

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03823878.0

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 5/40 (2006.01)

C07D 241/00 (2006.01)

C07D 235/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 7 月 23 日

[11] 授权公告号 CN 100404535C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 243/00 (2006.01)

[22] 申请日 2003.8.6 [21] 申请号 03823878.0

[30] 优先权

[32] 2002.8.7 [33] US [31] 60/401,693

[86] 国际申请 PCT/EP2003/008720 2003.8.6

[87] 国际公布 WO2004/014914 英 2004.2.19

[85] 进入国家阶段日期 2005.4.6

[73] 专利权人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 J·麦克肯纳

[56] 参考文献

WO9700257A 1997.1.3

CN1082542A 1994.2.23

CN1109056A 1995.9.27

审查员 雷 琴

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄草生 安佩东

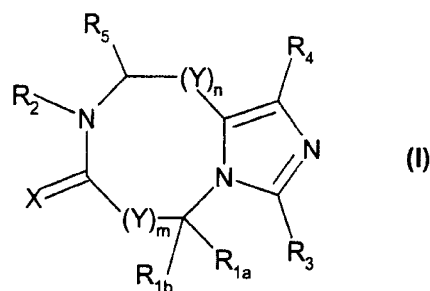
权利要求书 5 页 说明书 92 页

[54] 发明名称

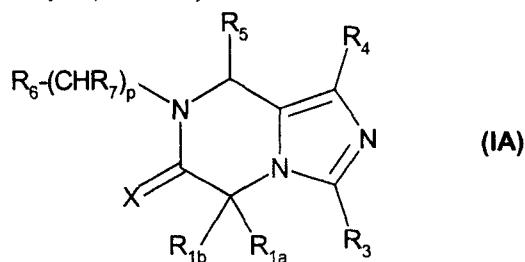
用作治疗醛固酮介导的病症的药物的有机化合物

[57] 摘要

式 I 的化合物提供了是 P450 酶，醛固酮合酶抑制剂的药理学活性剂，因此，其可用于治疗醛固酮介导的病症。因此，式 I 的化合物可用于预防或治疗低钾血症、高血压、充血性心力衰竭、肾衰、特别是慢性肾衰、再狭窄、动脉粥样硬化、X 综合征、肥胖、肾病、心肌梗塞后、冠心病、胶原形成增加、纤维化、高血压后的重构以及内皮机能障碍或用于延迟这些疾病的进程。优选的是为没有由于细胞色素 P450 酶的广泛抑制而产生的不希望的副作用的选择性醛固酮合酶抑制剂的式 I 的化合物。



1. 式 IA 的化合物或其可药用的盐; 或其非对映异构体; 或其非对映异构体的混合物; 或其光学异构体; 或其光学异构体的混合物,



其中

X 是氧或 H₂;

R_{1a} 是氢、任选地被取代的烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳烷基, 条件是当 R₆ 是甲基, p 是 0, X 是 H₂, 并且 R_{1b}、R₃、R₄ 和 R₅ 是氢时 R_{1a} 不是 9H-吡唑-2-基;

R_{1b} 是氢、任选地被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基或杂芳基;

R₆ 是任选地被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基;

R₇ 是氢、任选地被取代的烷基、芳基、杂芳基或芳烷基;

p 是 0 或从 1 至 4 的整数;

R₃ 和 R₄ 独立地是氢、卤素或任选地被取代的烷基;

R₅ 是氢或任选地被取代的烷基;

条件是当 R₅、R₄、R₃、R 和 R' 是氢, R₆ 是 CH₃, p 是 0, X 是 H₂, R_{1a} 是氢时, R_{1b} 不是吡唑基或茚基;

其中:

- 任选地被取代的烷基是指具有 1-20 个碳原子的未被取代或被取代的直链或支链烃基, 所述被取代的烷基是指被 1-4 个选自下列的取代基取代的烷基: 卤素、羟基、环烷基、烷酰基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、巯基、烷硫基、烷基亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基、氨基磺酰基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羧基、芳基、链烯基、炔基、芳烷氧基、胍基、杂环

基, 包括吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基和吗啉基;

- 环烷基是指任选地被 1-4 个选自下列的取代基取代的 3-12 个碳原子的单环、双环或三环烷基: 烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、烷酰基、酰基氨基、氨基甲酰基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、烷巯基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基和杂环基;
- 芳基是指在环部分具有 6-12 个碳原子的单环或双环芳族烃基, 其各自可以任选地被 1-4 个选自下列的取代基所取代: 烷基、三氟甲基、环烷基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷酰氧基、芳氧基、氨基、巯基、烷巯基、芳巯基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基和杂环基;
- 杂芳基是指选自下列的单环或双环的芳族杂环: 吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基, 它们均任选地被 C_1 - C_7 烷基、 C_1 - C_7 烷氧基或卤素取代;
- 杂环基是指 4-至 7-元单环、7-至 12-元双环或 10-至 15-元三环系统, 其在至少一个包含碳原子的环上具有至少一个杂原子, 所述的各环具有 1-3 个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子, 其中所说的氮和硫杂原子可以任选地被氧化, 并且所述的杂环基可任选的被 1-4 个选自下列的取代基所取代: 烷基; 羟基或被保护的羟基; 卤素; 氧代, 即, =O; 烷基氨基或二烷基氨基; 烷氧基; 环烷基; 羧基; 杂环氧基; 烷氧基羰基; 巯基; 硝基; 氰基; 氨磺酰基或磺酰氨基; 芳基; 烷酰氧基; 芳酰氧基; 芳巯基; 芳氧基; 烷巯基; 甲酰基; 氨基甲酰基; 芳烷基; 和被烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、酰基氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素取代的芳基;
- 链烯基是指具有至少两个碳原子并且还包含碳碳双键的以上所定义的烷基;

- 炔基是指具有至少两个碳原子并且还包含碳碳三键的以上所定义的烷基;
- 芳烷基是指直接通过烷基连接的芳基; 并且
- 杂芳烷基是指通过烷基连接的杂芳基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其可药用的盐; 或其非对映异构体; 或其非对映异构体的混合物; 或其光学异构体; 或其光学异构体的混合物, 其中所述的烷基具有 1-7 个碳原子。

3. 如权利要求 1 所述的化合物或其可药用的盐; 或其非对映异构体; 或其非对映异构体的混合物; 或其光学异构体; 或其光学异构体的混合物, 其中

X 是氧或 H₂;

R_{1a} 是 C₁-C₇ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基或 4-7 元的单环或 7-12 元的二环杂环基, 条件是当 R₆ 是甲基, p 是 0, X 是 H₂, 并且 R_{1b}、R₃、R₄ 和 R₅ 是氢时 R_{1a} 不是 9H-吡唑-2-基;

R_{1b} 是氢、C₁-C₇ 烷基、C₆-C₁₂ 芳基-C₁-C₇ 烷基或杂芳基-C₁-C₇ 烷基;

R₆ 是 C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基或 4-7 元的单环或 7-12 元的二环杂环基;

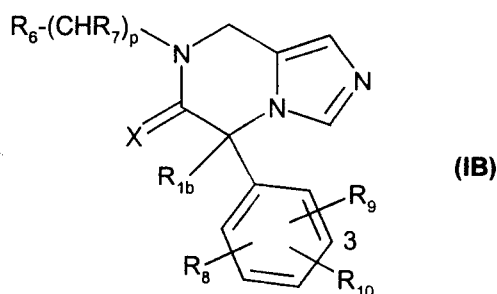
R₇ 是氢或 C₁-C₇ 烷基;

p 是 0 或 1 或 2 的整数;

R₃、R₄ 和 R₅ 是氢。

4. 如权利要求 3 所述的化合物或其可药用的盐; 或其非对映异构体; 或其非对映异构体的混合物; 或其光学异构体; 或其光学异构体的混合物, 其中 R_{1a} 是单环芳基; R_{1b} 是氢、C₁-C₇ 烷基或 C₆-C₁₂ 芳基-C₁-C₇ 烷基。

5.式 IB 的如权利要求 4 所述的化合物或其可药用的盐；或其非对映异构体；或其非对映异构体的混合物；或其光学异构体；或其光学异构体的混合物，



其中

X 是氧或 H₂；

R_{1b} 是氢、C₁-C₇ 烷基或 C₆-C₁₂ 芳基-C₁-C₇ 烷基；

R₆ 是 C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基或 4-7 元的单环或 7-12 元的二环杂环基；

R₇ 是氢或 C₁-C₇ 烷基；

p 是 0 或 1 或 2 的整数；

R₈、R₉ 和 R₁₀ 独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、烷基、环烷基、氨基、烷氧基、烷硫基、羧基、磺酰基、氨基甲酰基、芳基、芳氧基、芳硫基或杂环基。

6. 如权利要求 5 所述的化合物或其可药用的盐；或其非对映异构体；或其非对映异构体的混合物；或其光学异构体；或其光学异构体的混合物，其中

X 是氧或 H₂；

R_{1b} 是氢、C₁-C₇ 烷基或 C₆-C₁₂ 芳基-C₁-C₇ 烷基；

R₆ 是 C₃-C₁₂ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基或 4-7 元的单环或 7-12 元的二环杂环基；

R₇ 是氢或 C₁-C₇ 烷基；

p 是整数 1；

R₈ 是氢；

R_9 是氢、卤素、氰基或三氟甲基;

R_{10} 是卤素、氰基或三氟甲基。

7. 如权利要求 6 所述的化合物或其可药用的盐; 或其非对映异构体; 或其非对映异构体的混合物; 或其光学异构体; 或其光学异构体的混合物, 其中 X 是氧。

8. 如权利要求 7 所述的化合物或其可药用的盐; 或其非对映异构体; 或其非对映异构体的混合物; 或其光学异构体; 或其光学异构体的混合物, 其中 R_6 是 C_3 - C_{12} 环烷基、单环芳基或单环杂芳基。

9. 如权利要求 7 所述的化合物或其可药用的盐; 或其非对映异构体; 或其非对映异构体的混合物; 或其光学异构体; 或其光学异构体的混合物, 其中 R_{10} 在 3-位上。

10. 一种包含治疗有效量的如权利要求 1 所述的式 IA 化合物和一种或多种可药用载体的药物组合物。

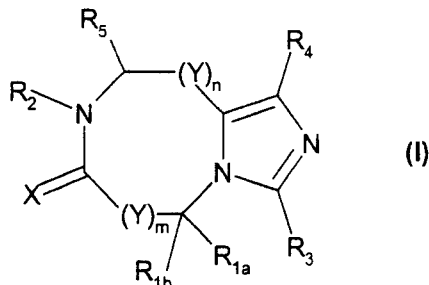
11. 一种包含治疗有效量的如权利要求 5 所述的式 IB 化合物和一种或多种可药用载体的药物组合物。

12. 如权利要求 10 或 11 所述的药物组合物在制备用于治疗与醛固酮合酶活性有关的病症的药物中的应用。

13. 如权利要求 12 所述的应用, 其中所说的与醛固酮合酶活性有关的病症选自低钾血症、高血压、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗塞后、再狭窄、胶原形成增加、纤维化、高血压后的重构和内皮机能障碍、肾衰、肾病、X 综合征和肥胖。

用作治疗醛固酮介导的病症的药物的有机化合物

本发明提供了式 I 的化合物



其中

X 是氧或 H₂;

Y 是 -CRR'-, 其中

R 和 R' 独立地是氢、任选地被取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基;
R_{1a} 是氢、任选地被取代的烷基、环烷基、链烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基或杂芳烷基, 条件是当 R₂ 是甲基, m 是 0 或整数 1, n 是 0, X 是 H₂, 并且 R_{1b}、R₃、R₄ 和 R₅ 是氢时, R_{1a} 不是 9H-吡唑-2-基;

R_{1b} 是氢、任选地被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基或杂芳基;
或者

R_{1a} 和 R_{1b} 联合起来是亚烷基, 该亚烷基和与之相连的碳原子一起形成一个 3-至 6-元环;

R₂ 是 R₆-(CHR₇)_p-, 其中

R₆ 是任选地被取代的烷基、环烷基、芳基或杂环基;

R₇ 是氢、任选地被取代的烷基、芳基、杂芳基或芳烷基;

p 是 0 或从 1 至 4 的整数;

R₃ 和 R₄ 独立地是氢、卤素、任选地被取代的烷基、芳基或杂芳基; 或 R₄-C 可以被氮代替;

R_5 是氢、任选地被取代的烷基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基；

m 和 n 独立地是 0 或整数 1，条件是 m 和 n 之和不是 2；

或其可药用的盐；或其非对映异构体；或其非对映异构体的混合物；或其光学异构体；或其光学异构体的混合物。

本发明的化合物是 P450 酶醛固酮合酶的抑制剂，并且，因此，其可用于治疗醛固酮介导的病症。因此，式 I 的化合物可用于预防或治疗低钾血症、高血压、充血性心力衰竭、肾衰，特别是慢性肾衰、再狭窄、动脉粥样硬化、X 综合征、肥胖、肾病、心肌梗塞后(post myocardial infarction)、冠心病、胶原形成增加、纤维化和高血压后的重构和内皮机能障碍，或延迟这些疾病的进程。优选的是为没有由于细胞色素 P450 酶的广泛抑制而产生的不希望的副作用的选择性醛固酮合酶抑制剂的式 I 的化合物。

下面所列的是用于描述本发明化合物的各种术语的定义。无论是单独的还是作为更大基团的一部分，这些定义在整篇说明书中均适用于这些术语，除非在特定的情况中另有限定。

术语“任选地被取代的烷基”指的是具有 1-20 个碳原子，优选 1-7 个碳原子的未被取代或被取代的直链或支链烃基。未被取代的烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正-丁基、叔-丁基、异丁基、戊基、己基、异己基、庚基、4,4-二甲基戊基、辛基等等。被取代的烷基非限制性地包括，被一个或多个下面的基团所取代的烷基：卤素、羟基、环烷基、烷酰基、烷氧基、烷基氧基烷氧基、烷酰氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、酰基氨基、氨基甲酰基、巯基、烷硫基、烷基亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳基、链烯基、炔基、芳烷氧基、胍基、杂环基，包括吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、哌啶基、吗啉基等等。

