醇(9.51ml)和四氢呋喃(9.51ml)中,并且在密封管中加热至130℃过夜。然后将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(20g,DCM中的MeOH 0%至5%)纯化。获得产物,为无色油(1.05g, 96%)。MS (ESI):  $m/z=436.3[M+H]^+$

[1027] d) (3R,9aS)-3-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯

[1028] 将(3S)-4-(2-羟基-2-(4-甲氧基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.05g, 2.41mmol)溶解在无水甲苯(17.5ml)中。添加在无水甲苯(17.5ml)中的2-(三丁基-15-亚膦酰基)乙腈(1.16g, 4.82mmol),并且将混合物加热至100℃。蒸发甲苯,并且通过硅胶柱色谱法(50g,庚烷中的EA 0%至90%)纯化残余物。产量734mg, 73%,两种非对映异构体的混合物。MS (ESI):  $m/z=418.2[M+H]^+$

[1029] 中间体68

[1030] (3S,9aS)-3-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪三氟乙酸盐

[1031] Boc-脱保护如对实例66所述,从(3S,9aS)-3-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯(200mg, 474  $\mu\text{mol}$ )开始。获得产物,为橙色油(274mg, 粗产物, 100%)。MS (ESI):  $m/z=322.1[M+H]^+$

[1032] a) 3-氯-2-(三氟甲基)-6-乙烯基吡啶

[1033] 如中间体67步骤a所述的乙烯基化,从3,6-二氯-2-(三氟甲基)吡啶(2g, 9.26mmol)开始。获得产物,为无色油(1.28g, 67%)。MS (ESI):  $m/z=207.9[M+H]^+$

[1034] b) 3-氯-6-(氧杂环丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶

[1035] 如中间体67步骤b所述的环氧化,从3-氯-2-(三氟甲基)-6-乙烯基吡啶(1.28g,

6.17mmol) 开始。获得产物,为无色油(0.5g,36%)。MS (ESI): $m/z=224.2[M+H]^+$

[1036] c) (3S)-4-(2-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1037] 3-氯-6-(氧杂环丙烷-2-基)-2-(三氟甲基)吡啶(0.53g,2.37mmol)和(S)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(564mg,2.61mmol)的反应,如中间体66步骤a所述。获得产物,为浅黄色油状物(1.04g,99%)。MS (ESI): $m/z=440.3[M+H]^+$

[1038] d) (3S,9aS)-3-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-甲酸叔丁酯

[1039] 如对中间体66步骤b所述的闭环,从(3S)-4-(2-(5-氯-6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(1.05g,2.39mmol)开始。获得产物,为红色油(200mg,20%)。MS (ESI): $m/z=422.3[M+H]^+$

[1040] 中间体69

[1041] 2-氯-3-(4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸

[1042] 如对中间体64所述进行皂化,从2-氯-3-(4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯(227mg,891 $\mu$ mol)开始。获得产物,为黄色油状物,193mg,90%。MS (ESI): $m/z=241.0[M+H]^+$

[1043] a) 2-氯-3-(4-氟-1H-吡唑-3-基)苯甲酸甲酯

[1044] 如中间体65步骤a所述的交叉偶联,从2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯甲酸甲酯(420mg,1.42mmol)和3-溴-4-氟-1H-吡唑(100mg,1.56mmol)开始。获得产物,为黄色油状物,227mg,63%。<sup>1</sup>H-NMR符合。

[1045] 中间体70

[1046] 2-溴-1-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-4-基)乙-1-酮

[1047] 从6-甲氧基吡啶-硫代碳酰胺和1,4-二溴-2,3-丁二酮开始合成中间体70。将反应物溶解在DMF中,并且添加2,6-二-叔丁基吡啶。在分离产物之前,在室温下搅拌混合物。

[1048] 用于反相HPLC和SFC纯化的一般方法和色谱柱:

[1049] HPLC制备方法A:

[1050] Gemini NX,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,15min运行时间,梯度30-50-65-100水中的ACN+0.1%HC00H

[1051] HPLC制备方法B:

[1052] Gemini NX,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,15min运行时间,梯度20-40-55-100水中的ACN+0.1%HC00H

[1053] HPLC制备方法C:

[1054] Gemini NX,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,15min运行时间,40ml/min,梯度30-80水中的ACN+0.1%HC00H

[1055] HPLC制备方法D:

[1056] YMC-Triart C18,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,15min运行时间,梯度20-40-60-100水中的ACN+0.1%HC00H

[1057] HPLC制备方法E:

[1058] Gemini NX,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,15min运行时间,40ml/min,梯度30-80水中的ACN+0.1%TEA

[1059] HPLC制备方法F:

[1060] YMC-Triart C18,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,11min运行时间,梯度30-50-65-100水中的ACN+0.1%HC00H

[1061] HPLC制备方法G:

[1062] Gemini NX,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,11min运行时间,梯度10-25-40-100水中的ACN+0.1%HC00H

[1063] HPLC制备方法H:

[1064] Gemini NX,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,11min运行时间,梯度15-35-50-100水中的ACN+0.1%HC00H

[1065] HPLC制备方法J:

[1066] Gemini NX,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,15min运行时间,梯度20-40-55-100水中的ACN+0.1%TEA

[1067] HPLC制备方法K:

[1068] YMC-Triart C18,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,11min运行时间,梯度20-98水中的ACN+0.1%TEA

[1069] HPLC制备方法L:

[1070] Gemini NX,12nm,5 $\mu$ m,100x30mm,15min运行时间,梯度5-50-100水中的ACN+0.1%HC00H

[1071] SFC方法A

[1072] ChiralPak IB,12nm,5 $\mu$ m,250x4.6mm,25%MeOH

[1073] SFC方法B

[1074] ChiralPak AY-H,12nm,5 $\mu$ m,250x4.6mm,梯度30-40%EtOAc

[1075] SFC方法C

[1076] ChiralPak OD-H,12nm,5 $\mu$ m,250x4.6mm,35%MeOH

[1077] SFC方法D

[1078] ChiralPak IC,12nm,5 $\mu$ m,250x4.6mm,40%MeOH+0.2%二乙胺

[1079] SFC方法E

[1080] ChiralPak AY-H,12nm,5 $\mu$ m,250x4.6mm,25%MeOH

[1081] 实例47

[1082] [3-(3-双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1083] i) 在微波小瓶中,将(2-氯-3-甲氧基苯基)(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(中间体1,695 $\mu$ mol,198mg,溶解在2mL MeOH中)添加到2-(3-双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯基)环氧乙烷(中间体36,94mg,580 $\mu$ mol)中。将小瓶密封,并且将混合物在120℃加热100min。将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(DCM中的MeOH 0%至20%)纯化。将产物与杂质一起洗脱。将其再次在EtOAc/庚烷中纯化,并且将产物在100%EtOAc处作为非常宽的峰被洗脱。获得产物,为无色油(45mg,18%)。ESI (MS) m/z=431.3[M+H]<sup>+</sup>

[1084] ii) 将(4-(2-(双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-3-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮(104 $\mu$ mol,45mg)溶解在0.9ml无水甲苯和0.2ml无水THF

中,以帮助溶解,将在100uL无水甲苯中的氰基亚甲基三丁基正膦(125umol,36mg)添加到微波小瓶中。将小瓶加盖,用氩气脱气,并且在氩气下在搅拌的同时在100℃加热。LCMS显示仅有很少一部分转化为产物,因此在接下来的30小时内添加另外3份氰基亚甲基三丁基正膦(总共90mg,208umol),同时在100℃继续搅拌。部分蒸发溶剂,并且将橙棕色溶液进行硅胶柱纯化(0%-15%DCM中的MeOH)。额外的SFC纯化以去除共洗脱的三丁基氧化膦,得到纯产物,为无色油(所有四种立体异构体的混合物,3.7mg,7.8%)。ESI (MS)  $m/z=413.3[M+H]^+$

[1085] 实例48

[1086] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[3-[4-(二氟甲基)苯基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1087] 实例48获得自中间体1(104mg,365umol)和2-(4-(二氟甲基)苯基)环氧乙烷(CAS 1546906-13-1,82mg,482umol),使用如对实例47所述相同的程序。无色油,所有四种立体异构体的混合物6.9mg(18%)。ESI (MS)  $m/z=437.3[M+H]^+$

[1088] 实例9

[1089] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氟-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1090] 将(9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(中间体2,0.080g,295umol)、2-氟-3-甲氧基苯甲酸(55.3mg,325umol)和HATU(124mg,325umol)的混合物溶解在DMF(2ml)中,并且然后将DIPEA(115mg,155ul,886umol)添加到溶液中。将反应混合物在RT下搅拌1小时。通过制备型HPLC(方法C)纯化粗产物,获得纯产物,为白色冻干粉末。41mg(32.8%)。ESI (MS)  $m/z=423.13[M+H]^+$

[1091] 以下实例按照与实例9所述相同的程序制备:

[1092]

| Ex. | 构造块                                                                 | ESI(MS)                              |
|-----|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 17  | 中间体2<br><br>2-氯-3,5-二甲氧基苯甲酸<br><br>次要异构体（顺式，主要：实例 18），用 HPLC（方法A）分离 | m/z =<br>469.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 18  | 中间体2<br><br>2-氯-3,5-二甲氧基苯甲酸<br><br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 A）分离         | m/z =<br>469.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 19  | 中间体2<br><br>2-氯-3,4-二甲氧基苯甲酸<br><br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离         | m/z =<br>469.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |

[1093]

|    |                                                    |                                      |
|----|----------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 20 | 中间体2<br>2-氟基-3-甲基苯甲酸<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离   | m/z =<br>414.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 21 | 中间体2<br>2-氟-3-三氟甲氧基苯甲酸<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 A）分离 | m/z =<br>477.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 25 | 中间体2<br>2-氯-3-二氟甲氧基苯甲酸<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 C）分离 | m/z =<br>475.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 26 | 中间体2<br>中间体13<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 D）分离          | m/z =<br>489.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 27 | 中间体2<br>中间体14<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离          | m/z =<br>500.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 28 | 中间体2<br>中间体15<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离          | m/z =<br>500.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |

[1094]

|    |                                           |                                      |
|----|-------------------------------------------|--------------------------------------|
| 29 | 中间体2<br>中间体16<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离 | m/z =<br>487.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 30 | 中间体2<br>中间体17<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 E）分离 | m/z =<br>486.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 31 | 中间体2<br>中间体18<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 E）分离 | m/z =<br>487.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 34 | 中间体2<br>中间体19<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离 | m/z =<br>501.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 35 | 中间体2<br>中间体20<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离 | m/z =<br>501.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 36 | 中间体2<br>中间体21<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离 | m/z =<br>475.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |

[1095]

|    |                                                                      |                                      |
|----|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 37 | 中间体2<br>中间体22<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离                            | m/z =<br>500.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 38 | 中间体2<br>中间体23<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离                            | m/z =<br>475.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 39 | 中间体2<br>中间体24<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离                            | m/z =<br>503.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 40 | 中间体2<br>中间体25<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离                            | m/z =<br>490.3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 41 | 中间体2<br>CAS 号：1895008-64-6<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 D）和随后的 SFC（方法 A）分离 | m/z =<br>463.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 42 | 中间体2<br>中间体26<br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离                            | m/z =<br>506.3<br>[M+H] <sup>+</sup> |

[1096]

|    |                                                                                                             |                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 43 | 中间体2<br><br>中间体27<br><br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离                                                           | m/z =<br>494.3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 44 | 中间体2<br><br>中间体28<br><br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离                                                           | m/z =<br>476.3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 49 | 中间体2<br><br>中间体29<br><br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 F）分离                                                           | m/z =<br>493.3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 50 | 中间体2<br><br>中间体29<br><br>次要异构体（顺式，主要：实例 49），用 HPLC（方法 F）分离                                                  | m/z =<br>493.3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 1  | 中间体2<br><br>CAS 号：33234-36-5<br><br>主要异构体（反式），通过快速柱色谱法（SiO <sub>2</sub> ，EtOAc/庚烷 0-100%）分离。含有大约 25% 顺式异构体。 | m/z =<br>439.1<br>[M+H] <sup>+</sup> |

[1097]

|    |                                                                                                                        |                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 2  | <p>中间体2</p> <p>CAS 号: 88377-29-1</p> <p>主要异构体 (反式), 通过快速柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/庚烷 0-100%) 分离。含有大约 25% 顺式异构体。</p> | <p>m/z =</p> <p>485.1</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 5  | <p>中间体2</p> <p>CAS 号: 700844-19-5</p> <p>主要异构体 (反式), 用 HPLC (方法 C) 分离</p>                                              | <p>m/z =</p> <p>466.1</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 8  | <p>中间体2</p> <p>CAS 号: 1780768-22-0</p> <p>主要异构体 (反式), 用 HPLC (方法 E) 和随后的 SFC (方法 B) 分离</p>                             | <p>m/z =</p> <p>450.1</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 16 | <p>中间体2</p> <p>CAS 号: 179024-66-9</p> <p>主要异构体 (反式), 用 HPLC (方法 C) 分离</p>                                              | <p>m/z =</p> <p>460.1</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 22 | <p>中间体2</p> <p>CAS 号: 19240-62-1</p> <p>主要异构体 (反式), 用 HPLC (方法 C) 分离</p>                                               | <p>m/z =</p> <p>485.1</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 23 | <p>中间体2</p> <p>中间体30</p> <p>主要异构体 (反式), 用 HPLC (方法 C) 分离</p>                                                           | <p>m/z =</p> <p>515.1</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |

[1098]

|     |                                                                                             |                                                    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 72  | <p>中间体7</p> <p>中间体29</p> <p>异构体（反式），用 HPLC 分离（方法 B）</p>                                     | <p>m/z =</p> <p>482.3</p> <p>[M-H]<sup>-</sup></p> |
| 76  | <p>中间体6</p> <p>中间体32</p> <p>通过快速色谱法（SiO<sub>2</sub>，DCM 中的 MeOH 0% 至 10%）纯化</p>             | <p>m/z =</p> <p>492.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 108 | <p>中间体2</p> <p>中间体31</p> <p>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 B）分离</p>                                    | <p>m/z =</p> <p>480.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 110 | <p>中间体53</p> <p>CAS 号：33234-36-5</p> <p>通过快速色谱法（SiO<sub>2</sub>，庚烷中的 EtOAc 0% 至 100%）纯化</p> | <p>m/z =</p> <p>501.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 111 | <p>中间体2</p> <p>CAS 号：886499-40-7</p> <p>主要非对映异构体（反式），通过 HPLC（方法 B）纯化</p>                    | <p>m/z =</p> <p>457.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 112 | <p>中间体63</p> <p>中间体64</p> <p>通过制备型 HPLC（方法 D）纯化。</p>                                        | <p>m/z =</p> <p>550.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |

[1099]

|     |                                                                                       |                                                    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 113 | <p>中间体10</p> <p>中间体55</p> <p>通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, DCM 中的 MeOH 0% 至 10%) 纯化</p>   | <p>m/z =</p> <p>499.1</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 115 | <p>中间体49</p> <p>中间体64</p> <p>主要非对映异构体 (反式), 通过 HPLC (方法 B) 纯化</p>                     | <p>m/z =</p> <p>516.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 116 | <p>中间体6</p> <p>CAS 号: 886499-40-7</p> <p>主要非对映异构体 (反式), 通过 HPLC (方法 F) 纯化</p>         | <p>m/z =</p> <p>473.1</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 117 | <p>中间体49</p> <p>中间体55</p> <p>通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, DCM 中的 MeOH 0% 至 10%) 纯化</p>   | <p>m/z =</p> <p>498.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 118 | <p>中间体 51b</p> <p>中间体58</p> <p>通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, DCM 中的 MeOH 0% 至 10%) 纯化</p> | <p>m/z =</p> <p>508.3</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 121 | <p>中间体2</p> <p>中间体58</p> <p>主要异构体 (反式), 用 HPLC (方法 H) 分离</p>                          | <p>m/z =</p> <p>492.3</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |

[1100]

|     |                                                                                       |                                                    |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 122 | <p>中间体 51a</p> <p>中间体58</p> <p>通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, DCM 中的 MeOH 0% 至 10%) 纯化</p> | <p>m/z =</p> <p>526.3</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 123 | <p>中间体2</p> <p>中间体59</p> <p>通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, DCM 中的 MeOH 0% 至 10%) 纯化</p>    | <p>m/z =</p> <p>516.5</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 124 | <p>中间体2</p> <p>中间体60</p> <p>通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, DCM 中的 MeOH 0% 至 10%) 纯化</p>    | <p>m/z =</p> <p>516.3</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 126 | <p>中间体2</p> <p>中间体54</p> <p>通过快速色谱法 (SiO<sub>2</sub>, DCM 中的 MeOH 0% 至 10%) 纯化</p>    | <p>m/z =</p> <p>507.3</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 132 | <p>中间体67</p> <p>中间体64</p> <p>反式非对映异构体, 用 HPLC (方法 D) 分离。第二种非对映异构体是实例 151</p>          | <p>m/z =</p> <p>550.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 133 | <p>中间体49</p> <p>中间体65</p> <p>主要异构体 (反式), 用 HPLC (方法 B) 分离</p>                         | <p>m/z =</p> <p>510.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |

[1101]

|     |                                                                                  |                                                    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 134 | <p>中间体2</p> <p>中间体57</p> <p>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 H）分离</p>                         | <p>m/z =</p> <p>493.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 135 | <p>中间体66</p> <p>CAS 33234-36-5</p> <p>非对映异构体（反式），通过 HPLC（方法 B）分离</p>             | <p>m/z =</p> <p>464.3</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 138 | <p>中间体2</p> <p>中间体62</p> <p>通过快速色谱法（SiO<sub>2</sub>, DCM 中的 MeOH 0% 至 10%）纯化</p> | <p>m/z =</p> <p>500.3</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 140 | <p>中间体49</p> <p>中间体69</p> <p>通过制备型 HPLC（方法 L）纯化</p>                              | <p>m/z =</p> <p>492.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 147 | <p>中间体49</p> <p>CAS 886499-40-7</p> <p>通过制备型 HPLC（方法 K）纯化</p>                    | <p>m/z =</p> <p>456.1</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 148 | <p>中间体68</p> <p>CAS 33234-36-5</p> <p>主要非对映异构体，通过制备型 HPLC（方法 A）分离</p>            | <p>m/z =</p> <p>490.2</p> <p>[M+H]<sup>+</sup></p> |

|        |     |                                                                                     |                                      |
|--------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| [1102] | 151 | 中间体67<br><br>中间体64<br><br>顺式非对映异构体，用 HPLC（方法 D）分离。第二种非对映异构体是实例 132                  | m/z =<br>550.2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|        | 152 | 中间体10<br><br>中间体56<br><br>通过快速色谱法（SiO <sub>2</sub> ，DCM 中的 MeOH 0% 至 10%）纯化         | m/z =<br>500.3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|        | 155 | 中间体63<br><br>CAS 33234-36-5<br><br>通过制备型 HPLC（方法 B）纯化                               | m/z =<br>472.2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|        | 158 | 中间体2<br><br>中间体61<br><br>主要异构体（反式），用 HPLC（方法 H）分离                                   | m/z =<br>503.3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
|        | 159 | 中间体2<br><br>CAS 号：886499-40-7<br><br>次要非对映异构体（顺式），通过 HPLC（方法 B）纯化<br>(主要异构体是实例 111) | m/z =<br>457.2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

[1103] 实例6

[1104] [(3R,9aS)-3-(3-溴-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1105] 将(9aS)-3-(3-溴-4-氟苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(中间体3, 1.36g, 3.87mmol)、2-氯-3-甲氧基苯甲酸(722mg, 3.87mmol)和HATU(1.4g, 3.67mmol)的混合物溶解在DMF(15ml)中,然后将DIPEA(1.5mg, 2.03ml, 11.6mmol)添加到溶液中。将反应混合物在RT下搅拌30分钟。通过制备型HPLC(方法C)纯化粗产物,获得纯产物,为白色冻干粉末。1.46g(78%)。ESI (MS) m/z=485.1 [M+H]<sup>+</sup>