术语“低级烷基”指的是如上所述的具有 1-7，优选 1-4 个碳原子的任选地被取代的烷基。

术语“卤素”或“卤代”指的是氟、氯、溴和碘。

术语“链烯基”指的是具有至少两个碳原子并且还在连接点上包含碳碳双键的上述烷基之一。优选具有 2-4 个碳原子的基团。

术语“炔基”指的是具有至少两个碳原子并且还在连接点上包含碳碳三键的上述烷基之一。优选具有 2-4 个碳原子的基团。

术语“亚烷基”指的是通过单键连接的 2-5 个碳原子的直链桥，例如， $-(CH_2)_x-$ ，其中 x 是 2 至 5，其可以夹杂一个或多个选自 O、S、S(O)、S(O)₂ 或 NR'' 的杂原子，其中 R'' 可以是氢、烷基、环烷基、芳基、酰基、氨基甲酰基、磺酰基、氨磺酰基、烷氧基羰基、芳氧基羰基或芳烷氧基羰基，或者该亚烷基可以被一个或多个选自烷基、环烷基、氧代、卤素、羟基、羧基、烷氧基、烷氧基羰基等等的取代基所取代。

术语“环烷基”指的是任选地被取代的 3-12 个碳原子的单环、双环或三环烃基，其各自可以被一个或多个取代基，如烷基、卤素、氧代、羟基、烷氧基、烷酰基、酰基氨基、氨基甲酰基、烷基氨基、二烷基氨基、巯基、烷巯基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、磺酰基、磺酰氨基、氨磺酰基、杂环基等等取代。

单环烃基的实例非限制性地包括，环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基和环己烯基等等。

双环烃基的实例包括冰片基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基等等。

三环烃基的实例包括金刚烷基等等。

术语“烷氧基”指的是烷基-O-。

术语“烷酰基”指的是烷基-C(O)-。

术语“烷酰氧基”指的是烷基-C(O)-O-。

术语“烷基氨基”和“二烷基氨基”分别指的是烷基-NH-和(烷基)₂N-。

术语“烷酰基氨基”指的是烷基-C(O)-NH-。

术语“烷巯基”指的是烷基-S-。

术语“烷基氨基硫羰基”指的是烷基-NHC(S)-。

术语“三烷基甲硅烷基”指的是(烷基)₃Si-。

术语“三烷基甲硅烷氧基”指的是(烷基)₃SiO-。

术语“烷基亚磺酰基”指的是烷基-S(O)-。

术语“烷基磺酰基”指的是烷基-S(O)₂-。

术语“烷氧基羰基”指的是烷基-O-C(O)-。

术语“烷氧基羰氧基”指的是烷基-O-C(O)O-。

术语“羧基羰基”指的是HO-C(O)C(O)-。

术语“氨基甲酰基”指的是H₂NC(O)-、烷基-NHC(O)-、(烷基)₂NC(O)-、芳基-NHC(O)-、烷基(芳基)-NC(O)-、杂芳基-NHC(O)-、烷基(杂芳基)-NC(O)-、芳烷基-NHC(O)-、烷基(芳烷基)-NC(O)-等等。

术语“氨磺酰基”指的是H₂NS(O)₂-、烷基-NHS(O)₂-、(烷基)₂NS(O)₂-、芳基-NHS(O)₂-、烷基(芳基)-NS(O)₂-、(芳基)₂NS(O)₂-、杂芳基-NHS(O)₂-、芳烷基-NHS(O)₂-、杂芳烷基-NHS(O)₂-等等。

术语“磺酰氨基”指的是烷基-S(O)₂-NH-、芳基-S(O)₂-NH-、芳烷基-S(O)₂-NH-、杂芳基-S(O)₂-NH-、杂芳烷基-S(O)₂-NH-、烷基-S(O)₂-N(烷基)-、芳基-S(O)₂-N(烷基)-、芳烷基-S(O)₂-N(烷基)-、杂芳基-S(O)₂-N(烷基)-、杂芳烷基-S(O)₂-N(烷基)-等等。

术语“磺酰基”指的是烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、芳烷基磺酰基、杂芳烷基磺酰基等等。

术语“任选地被取代的氨基”指的是可以任选地被取代基取代的伯或仲氨基，所说的取代基如酰基、磺酰基、烷氧基羰基、环烷氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、杂芳烷氧基羰基、氨基甲酰基等等。

术语“芳基”指的是在环部分具有 6-12 个碳原子的单环或双环芳族烃基，如苯基、联苯基、萘基和四氢萘基，其各自可以任选地被 1-4 个取代基所取代，如可被任选地被取代的烷基、三氟甲基、环烷基、卤素、羟基、烷氧基、酰基、烷酰氧基、芳氧基、任选地被取代的氨基、巯基、烷巯基、芳巯基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、氨基甲酰基、烷基亚磺酰基、磺酰基、磺酰氨基、杂环基等等所取代。

术语“单环芳基”指的是任选地被取代的如芳基下所述的苯基。

术语“芳烷基”指的是直接通过烷基连接的芳基，如苄基。

术语“芳烷酰基”指的是芳烷基-C(O)-。

术语“芳烷硫基”指的是芳烷基-S-。

术语“芳烷氧基”指的是直接通过烷氧基相连的芳基。

术语“芳基磺酰基”指的是芳基-S(O)₂-。

术语“芳硫基”指的是芳基-S-。

术语“芳酰基”指的是芳基-C(O)-。

术语“芳酰氧基”指的是芳基-C(O)-O-。

术语“芳酰基氨基”指的是芳基-C(O)-NH-。

术语“芳氧基羰基”指的是芳基-O-C(O)-。

术语“杂环基”或“杂环”指的是任选地被取代的完全饱和或不饱和的、芳族或非芳族环状基团，例如，其是4-至7-元单环、7-至12-元双环或10-至15-元三环系统，其在至少一个包含碳原子的环上具有至少一个杂原子。该包含杂原子的杂环基的各环可以具有1、2或3个选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子，其中所说的氮和硫杂原子还可以任选地被氧化。该杂环基团可以在杂原子上或碳原子上被连接。

单环杂环基的实例包括吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧杂环丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、三唑基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、呋喃基、四氢呋喃基、噻吩基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂萘基、氮杂萘基、4-哌啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧代噻吩基、1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基等等。

双环杂环基的实例包括吲哚基、二氢吲哚基、苯并噻唑基、苯并噁嗪基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、苯并噻嗪基、奎宁环基、喹啉基、四氢喹啉基、十氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、十氢异喹啉基、苯并咪唑

基、苯并吡喃基、吲嗪基、苯并呋喃基、色酮基(chromonyl)、香豆素基(coumarinyl)、苯并吡喃基、噌啉基、喹啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基(如呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]-吡啶基)或呋喃并[2,3-b]吡啶基)、二氢异吲哚基、1,3-二氧代-1,3-二氢异吲哚-2-基、二氢喹唑啉基(如3,4-二氢-4-氧代-喹唑啉基)、酞嗪基等等。

三环杂环基的实例包括呋唑基、二苯并氮杂萘基、二噻吩并氮杂萘基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、吩恶嗪基、吩噻嗪基、咕吨基、呋啉基等等。

术语“杂环基”包括被取代的杂环基。被取代的杂环基指的是被1、2或3个选自下述的取代基所取代的杂环基：

- (a) 烷基；
- (b) 羟基(或被保护的羟基)；
- (c) 卤素；
- (d) 氧代，即，=O；
- (e) 任选地被取代的氨基、烷基氨基或二烷基氨基；
- (f) 烷氧基；
- (g) 环烷基；
- (h) 羧基；
- (i) 杂环氧基；
- (j) 烷氧基羰基，如未被取代的低级烷氧基羰基；
- (k) 巯基；
- (l) 硝基；
- (m) 氰基；
- (n) 氨磺酰基或磺酰氨基；
- (o) 芳基；
- (p) 烷酰氧基；
- (q) 芳酰氧基；
- (r) 芳硫基；

- (s) 芳氧基;
- (t) 烷硫基;
- (u) 甲酰基;
- (v) 氨基甲酰基;
- (w) 芳烷基; 和
- (x) 被烷基、环烷基、烷氧基、羟基、氨基、酰基氨基、烷基氨基、二烷基氨基或卤素取代的芳基。

术语“杂环氧基”表示通过氧桥连接的杂环基。

术语“杂芳基”指的是芳族杂环，例如，单环或双环芳基，如吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、引哚基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并呋喃基等等，其任选地被，例如，低级烷基、低级烷氧基或卤素取代。

术语“杂芳基磺酰基”指的是杂芳基-S(O)₂-。

术语“杂芳酰基”指的是杂芳基-C(O)-。

术语“杂芳酰基氨基”指的是杂芳基-C(O)NH-。

术语“杂芳烷基”指的是通过烷基连接的杂芳基。

术语“杂芳烷酰基”指的是杂芳烷基-C(O)-。

术语“杂芳烷酰基氨基”指的是杂芳烷基-C(O)NH-。

术语“酰基”指的是烷酰基、芳酰基、杂芳酰基、芳烷酰基、杂芳烷酰基等等。

术语“酰基氨基”指的是烷酰基氨基、芳酰基氨基、杂芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、杂芳烷酰基氨基等等。

本发明任何一种化合物的可药用的盐指的是与酸形成的盐，即酸加成盐，如无机酸、有机羧酸和有机磺酸，例如，盐酸、马来酸和甲磺酸的盐。

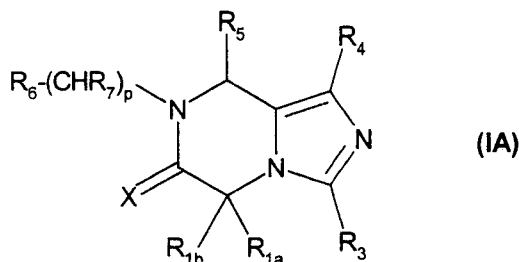
同样，如果酸性基团是该结构的一部分，则可以与碱形成盐，即阳离子盐，如碱金属和碱土金属盐，如钠、锂、钾、钙、镁、以及铵盐，如铵、三甲基铵、二乙基铵和三(羟基甲基)甲基铵盐，和与氨基酸形成的盐。

本发明提供了双环化合物，更具体地讲，提供了式 I 的双环咪唑和三唑衍生物、包含其的药物组合物、制备该化合物的方法以及通过施用治疗有效量的本发明化合物或其药物组合物来治疗醛固酮介导的病症的方法。

优选的是其中 Y 是 -CRR'- 并且其中 R 和 R' 是氢的式 I 化合物；或其可药用的盐；或其非对映异构体；或其非对映异构体的混合物；或其光学异构体；或其光学异构体的混合物。

进一步优选的是其中 m 和 n 是 0 的式 I 的化合物；或其可药用的盐；或其非对映异构体；或其非对映异构体的混合物；或其光学异构体；或其光学异构体的混合物。

更优选的是式 IA 的化合物



其中

X 是氧或 H₂;

R_{1a} 是低级烷基、芳基或杂芳基，条件是当 R₆ 是甲基，p 是 0，X 是 H₂ 且 R_{1b}、R₃、R₄ 和 R₅ 是氢时，R_{1a} 不是 9H-吡唑-2-基；

R_{1b} 是氢、低级烷基、芳烷基或杂芳烷基；

R₆ 是环烷基、芳基或杂芳基；

R₇ 是氢或低级烷基；

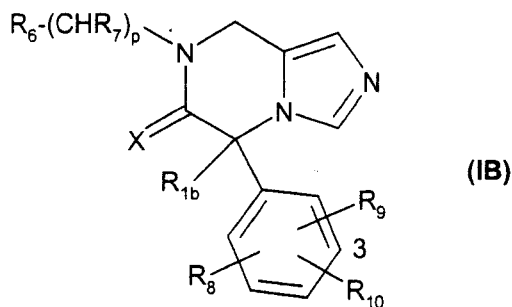
p 是 0 或 1 或 2 的整数；

R₃、R₄ 和 R₅ 是氢；

或其可药用的盐；或其非对映异构体；或其非对映异构体的混合物；或其光学异构体；或其光学异构体的混合物。

优选的是其中 R_{1a} 是单环芳基；R_{1b} 是氢、低级烷基或芳烷基的式 IA 的化合物；或其可药用的盐；或其非对映异构体；或其非对映异构体的混合物；或其光学异构体；或其光学异构体的混合物。

更优选的是式 IB 的式 IA 的化合物



其中

X 是氧或 H₂;

R_{1b} 是氢、低级烷基或芳烷基;

R₆ 是环烷基、芳基或杂芳基;

R₇ 是氢或低级烷基;

p 是 0 或 1 或 2 的整数;

R₈、R₉ 和 R₁₀ 独立地是氢、羟基、卤素、氰基、硝基、三氟甲基、任选地被取代的烷基、环烷基、任选地被取代的氨基、烷氧基、烷硫基、羧基、磺酰基、氨基甲酰基、芳基、芳氧基、芳硫基或杂环基;

或其可药用的盐; 或其非对映异构体; 或其非对映异构体的混合物; 或其光学异构体; 或其光学异构体的混合物。

优选如下的式 IB 化合物, 其中

X 是氧或 H₂;

R_{1b} 是氢、低级烷基或芳烷基;

R₆ 是环烷基、芳基或杂芳基;

R₇ 是氢或低级烷基;

p 是整数 1;

R₈ 是氢;

R₉ 是氢、卤素、氰基或三氟甲基;

R₁₀ 是卤素、氰基或三氟甲基;

或其可药用的盐; 或其非对映异构体; 或其非对映异构体的混合物; 或其光学异构体; 或其光学异构体的混合物。

更优选的是其中 X 是氧的式 IB 的化合物；或其可药用的盐；或其非对映异构体；或其非对映异构体的混合物；或其光学异构体；或其光学异构体的混合物。

更优选的是其中 R₆ 是 C₃₋₆ 环烷基、单环芳基或单环杂芳基的式 IB 的化合物；或其可药用的盐；或其非对映异构体；或其非对映异构体的混合物；或其光学异构体；或其光学异构体的混合物。

还更优选的是其中 R₁₀ 在 3-位上的式 IB 的化合物；或其可药用的盐；或其非对映异构体；或其非对映异构体的混合物；或其光学异构体；或其光学异构体的混合物。

本发明的特定实施方案有：

- 4-(7-环丙基甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈；
- 4-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈；
- 4-(7-苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈；
- 4-(7-烯丙基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈；
- 4-(6-氧代-7-丙基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈；
- 4-(7-异丙基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈；
- 4-{7-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苄腈；
- 4-[7-(3-吗啉-4-基-丙基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈；
- 7-(4-甲氧基-苄基)-5-(4-噻吩-3-基-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮；
- 4-[7-(4-甲基-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈；
- 4-[7-(4-氟-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈；
- 4-[6-氧代-7-(4-三氟甲基-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈；
- 4-[6-氧代-7-(3-甲基-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈；
- 4-[6-氧代-7-(4-氟-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈；
- 4-[6-氧代-7-(3-三氟甲基-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈；
- 4-[6-氧代-7-(3,4-二氟-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈；
- 4-(7-环丙基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈；

4-(7-环己基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈;
4-(7-环戊基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈;
4-[7-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;
4-[7-(3-甲氧基丙基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;
4-(6-氧代-7-吡啶-4-基甲基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈;
7-苄基-5-苯基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
7-甲基-5-苯基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(4-溴-苯基)-7-甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(4-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(4-溴-苯基)-7-环丙基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
7-苄基-5-(4-溴-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(4-溴-苯基)-7-(4-氯-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(4-溴-苯基)-7-(4-三氟甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(4-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(4-溴-苯基)-7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(4-溴-苯基)-7-(4-氟-苯乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(4-溴-苯基)-7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-环己基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-环丙基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
7-苄基-5-(3-溴-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(4-氯-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(4-甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(4-三氟甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(3-三氟甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(3-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;

5-(3-溴-苯基)-7-(3-甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(苄乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苄乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(4-氯-苄乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(3-氯-苄乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(4-甲基-苄乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-(4-氟-苄乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-噻吩-2-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-呋喃-2-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-噻吩-3-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-呋喃-3-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-吡啶-3-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-吡啶-2-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-吡啶-4-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苯基)-7-环己基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
4-[5-(3-溴-苯基)-6-氧代-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-哌啶-1-甲酸叔-丁酯;
5-(3-溴-苯基)-7-哌啶-4-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
(R)-5-(3-溴-苯基)-7-((R)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
(S)-5-(3-溴-苯基)-7-((R)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
(R)-5-(3-溴-苯基)-7-((S)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
(S)-5-(3-溴-苯基)-7-((S)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
(R)-5-(4-溴-苯基)-7-((R)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
(S)-5-(4-溴-苯基)-7-((R)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
(R)-5-(4-溴-苯基)-7-((S)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
(S)-5-(4-溴-苯基)-7-((S)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
4-[(R)-6-氧代-7-((S)-1-苯基-乙基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;

4-[(S)-6-氧代-7-((S)-1-苄基-乙基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;
7-苄基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
7-(4-甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
3-(7-苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈;
3-[7-(4-甲基-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;
3-[7-(4-氟-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;
3-[7-(4-氟-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;
3-[7-(4-甲氧基-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;
3-[7-(4-氟-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;
3-(7-苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈;
3-(7-环丙基甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈;
5-(4'-氟-联苯-4-基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
7-(4-甲氧基-苄基)-5-(4-噻吩-3-基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
7-环丙基甲基-5-(4-噻吩-3-基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
7-苄基-5-(4'-氟-联苯-3-基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-联苯-4-基-7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
7-苄基-5-联苯-3-基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
4-(7-苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苯甲酸甲酯;
4-(7-苄基-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈;
5-(4-溴-苄基)-7-环丙基甲基-5-甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(3-溴-苄基)-7-环丙基甲基-5-甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
5-(4-溴-苄基)-7-(4-氟-苄基)-5-甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;
4-[7-(4-氟-苄基)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;
4-{(R)-7-[(S)-1-(4-氟-苄基)-乙基]-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苄腈;

4-[(S)-7-[(S)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈;

5-苄基-5-(4-溴-苯基)-7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮;

4-(5,7-二苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈;

4-(5-苄基-7-环丙基甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈;

5-(4-溴苯基)-7-(4-甲氧基-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]-吡嗪;

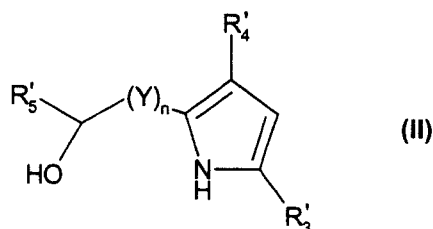
4-(8-苄基-7-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-5-基)-苄腈;
和

4-(8-环丙基甲基-7-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-5-基)-苄腈;

或其可药用的盐; 或其光学异构体; 或其光学异构体的混合物。

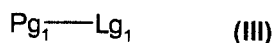
根据取代基的性质, 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心。本发明也包括所产生的非对映异构体、对映异构体和几何异构体、以及其混合物。

式 I 的化合物可以由式 II 的醇开始来进行制备



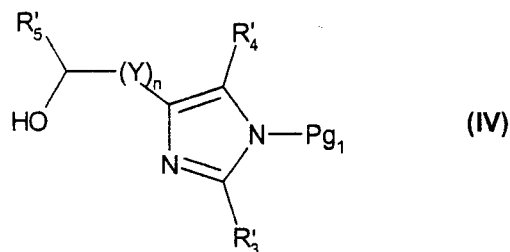
其中 Y 和 n 具有上文所定义的含义, R'_3 、 R'_4 和 R'_5 表示上文所定义的 R_3 、 R_4 和 R_5 , 或 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 是可以被分别转化成 R_3 、 R_4 和 R_5 的基团。式 II 的醇可以如本文实施例所述的那样来进行制备, 或者可以用其变型、或者可以用现有技术中众所周知的方法来进行制备。

因此, 可以首先用式 III 的化合物在存在碱的条件下、在有机溶剂中、在环境温度、优选室温下对式 II 的化合物进行处理



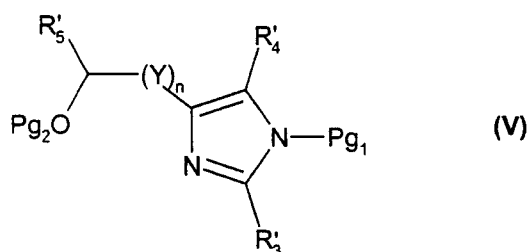
其中 Lg_1 表示离去基团, 如碘、溴或氯, 优选氯, 并且 Pg_1 是适宜的 N-保护基, 如三苯甲基、苄氧基甲基、甲氧基甲基或(2-三甲基甲硅烷基乙氧基)

甲基, 优选三苯甲基, 所说的碱为例如三乙胺(TEA)、二异丙基乙基胺(DIEA)或 N-甲基吗啉(NMM), 所说的有机溶剂为例如四氢呋喃(THF)或 N,N-二甲基甲酰胺(DMF), 得到式 IV 的化合物

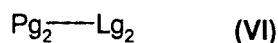


其中 Pg₁、Y、n、R'₃、R'₄ 和 R'₅ 具有式 II 所定义的含义。

可以用本文实施例所描述的方法、或其变型、或用现有技术中众所周知的方法将其中 Pg₁、Y、n、R'₃、R'₄ 和 R'₅ 具有上文所定义的含义的式 IV 的化合物转化成式 V 的化合物



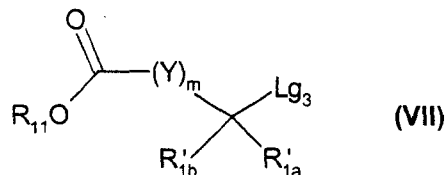
其中 Pg₂ 是适宜的 O-保护基团, 如三烷基甲硅烷基或酰基, 优选叔-丁基二甲基甲硅烷基或乙酰基, 并且 Pg₁、Y、n、R'₃、R'₄ 和 R'₅ 具有上文所定义的含义。例如, 可以在室温下在有机溶剂中、在存在碱的条件下用式 VI 的化合物对式 IV 的化合物进行处理



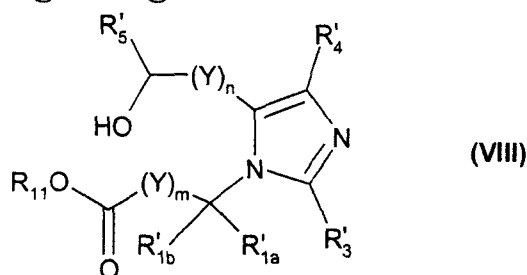
其中 Lg₂ 表示离去基团, 如碘、溴、氯或三氟甲磺酸酯, 并且 Pg₂ 是 O-保护基团如三烷基甲硅烷基, 例如, 叔-丁基二甲基甲硅烷基, 所说的有机溶剂为例如 THF、DMF 或二氯甲烷(DCM), 所说的碱为例如 TEA、DIEA、NMM、咪唑或 N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP), 得到式 V 的化合物, 其中 Pg₁、Pg₂、Y、n、R'₃、R'₄ 和 R'₅ 具有上文所定义的含义。

或者, 可以通过用酸酐或酰氯, 例如, 乙酸酐或乙酰氯在存在碱如吡啶的条件下进行处理将式 IV 的化合物转化成式 V 的化合物, 其中 Pg₂ 是 O-保护基团, 如酰基, 例如, 乙酰基。

可以首先在环境温度, 优选在室温下用式 VII 的烷化剂在有机溶剂如乙酸乙酯(EtOAc)或乙腈中对其中 Pg_1 、 Pg_2 、 Y 、 n 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含意的式 V 的化合物进行处理



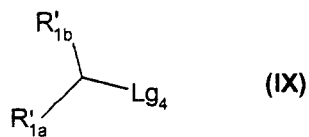
其中 m 是 0, Lg_3 表示离去基团, 如溴、氯、甲磺酸酯或对-甲苯磺酸酯, 优选溴, R_{11} 是低级烷基, 如甲基或乙基, Y 具有本文所定义的上述含意, R'_{1b} 是氢, R'_{1a} 表示本文所定义的 R_{1a} , 或 R'_{1a} 是一种可以转化成 R_{1a} 的基团。随后, 除去保护基团 Pg_1 和 Pg_2 , 得到式 VIII 的化合物



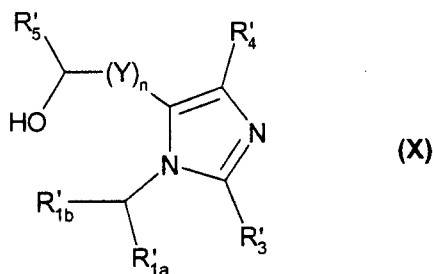
其中 m 是 0, R'_{1b} 是氢, 并且 R_{11} 、 Y 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含意。可以用本文实施例中所述的条件、或其变型、或用现有技术中众所周知的方法除去所说的保护基团。特别是当 Pg_1 是三苯甲基并且 Pg_2 是叔-丁基二甲基甲硅烷基时, 可以通过用酸, 如三氟乙酸、对-甲苯磺酸或无机酸, 优选盐酸在存在质子有机溶剂, 如低级醇, 优选甲醇或乙醇的条件下进行处理同时除去两种保护基团。随后, 可以通过用含水碱, 如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾在有机溶剂如 THF 或低级醇, 优选 THF 中进行处理来除去保护基团(Pg_2), 如酰基, 特别是乙酰基。式 VII 的烷化剂可以用本文实施例中所述的方法、或其变型、或用现有技术中众所周知的条件来进行制备。

或者, 其中 m 是 0 或整数 1, R_{11} 、 Y 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含意, R'_{1b} 表示氢、任选地被取代的烷基、芳烷基、杂芳烷基、芳基或杂芳基的式 VIII 的化合物可以通过首先在环境温度, 优选接近溶剂沸点的温度下用式 IX 的烷化剂在有机溶剂如 EtOAc 或乙腈中对式

V 的化合物进行处理

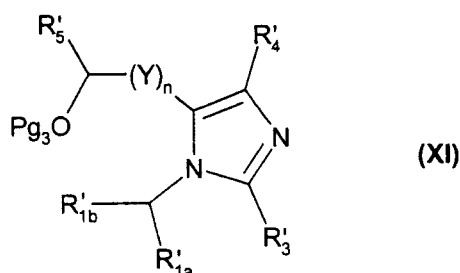


其中 Lg_4 表示离去基团, 如溴、氯、甲磺酸酯、对-甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯, 优选溴, 并且 R'_{1a} 和 R'_{1b} 表示本文所定义的 R_{1a} 和 R_{1b} , 或者 R'_{1a} 和 R'_{1b} 是能分别转化成 R_{1a} 和 R_{1b} 的基团来获得。随后, 用上述的用于制备式 VIII 化合物的条件除去所说的保护基团 Pg_1 和 Pg_2 , 得到式 X 的化合物



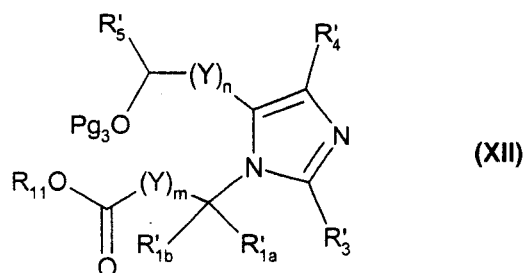
其中 Y 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义。

然后, 可以用本文所述的用于制备式 V 化合物的条件用适宜的 O-保护基团, 如三烷基甲硅烷基, 优选叔-丁基二甲基甲硅烷基对其中 Y 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义的式 X 的化合物中的游离羟基进行保护, 得到式 XI 的化合物

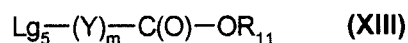


其中 Pg_3 表示上面所定义的 O-保护基团, 并且 Y 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义。

然后, 可以通过如下描述将其中 Pg_3 、 Y 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义的式 XI 化合物转化成式 XII 的化合物



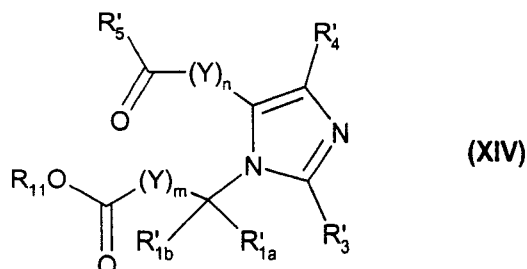
其中 R_{11} 、 Pg_3 、 Y 、 m 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义：首先在存在碱，如二异丙基氨基化锂(LDA)或二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂、钠或钾，优选二(三甲基甲硅烷基)氨基化锂(LHMDS)的条件下，在有机溶剂如 THF 中、在 -45°C 至 -100°C 的温度范围内将式 XI 的化合物去质子化。然后，可以将所得的阴离子与式 XIII 的酰化剂或烷化剂进行反应，得到式 XII 的化合物