[1106] 实例10

[1107] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3R,9aS)-3-[4-氟-3-[外消旋-(E)-丙-1-烯基]苯基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1108] 在微波小瓶中,将在二噁烷(1.2ml)/水(120 $\mu$ l)中的[(3R,9aS)-3-(3-溴-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮(实例6,54mg,112 $\mu$ mol)、碳酸钠(29.6mg,279 $\mu$ mol)和(E)-丙-1-烯-1-基硼酸(14.4mg,167 $\mu$ mol)用氩气脱气。添加四(三苯基膦)钯(0)(25.8mg,22.3 $\mu$ mol),并且将混合物在微波中在110℃加热35min。将混合物用水稀释并且用DCM萃取3 $\times$ 。将合并的有机层用饱和碳酸氢盐溶液和盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤,并且浓缩。残余物经由快速硅胶色谱纯化,从而得到所需产物,为灰白色粉末。26mg(52%)。ESI(MS) $m/z=445.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[1109] 如对实例10所述,制备以下实例。

| Ex.    | 构造块                                                            | ESI(MS)                                     |
|--------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| [1110] | 实例 6<br><br>苯基硼酸<br><br>通过 SFC (方法 C) 分离的主要异构体 (反式)            | $m/z =$<br>481.2<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ |
|        | 实例 6<br><br>苯基硼酸<br><br>通过 SFC (方法 C) 分离的次要异构体 (顺式, 主要: 实例 11) | $m/z =$<br>481.2<br>$[\text{M}+\text{H}]^+$ |

[1111] 实例13

[1112] [(3R,9aS)-3-(4-氟-3-丙-1-炔基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1113] 在微波小瓶中,将DMF(0.75ml)中的将[(3R,9aS)-3-(3-溴-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮(实例6,43mg,88.9 $\mu$ mol)、TEA(27mg,37.2 $\mu$ l,267 $\mu$ mol)、三甲基(丙-1-炔-1-基)硅烷(39.9mg、52.7 $\mu$ l、356 $\mu$ mol)、PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物(7.26mg、8.89 $\mu$ mol)、碘化铜(I)(2.5mg,13.3 $\mu$ mol)用氩气脱气。随后添加THF中的TBAF 1M(133 $\mu$ l,133 $\mu$ mol)。然后将反应混合物在微波中,在120℃加热2.5h。将混合物用水稀释并且用DCM萃取3 $\times$ 。将合并的有机层用饱和碳酸氢盐溶液和盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤,并且浓缩。残余物通过SFC(方法C)纯化。5mg(10.5%)。ESI(MS) $m/z=443.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[1114] 实例14

[1115] [(3R,9aS)-3-(3-氰基-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1116] 在微波小瓶中装入[(3R,9aS)-3-(3-溴-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮(实例6,62mg,128 $\mu$ mol)、氰化锌(10.1mg,85.9 $\mu$ mol)、TMEDA(4.47mg,5.8 $\mu$ l,38.4 $\mu$ mol),并且置于氩气下。添加无水DMF(1ml),并且将混合物脱气5min。添加Pd2(dba)3(11.7mg,12.8 $\mu$ mol)和xantphos(11.1mg,19.2 $\mu$ mol),并且将混合物脱气5min。将小瓶密封,并且在微波中在110℃辐射40min。将反应混合物用DCM稀释,倒入5%NaHCO<sub>3</sub>中,并且用DCM萃取三次。将有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空下浓缩。然后将其通过制备型HPLC(方法C)纯化,获得最终化合物,为白色冻干粉末(34mg,59.2%)。ESI(MS)m/z=430.1[M+H]<sup>+</sup>

[1117] 实例24

[1118] [(3R,9aS)-3-(3-环丙基-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1119] 在微波小瓶中装入在甲苯(1.0ml)/水(100 $\mu$ l)中的((3R,9aS)-3-(3-溴-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮(实例6,67mg,138 $\mu$ mol)、环丙基三氟硼酸钾(26.6mg,180 $\mu$ mol)和碳酸铯(135mg,415 $\mu$ mol),并且用氩气脱气。添加cataCXium A Pd G2(9.26mg,13.8 $\mu$ mol),并且将混合物加热至100℃持续16hr。用EtOAc/水(3x)萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,真空浓缩。通过快速SiO<sub>2</sub>色谱法预纯化,通过制备型HPLC(方法C)分离产物,为白色冻干粉末(2mg,3.2%)。ESI(MS)m/z=445.2[M+H]<sup>+</sup>

[1120] 实例32和实例33

[1121] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(rel-3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-9a-甲基-1,3,4,6,7,9-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮和(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(rel-3S,9aR)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-9a-甲基-1,3,4,6,7,9-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1122] 将2-氯-3-甲氧基苯甲酸(56.6mg,304 $\mu$ mol)、3-(3-氯-4-氟苯基)-9a-甲基八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪盐酸盐(中间体4,75mg,233 $\mu$ mol)和HATU(133mg,350 $\mu$ mol)溶解在DMF(2.08ml)中,然后将DIPEA(151mg,204 $\mu$ l,1.17mmol)添加到溶液中,并且将反应混合物在rt下搅拌30min。将反应混合物用EtOAc/饱和NaHCO<sub>3</sub>(3x30ml)、盐水萃取,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且真空浓缩。通过SFC(方法C)和HPLC(方法A)纯化得到两种产物。

[1123] 实例32:冻干白色粉末(21mg,18%),ESI(MS)m/z=453.1[M+H]<sup>+</sup>

[1124] 实例33:冻干白色粉末(10mg,9%),ESI(MS)m/z=453.1[M+H]<sup>+</sup>

[1125] 实例45和实例46

[1126] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮和(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S,9aR)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1127] 在25mL圆底烧瓶中,将(2-氯-3-甲氧基苯基)(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(中间体1,143mg,502 $\mu$ mol)与四氢呋喃(2.5ml)合并,得到无色溶液。添加DIPEA(84.4mg,114 $\mu$ l,653 $\mu$ mol)和2-溴-1-(3-氯-4-氟苯基)乙-1-酮(126mg,502 $\mu$ mol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。将反应用EtOAc稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且浓缩。真空去除溶剂,并且将粗产物通过快速色谱法纯化。(DCM/MeOH 0-20%)。分离222mg的产物,使它们经受手性SFC(方法E)以分离异构体。

[1128] 实例4585mg (37%), 浅棕色固体。ESI (MS)  $m/z = 455.3 [M+H]^+$

[1129] 实例4681mg (35%), 浅棕色固体。ESI (MS)  $m/z = 455.3 [M+H]^+$

[1130] 实例51和实例52

[1131] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[rel-(3S,9aS)-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮和(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[rel-(3R,9aR)-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1132] i) 将(2-氯-3-甲氧基苯基)(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(中间体1, 164mg, 577 $\mu$ mol)和2-溴-1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)乙-1-酮(135mg, 0.577 $\mu$ mol)溶解/分散在8mL THF中。经10min逐滴添加DIPEA(130 $\mu$ L, 750 $\mu$ mol)。在室温下搅拌深绿色反应混合物。18h后, 将反应用EtOAc稀释, 用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤, 将水相用EtOAc反萃取, 并且合并的有机相经NaSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 吸附在二氧化硅上, 并且真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, DCM: MeOH 100:0至90:10)纯化粗产物。外消旋-(2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮被分离, 为外消旋体(100mg, 40%)。

[1133] ii) 外消旋-(2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮(60mg, 137 $\mu$ mol)溶解在4.4mL DCM和2.2mL TFA中。添加三乙基硅烷(66 $\mu$ L, 411 $\mu$ mol), 并且将混合物在45℃搅拌。48h后, 添加额外的TFA(1mL)和硅烷(30 $\mu$ L), 并且将混合物加热至65℃。再过72h后, 将混合物真空浓缩, 并且通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH)纯化。手性SFC(方法A)得到两种单独的对映异构体(1.8mg, 2.4%; 2.1mg, 3%)。ESI (MS)  $m/z = 422.2 [M+H]^+$

[1134] 实例53和实例54

[1135] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外消旋-(3R,9aR)-3-(5-溴-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮和(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外消旋-(3S,9aR)-3-(5-溴-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]

[1136] 甲酮

[1137] i) 在微波小瓶中, 将2-氯-3-甲氧基苯基(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(中间体1, 218mg, 765 $\mu$ mol)和5-溴-2-(氧杂环丙烷-2-基)-基)吡啶(CAS 1335050-95-7, 153mg, 765 $\mu$ mol)溶解在2mL MeOH中, 并且在微波中在120℃加热85min。然后将其通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH)纯化, 从而得到(4-(2-(5-溴吡啶-2-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮, 为深红色油(262mg, 71%)。ESI (MS)  $m/z = 486.2 [M+H]^+$

[1138] ii) 将(4-(2-(5-溴吡啶-2-基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮(73mg, 151 $\mu$ mol)溶解在1.2mL无水甲苯中。添加在0.3mL甲苯中的2-(三丁基-15-亚膦酰基)乙腈(127mg, 527 $\mu$ mol), 并且将混合物用氩气脱气, 并且然后加热至100℃保持4h。将混合物真空浓缩。将其通过硅胶柱色谱法(DCM/MeOH 100/0至90/10)纯化。获得仍然不纯的化合物, 为粘性棕色油(66mg), 并且经受SFC以分离两种非对映异构体。

[1139] 实例53(反式) 1.7mg, 2.4%; ESI (MS)  $m/z = 468.1 [M+H]^+$

[1140] 实例54(顺式) 4.7mg, 6.7%; ESI (MS)  $m/z = 468.1 [M+H]^+$

[1141] 实例58和实例59

[1142] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外消旋-(3S,9aS)-3-(5-氯-3-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-

[1143] 1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮和(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[外消旋-(3R,9aS)-3-(5-氯-3-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]