其中 m 是 0 (酰化剂)或整数 1 (烷化剂)，当 m 是 0 时， Lg_5 是离去基团，如氯或氰化物，或当 m 是整数 1 时， Lg_5 是离去基团，如溴或氯，并且 R_{11} 具有上文所定义的含义。

然后，可以用上文所述的条件或其变型通过除去保护基团 Pg_3 而由式 XII 的化合物获得其中 R_{11} 、 Y 、 m 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义的式 VIII 的化合物。

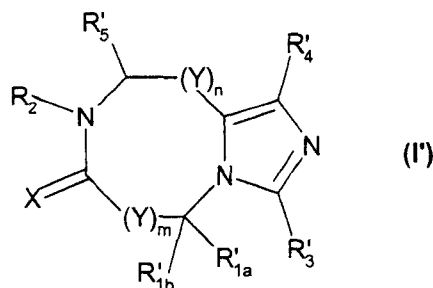
可以用氧化剂，优选 Dess-Martin 试剂在有机溶剂如 DCM 或 1,2-二氯乙烷(DCE)中将其中 R_{11} 、 Y 、 m 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义的式 VIII 的化合物氧化成式 XIV 的化合物



其中 R_{11} 、 Y 、 m 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义。

最后，可以在从室温至溶剂沸点的温度下将其中 R_{11} 、 Y 、 m 、 n 、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义的式 XIV 的化合物环化得到

式 I' 的化合物



其中 X 表示氧，并且 R_2 、Y、m、n、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义，该环化是在还原胺化的条件下进行的，例如，可以将式 XIV 的化合物用式 XV 的胺或其酸加成盐在存在还原剂如硼氢化钠或硼氢化锂、氰基硼氢化钠或三乙酰氧基硼氢化钠，优选三乙酰氧基硼氢化钠的条件下在有机溶剂如 THF、DCM 或 DCE 中进行处理



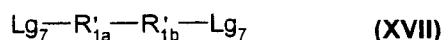
其中 R_2 具有上文所定义的含义，得到其中 X、 R_2 、Y、m、n、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义的式 I' 化合物。该环化可以在存在酸催化剂，如乙酸或三氟乙酸的条件下进行。

通过用其中 R'_{1b} 是任选地被取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基且 Lg_6 表示离去基团，如溴、氯、甲磺酸酯、对-甲苯磺酸酯或三氟甲磺酸酯，优选溴的式 XVI 的烷化剂在存在碱，如氢氧化钠、LDA 或 LHMDs 的条件下，在有机溶剂，如 THF 或 DMF 中进行处理可以将其中 X 表示氧； R'_{1b} 是氢且 R_2 、Y、m、n、 R'_{1a} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含义的式 I' 的化合物转化成其中 R'_{1b} 是任选地被取代的烷基、芳烷基或杂芳烷基的式 I' 的化合物。



同样，可以通过用其中 R'_{1a} 和 R'_{1b} 联合起来是亚烷基且 Lg_7 表示离去基团如溴或氯，优选溴的式 XVII 的烷化剂在存在碱，如氢氧化钠、碳酸钾或碳酸铯的条件下在有机溶剂如二甲基亚砜或 DMF 中进行处理将其中 X 表示氧、 R'_{1a} 和 R'_{1b} 是氢，并且 R_2 、Y、m、n、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文

所定义的含意的式 I' 的化合物转化成其中 R'_{1a} 和 R'_{1b} 联合起来是亚烷基的式 I' 的化合物。



此外,可以通过用还原剂,优选硼烷在惰性溶剂如 THF 中进行处理将其中 X 表示氧,并且 R_2 、Y、m、n、 R'_{1a} 、 R'_{1b} 、 R'_3 、 R'_4 和 R'_5 具有上文所定义的含意的式 I' 的化合物还原成其中 X 表示 H_2 的式 I' 的化合物。

上述方法可以在惰性气氛下进行,优选在氮气气氛下进行。

在可以以本文所述的方式转化成本发明化合物的起始化合物和中间体中,可以任选地用制备有机化学中常用的常规保护基团将存在的官能团,如氨基、巯基、羧基和羟基保护起来。被保护的氨基、巯基、羧基和羟基是那些可以在温和的条件下在不会破坏分子结构或发生其它不希望发生的副反应的情况下被转化成游离氨基、巯基、羧基和羟基的基团。

引入保护基团的目的是要保护官能团在进行所需化学转化的条件下不会与反应组分发生不希望发生的反应。对于特定的反应而言,需不需要保护基团以及保护基团的选择对于本领域技术人员而言是公知的并且取决于被保护官能团的性质(羟基、氨基等等)、取代基所在的分子的结构和稳定性以及反应条件。

在例如 McOmie, “有机化学中的保护基团”, Plenum Press, 伦敦, NY(1973); 和 Greene and Wuts, “有机合成中的保护基团”, John Wiley and Sons, Inc., NY(1999)中对符合这些情况的众所周知的保护基团以及其引入和除去进行了描述。

上述的反应是根据标准方法,分别在存在或不存在稀释剂(优选如对反应试剂而言为惰性并且是其溶剂的稀释剂)、催化剂、缩合剂或所说的其它物质和/或在惰性气氛的条件下,在低温、室温或升高的温度下进行的,优选地是在所用溶剂沸点或接近其沸点的温度下进行的,并且是在大气压或高于大气压的压力下进行的。在所附的说明性实施例中优选的溶剂、催化剂和反应条件进行了说明。

本发明还包括本发明方法的任何变型，其中用在其任何步骤所得的中间体产物作为起始原料并进行剩余的步骤，或者其中所说的起始原料是在反应条件下就地形成的，或者其中反应组分是以其盐或光学纯的对映体的形式使用的。

还可以用本身公知的方法将本发明的化合物和中间体彼此转换。

本发明还涉及任何新的起始原料、中间体以及其制备方法。

根据所选择的起始原料和方法，所说的新化合物可以是其可能的异构体之一或混合物的形式，例如，可以为基本纯的几何(顺或反式)异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体)、外消旋体或其混合物。上述可能的异构体或其混合物也在本发明的范围内。

可以根据组分的物理化学差异将任何所得的异构体混合物分离成纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体，例如可以通过色谱法和/或分级结晶法来进行分离。

可以用已知的方法将任何所得终产品或中间体的外消旋体拆分成光学对映体，例如可以通过分离用光学活性的酸或碱获得的其对映异构体盐并将其释放成光学活性的酸性或碱性化合物来进行。特别是可以利用咪唑基和三唑基部分来将本发明的化合物拆分成其光学对映体，例如可以通过与光学活性的酸例如，酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、二-O,O'-对-甲苯甲酰基酒石酸、苦杏仁酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸形成的盐的分级结晶来进行。还可以用手性色谱法，例如使用手性吸附剂的高压液相色谱法(HPLC)来对外消旋产物进行拆分。

最后，本发明的化合物可以以游离形式、其盐的形式、或其前体药物衍生物的形式被获得。

可以将具有碱性基团，特别是咪唑基或三唑基部分的本发明的化合物转化成酸加成盐，尤其是可药用的盐。例如，其可以是与无机酸，如矿物酸，例如，硫酸、磷酸或氢卤酸，或与有机羧酸，如(C₁-C₄)-烷烃羧酸，其可以是例如未被取代或被卤素取代的酸，例如，乙酸，如饱和或不饱和的二元羧酸，例如，草酸、琥珀酸、马来酸或富马酸，如羟基羧酸，例如乙

醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或枸橼酸，如氨基酸，例如，天门冬氨酸或谷氨酸，或与有机磺酸，如(C₁-C₄)-烷基磺酸，例如，甲磺酸、或未被取代或被取代(例如被卤素取代)的芳基磺酸所形成的盐。优选的是与盐酸、甲磺酸和马来酸形成的盐。

可以用可药用的碱将包含酸性基团的本发明的化合物转化成盐。该类盐包括碱金属盐，如钠、锂和钾盐；碱土金属盐，如钙和镁盐；与有机碱形成的铵盐，例如，三甲胺盐、二乙胺盐、三(羟基甲基)甲基胺盐、二环己基胺盐和 N-甲基-D-葡萄糖胺盐；与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等等形成的盐。可以用常规的方法，有利地在存在醚或醇溶剂如低级链烷醇的条件下形成盐。可以用醚类物质如乙醚使这些盐从醇的溶液中沉淀出来。可以通过用酸进行处理将所得的盐转化成游离化合物。这些盐或其它盐也可用于所得化合物的纯化。

本发明任何化合物的前体药物衍生物是在给药后可以通过一些化学或生理过程在体内转化成母体化合物的所说化合物的衍生物，例如，前体药物在与生理学 pH 进行接触时或通过酶作用可以被转化成母体化合物。前体药物衍生物的实例有，例如，游离羧酸的酯和硫醇、醇或苯酚的 S-酰基和 O-酰基衍生物，其中酰基具有本文所定义的含义。优选的是可以在生理学条件下通过溶剂分解作用被转化成母体羧酸的可药用的酯衍生物，例如，低级烷基酯、环烷基酯、低级链烯基酯、苄基酯、单-或二-取代的低级烷基酯，如 ω -(氨基、单-或二-低级烷基氨基、羧基、低级烷氧基羰基)-低级烷基酯、 α -(低级烷酰氧基、低级烷氧基羰基或二-低级烷基氨基羰基)-低级烷基酯，如现有技术中常用的新戊酰氧基甲基酯等等。

由于游离化合物、前体药物衍生物和其盐形式的化合物之间的密切关系，当在本文中提一种化合物时，只要在该情况下可能或适宜的话，也意指前体药物衍生物和相应的盐。

包括其盐在内的这些化合物也可以以其水合物或包括其结晶用其它溶剂的形式获得。

本发明的药物组合物是那些适于肠内给药如口服或直肠给药、经皮给药和胃肠外给药于包括人在内的哺乳动物以抑制醛固酮合酶、用于治疗与醛固酮合酶活性有关的病症的药物组合物。该类病症包括低钾血症、高血压、充血性心力衰竭、肾衰，特别是慢性肾衰、再狭窄、动脉粥样硬化、X综合征、肥胖、肾病、心肌梗塞后、冠心病、胶原形成增加、纤维化、和高血压后改型以及内皮机能障碍。所说的药物组合物包含治疗有效量的本发明的药理学活性化合物，其可以仅包含所说的化合物或者可以还包含一种或多种可药用的载体。

因此，本发明另一方面涉及一种包含治疗有效量的本发明的化合物和一种或多种可药用的载体的药物组合物。

本发明另一方面涉及一种包含治疗有效量的本发明的化合物和治疗有效量的抗肥胖药、抗高血压药、影响心肌收缩力的药或降血脂药的药物组合物。

一种用作药物的如上所述的药物组合物。

上述的药物组合物或组合用于制备治疗与醛固酮合酶活性有关的病症的药物的应用。

一种用于治疗与醛固酮合酶活性有关的病症，优选低钾血症、高血压、充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗塞后、再狭窄、胶原形成增加、纤维化、高血压后的和内皮机能障碍、肾衰、肾病、X综合征和肥胖的上述药物组合物。

本发明的药理学活性化合物可用于制备包含与适于肠内或胃肠外应用的赋形剂或载体相结合或混合的有效量所说化合物的药物组合物。优选的是包含所说的活性成分与下述成分的片剂和明胶胶囊：

- a) 稀释剂，例如，乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸；
- b) 润滑剂，例如，二氧化硅、滑石粉、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇；
对于片剂而言还有

- c) 粘合剂, 例如, 硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮; 如果需要的话, 还可包含
- d) 崩解剂, 例如, 淀粉、琼脂、藻酸或其钠盐、或泡腾混合物; 和/或
- e) 吸收剂、着色剂、矫味剂和甜味剂。

可注射的组合物优选地是等渗的水性溶液或混悬液, 并且栓剂有利地是由脂肪乳或混悬液制得的。所说的组合物可以被灭菌和/或包含助剂, 如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、促溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外, 其还可以包含有治疗价值的其它物质。所说的组合物是分别根据常规的混合、制粒或包衣方法制备的, 并包含约 0.1-75%, 优选约 1-50%的活性成分。

用于经皮应用的适宜制剂包含治疗有效量的本发明的化合物和载体。有利的载体包括有助于通过主体皮肤的可药用的可吸收的溶剂。典型的经皮装置为包含背衬膜、包含化合物并任选地包含载体的储库、任选的用于以受控和预定的速率在长期内向主体的皮肤传递所说化合物的控速屏障、以及确保该装置可以附着在皮肤上的手段的绷带形式。

该药物制剂仅包含治疗有效量的上面所定义的本发明的化合物或者还联合包含其它治疗剂, 例如为现有技术中所报道的治疗有效剂量的各治疗剂。所述治疗剂包括抗肥胖药, 如奥利司他, 抗高血压药、影响心肌收缩力的药以及降血脂药, 例如, 袪利尿剂, 如依他尼酸、呋塞米和托塞米; 血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂, 如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫昔普利、培哚普利、喹那普利、雷米普利和群多普利; Na-K-ATP 酶膜泵抑制剂, 如地高辛; 中性肽链内切酶(NEP)抑制剂; ACE/NEP 抑制剂, 如奥马曲拉、山帕曲拉和法西多曲; 血管紧张素 II 拮抗剂, 如坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦和缬沙坦, 特别是缬沙坦; α -肾上腺素能受体阻滞剂, 如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔和噻吗洛尔; 影响收缩力的物质, 如地高辛、多巴酚丁胺和米利酮; 钙通道阻滞剂, 如氯氯地平、苄普地尔、地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯

地平、尼索地平 and 维拉帕米；和 3-羟基-3-甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMG-CoA) 抑制剂，如洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、velostatin、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗苏伐他汀和 rivastatin。本发明的化合物可以与其它活性物质一起给药，或者可以在其它活性成分给药之前或之后给药，其可以通过相同或不同的给药途径独立给药或者可以在相同的药物制剂中一起给药。

对于约 50-70 kg 的哺乳动物而言，单位剂量可包含约 1 至 1000mg，有利地为约 5-500mg 活性成分。式 I 的化合物的治疗有效剂量取决于温血动物(哺乳动物)的种类、体重、年龄和个体情况、给药形式和所涉及的化合物。

本发明的化合物是醛固酮合酶抑制剂，因此如本文所述的那样，其可以用于治疗与醛固酮合酶活性有关的病症，例如，低钾血症、高血压、充血性心力衰竭、肾衰，特别是慢性肾衰、再狭窄、动脉粥样硬化、X 综合征、肥胖、肾病、心肌梗塞后、冠心病、胶原形成增加、纤维化和高血压后的重构和内皮机能障碍。

因此，在另外的实施方案中，本发明涉及；

-用作药物的本发明的化合物。

-本发明的化合物用于制备预防和/或治疗与醛固酮合酶活性有关的病症的药物组合物的应用。

-一种用于预防和/或治疗与醛固酮合酶活性有关的病症的方法，其包括施用治疗有效量的本发明的化合物。

根据以上描述，本发明在另外一些方面还提供了：

-一种治疗组合，例如试剂盒、各部分的试剂盒，例如用于本文所定义的任何方法中的各部分的试剂盒，其包含游离形式或其可药用盐形式的与至少一种包含抗肥胖药、抗高血压药、影响心肌收缩力的药或降血脂药的药物组合物同时或相继使用的式 I 的化合物。该试剂盒可以包含用于说明其给药的说明书。

-一种各部分的试剂盒，其包含

(i)本发明的药物组合物, (ii)包含选自抗肥胖药、抗高血压药、影响心肌收缩力的药或降血脂药的化合物或其可药用的盐的药物组合物, 为组分(i)至(ii)的两种独立单位的形式。

一种上面所定义的方法, 其包括将治疗有效量的游离形式或可药用盐形式的式 I 的化合物和第二种药物共同给药, 例如可以同时或相继给药, 所说的第二种药物是抗肥胖药、抗高血压药、影响心肌收缩力的药或降血脂药., 例如上述药物。

优选将本发明的化合物给药于需要其的哺乳动物。

优选用本发明的化合物来治疗对醛固酮合酶的抑制有响应的疾病。

与醛固酮合酶活性有关的病症优选地选自低钾血症、高血压、充血性心力衰竭、肾衰、特别是慢性肾衰、再狭窄、动脉粥样硬化、X 综合征、肥胖、肾病、心肌梗塞后、冠心病、胶原形成增加、纤维化和高血压后的重构和内皮机能障碍。

本发明的方法或应用, 其包括将所说的化合物与治疗有效量的抗肥胖药、抗高血压药、影响心肌收缩力的药或降血脂药联合给药。

本发明的方法或应用, 其包括使用本文所述的药物组合物形式的所说化合物。

在本说明书和权利要求中, 术语“治疗”包括本领域技术人员公知的所有不同治疗形式或方式并且特别是包括预防、治愈、延迟进程和治标性处理。

有利地用哺乳动物, 例如小鼠、大鼠、狗、猴子或离体器官、组织以及其制备物用体外和体内试验证明了上面所列举的性质。所说的化合物可以以溶液, 例如优选水溶液的形式进行体外应用, 并且可以以例如混悬液或水溶液的形式肠内、胃肠外, 有利地静脉内进行体内应用。体外剂量范围可以为约 10^{-3} 摩尔至 10^{-9} 摩尔浓度。体内的治疗有效量范围与给药途径有关, 可以为约 0.1 至 500mg/kg, 优选为约 1 至 100mg/kg。

可以用下面的方法或现有技术中进行了良好描述的方法来对本发明化合物的活性进行评估:

可以如下那样测定体外醛固酮合酶抑制活性:

体重为 125-150g 的成年雄性 Sprague-Dawley 大鼠得自 Harlan Farms。将所有的动物成对饲养在笼子中并将其维持在标准的光照和温度条件下。给动物喂食得自 Harland Teklad, Madison WI (目录号 TD90228) 的贫钠饮食(0.01-0.02%)并使其随意饮用正常的水。给动物喂食两至四周这种饮食, 然后收获肾上腺球状带细胞。通过吸入 CO_2 将大鼠处死, 立即取出肾上腺并将其放置在冰冷的与在匀化和酶制备物试验过程中所用的缓冲液相同的缓冲液中。除去肾上腺的被膜, 得到球状带组织。将该组织在包含 Tris 试验缓冲液(8.5mmol MgCl_2 , 2.7mm CaCl_2 , 3.13mm KCl , 7.59mm NaCl , 0.1% TEA 和 50mm Tris HCl, 调至 pH 7.4)的玻璃匀浆器中进行匀化。将匀浆稀释, 从而使得每 mL 缓冲液中含有 37.5mg 球状带组织。将该匀浆在 4°C 下在 $900 \times g$ 下离心 10 分钟。为了开始试验, 向各包含 2.5×10^{-4} M NADPH, 4×10^{-6} M 皮质酮的玻璃试管中加入 200 μL 该肾上腺胞浆制备物的等分试样(450-550 μg 蛋白)。最终的皮质酮浓度为 4×10^{-6} M 皮质酮(C-2505, Sigma Chemical Co, St. Louis, MO)和 1×10^{-8} M $[1,2,6,7\text{-}^3\text{H}]$ 皮质酮(70 Ci/mm; NET 399; NENTM Life Sciences Product, Inc., Boston, MA)以及所示的各种浓度的公认的醛固酮合酶抑制剂。该培养混合物的终体积为 0.5mL。将该混合物在 25°C 下在 Dubnoff 振荡培养器中在 1atm 95% O_2 /5% CO_2 下培养 1 小时。通过加入 7mL EtOAc 来终止该反应, 并且在涡流后对该甾族化合物进行萃取。将水相再用 3mL EtOAc 进行萃取。将所合并的萃取物在氮气下干燥, 在 EtOAc 中重新溶解, 并且将其点在硅胶 TLC 板上(LK6F; 目录号 4866-820; Whatman, Inc. Clifton, NJ)。用甲苯: 丙酮: 水(120: 80: 0.8 v/v)对该色谱层析展开 60 分钟。用 Bioscan System 200 图象扫描器(Bioscan, Ish. DC)对这些板的放射活性进行扫描。将醛固酮合酶的两产物——18-OH-皮质酮和醛固酮剥离下来并用液体闪烁计数器(Beckman LS6000TA, Beckman Instr., Palo Alto, CA)对其进行计数。

根据下面的方程(见 Pratt 和 Taylor 编, “药物作用原理”, Churchill Livingstone Inc, NY(1990))由 logit-log 图(假-Hill 图)来测定 IC_{50} :

$$\log P/(100-P) = n \log[I] + n \log IC_{50}$$

其中 P 是在存在给定浓度抑制剂(I)的条件下对特异性结合的竞争百分比。通过实验数据的线性回归来测定斜率(Hill 系数)和 x 截距(IC₅₀)。根据 Hanes 方程(见 Cornish-Bowden 编, “酶动力学原理”, Butterworth & Co., Boston, MA(1976))用计算机程序计算 Km(app):

$$s/v = K_m/V + s/V$$

其中 K_m = 米氏常数, V = 最大速率, s = 底物浓度, v = 速度。

可以如下那样来体外测定芳香酶抑制活性:

人胎盘微粒体部分按照文献中的描述(见 Steele 等人, Steroids, 第 50 卷, 第 147-161 页(1987))并作微小改动由新送来的人足月胎盘制备。除去该组织的膜和大的脉管并用 0.15M KCl (4°C)反复对其进行洗涤。然后, 在 0.25M 蔗糖中将其切碎并匀化。将该匀浆在 20,000 x g 下离心 30 分钟。然后, 将上清液在 148,000 x g 下离心 60 分钟。将所得的微粒体沉积物重新悬浮于 0.05M 磷酸钾缓冲液(pH 7.4)中并将其在 148,000 x g 下再离心 60 分钟。将所得的沉积物重新悬浮于磷酸盐缓冲液中, 将其分成等分试样, 并将其储存于-40°C 下。

人胎盘芳香酶试验是在组成如下的培养混合物中进行的: 12.5mm 磷酸盐缓冲液(12.5mm KH₂PO₄, 1mm EDTA, 1.6mm 二硫苏糖醇和 1.0 g/L 白蛋白; pH 7.5), NADPH (2.4 x 10⁻⁴ M), 1β-³H 雄甾烯二酮(1 x 10⁻⁷ M)和适宜浓度的所需抑制剂。通过将适宜数量的 50-500 μg 人胎盘微粒体制剂吸取到该培养混合物中来开始试验。将该混合物在 37°C 下培养 20 分钟并通过加入 6 倍体积的氯仿来终止试验。立即将这些样品涡旋和离心。小心取出水层以避免其被氯仿污染。将含水部分用等体积的 5%炭的含水混悬液进行处理以除去未被氯仿萃取的任何底物。在离心后, 用液体闪烁计数器对水相的等分试样计数。以基质对照(定为 100%)百分比的形式计算各抑制剂浓度下的酶活性。因此, 将相对酶抑制作用以百分比的形式表达: 100%减去存在抑制剂时的酶活性%。

可以如下所述的那样对用于降低体内心脏损害的醛固酮合酶抑制活性进行评估:

该方案与文献中所描述的方案(见 Rocha 等人, *Endocrinology*, 第 141 卷, 第 3871-3878 页(2000))基本相同, 仅有微小的改变。将大鼠单独饲养在笼子中并在实验期间使其随意饮用 0.9% NaCl 作为饮用液体。三天后, 将大鼠分到三个给药方案中的一个中。组 1 (对照)接受 14 天 L-NAME, 在 L-NAME 处理第 11 天, 给各动物皮下(s.c.)植入仅包含生理盐水的微型渗透泵。第 2 组(L-NAME/Ang II)接受 14 天 L-NAME, 并且在 L-NAME 处理第 11 天, 给各动物皮下植入包含 Ang II 的微型渗透泵。第 3 组(L-NAME/Ang II/试验化合物)与第 2 组进行相似的处理, 只是每天一次口服施用试验化合物(4mg/kg/天)。将试验化合物溶解于蒸馏水中并通过管饲法进行给药; 而第 1 组和第 2 组接受基质。在 L-NAME 处理 14 天时结束实验。所说的 L-NAME (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)是在 0.9% NaCl 饮用水中以 60mg/100mL 的浓度进行给药的, 其产生了约 60mg/kg 的日摄取量。Ang II 是通过 Alzet 微型渗透泵(Model 2001; Alza Corp, Palo Alto, CA)来进行给药的。将该微型泵皮下植入到颈背。Ang II (人, 99%肽纯度)购自 Sigma Chemical Co., St. Louis, MO 并且是以 225 $\mu\text{g/kg/天}$ 的剂量在盐水中被给药的。用于填充所说泵的 Ang II 浓度的计算基础为: (a)制造商所提供的平均泵速率; (b)在植入所说泵的前一天动物的体重; 和(c)所计划的剂量。在第 14 天时将大鼠处死。取出其心脏并以“面包切片”的方式贯穿心室/心房将其切片, 由以下大体的心脏区域产生三种样品: 上部、中部和下部。将该样品用 10%缓冲的福尔马林固定。切割出石蜡片并将其用苏木精/曙红染色。让一个对试验组的情况一无所知的研究人员观察这些载玻片。对于每只大鼠, 对得自三个大体心脏取样区域的各一片载玻片进行分析。分别对心脏部位(左心室和右心室以及隔膜)进行评估。对整个切片存在心肌损害(不考虑严重程度)的情况进行组织性评估, 其迹象为存在肌细胞坏死、炎性细胞、出血和广泛的组织瓦解。组织学数据的评估是通

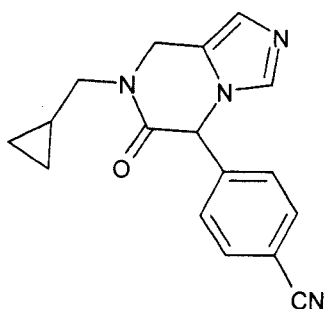
过将第2组和3组(即, 使用或不使用试验化合物的条件下使用 ANG II)进行比较来进行的。

例如, 实施例1、3和32的化合物分别以约12nM、4nM和9nM的 IC_{50} 值抑制了醛固酮合酶的活性。

用下面的实施例来对本发明进行说明, 并不是要用其对本发明进行限制。如果没有特别提及, 则所有的蒸发都是在减压下进行的, 优选在约10至100mmHg (= 20-133 mbar)的压力下进行。终产物、中间体和起始原料的结构是用标准的分析方法, 例如微量分析、熔点(m.p.)和光谱学特性, 例如, MS、IR、NMR来确定的。所用的缩写是现有技术常用的那些缩写。 $[\alpha]_D$ 测定的浓度是以mg/mL表达的。

实施例1

4-(7-环丙基甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈



A. 1-三苯甲基-4-羟基甲基-1H-咪唑

向搅拌着的4(5)-羟基甲基咪唑(15.7g, 117mmol)在DMF (200mL)中的溶液中加入 TEA (40.0mL, 287mmol), 然后加入三苯甲基氯(34.3g, 123mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌8小时, 然后将其倒入水中。将所收集的固体相继用水和乙醚进行洗涤并将其减压干燥。然后, 将该固体用1,4-二噁烷重结晶, 得到1-三苯甲基-4-羟基甲基-1H-咪唑: m.p. 228-230°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.37 (9H, m), 7.35 (1H, s), 7.09 (6H, m), 6.78 (1H, s), 4.90 (1H, br s), 4.34 (2H, s); e/z (ES) 341 (M+1, 5%), 243 (100%)。

B. 4-乙酰氧基甲基-1-三苯甲基-1H-咪唑

向标题 A 的化合物 1-三苯甲基-4-羟基甲基-1H-咪唑(34.5g, 101mmol) 在吡啶(200mL)中的混悬液中滴加乙酸酐(28.6mL, 303mmol)并将该反应液搅拌至其变澄清。将该反应混合物倾倒入 EtOAc 中, 然后将其用 0.5N 盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水进行洗涤。将所合并的有机相用无水硫酸钠干燥然后用硅胶垫过滤, 在真空下除去溶剂后得到固体。将该固体用乙醚研磨, 得到 4-乙酰氧基甲基-1-三苯甲基咪唑: m.p. 133-134°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.42 (10H, m), 7.09 (6H, m), 6.99 (1H, s), 4.89 (2H, s), 1.99 (3H, s); e/z (ES) 383 (M+1, 5%), 243 (100%)。