[1144] 甲酮

[1145] 根据如对实例53和54所述的程序合成实例58和59,从3-氯-5-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶(CAS 1335057-62-9,72mg,464 $\mu$ mol)和中间体1(120mg,0.42mmol)开始。

[1146] 实例58(顺式),5.4mg,ESI (MS)  $m/z=422.2[M+H]^+$

[1147] 实例59(反式),5.8mg,ESI (MS)  $m/z=422.2[M+H]^{+60}$

[1148] 实例60和实例61

[1149] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[rel-(3S,9aS)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮和(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[rel-(3R,9aR)-3-(1H-苯并咪唑-2-yl)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1150] 将(2-氯-3-甲氧基苯基)(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(中间体1,96mg,337 $\mu$ mol)和DIPEA(65 $\mu$ L,371 $\mu$ mol)分散在2mL无水THF中,并且在冰浴中冷却。将1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-氯乙烷-1-酮(79mg,405 $\mu$ mol)溶解在1mL无水THF中,并且经10min将其逐滴添加到溶液中。然后将其加热至70℃过夜。将其真空浓缩,并且然后通过硅胶柱色谱法(DCM:MeOH 100:0至90:10)纯化。获得化合物,为黄色固体(47mg,24%),将两种对映异构体通过手性SFC(方法D)分离。

[1151] 实例60(对映异构体A)10.9mg,ESI (MS)  $m/z=443.2[M+H]^+$

[1152] 实例61(对映异构体B)16.2mg,ESI (MS)  $m/z=443.2[M+H]^+$

[1153] 实例63

[1154] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[rel-(3S,9aS)-3-[6-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1155] 实例63根据如对实例53和54所述的程序进行合成,从2-(氧杂环丙烷-2-基)-6-(三氟甲基)吡啶(CAS 1346534-02-8,187mg,989 $\mu$ mol)和中间体1(262mg,920 $\mu$ mol)开始。通过SFC(两次,方法C和E)纯化,得到4种立体异构体,对映纯。

[1156] 实例63(主要立体异构体,反式,对映异构体A),13.8mg(6.4%),无色油,ESI (MS)  $m/z=456.2[M+H]^+$

[1157] 实例66和实例67

[1158] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[rel-(3R,9aR)-3-(4,5-二氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮和(2-氯-3-甲氧基-苯基)-[rel-(3S,9aS)-3-(4,5-二氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1159] 实例66和67根据如对实例53和54所述的程序进行合成,从4,5-二氯-2-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶(中间体37,159mg,669 $\mu$ mol)和中间体1(170mg,284 $\mu$ mol)。在手性SFC后,产物被分离为两种单独的对映异构体(均为反式)。

[1160] 实例66(对映异构体A)8.7mg,4.6%,ESI (MS)  $m/z=456.1[M+H]^+$

[1161] 实例67 (对映异构体B) 9.6mg, 5.4%, ESI (MS)  $m/z = 456.1 [M+H]^+$

[1162] 实例65

[1163] [(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮

[1164] (S)-(2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基)(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(中间体5, 40mg, 118 $\mu$ mol)和DIPEA (16.8mg, 130 $\mu$ mol)分散在0.8mL无水THF中,并且冷却至0℃。将2-溴-1-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)乙-1-酮(CAS 1379332-23-6, 32mg, 118 $\mu$ mol)溶解在0.5mL无水THF中,并且经10min逐滴添加到溶液中。5h后,使反应升温至RT,并且搅拌过夜。

[1165] 用水稀释混合物,并且萃取到EtOAc中两次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM 0%至10%)纯化。获得产物,为白色固体,30.8mg, 48%。ESI (MS)  $m/z = 526.2 [M+H]^+$

[1166] 实例68

[1167] [(9aS)-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮

[1168] 将[(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮(实例65, 5.7mg, 10.8 $\mu$ mol)溶解在0.3mL无水DCM和0.15mL TFA中。将TES (5.2 $\mu$ L, 32.5 $\mu$ mol)添加到浅黄色溶液中,并且将其在60℃搅拌64h,然后溶液变成红色。真空浓缩反应混合物,并且将残余的TFA与甲苯一起共蒸发。然后通过反相HPLC(方法B)纯化粗产物,从而获得靶标化合物,为白色固体(2.5mg, 45%)。两种非对映异构体的混合物(反式/顺式2:1)。ESI (MS)  $m/z = 510.2 [M+H]^+$

[1169] 实例69

[1170] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[(3R,9aS)-3-[4-(二氟甲氧基)苯基]-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1171] (S)-(2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基)(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(中间体5, 37mg, 109 $\mu$ mol)和DIPEA (23 $\mu$ L, 131 $\mu$ mol)分散在1.1mL无水THF中,并且冷却至0℃。将2-溴-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-酮(CAS 141134-24-9, 32mg, 120 $\mu$ mol)溶解在0.3mL无水THF中,并且经10min逐滴添加到溶液中。在RT下搅拌过夜后,将反应再次冷却,并且添加另外的6 $\mu$ L DIPEA和在0.3mL无水THF中的10mg的2-溴-1-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙-1-酮。30min后,将其升温至RT。3.5h后,将其用水稀释,并且萃取到EtOAc中两次。将合并的有机相经硫酸钠干燥,真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(MeOH/DCM 0%至10%)纯化。产物被分离为黄色固体(28.8mg, 50%)。ESI (MS)  $m/z = 523.2 [M+H]^+$

[1172] 实例73

[1173] (2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基)((9aS)-3-(4-(二氟甲氧基)苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮

[1174] 从实例69(10.9mg, 20.8 $\mu$ mol)开始,如对实例68所述制备实例73。3小时后反应完成,得到产物,为白色固体(10.3mg, 97%)。非对映异构体的混合物,反式/顺式3:1。ESI (MS)  $m/z = 507.2 [M+H]^+$

[1175] 实例70

[1176] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[(9aS)-3-(6-溴-3-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1177] 将(9aS)-3-(5-溴吡啶-2-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪盐酸盐(中间体38, 25mg, 74.7 $\mu$ mol)、2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸(中间体29, 24.3mg, 101 $\mu$ mol)和 HATU (38.3mg, 101 $\mu$ mol) 溶解在800 $\mu$ L DMF中。添加DIPEA (46 $\mu$ L, 261 $\mu$ mol), 并且将反应在RT下搅拌。3h后, 将其真空浓缩, 并且通过制备型HPLC分离。获得2.7mg (6%) 所需产物, 为白色冻干固体。两种非对映异构体的混合物。ESI (MS)  $m/z = 522.2 [M+H]^+$

[1178] 实例71

[1179] [(3S, 9aS)-3-羟基-3-(1-甲基苯并咪唑-2-基)-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1180] 实例71如对实例65所述进行合成, 从中间体1S和2-溴-1-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙-1-酮开始。产量203mg, 80.1%。ESI (MS)  $m/z = 457.3 [M+H]^+$

[1181] 实例74

[1182] 3-[(3S, 9aS)-8-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-5-氯-1H-吡啶-2-酮

[1183] 将((3S, 9aS)-3-(2-(苄氧基)-5-氯吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮(中间体35B, 31.6mg, 59.8 $\mu$ mol)溶解在1mL无水DCM中, 并且逐滴添加1mL TFA。1.5h后, 将混合物真空浓缩, 溶解在EtOAc中, 并且用饱和碳酸氢盐溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空浓缩。然后将其通过硅胶柱色谱法(DCM中的MeOH 0%至10%)纯化。获得所需产物, 为橙棕色固体(19.3mg, 66%)。ESI (MS)  $m/z = 438.2 [M+H]^+$

[1184] 实例75

[1185] 3-[(3R, 9aS)-8-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-5-氯-1H-吡啶-2-酮

[1186] 将((3S, 9aS)-3-(2-(苄氧基)-5-氯吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮(中间体35A, 44.7mg, 84.6 $\mu$ mol)溶解在1.3mL无水DCM中, 并且逐滴添加1.3mL TFA。1.5h后, 将混合物真空浓缩, 溶解在EtOAc中, 并且用饱和碳酸氢盐溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空浓缩。然后将其通过硅胶柱色谱法(DCM中的MeOH 0%至10%)纯化。获得所需产物, 为浅棕色固体(34.3mg, 收率: 93%)。ESI (MS)  $m/z = 438.2 [M+H]^+$

[1187] 实例77

[1188] 3-[(3R, 9aS)-8-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酰基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-5-氯-1H-吡啶-2-酮

[1189] 实例77如对实例70所述制备, 从5-氯-3-((3R, 9aS)-八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基)吡啶-2-醇2,2,2-三氟乙酸酯(中间体49, 24mg, 62.5 $\mu$ mol)和中间体29(24.5mg, 101 $\mu$ mol)开始。通过制备型HPLC(方法G)纯化, 获得产物, 为白色冻干固体(5.4mg, 14.6%)。ESI (MS)  $m/z = 492.2 [M+H]^+$

[1190] 实例83和实例84

[1191] (2-氯-3-甲氧基苯基)((3S, 9aS)-3-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)六氢吡嗪并[2,1-

c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮和(2-氯-3-甲氧基苯基)-[(3R,9aS)-3-(5-氯-4-甲基吡啶-2-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮

[1192] 实例83和84根据如对实例53和54所述的程序进行合成,从5-氯-4-甲基-2-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶(中间体39,130mg,766 $\mu$ mol)和中间体1S(291mg,0.92mmol)开始。通过制备型HPLC纯化,分别得到两种非对映异构体。

[1193] 实例83(主要立体异构体,反式),黄色固体,47mg,ESI (MS)  $m/z=436.2[M+H]^+$

[1194] 实例84(次要立体异构体,顺式,含有大约30%反式),黄色固体,25.8mg(9.8%),ESI (MS)  $m/z=436.2[M+H]^+$

[1195] 实例89

[1196] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S,9aS)-3-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1197] 实例89根据如对实例53和54所述的程序进行合成,从3-(氧杂环丙烷-2-基)-6-(三氟甲基)哒嗪(参见中间体11,步骤a+b,72mg,379 $\mu$ mol)和中间体1S(178mg,530 $\mu$ mol)开始。通过制备型HPLC纯化,分别得到两种非对映异构体。

[1198] 实例89(主要立体异构体,反式),白色冻干固体,5.3mg(4.0%),ESI (MS)  $m/z=457.2[M+H]^+$

[1199] 实例90和实例91

[1200] [(3R,9aS)-3-(4-氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮和[(3S,9aS)-3-(4-氯-2-吡啶基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1201] 实例90和91根据如对实例53和54所述的程序进行合成,从4-氯-2-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶(CAS 115548-57-7,90mg,578 $\mu$ mol)和中间体1S(220mg,694 $\mu$ mol)开始。通过制备型HPLC纯化,分别得到两种非对映异构体。

[1202] 实例90(次要立体异构体,顺式),浅棕色固体,17.2mg,ESI (MS)  $m/z=422.1[M+H]^+$

[1203] 实例91(主要立体异构体,反式),浅棕色固体,18.7mg,ESI (MS)  $m/z=422.1[M+H]^+$

[1204] 实例98

[1205] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S,9aS)-3-[5-氯-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1206] 实例98根据如对实例53和54所述的程序进行合成,从5-氯-2-(氧杂环丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶(中间体40,192mg,859 $\mu$ mol)和中间体1S(353mg,1.12mmol)开始。通过制备型HPLC纯化,分别得到两种非对映异构体。

[1207] 实例98(主要立体异构体,反式),白色冻干固体,22.8mg(9.1%)ESI (MS)  $m/z=490.2[M+H]^+$

[1208] 实例99

[1209] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S,9aS)-3-[4-(三氟甲氧基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1210] 根据如对实例53和54所述的程序合成实例99,从2-(氧杂环丙烷-2-基)-4-(三氟甲氧基)吡啶(中间体41,218mg,1.06mmol)和中间体1S(403mg,1.28mmol)开始。通过制备型HPLC纯化,分别得到两种非对映异构体。

[1211] 实例99 (主要立体异构体, 反式), 浅黄色冻干固体, 51.1mg (16%) ESI (MS)  $m/z = 472.2 [M+H]^+$

[1212] 实例101

[1213] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S, 9aS)-3-[5-氟-4-(三氟甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1214] 根据如实例53和54所述的程序合成实例101, 从5-氟-2-(氧杂环丙烷-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶 (中间体42, 308mg, 1.49mmol) 和中间体1S (508mg, 1.78mmol) 开始。通过制备型HPLC纯化, 分别得到两种非对映异构体。

[1215] 实例101 (主要立体异构体, 反式), 灰白色冻干固体, 30.6mg (12.8%) ESI (MS)  $m/z = 474.2 [M+H]^+$

[1216] 实例104

[1217] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S, 9aS)-3-[5-氯-4-(二氟甲基)-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1218] 根据如实例53和54所述的程序合成实例104, 从5-氯-4-(二氟甲基)-2-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶 (中间体43, 350mg, 1.53mmol) 和中间体1S (524mg, 1.84mmol) 开始。通过制备型HPLC纯化, 分别得到两种非对映异构体。

[1219] 实例104 (主要立体异构体, 反式), 灰白色冻干固体, 68.2mg (14.1%) ESI (MS)  $m/z = 472.2 [M+H]^+$

[1220] 实例107

[1221] (2-氯-3-甲氧基-苯基)-[(3S, 9aS)-3-[5-氯-4-溴-2-吡啶基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1222] 根据如实例53和54所述的程序合成实例107, 从4-溴-5-氯-2-(氧杂环丙烷-2-基)吡啶 (中间体44, 304mg, 908 $\mu$ mol, 70%纯) 和中间体1S (315mg, 1.22mmol) 开始。通过制备型HPLC纯化, 分别得到两种非对映异构体。

[1223] 实例107 (主要立体异构体, 反式), 灰白色冻干固体, 23mg (8.4%) ESI (MS)  $m/z = 502.1 [M+H]^+$

[1224] 实例102

[1225] [(3R, 9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氟-3-[5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]苯基]甲酮

[1226] 将(3R, 9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪 (中间体2, 26.5mg, 97.9 $\mu$ mol)、2-氟-3-[5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]苯甲酸 (中间体45, 33.5mg, 97.9 $\mu$ mol) 和DIPEA (56 $\mu$ L, 323 $\mu$ mol) 与1mL无水THF混合, 并且冷却至0°C。经10min逐滴添加0.2mL无水THF中的T3P (93mg的50%wt/wt EtOAc溶液, 147 $\mu$ mol)。20min后, 将其升温至RT。30min后, 将其用EtOAc稀释, 用饱和碳酸氢盐溶液并且然后是盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并且真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法 (在DCM中的MeOH 0%至10%) 纯化粗产物。获得化合物, 为黄色固体 (30.5mg, 51%)。ESI (MS)  $m/z = 527.2 [M+H]^+$

[1227] 实例103

[1228] [(3R, 9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[3-[5-(三氟甲基)-1H-吡啶-4-基]苯基]甲酮

[1229] 实例103如对实例102所述制备,从中间体2 (22.9mg, 84.6 $\mu$ mol) 和3-(5-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基) 苯甲酸(中间体46, 26mg, 102 $\mu$ mol) 开始。通过二氧化硅柱色谱法(在DCM中的MeOH 0%至10%) 纯化粗产物。获得化合物,为白色固体(19.9mg, 37.4%)。ESI (MS)  $m/z$  = 509.2  $[M+H]^+$

[1230] 实例105

[1231] 4-[3-[(3R, 9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-吡啶-2-酮

[1232] 实例105如对实例102所述制备,从中间体2 (40mg, 148 $\mu$ mol) 和2-氯-3-(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基) 苯甲酸锂(中间体47, 37.8mg, 148 $\mu$ mol) 开始。通过二氧化硅柱色谱法(在DCM中的MeOH 0%至10%) 纯化粗产物。获得化合物,为灰白色固体(14.7mg, 17.2%)。ESI (MS)  $m/z$  = 502.2  $[M+H]^+$

[1233] 实例106

[1234] 5-[3-[(3R, 9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-吡啶-2-酮

[1235] 实例106如对实例102所述制备,从中间体2 (60mg, 222 $\mu$ mol) 和2-氯-3-(6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) 苯甲酸(中间体48, 55mg, 222 $\mu$ mol) 开始。通过二氧化硅柱色谱法(在DCM中的MeOH 0%至10%) 纯化粗产物。获得化合物,为白色固体(12.8mg, 10.8%)。ESI (MS)  $m/z$  = 502.2  $[M+H]^+$

[1236] 实例78

[1237] [(3R, 9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氟-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基) 苯基] 甲酮

[1238] 实例78如对实例102所述制备,从中间体8 (33.8mg, 89.2 $\mu$ mol) 和2-氟-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基) 苯甲酸(中间体33, 20mg, 89.2 $\mu$ mol) 开始。通过二氧化硅柱色谱法(在DCM中的MeOH 0%至10%) 纯化粗产物。获得化合物,为灰白色固体(14.7mg, 29.8%)。ESI (MS)  $m/z$  = 510.2  $[M+H]^+$

[1239] 实例80

[1240] 4-[3-[(3R, 9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-吡唑-3-甲腈

[1241] 如对实例102所述制备实例80,从中间体8 (23.3mg, 68.6 $\mu$ mol) 和2-氯-3-(3-氰基-1H-吡唑-4-基) 苯甲酸(中间体34, 17mg, 68.6 $\mu$ mol) 开始。通过二氧化硅柱色谱法(在DCM中的MeOH 0%至10%) 纯化粗产物。获得化合物,为灰白色固体(15.1mg, 31%)。ESI (MS)  $m/z$  = 533.2  $[M+H]^+$

[1242] 实例81

[1243] [(3R, 9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[3-(3-氟-1H-吡唑-4-基) 苯基] 甲酮

[1244] 如对实例102所述制备实例81,从中间体8 (188mg, 554 $\mu$ mol) 和2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基) 苯甲酸(中间体29, 127mg, 528 $\mu$ mol) 开始。通过二氧化硅柱色谱法(在DCM中的MeOH 0%至10%) 纯化粗产物。脱氯的实例81作为副产物被分离(主要产物是实例65)。获得化合物,为灰白色固体(23.2mg, 8.1%)。ESI (MS)  $m/z$  = 492.3  $[M+H]^+$

## [1245] 实例85

[1246] [(3S,9aS)-3-羟基-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮

[1247] 如对实例102所述制备实例85,从中间体9(33.8mg,99.5 $\mu$ mol)和2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸(中间体29,22.8mg,94.8 $\mu$ mol)开始。通过二氧化硅柱色谱法(在DCM中的MeOH 0%至10%)纯化粗产物。脱氯的实例81作为副产物被分离(主要产物是实例65)。获得化合物,为灰白色固体(6.9mg,13.8%)。ESI (MS)  $m/z=526.2[M+H]^+$

## [1248] 实例86

[1249] [(3S,9aS)-3-羟基-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-噁唑-4-基-苯基)甲酮

[1250] 实例86如对实例102所述制备,从中间体9(41mg,121 $\mu$ mol)和2-氯-3-(噁唑-5-基)苯甲酸(中间体32,27mg,121 $\mu$ mol)开始。通过二氧化硅柱色谱法(在DCM中的MeOH 0%至10%)纯化粗产物。获得化合物,为白色固体(7mg,11.4%)。ESI (MS)  $m/z=509.2[M+H]^+$

## [1251] 实例97

[1252] [(3S,9aS)-3-[6-(三氟甲基)哒嗪-3-基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮

[1253] 如对实例102所述制备实例97,从中间体11(22mg,76.3 $\mu$ mol)和2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸(中间体29,27.5mg,91.6 $\mu$ mol)开始。通过反相色谱法(方法B)纯化粗产物。获得化合物,为白色固体(8.2mg,20.5%)。ESI (MS)  $m/z=511.2[M+H]^+$