C. 4-(5-乙酰氧基甲基-咪唑基-1-基甲基)-苄腈氢溴

将标题 B 的化合物 4-乙酰氧基甲基-1-三苯甲基咪唑(35.4g, 92.7mmol) 和 4-氰基苄基溴(18.3g, 93.3mmol)一起加入 EtOAc 中并将其回流加热 16 小时, 将所沉淀出来的固体滤出, 并用 EtOAc 充分洗涤。将所合并的滤液蒸发至 30mL 并将其加热回流 1 小时并且再将沉淀滤出并用 EtOAc 对其进行洗涤。通过将 EtOAc(10mL)加热 1 小时并过滤来重复这种操作。将所合并的固体溶解于甲醇中并将其加热回流 1 小时, 然后真空蒸发掉溶剂。将残余物用乙醚研磨, 得到 4-(5-乙酰氧基甲基-咪唑基-1-基甲基)-苄腈氢溴: ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.38 (1H, s), 7.92 (2H, d, J = 8.4), 7.90 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 8.4), 6.99 (1H, s), 5.67 (2H, s), 5.10 (s, 2H), 1.75 (3H, s)。

D. 4-(5-羟基甲基-咪唑基-1-基甲基)-苄腈

向 0°C 下的在 THF: 水(3: 1, 400mL)中的标题 C 的化合物 4-(5-乙酰氧基甲基-咪唑基-1-基甲基)-苄腈氢溴(28.9g, 86.0mmol)中加入氢氧化锂(10.8g, 258mmol)并使该反应在 3 小时内升温并随后在室温下搅拌 12 小时。在真空下浓缩并将残余物在 EtOAc 和碳酸氢钠饱和水溶液之间进行分配。在用盐水洗涤后, 将所合并的有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到固体, 将其用乙醚研磨, 得到 4-(5-羟基甲基-咪唑基-1-基甲基)-苄腈: m.p.

162-164°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.83 (2H, d, $J = 8.3$), 7.73 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.3$), 6.87 (1H, s), 5.35 (2H, s), 5.15 (2H, t, $J = 5.3$), 4.30 (2H, d, $J = 5.3$); m/z (ES) 214 ($M+1$, 100%).

E. 4-(5-叔-丁基-二甲基甲硅烷基氧基甲基-咪唑基-1-基甲基)-苄腈

向标题 D 的化合物 4-(5-羟基甲基-咪唑基-1-基甲基)-苄腈(13.6g, 63.8mmol)在 DMF (30mL)中的溶液中加入咪唑(6.8g, 100mmol), 然后加入 TBDMSiCl (10.0g, 66.3mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后将其在 EtOAc 和碳酸氢钠饱和水溶液之间进行分配。将有机溶液用无水硫酸钠干燥并在真空下除去溶剂, 得到固体, 将其用快速柱色谱法(硅胶)进行处理, 用 EtOAc 洗脱, 得到 4-(5-叔-丁基-二甲基甲硅烷基氧基甲基-咪唑基-1-基甲基)-苄腈: m.p. 77-79°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.89 (2H, d, $J = 8.2$), 7.83 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J = 8.2$), 6.98 (1H, s), 5.42 (2H, s), 4.59 (2H, s), 0.82 (9H, s), 0.00 (6H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 164.6, 143.7, 139.5, 132.9, 130.8, 128.4, 127.8, 119.0, 110.6, 54.9, 47.5, 26.0, 18.1, -5.2; m/z (ES) 328 ($M+1$, 100%).

F. [5-(叔-丁基-二甲基甲硅烷基氧基甲基)-咪唑-1-基]-(4-氰基-苯基)-乙酸甲酯

在-78°C 下, 向标题 E 的化合物 4-(5-叔-丁基-二甲基甲硅烷基氧基甲基-咪唑基-1-基甲基)-苄腈(10.4g, 31.8mmol)在 THF(100mL)中的溶液中滴加 1.0 M LHMDS (67.0mL, 67.0mmol)并将其搅拌 10 分钟。向其中加入氰基甲酸甲酯(2.55mL, 31.8mmol)并将该溶液搅拌 10 分钟, 然后用乙酸终止反应。在加温后, 将该反应混合物在氯化铵和 EtOAc 之间进行分配, 其后, 将所合并的有机相用无水硫酸钠干燥并在真空下除去溶剂, 得到一种油状物。将该粗反应混合物用快速柱色谱(硅胶)进行处理, 用 EtOAc: MeOH: NH_4OH (90: 10: 0.1)洗脱, 得到所需的物质, 将其用乙醚: 己烷重结晶, 得到固体形式的[5-(叔-丁基-二甲基甲硅烷基氧基甲基)-咪唑-1-基]-(4-氰基-

苯基)-乙酸甲酯: m.p. 83-84°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (2H, d, $J = 8.3$), 7.60 (1H, s), 7.35 (2H, d, $J = 8.3$), 6.92 (1H, s), 4.63 (1H, d, 13.4), 4.56 (1H, d, $J = 13.4$), 3.81 (3H, s), 0.81 (9H, s), 0.00 (3H, s), -0.01 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 168.0, 164.4, 139.4, 137.6, 132.6, 130.2, 128.0, 127.5, 117.6, 112.9, 60.3, 54.9, 53.0, 25.4, 17.8, -5.7, -5.8; e/z (ES) 386 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$, C 62.31 H 7.06 N 10.90, 实测值: C 62.36 H 6.92 N 11.06.

G. 1-(4-氰基-苯基)-(5-羟基甲基-咪唑-1-基)-乙酸甲酯

将标题 F 的化合物[5-(叔-丁基-二甲基甲硅烷基氧基甲基)-咪唑-1-基]-(4-氰基-苯基)-乙酸甲酯(9.65g, 25.06mmol)和对-甲苯磺酸(6.0g, 31.50mmol)在 MeOH(100mL)中在室温下搅拌 24 小时。将该反应混合物蒸发至一种油状物并将其在 EtOAc 和碳酸氢钠之间进行分配。将所合并的有机相用无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到固体, 将其用乙醚研磨, 得到 1-(4-氰基-苯基)-(5-羟基甲基-咪唑-1-基)-乙酸甲酯: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.92 (2H, d, $J = 8.3$), 7.62 (2H, d, $J = 8.3$), 7.61 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.48 (1H, s), 5.26 (1H, t, $J = 5.3$), 4.47 (2H, d, $J = 5.3$), 3.75 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 168.9, 164.4, 140.6, 137.9, 133.3, 132.1, 129.6, 127.0, 118.6, 112.1, 60.3, 53.5, 53.0; e/z (ES) 272 ($M+1$, 100%).

H. 1-(4-氰基-苯基)-(5-甲酰基-咪唑-1-基)-乙酸甲酯

向标题 G 的化合物 1-(4-氰基-苯基)-(5-羟基甲基-咪唑-1-基)-乙酸甲酯(5.60g, 20.7mmol)在 DCM (100mL)中的溶液中加入 Dess-Martin periodinane (15% wt 溶液, 65mL, 30mmol)并将该反应混合物搅拌 3 小时。将该反应混合物在 EtOAc 和碳酸氢钠-硫代硫酸钠之间进行分配。将所合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸钠)并将其蒸发得到固体。用 EtOAc: 己烷重结晶, 得到 1-(4-氰基-苯基)-(5-甲酰基-咪唑-1-基)-乙酸甲酯: m.p. 148-150°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.75 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.78 (2H, d, $J = 8.3$), 7.73 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$), 6.95 (1H, s), 3.84 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$

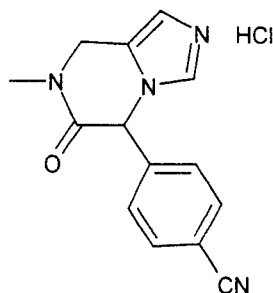
(CDCl₃) δ 180.0, 168.4, 165.0, 144.5, 143.3138.5, 133.6, 131.1, 129.6, 118.1, 114.3, 62.2, 53.9; e/z (ES) 270 (M+1, 100%); 计算值: C₁₄H₁₁N₃O₃, C 62.45 H 4.12 N 15.61, 实测值: C 62.13 H 4.20 N 15.33。

I. 4-(7-环丙基甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈

向标题 H 的化合物 1-(4-氰基-苯基)-(5-甲酰基-咪唑-1-基)-乙酸甲酯 (0.135g, 0.50mmol) 在 DCE (4mL) 中的溶液中加入环丙基甲基胺 (0.060mL, 0.70mmol), 然后加入三乙酰氧基氢硼化钠 (0.300g, 1.41mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物在 EtOAc 和碳酸氢钠饱和水溶液之间进行分配并将有机溶液用盐水洗涤, 然后干燥 (无水硫酸钠)。在真空下除去溶剂, 将所得的固体用丙酮: 乙醚重结晶, 得到 4-(7-环丙基甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈: m.p. 146-147°C; ¹H-NMR (CDCl₃) 7.64 (2H, d, J = 8.3), 7.40 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.3), 6.74 (1H, s), 6.07 (1H, s), 4.57 (1H, d, J = 16.1), 4.43 (1H, d, J = 16.1), 3.14 (1H, dd, J = 13.8, 10.0), 3.03 (1H, dd, J = 13.8, 7.2), 0.75 (1H, m), 0.19 (2H, m), 0.00 (2H, m); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 164.2, 142.7, 135.2, 133.2, 127.7, 123.4, 122.9, 118.7, 111.7, 60.1, 51.0, 42.1, 9.2, 3.6, 3.3; e/z (ES) 293 (M+1, 100%); 计算值: C₁₇H₁₆N₄O 0.15 H₂O, C 69.21 H 5.57 N 18.99, 实测值: C 69.10 H 5.50 N 19.27。

实施例 2

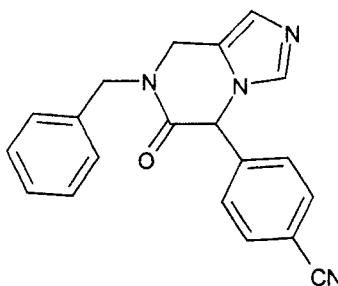
4-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈盐酸盐



标题化合物按照与实施例 1 类似的方法制备, 即, 将与实施例 1 相似地获得的 4-(7-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈溶于丙酮中, 然后用 $\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{HCl}$ (g) 进行处理, 得到该盐酸盐: m.p. 222-224°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 9.07 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J = 8.2$), 7.48 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J = 8.2$), 6.46 (1H, s), 4.83 (2H, s), 3.03 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 162.5, 140.5, 134.3, 133.4, 128.7, 125.1, 118.6, 115.7, 112.4, 60.9, 43.1, 34.9; e/z (ES) 253 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O HCl} \cdot 0.4 \text{ H}_2\text{O}$, C 56.82 H 4.70 N 18.93, 实测值: C 56.88 H 4.54 N 18.89.

实施例 3

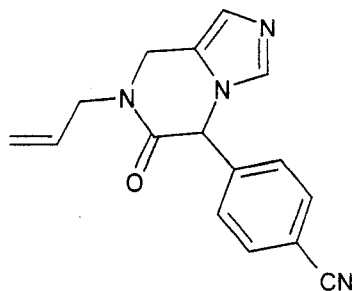
4-(7-苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈



标题化合物按照与实施例 1 类似的方法制备: m.p. 163-165°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.89 (2H, d, $J = 8.3$), 7.63 (1H, s), 7.29 (5H, m), 7.18 (2H, m), 6.93 (1H, s), 4.73 (1H, d, $J = 14.9$), 4.63 (1H, d, $J = 16.1$), 4.56 (1H, d, $J = 14.9$), 4.53 (1H, d, $J = 16.1$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 164.5, 142.6, 136.5, 135.3, 133.3, 129.0, 128.0, 127.9, 127.7, 123.5, 122.6, 118.7, 111.7, 60.2, 50.0, 41.9; e/z (ES) 329 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, C 73.15 H 4.91 N 17.06, 实测值: C 72.83 H 4.71 N 17.07.

实施例 4

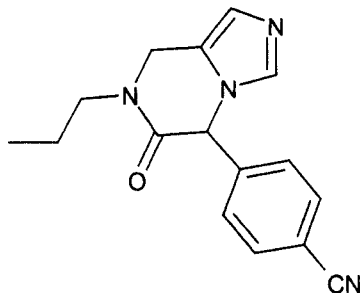
4-(7-烯丙基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈



标题化合物按照与实施例 1 类似的方法制备: m.p. 107-109°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.88 (2H, d, $J = 8.3$), 7.62 (1H, s), 7.30 (2H, d, $J = 8.3$), 6.97 (1H, s), 6.34 (1H, s), 5.73 (1H, m), 5.15 (1H, dd, $J = 10.3, 1.4$), 5.09 (1H, dd, $J = 17.1, 1.4$), 4.62 (1H, d, $J = 16.1$), 4.58 (1H, d, $J = 16.1$), 4.12 (1H, dd, $J = 15.4, 6.4$), 3.99 (1H, dd, $J = 15.4, 5.8$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.1, 142.6, 135.3, 133.3, 132.3, 127.7, 123.4, 122.7, 118.1, 111.7, 60.1, 49.1, 41.7; m/z (ES) 279 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$, C 69.05 H 5.07 N 20.13, 实测值: C 68.84 H 5.05 N 20.07。

实施例 5

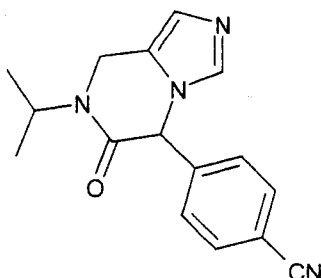
4-(6-氧代-7-丙基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈



标题化合物按照与实施例 1 类似的方法制备: m.p. 97-98°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.87 (2H, d, $J = 8.3$), 7.63 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.3$), 6.96 (1H, s), 6.29 (1H, s), 4.69 (1H, d, $J = 16.1$), 4.59 (1H, d, $J = 16.1$), 3.36 (2H, m), 1.48 (2H, m), 0.75 (3H, t, $J = 7.4$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.2, 142.7, 135.3, 133.3, 132.3, 127.6, 123.3, 122.9, 118.7, 111.6, 60.1, 48.5, 41.9, 20.0, 11.2; m/z (ES) 281 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, C 68.55 H 5.75 N 19.99, 实测值: C 68.30 H 5.72 N 19.95。

实施例 6

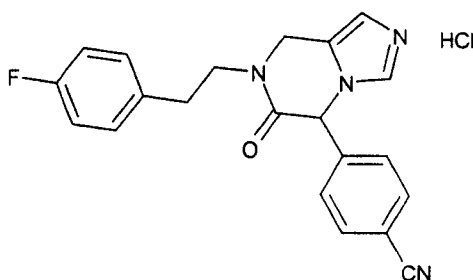
4-(7-异丙基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈



标题化合物按照与实施例 1 类似的方法制备： m.p. 122-124°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.87 (2H, d, $J = 8.3$), 7.64 (1H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.3$), 6.97 (1H, s), 6.28 (1H, s), 4.69 (1H, d, $J = 16.1$), 4.65 (1H, m), 4.36 (1H, d, $J = 16.1$), 1.12 (3H, d, $J = 6.8$), 1.07 (3H, d, $J = 6.8$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.8, 142.5, 135.2, 133.3, 127.6, 123.4, 123.2, 118.7, 111.6, 60.3, 45.3, 35.7, 19.1, 19.0; e/z (ES) 281 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, C 68.55 H 5.75 N 19.99, 实测值: C 68.17 H 5.73 N 19.89.

实施例 7

4-(7-[2-(4-氟-苯基)-乙基]-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈盐酸盐

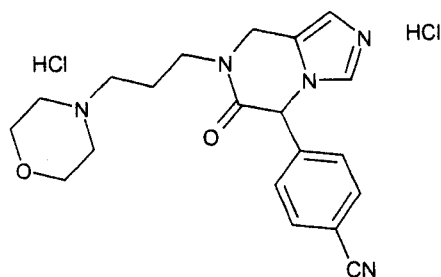


标题化合物按照与实施例 2 类似的方法制备： m.p. 160-162°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.12 (1H, s), 7.88 (2H, d, $J = 8.2$), 7.74 (1H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.2$), 7.16 (2H, m), 6.98 (2H, m), 6.47 (1H, s), 4.82 (1H, d, $J = 16.5$), 4.61 (1H, d, $J = 16.5$), 3.87 (1H, m), 3.55 (1H, m), 2.82 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.5, 161.2 (d, $J =$, 242.2), 139.9, 134.5 (d, $J = 3.0$), 134.4, 133.3, 130.8 (d, $J = 8.3$), 128.2, 125.2, 118.6, 115.8, 115.3 (d, $J = 21.1$),

112.3, 61.1, 48.3, 41.4, 31.7; m/z (ES) 361 ($M+1$, 100%); 计算值: $C_{21}H_{17}N_4O \cdot HCl \cdot 0.1 H_2O$, C 63.27 H 4.35 N 14.05, 实测值: C 63.04 H 4.46 N 14.02。

实施例 8

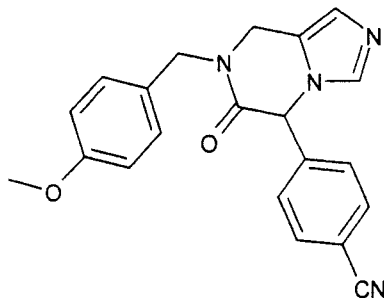
4-(7-(3-吗啉-4-基-丙基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈二盐酸盐



标题化合物按照与实施例 2 类似的方法制备: m.p. 246-248°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.13 (1H, s), 7.93 (2H, d, $J = 8.3$), 7.78 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.3$), 6.53 (1H, s), 4.91 (2H, s), 3.85 (4H, m), 3.57 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.00 (4H, m), 2.06 (2H, m); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 163.1, 140.2, 134.3, 133.5, 129.0, 125.2, 118.6, 115.7, 112.4, 63.4, 61.0, 53.4, 51.2, 51.1, 44.4, 41.3, 21.0; m/z (ES) 366 ($M+1$, 100%); 计算值: $C_{20}H_{23}N_5O_2 \cdot 2 HCl \cdot 0.2 H_2O$, C 54.35 H 5.34 N 15.85, 实测值: C 54.25 H 5.68 N 15.84。

实施例 9

4-[7-(4-甲氧基-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈

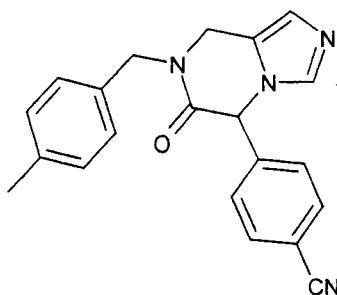


标题化合物按照与实施例 1 类似的方法制备: m.p. 155-157°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.88 (2H, d, $J = 8.3$), 7.62 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J =$

8.3), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$), 6.92 (1H, s), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$), 6.39 (1H, s), 4.55 (4H, m) 3.72 (3H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 164.3, 159.1, 142.6, 135.3, 133.3, 129.6, 128.4, 128.0, 127.7, 123.5, 122.6, 118.7, 114.4, 111.7, 65.3, 60.1, 55.4, 49.3, 41.5; m/z (ES) 359 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$, C 70.38 H 5.06 N 15.63, 实测值: C 69.98 H 5.15 N 15.50.

实施例 10

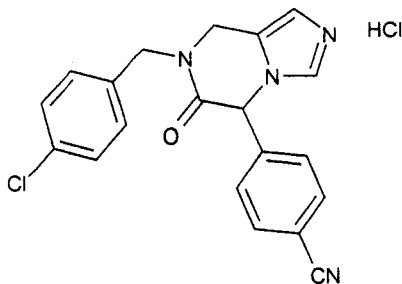
4-[7-(4-甲基-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈



标题化合物按照与实施例 1 类似的方法制备: m.p. 168-170°C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.88 (2H, d, 8.3), 7.62 (1H, s), 7.29 (2H, d, $J = 8.3$), 7.11 (2H, d, $J = 8.2$), 7.07 (2H, d, $J = 8.2$), 6.92 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.67 (1H, d, $J = 14.7$), 4.59 (1H, d, $J = 16.2$), 4.51 (1H, d, $J = 14.7$), 4.49 (1H, d, $J = 16.2$), 2.26 (3H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 164.4, 142.6, 137.2, 135.3, 133.5, 133.3, 129.6, 128.1, 127.7, 123.5, 122.6, 118.7, 111.7, 60.1, 49.6, 41.7, 21.0; m/z (ES) 343 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$, C 73.67 H 5.30 N 16.36, 实测值: C 73.54 H 5.22 N 16.46.

实施例 11

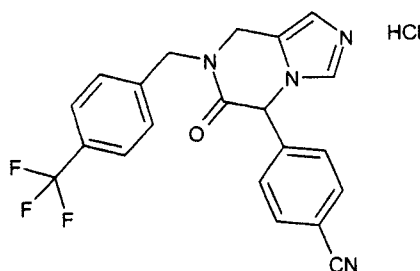
4-[7-(4-氯-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈盐酸盐



标题化合物按照与实施例 2 类似的方法制备: m.p. 245-246°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 9.13 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.3$), 7.70 (1H, s), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$), 7.29 (2H, d, $J = 8.4$), 6.59 (1H, s), 4.77 (1H, d, $J = 15.1$), 4.74 (1H, d, 16.8), 4.72 (1H, d, $J = 16.8$), 4.59 (1H, d, $J = 15.1$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 162.6, 139.6, 134.7, 134.0, 133.0, 132.2, 129.7, 128.5, 128.3, 124.6, 118.2, 115.4, 112.0, 60.7, 48.9, 40.8; e/z (ES) 363 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OCl HCl}$, C 60.16 H 4.04 N 14.03, 实测值: C 60.17 H 3.89 N 14.08.

实施例 12

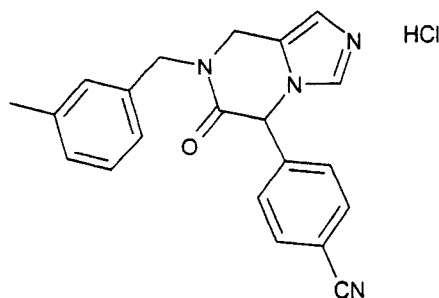
4-[6-氧代-7-(4-三氟甲基-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈盐酸盐



标题化合物按照与实施例 2 类似的方法制备: m.p. 234-236°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.16 (1H, s), 7.94 (2H, d, $J = 8.3$), 7.72 (2H, d, $J = 8.0$), 7.71 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J = 8.3$), 7.48 (2H, d, $J = 8.0$), 6.63 (1H, s), 4.90 (1H, d, 15.5), 4.79 (2H, s), 4.70 (1H, d, $J = 15.5$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 163.2, 141.1, 140.1, 134.2, 133.4, 128.8, 128.6(q, $J = 31.7$), 125.8(t, $J = 3.8$), 125.1, 118.6, 115.8, 112.5, 61.2, 49.7, 41.5; e/z (ES) 397 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OF}_3 \text{HCl}$, C 58.27 H 3.73 N 12.94, 实测值: C 58.06 H 3.70 N 12.93.

实施例 13

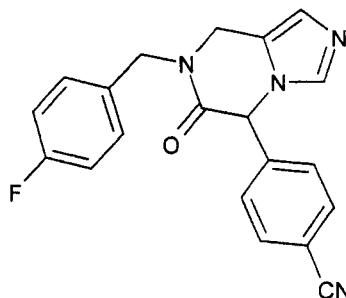
4-[6-氧代-7-(3-甲基-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈盐酸盐



标题化合物按照与实施例 2 类似的方法制备： m.p. 275-277°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 9.14 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J = 8.3$), 7.70 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J = 8.3$), 7.23 (1H, d, $J = 7.6$), 7.21 (1H, d, $J = 7.6$), 7.10 (1H, d, $J = 7.6$), 7.02 (1H, d, $J = 7.6$), 6.97 (1H, s), 6.60 (1H, s), 4.69 (4H, m), 2.23 (3H, s); ^{13}C (DMSO- d_6) 162.4, 139.7, 137.8, 135.5, 134.0, 133.0, 128.5, 128.2, 128.1, 124.8, 124.6, 118.1, 115.4, 112.0, 60.7, 49.3, 40.6, 20.8; e/z (ES) 343 ($\text{M}+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O HCl}$, C 66.57 H 5.05 N 14.67, 实测值: C 66.38 H 5.02 N 14.84。

实施例 14

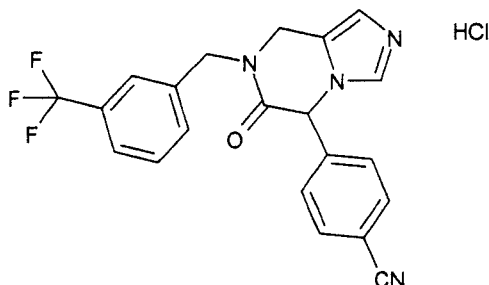
4-[6-氧代-7-(4-氟-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈



标题化合物按照与实施例 1 类似的方法制备： m.p. 132-135°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.88 (2H, d, $J = 8.2$), 7.61 (1H, s), 7.27 (4H, m), 7.19 (2H, m), 6.93 (1H, s), 6.39 (1H, s), 4.64 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 164.1, 161.5 (d, $J = 243.0$), 142.1, 134.9, 132.9, 132.4 (d, $J = 3.0$), 129.8 (d, $J = 8.3$), 127.3, 123.0, 122.1, 118.3, 115.4 (d, $J = 21.1$), 111.3, 59.7, 48.8, 41.4; e/z 347 ($\text{M}+1$, 100%); calculated $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0.1 \text{ H}_2\text{O}$, C 69.00 H 4.40 N 16.09, 实测值: C 68.72 H 4.35 N 16.10。

实施例 15

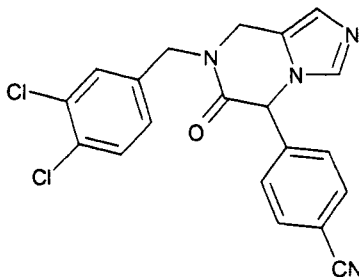
**4-[6-氧代-7-(3-三氟甲基-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈
盐酸盐**



标题化合物按照与实施例 2 类似的方法制备： m.p. 250-252°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (MeOH- d_4) δ 9.01 (1H, s), 7.83 (2H, d, $J = 8.1$), 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 6.3$), 7.54 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.49 (2H, d, $J = 8.1$), 6.54 (1H, s), 4.93 (1H, d, $J = 15.0$), 4.86 (1H, d, $J = 16.5$), 4.78 (1H, d, $J = 15.0$), 4.72 (1H, d, $J = 16.5$); $^{13}\text{C-NMR}$ (MeOH- d_4) δ 164.6, 140.2, 138.3, 135.6, 134.4, 133.0, 132.2(q, $J = 31.9$), 130.9, 129.2, 127.0, 126.0 (d, $J = 4.0$), 125.8 (d, $J = 4.0$), 125.4(q, $J = 272.3$), 118.8, 116.9, 114.8, 63.1, 51.3, 42.3; e/z (ES) 397 ($\text{M}+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O HCl}$, C 58.27 H 3.73 N 12.94, 实测值: C 57.91 H 3.86 N 12.74.