## [1254] 实例82

[1255] [(3R,9aS)-3-羟基-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮

[1256] 在微波小瓶中装入(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)((3R,9aS)-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮(0.064g,113 $\mu$ mol,粗产物)、4-溴-1H-吡唑(18.2mg,124 $\mu$ mol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(46.7mg,338 $\mu$ mol),并且与二噁烷(1.5ml)和水(0.5ml)合并。将反应混合物脱气,并且添加双(二叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(7.98mg,11.3 $\mu$ mol)。然后将其在115℃加热30min。将反应混合物倒入2mL饱和NaHCO<sub>3</sub>中,并且用EtOAc(2×5mL)萃取。将有机层混合,用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>使其干燥,然后在真空下进行浓缩。通过快速色谱法(硅胶,DCM中的MeOH 0%至10%)纯化粗制材料:10mg的所需产物+杂质的混合物。通过制备型HPLC(方法B)纯化黄色油状物,从而得到产物,为白色冻干粉末(2.1mg,3%)。ESI (MS)  $m/z=506.31[M-H]^-$

[1257] a) (3-溴-2-氯苯基)((3R,9aS)-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮

[1258] 在25mL双颈烧瓶中,将(3R,9aS)-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-醇盐酸盐(中间体8,0.100g,294 $\mu$ mol)、3-溴-2-氯苯甲酸(83.2mg,353 $\mu$ mol)和HATU(134mg,353 $\mu$ mol)与DMF(3ml)合并,得到黄色溶液。添加DIPEA(114mg,154 $\mu$ l,883 $\mu$ mol)。将反应混合物在RT下搅拌1h。

[1259] 将反应混合物倒入5mL H<sub>2</sub>O中,并且用EtOAc(2×10mL)萃取。将有机层混合,用盐

水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 使其干燥,然后在真空下进行浓缩。通过快速色谱法(硅胶,庚烷中的EtOAc 0%至100%)纯化粗制材料。获得产物,为无色油(132mg,86%)。ESI (MS)  $m/z=522.1[\text{M}+\text{H}]^+$

[1260] b) (2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)((3R,9aS)-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮

[1261] 在微波小瓶中,将双(频哪醇合)二硼(83.7mg,330 $\mu\text{mol}$ )、(3-溴-2-氯苯基)((3R,9aS)-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮(0.132g,253 $\mu\text{mol}$ )和乙酸钾(74.6mg,760 $\mu\text{mol}$ )分散在二噁烷(1ml)中,并且脱气。然后添加[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)(31.1mg,38 $\mu\text{mol}$ )。它以MW(100,60min)反应。将其用水淬灭,并且用EtOAc萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,并且真空浓缩。粗制材料尝试通过快速色谱法纯化两次(硅胶,庚烷中的EtOAc 50%至100%;硅胶,DCM中的MeOH 0%至10%),均未导致分离。粗产物(棕色油,64mg,44.5%)相应地直接用于该步骤。ESI (MS)  $m/z=568.3[\text{M}+\text{H}]^+$

[1262] 实例87

[1263] [3-(1,3-苯并噻唑-2-基)-6,7,9,9a-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1264] 将(3-(苯并[d]噻唑-2-基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮(150mg,326 $\mu\text{mol}$ )溶解在9mL DCM和4.5mL TFA中。添加TES(420 $\mu\text{L}$ ,2.61mmol),并且在RT和氩气下在密闭压力小瓶中搅拌微红色混合物。2h后,将其加热至60 $^{\circ}\text{C}$ 。两天后,将反应真空浓缩,倒入EtOAc中,用饱和碳酸氢盐溶液洗涤,过滤,吸附在二氧化硅上,并且通过硅胶柱色谱法(庚烷:EtOAc 80:20至10:90)纯化。消除后的所述产物为主要产物,并且获得为黄色固体(40mg,28%)。ESI (MS)  $m/z=442.2[\text{M}+\text{H}]^+$

[1265] a) (3-(苯并[d]噻唑-2-基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮

[1266] 将(2-氯-3-甲氧基苯基)(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(中间体1,96mg,337 $\mu\text{mol}$ )和DIPEA(65 $\mu\text{L}$ ,371 $\mu\text{mol}$ )溶解在2mL无水THF中,并且在冰浴中冷却。将1-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-溴乙烷-1-酮(88mg,345 $\mu\text{mol}$ )溶解在1mL无水THF中,并且经10min逐滴添加到溶液中。4h后,真空浓缩。将红色泡沫溶解在EtOAc中,并且用饱和碳酸氢盐溶液和水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),并且真空浓缩。获得化合物,为略不纯的金黄色油状物,153mg。其无需进一步纯化即可用于下一步。

[1267] 实例88

[1268] [2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]-[(3S,9aS)-3-氟-3-[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]甲酮

[1269] 将(2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基)((3R,9aS)-3-羟基-3-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮(实例65,16.7mg,31.8 $\mu\text{mol}$ )溶解在0.7mL无水DCM中,并且冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$ 。逐滴添加溶解在0.3mL无水DCM中的DAST(6.6mg,41.3 $\mu\text{mol}$ )。40min后,将白色悬浮液升温至室温。搅拌过夜后,可见大约20-30%的转化,因此将烧瓶再次冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$ ,并且添加0.2mL无水DCM中的DAST(12mg,64 $\mu\text{mol}$ )。两小时后,将其升温至室温。看不到远更多的进展,因此将混合物再次冷却至-78 $^{\circ}\text{C}$ ,并且添加在0.2mL无水DCM中的DAST(19mg,95 $\mu\text{mol}$ )。40min后,将其升温至室温。2h后,将其真空浓缩,用饱和碳

酸氢盐溶液稀释,并且萃取到EtOAc中两次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩,并且然后通过硅胶柱色谱法(硅胶,DCM中的MeOH 0%至10%)纯化。获得产物,为淡橙色固体(13.9mg,68%)。ESI (MS)  $m/z=528.2$   $[M+H]^+$

[1270] 实例92和实例93

[1271] [(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮和[(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]

[1272] 甲酮

[1273] 将(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-醇盐酸盐(中间体10,134mg,436 $\mu$ mol)、2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸(中间体29,100mg,416 $\mu$ mol)和DIPEA(231mg,312 $\mu$ l,1.79mmol)与3.5mL无水THF混合,并且冷却至0℃。经15min逐滴添加溶解在1mL无水THF中的T3P(410mg,644 $\mu$ mol)。20min后,升温至RT,一小时后,真空浓缩,用EtOAc稀释,用饱和氯化铵溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。通过二氧化硅柱色谱法(在DCM中的MeOH0%至10%)纯化粗产物。然后将其通过制备型HPLC(方法B)纯化以分离2种产物。

[1274] 实例9232.2mg(13.8%),白色冻干粉末,ESI (MS)  $m/z=493.1$   $[M+H]^+$ 实例9311.4mg(5.4%),白色冻干粉末,ESI (MS)  $m/z=459.2$   $[M+H]^+$

[1275] 实例94

[1276] [(9aS)-3-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]-6,7,9,9a-四氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯基]甲酮

[1277] 将(S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,6,7,8,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪(23mg,80.6 $\mu$ mol)、2-氯-3-(3-氟-1H-吡唑-4-基)苯甲酸(中间体29,24.2mg,80.6 $\mu$ mol)和DIPEA(42 $\mu$ L,242 $\mu$ mol)溶解在0.6mL DMSO-d6和0.2mL无水THF中,并且冷却至0℃。逐滴添加0.2mL无水THF中的T3P(1.5eq,77mg,EtOAc中的50%wt/wt溶液)。20min后,将其升温至RT。由于冷冻的DMSO,它部分是固体,但从冰浴中取出后很快变成黄色溶液。第二天早上,反应仍未完成,因此再添加20 $\mu$ L(1.5eq)的DIPEA和38mg(0.75eq)的T3P。2h后,用饱和碳酸氢盐溶液稀释,萃取到EtOAc中两次,经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。通过反相HPLC(方法B)纯化得到产物,获得为亮黄色固体(7.5mg,18.3%)。ESI (MS)  $m/z=508.2$   $[M+H]^+$

[1278] a) S)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,6,7,8,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪

[1279] 将(3S,9aS)-3-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-醇盐酸盐(中间体9,130mg,383 $\mu$ mol)溶解在5.3mL TFA和10.6mL无水DCM中,在其上添加TES(183 $\mu$ L,1.15mmol),并且在室温下搅拌黄色溶液。在70℃加热2.5天后,将亮黄色溶液真空浓缩,用1M HCl稀释,并且用乙醚洗涤两次。然后用盐水反萃取乙醚相。将黄色水溶液用4M NaOH碱化,用氯化钠处理,萃取到过量的EtOAc中,经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。获得产物,为亮黄色固体(24mg,22%)。与所需的脱羟基产物相反,发生脱水,得到不饱和产物。ESI (MS)  $m/z=286.2$   $[M+H]^+$

[1280] 实例95和实例96

[1281] [(3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡啶-4-基)苯基]甲酮和[(3S,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡啶-4-基)苯基]甲酮

[1282] 将(2-氯-3-(3-氟-1H-吡啶-4-基)苯基)((3R,9aS)-3-(3,4-二氟苯基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮(实例92,18mg,36.5 $\mu$ mol)溶解在1mL无水DCM中。添加2,2,2-三氟乙酸(750mg,506 $\mu$ l,6.57mmol)和三乙基硅烷(12.7mg,17.5 $\mu$ l,110 $\mu$ mol)。将无色溶液在室温下搅拌3小时。将粗产物用EtOAc稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液洗涤,过滤,并且真空浓缩。将粗制材料用制备型HPLC(方法B)纯化:

[1283] 实例95,主要异构体(反式),8.6mg(49.4%),白色冻干粉末,ESI(MS) m/z=477.1[M+H]<sup>+</sup>

[1284] 实例96,次要异构体(顺式),1.5mg(8.6%),白色冻干粉末,ESI(MS) m/z=477.2[M+H]<sup>+</sup>

[1285] 实例100

[1286] 3-[(3R,9aS)-8-[2-氯-3-(3-氟-1H-吡啶-4-基)苯甲酰基]-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮

[1287] 将3-((3R,9aS)-3-羟基八氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(中间体12,15mg,47 $\mu$ mol)、2-氯-3-(3-氟-1H-吡啶-4-基)苯甲酸(中间体29,12.5mg,51.7 $\mu$ mol)、EDC盐酸盐(13.5mg,70.5 $\mu$ mol)和HOBt一水合物(8mg,51.7 $\mu$ mol)与0.6mL无水DMF混合,在其上添加DIPEA(25 $\mu$ L,141 $\mu$ mol)。将黄色混合物在室温下搅拌。4.5h后,将混合物用EtOAc稀释,并且用饱和碳酸氢盐溶液、并且然后是盐水洗涤。有机相经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。将黄色粗制材料通过硅胶柱色谱法(DCM中的MeOH 0%至10%)纯化。获得的固体仍不纯,并且通过反相HPLC(方法B)进一步纯化。

[1288] 获得产物,为浅黄色固体(2.5mg,9%)。ESI(MS) m/z=542.2[M+H]<sup>+</sup>

[1289] 实例109

[1290] 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-苯基]-1H-吡咯-2-甲腈

[1291] 实例109的合成如对实例127所述进行,从中间体52和4-溴-1H-吡咯-2-甲腈开始。通过制备型HPLC(方法B)纯化。产量2.4mg,4%。ESI(MS) m/z=515.3[M+H]<sup>+</sup>

[1292] 实例114

[1293] 4-[3-[(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-羰基]-2-氯-5-氟-苯基]-1H-吡啶-2-酮

[1294] 将(3-溴-2-氯-5-氟苯基)((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮(中间体50,1eq,50mg)、(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)硼酸(1.2eq,16.5mg)、碳酸钾(3eq,41mg)和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁-二氯化钡(II)二氯甲烷络合物(0.1eq,8mg)与0.9mL二噁烷和0.1mL水混合,用氩气脱气,并且在微波中反应(115 $^{\circ}$ C,25min)。再添加30mg的(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)硼酸和30 $\mu$ L DIPEA,并且混合物再次反应(115 $^{\circ}$ C,30min)。反应仍未完成,但硼酸盐再次消耗,因此再添加40mg(2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)硼酸和30 $\mu$ L DIPEA,并且混合物再次反应(115 $^{\circ}$ C,30min)。反应仍未完成,但

硼酸盐再次消耗,因此再添加60mg硼酸和30uL DIPEA,并且混合物再次反应(115℃, 30min)。反应仍未完成,但无论如何都达到最高程度:用EtOAc稀释并且用水、并且然后是饱和碳酸氢盐溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。将其通过硅胶柱色谱法(10g, DCM中的MeOH 0%至10%)纯化。使粗产物经HPLC纯化(方法B),并且获得为白色固体。(10mg, 19%)。ESI (MS)  $m/z=520.3[M+H]^+$

[1295] 实例119

[1296] [(3R,9aS)-3-羟基-3-[4-(三氟甲基)苯基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1297] 实例119如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(4-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(CAS 383-53-9)开始。产量145mg, 78%。ESI (MS)  $m/z=471.3[M+H]^+$

[1298] 实例120

[1299] [(3R,9aS)-3-(4-氯-3-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1300] 实例120如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1-酮(CAS 63529-30-6)开始。产量165mg, 82%。ESI (MS)  $m/z=455.2[M+H]^+$

[1301] 实例125

[1302] [(3R,9aS)-3-(3-溴-5-氯-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1303] 实例125如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(3-溴-5-氯苯基)乙-1-酮(CAS 41011-01-2)开始。产量119mg, 66%。ESI (MS)  $m/z=517.2[M+H]^+$

[1304] 实例127

[1305] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-异噻唑-4-基-苯基)甲酮

[1306] 在微波小瓶中,将(2-氯-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基)((3R,9aS)-3-(3-氯-4-氟苯基)-3-羟基六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮(中间体52, 0.060g, 109μmol)、4-溴异噻唑(19.6mg, 120μmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(45.1mg, 327μmol)与二噁烷(1.5ml)和水(250μl)合并。将反应混合物脱气,并且添加双(二叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(APhos<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, 7.71mg, 10.9μmol)。将小瓶密封,并且在80℃加热2小时。将反应混合物倒入2mL饱和NaHCO<sub>3</sub>中,并且用EtOAc(2×5mL)萃取。将有机层混合,用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>使其干燥,然后在真空下进行浓缩。将粗制材料通过快速色谱法(硅胶, 20g, DCM中的MeOH 0%至10%)纯化,从而得到粗产物,将其通过制备型HPLC(方法J)进一步纯化。最终获得产物,为4mg(7%)的白色冻干粉末。ESI (MS)  $m/z=508.1[M+H]^+$

[1307] 实例128

[1308] [(3R,9aS)-3-(2,4,5-三氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1309] 在室温下,将(2-氯-3-甲氧基苯基)((3R,9aS)-3-羟基-3-(2,4,5-三氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)甲酮(实例144, 1eq, 37mg)溶解在1mL无水DCM和0.5mL TFA中。添加TES(3eq, 35uL),并且将浅黄色溶液在40℃搅拌5h,并且然后在室温搅拌过夜。然后将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(10g, DCM中的MeOH 0%至10%)纯化。获得产物,

为黄色油状物 (28mg, 80%)。ESI (MS)  $m/z = 441.2 [M+H]^+$

[1310] 实例129

[1311] [(3R,9aS)-3-(2,4-二氯苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1312] 实例129如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(2,4-二氯苯基)乙-1-酮(CAS 2631-72-3)开始。产量163mg, 82%。ESI (MS)  $m/z = 473.2 [M+H]^+$

[1313] 实例130

[1314] [(3R,9aS)-3-羟基-3-(2,3,4-三氟苯基)-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1315] 实例130如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(2,3,4-三氟苯基)乙-1-酮(CAS 1214345-02-4)开始。产量109mg, 55%。ESI (MS)  $m/z = 457.3 [M+H]^+$

[1316] 实例131

[1317] [(3S,9aS)-3-(4-溴-5-甲氧基-2-噻吩基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1318] 实例131如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(4-溴-5-甲氧基噻吩-2-基)乙-1-酮(CAS 882748-05-2)开始。通过HPLC,方法J纯化。产量22.6mg, 22%。ESI (MS)  $m/z = 519.2 [M+H]^+$

[1319] 实例136

[1320] 3-[(3R,9aS)-8-(2-氯-3-甲氧基-苯甲酰基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-3-基]-6-(三氟甲基)-1H-吡啶-2-酮

[1321] 实例136如对实例65所述进行合成,从中间体1S和3-(2-溴乙酰基)-6-(三氟甲基)吡啶-2(1H)-酮(CAS 1000931-76-9)开始。通过HPLC,方法B纯化。产量10.4mg, 7.5%。ESI (MS)  $m/z = 488.3 [M+H]^+$

[1322] 实例137

[1323] [(3R,9aS)-3-(3-氯-4-噁唑-5-基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1324] 将((3R,9aS)-3-(4-溴-3-氯苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮(实例110, 0.075g, 150 $\mu$ mol)、噁唑(20.7mg, 300 $\mu$ mol, Eq:2)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(1.68mg, 7.5 $\mu$ mol)、碳酸钾(62.2mg, 450 $\mu$ mol)、新戊酸(6.13mg, 60 $\mu$ mol)和二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(7.21mg, 15 $\mu$ mol)分散在DMA(2ml)中,脱气,并且在热块中加热至110℃ 2小时。然后将其冷却至RT,用水稀释,并且用EtOAc萃取两次。合并有机相,用盐水(x2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。通过快速色谱法(硅胶, 20g, DCM中的MeOH 0%至10%)纯化粗制材料。产量29mg, 35%。ESI (MS)  $m/z = 488.3 [M+H]^+$

[1325] 实例139

[1326] [(3S,9aS)-3-[2-(4-氟苯基)噁唑-4-基]-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1327] 实例139如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(2-(4-氟苯基)噁唑-4-基)乙-1-酮(CAS 937079-09-9)开始。产量68mg, 75%。ESI (MS)  $m/z = 504.3 [M+H]^+$

[1328] 实例141

[1329] [(3R,9aS)-3-羟基-3-[3-(三氟甲基)苯基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1330] 实例141如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(3-(三氟甲基)苯基)乙-1-酮(CAS 2003-10-3)开始。产量135mg,71%。ESI (MS)  $m/z=471.3[M+H]^+$

[1331] 实例142

[1332] [(3R,9aS)-3-(2,3-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1333] 实例142如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(2,3-二氟苯基)乙-1-酮(CAS 886762-77-2)开始。产量150mg,72%。ESI (MS)  $m/z=439.2[M+H]^+$

[1334] 实例143

[1335] [(3S,9aS)-3-羟基-3-(3-苯基异噁唑-5-基)-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1336] 实例143如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(3-苯基异噁唑-5-基)乙-1-酮(CAS 14731-14-7)开始。产量124mg,70%。ESI (MS)  $m/z=470.3[M+H]^+$

[1337] 实例144

[1338] [(3R,9aS)-3-羟基-3-(2,4,5-三氟苯基)-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1339] 实例144如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(2,4,5-三氟苯基)乙-1-酮(CAS 193977-34-3)开始。产量58mg,36%。ESI (MS)  $m/z=457.2[M+H]^+$

[1340] 实例145

[1341] [(9aS)-3-(4-氟-3-噁唑-5-基-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1342] 将((9aS)-3-(3-溴-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮(实例6,0.075g,155 $\mu$ mol)、噁唑(21.4mg,310 $\mu$ mol),Pd(OAc)<sub>2</sub>(1.74mg,7.75 $\mu$ mol)、碳酸钾(64.3mg,465 $\mu$ mol)、新戊酸(6.33mg,7.2 $\mu$ l,62 $\mu$ mol)和二叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,4,5,6-四甲基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(tBuXPhos)(7.45mg,15.5 $\mu$ mol)分散在DMA(2ml)中,脱气,并且在热块中加热至110℃ 2小时。然后将其冷却至RT,用水稀释,并且用EtOAc萃取两次。合并有机相,用盐水(x2)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩。通过快速色谱法(硅胶,20g,DCM中的MeOH 0%至10%)纯化粗制材料。产量38mg,48%,浅棕色油。ESI (MS)  $m/z=472.3[M+H]^+$

[1343] 实例146

[1344] [(3S,9aS)-3-(1,3-苯并噁唑-2-基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1345] 实例146如对实例65所述进行合成,从中间体1S和1-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-溴乙烷-1-酮(CAS 54223-20-0)开始。产量118mg,68%。ESI (MS)  $m/z=460.3[M+H]^+$

[1346] 实例149

[1347] [(3R,9aS)-3-(2,3-二氟苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1348] 在室温下,将[(3R,9aS)-3-(2,3-二氟苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮(实例142,50mg,114 $\mu$ mol)溶解在575 $\mu$ l无水DCM和262 $\mu$ l TFA中。添加TES(55 $\mu$ L,342 $\mu$ mol),并且将浅黄色溶液在45℃搅拌2h。然后将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(10g,DCM中的MeOH 0%至10%),并且随后通过制备型HPLC(方法B)纯化。获得产物,为黄色油状物(20mg,39%)。ESI (MS)  $m/z$  = 423.2 [M+H]<sup>+</sup>

[1349] 实例150

[1350] [(3R,9aS)-3-(2-氯苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1351] 实例150如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(2-氯苯基)乙-1-酮(CAS 5000-66-8)开始。产量128mg,62%。ESI (MS)  $m/z$  = 437.3 [M+H]<sup>+</sup>

[1352] 实例153

[1353] [(3R,9aS)-3-羟基-3-[2-甲基-6-(三氟甲基)-3-吡啶基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1354] 实例153如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(2-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基)乙烷-1-酮,溴盐(CAS 1377962-47-4)开始。产量63mg,67%。ESI (MS)  $m/z$  = 486.3 [M+H]<sup>+</sup>

[1355] 实例154

[1356] [(3R,9aS)-3-(3-氯-5-噁唑-5-基-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1357] 如对实例145所述进行合成,从[(3R,9aS)-3-(3-溴-5-氯-苯基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮(实例125,91mg,176 $\mu$ mol)和噁唑(24.3mg,252 $\mu$ mol)开始。黄色油状物,产量46mg,51%。ESI (MS)  $m/z$  = 504.3 [M+H]<sup>+</sup>

[1358] 实例156

[1359] [(9aS)-3-[4-氟-3-(1-甲基吡咯-3-基)苯基]-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1360] 在微波小瓶中,将((9aS)-3-(3-溴-4-氟苯基)六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8(1H)-基)(2-氯-3-甲氧基苯基)甲酮(实例6,0.075g,155 $\mu$ mol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡咯(32.1mg,155 $\mu$ mol),K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(64.3mg,465 $\mu$ mol)与二噁烷(1.5ml)和水(0.25ml)合并。将反应混合物脱气,并且添加双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钨(II)(11mg,15.5 $\mu$ mol)。将反应混合物加热至80℃2小时,并且然后倒入2mL饱和NaHCO<sub>3</sub>中,并且用EtOAc(2x5mL)萃取。将有机层混合,用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>使其干燥,然后在真空下进行浓缩。将粗制材料通过快速色谱法(硅胶,20g,DCM中的MeOH 0%至10%)纯化,得到77mg的粗产物,将其通过制备型HPLC(方法B)进一步纯化。获得产物,为黄色冻干粉末。产量28mg,36%。ESI (MS)  $m/z$  = 484.4 [M+H]<sup>+</sup>

[1361] 实例157

[1362] [(3S,9aS)-3-(3-溴is噁唑-5-基)-3-羟基-1,4,6,7,9,9a-六氢吡嗪并[2,1-c][1,4]噁嗪-8-基)-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1363] 实例157如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(3-溴异噻唑-5-基)乙-1-酮(CAS 76596-54-8)开始。产量13.6mg,15%。ESI (MS)  $m/z=474.2[M+H]^+$

[1364] 实例160

[1365] [(3S,9aS)-3-羟基-3-[2-(6-甲氧基-3-吡啶基)噻唑-4-基]-1,4,6,7,9,9a-六氢吡啶并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1366] 实例160如对实例65所述进行合成,从中间体1S和2-溴-1-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)噻唑-4-基)乙烷-1-酮(中间体70)开始。产量10mg,19%。ESI (MS)  $m/z=517.3[M+H]^+$

[1367] 实例161和实例162

[1368] [(9aS)-3-(3-氯-4-氟-苯基)-3,4,6,7,9,9a-六氢-1H-吡嗪并[2,1-c][1,4]噻嗪-8-基]-(2-氯-3-甲氧基-苯基)甲酮

[1369] 在氩气下,在25ml玻璃管中,将THF(10ml)中的S-(((2S)-1-(2-氯-2-(3-氯-4-氟苯基)乙基)-4-(2-氯-3-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-2-基)甲基)硫代乙酸酯(100mg,187 $\mu$ mol)用甲醇中的甲醇钠25%(121mg,129 $\mu$ l,562 $\mu$ mol)处理。在氩气下,在20-22 $^{\circ}$ C,将黄色混合物搅拌1hr。LCMS显示形成了所需产物,为一对非对映异构体。将反应混合物浓缩,并且在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层,并且用盐水洗涤,干燥,并且蒸发至干,获得粗产物,为黄色油状物(95mg)。粗产物通过SFC,Reprospher 100PEI,10%MeOH纯化。

[1370] 实例161,首先洗脱的非对映异构体,23mg(26%),ESI (MS)  $m/z=455.2[M+H]^+$

[1371] 实例162,第二个洗脱的非对映异构体,24mg(27%),ESI (MS)  $m/z=455.2[M+H]^+$

[1372] a) (2-氯-3-甲氧基苯基)(4-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮

[1373] 将2-(3-氯-4-氟苯基)环氧乙烷(210mg,1.22mmol)和(S)-(2-氯-3-甲氧基苯基)(3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(中间体1S,440mg,1.54mmol)溶解在7mL MeOH中,并且在微波中反应(120 $^{\circ}$ C,60min)。将其真空浓缩,并且通过硅胶柱色谱法(70g,DCM中的MeOH 0%至10%)纯化。获得产物,为黄色油状物(206mg,37%)。ESI (MS)  $m/z=457.2[M+H]^+$

[1374] b) S-(((2S)-4-(2-氯-3-甲氧基苯甲酰基)-1-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟乙基)哌嗪-2-基)甲基)硫代乙酸酯

[1375] 在氩气下,在25ml玻璃管中,将(2-氯-3-甲氧基苯基)(4-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟乙基)-3-(羟甲基)哌嗪-1-基)甲酮(175mg,383 $\mu$ mol)溶解在THF(3.8ml)中,并且冷却至0 $^{\circ}$ C。添加TEA(46.5mg,64 $\mu$ l,459 $\mu$ mol),然后添加甲磺酰氯(48.2mg,32.8 $\mu$ l,421 $\mu$ mol)和DMAP(4.68mg,38.3 $\mu$ mol)。移除冰浴并且继续搅拌2hr。然后将反应混合物减压浓缩。将所得材料重新溶解在3ml DMSO中,并且使用硫代乙酸钾(58.1mg,509 $\mu$ mol)进行处理。在氩气下,在RT下,将反应混合物搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释,并且用水(3次)和盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤,并且浓缩。通过快速色谱法(硅胶,100%庚烷至80%EtOAc/庚烷)纯化粗产物,得到所需产物,为浅棕色油(110mg,50%)。ESI (MS)  $m/z=515.3[M+H]^+$

[1376] c) S-(((2S)-1-(2-氯-2-(3-氯-4-氟苯基)乙基)-4-(2-氯-3-甲氧基苯甲酰基)哌嗪-2-基)甲基)硫代乙酸酯

[1377] 在氩气下,在25ml玻璃管中,向DCM(2.5ml)中的S-(((2S)-4-(2-氯-3-甲氧基苯甲酰基)-1-(2-(3-氯-4-氟苯基)-2-羟乙基)哌嗪-2-基)甲基)硫代乙酸酯(110mg,213 $\mu$ mol)添加亚硫酸氯(76.2mg,46.7 $\mu$ l,640 $\mu$ mol)。将混合物用冰浴冷却,并且将吡啶(67.5mg,69 $\mu$ mol)加入。将反应混合物搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释,并且用水(3次)和盐水洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ),过滤,并且浓缩。通过快速色谱法(硅胶,100%庚烷至80%EtOAc/庚烷)纯化粗产物,得到所需产物,为浅棕色油(110mg,50%)。ESI (MS)  $m/z=515.3[M+H]^+$

1,854 $\mu$ mol) 逐滴添加到0.5ml DCM中。将反应混合物在0-2℃搅拌20min,并且然后允许经一小时升温至室温,并且最后在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物,并且将残余物用乙酸乙酯稀释,用2x 10ml水和盐水洗涤。分离有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并真空浓缩。获得的产物为黄色油状物,直接用于下一步(105mg,粗产物)。ESI (MS) m/z=535.3[M+H]<sup>+</sup>

[1378] 实例163

[1379] 式(I)的化合物可以以本身已知的方式用作产生以下组成的片剂的活性成分:

|              | <u>每个片剂</u>  |
|--------------|--------------|
| 活性成分         | 200mg        |
| [1380] 微晶纤维素 | 155mg        |
| 玉米淀粉         | 25mg         |
| 滑石           | 25mg         |
| 羟丙基甲基纤维素     | <u>20 mg</u> |
| [1381]       | 425mg        |

[1382] 实例164

[1383] 式(I)的化合物可以以本身已知的方式用作产生以下组成的胶囊的活性成分:

|           | <u>每个胶囊</u>   |
|-----------|---------------|
| 活性成分      | 100.0mg       |
| 玉米淀粉      | 20.0mg        |
| [1384] 乳糖 | 95.0mg        |
| 滑石        | 4.5mg         |
| 硬脂酸镁      | <u>0.5 mg</u> |
|           | 220.0mg       |