实施例 16

4-[6-氧代-7-(3,4-二氯-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈

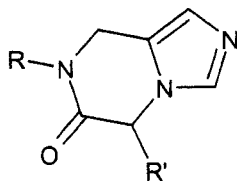


标题化合物按照与实施例 1 类似的方法制备： m.p. 175-176°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.89 (2H, d, $J = 8.0$), 7.60 (2H, m), 7.34 (3H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.2$), 6.94 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.64 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.3, 142.0, 137.5, 134.9, 132.9, 131.1, 130.7, 130.1, 129.5,

127.9, 127.3, 123.1, 122.0, 118.3, 114.5, 111.4, 59.7, 48.6, 41.9; e/z (ES) 397 (M+1, 100%); 计算值: C₂₀H₁₄N₄OCl₂, C 60.47 H 3.55 N 14.10, 实测值: C 60.18 H 3.64 N 14.07。

实施例 17

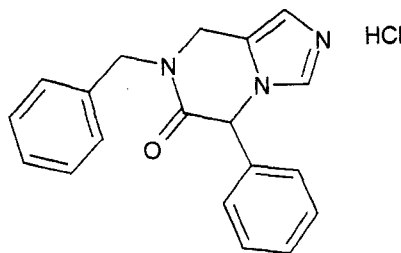
按照与实施例 1 类似的方式制备下面的化合物。



实施例	R	R'	e/z (M+1)	m.p.(°C)
17-1	环丙基	4-CN-苯基	279	
17-2	环己基	4-CN-苯基	321	
17-3	环戊基	4-CN-苯基	307	
17-4	2-甲氧基乙基	4-CN-苯基	297	
17-5	3-甲氧基丙基	4-CN-苯基	311	
17-6	4-吡啶基甲基	4-CN-苯基	330	
17-7	4-F-苄基	4-CF ₃ -苯基	390	257-258
17-8	环丙基甲基	3-CF ₃ -苯基	336	240-242
17-9	4-F-苄基	4-MeO-苯基	352	205-206
17-10	4-F-苄基	2-MeO-苯基	351	134-135
17-11	4-F-苄基	2-Cl-苯基	356	160
17-12	4-F-苄基	1-萘基	371	
17-13	4-F-苄基	2-萘基	371	
17-14	4-F-苄基	2-噻吩基	327	95-97
17-15	4-F-苄基	3-噻吩基	327	

实施例 18

7-苄基-5-苯基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



A. 4-(叔-丁基二甲基硅烷氧基甲基)-1-三苯甲基-1H-咪唑

向实施例 1 中标题 A 的化合物, 1-三苯甲基-4-羟基甲基-咪唑(21.8g, 101mmol)在 DMF (200mL)中的混悬液中加入咪唑(13.1g, 192.4mmol)、DMAP (0.20g), 然后加入 TBDMSiCl (10.6g, 70.3mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 18 小时, 然后将其在 EtOAc 和碳酸氢钠饱和水溶液之间进行分配。将所合并的有机相用盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 然后用硅胶垫过滤, 在真空除去溶剂后, 得到固体形式的 4-(叔-丁基二甲基硅烷氧基-甲基)-1-三苯甲基-1H-咪唑: m.p. 90-91°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.29 (10H, m), 7.13 (6H, m), 6.70 (1H, s), 4.66 (2H, s), 0.82 (9H, s), 0.00 (6H, s); e/z (ES) 455 (M+1, 100%)。

B. [5-(羟基甲基)-咪唑-1-基]-苯基-乙酸甲酯

在氮气气氛下将标题 A 的化合物, 4-(叔-丁基二甲基-硅烷氧基甲基)-1-三苯甲基-1H-咪唑(5.0g, 11.0mmol)和硫酸钠(2.0g, 14.0mmol)在乙腈(20mL)中混合并将其在室温下搅拌。向该混合物中加入 α -溴-苯基乙酸甲酯(2.53g, 11.0mmol)在乙腈(10mL)中的溶液并将该反应搅拌 18 小时。将该混合物真空过滤, 用 HCl 在 MeOH(20mL)中的饱和溶液进行处理并将该混合物搅拌 3 小时。将该溶液真空浓缩, 将残余物用水吸收并用 EtOAc 洗涤。将水溶液用碳酸氢钠饱和水溶液碱化并用 EtOAc 萃取。将所合并的萃取物用盐水洗涤并干燥(无水硫酸钠)。除去溶剂, 得到半固体形式的[5-(羟基甲基)-咪唑-1-基]-苯基-乙酸甲酯: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.48-7.27 (6H, m), 6.83 (1H, s), 6.26 (1H, s), 4.59 (2H, s), 3.79 (3H, s); e/z (ES) 247 (M+1, 100%)。

C. (5-甲酰基-咪唑-1-基)-苯基-乙酸甲酯

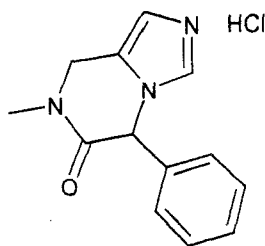
将在 DCM (30mL) 中的标题 B 的化合物[5-(羟基甲基)-咪唑-1-基]-苯基-乙酸甲酯(3.14g, 12.8mmol)加入到 Dess-Martin periodinane 溶液(15% wt 溶液, 35mL, 30mmol)中并将该反应搅拌 18 小时。将该反应混合物在 EtOAc 和碳酸氢钠-硫代硫酸钠之间进行分配。将所合并的有机相用盐水洗涤并干燥(无水硫酸钠), 将其蒸发至一种油状物, 将其用色谱法(硅胶)进行处理, 用己烷: EtOAc (1: 1)洗脱, 得到固体形式的(5-甲酰基-咪唑-1-基)-苯基-乙酸甲酯: m.p. 106-109°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.78 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.37-7.52 (6H, m), 6.71 (1H, s), 3.82 (3H's, s); e/z (ES) 245 (M+1, 100%)。

D. 7-苄基-5-苯基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

向标题 C 的化合物, 1-苯基-(5-甲酰基-咪唑-1-基)-乙酸甲酯(0.45g, 1.80mmol)在 1,2-二氯乙烷(15mL)的溶液中加入苄胺(0.21g, 2.0mmol), 然后加入三乙酰氧基氢硼化钠(0.850g, 4.00mmol)。将该反应混合物在 40°C 下搅拌 16 小时。将该反应混合物在 EtOAc 和碳酸氢钠饱和水溶液之间进行分配并将有机溶液用盐水洗涤, 然后干燥(无水硫酸钠)。在真空下除去溶剂后, 将所得的产物溶解于丙酮中, 用 $\text{Et}_2\text{O-HCl}$ (g)处理, 得到 7-苄基-5-苯基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐: m.p. 249-251°C; ^1H (DMSO- d_6) 9.16 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.46 (3H, m), 7.30(7H, m), 6.45 (1H, s), 4.78 (1H, d, $J = 15.0$), 4.76 (1H, d, $J = 15.0$), 4.65 (2H, d, $J = 15.0$); ^{13}C (DMSO- d_6) 163.7, 136.2, 134.3, 129.6, 129.5, 129.0, 128.1, 128.0, 127.2, 125.1, 115.7, 61.6, 49.9, 41.1; e/z (ES) 304 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O HCl}$, C 67.15 H 5.34 N 12.37, 实测值: C 66.88 H 5.29 N 12.12。

实施例 19

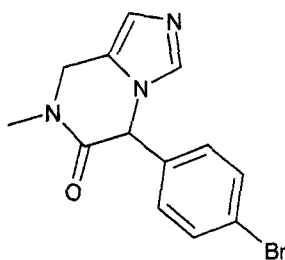
7-甲基-5-苯基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 252-254°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.16 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.42 (3H, m), 7.27 (2H, m),
 6.34 (1H, s), 4.83 (2H, s), 3.04 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.2, 135.7,
 134.1, 129.6, 129.5, 127.3, 125.1, 115.4, 61.3, 43.1, 34.8; e/z (ES) 228 (M+1,
 100%); 计算值: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O HCl}$, C 59.21 H 5.35 N 15.93, 实测值: C
 58.85 H 5.02 N 15.76.

实施例 20

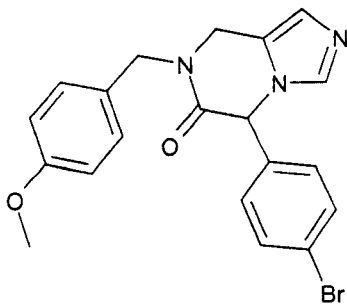
5-(4-溴-苯基)-7-甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 143-144°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.50 (3H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.4$), 6.93 (1H, s), 6.13
 (1H, s), 4.66 (2H, s), 2.98 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.6, 137.3, 135.1,
 132.2, 129.0, 123.1, 122.0, 59.7, 43.9, 34.7; e/z (ES) 306/308 (M+1, 100%);
 计算值: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OBr}$, C 51.00 H 3.95 N 13.73, 实测值: C 50.65 H 3.97 N
 13.57.

实施例 21

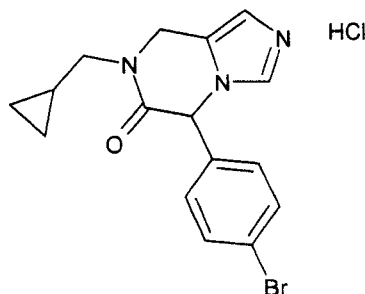
5-(4-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



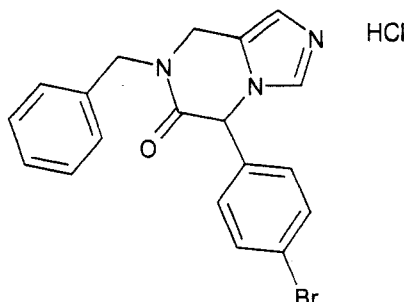
标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 123-124°C；
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 7.61 (1H, s), 7.59 (2H, d, $J = 8.4$), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$),
 7.06 (2H, d, $J = 8.4$), 6.89 (1H, s), 6.88 (2H, 2H, d, $J = 8.6$), 6.24 (1H, s), 4.65
 (1H, d, $J = 14.5$), 4.58 (1H, d, $J = 16.1$), 4.48 (1H, d, $J = 14.5$), 4.45 (1H, d, J
 $= 16.1$), 3.72 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.4, 158.6, 136.4, 134.8,
 131.8, 129.2, 128.4, 128.0, 122.9, 121.7, 113.9, 59.4, 54.9, 48.8, 41.06; e/z (ES)
 411/413 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{Br}$, C 58.20 H 4.40 N 10.19, 实
 测值: C 58.08 H 4.43 N 10.09。

实施例 22

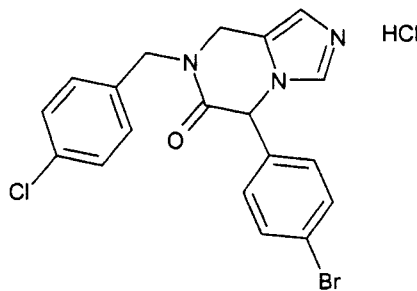
5-(4-溴-苯基)-7-环丙基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 223-225°C；
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.18 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J = 8.4$), 7.27
 (2H, d, $J = 8.4$), 6.39 (1H, s), 4.95 (1H, d, $J = 16.6$), 4.81 (1H, d, $J = 16.6$),
 3.45 (1H, dd, $J = 13.8, 7.0$), 3.32 (1H, dd, $J = 13.8, 7.0$), 1.05 (1H, m), 0.47
 (2H, m), 0.27 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.5, 134.2, 133.8, 132.0,
 129.2, 125.0, 122.5, 115.0, 60.4, 50.6, 40.8, 8.6, 3.2, 2.9; e/z (ES) 346/348
 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 50.22 H 4.48 N 10.98, 实测值:
 C 50.00 H 4.34 N 10.76。

实施例 23**7-苄基-5-(4-溴-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐**

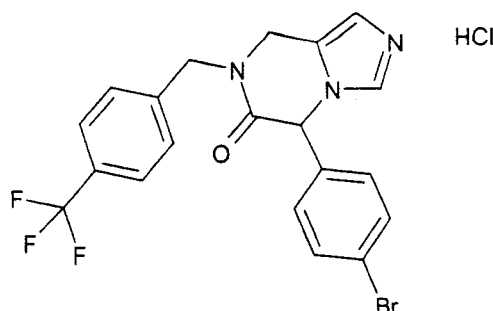
标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 250°C (分解); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.02 (1H, s), 7.67 (3H, m), 7.30 (7H, m), 6.42 (1H, s), 4.70 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 163.0, 135.7, 134.2, 134.0, 132.0, 129.3, 128.6, 127.6, 124.6, 122.6, 115.6, 60.6, 49.5, 40.7; e/z (ES) 382/384 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OBr}$, C 54.50 H 4.09 N 10.04, 实测值: C 54.05 H 3.99 N 9.97。

实施例 24**5-(4-溴-苯基)-7-(4-氯-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐**

标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 158-159°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.61 (1H, s), 7.59 (2H, d, J = 8.5), 7.38 (2H, d, J = 8.4), 7.23 (2H, d, J = 8.4), 7.07 (2H, d, J = 8.5), 6.91 (1H, s), 6.25 (1H, s), 4.72 (1H, d, J = 15.0), 4.62 (1H, d, J = 16.0), 4.54 (1H, d, J = 15.0), 4.53 (1H, d, J = 16.0); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 162.6, 134.4, 133.3, 132.8, 130.8, 129.8, 127.5, 126.5, 126.4, 120.9, 120.0, 119.7, 57.4, 46.8, 39.5; e/z (ES) 418/420 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrCl}$, C 54.76 H 3.63 N 10.08, 实测值: C 54.87 H 3.64 N 9.99。

实施例 25

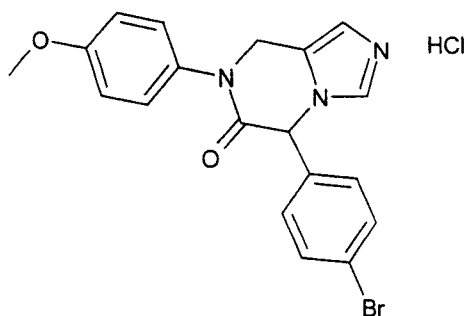
5-(4-溴-苯基)-7-(4-三氟甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 113-114°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.69 (2H, d, $J = 8.0$), 7.61 (2H, d, $J = 8.0$), 7.60 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.0$), 7.09 (2H, d, $J = 8.3$), 6.92 (1H, s), 6.28 (1H, s), 4.84 (1H, d, $J = 15.3$), 4.67 (1H, d, $J = 16.0$), 4.64 (1H, d, $J = 16.0$), 4.59 (1H, d, $J = 15.3$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.8, 141.2, 136.3, 134.9, 131.8, 128.5, 128.2, 127.8, 125.4, 124.1(q, $J = 271.7$), 122.9, 122.1, 121.8, 59.5, 49.2, 41.9; e/z (ES) 450/452 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrF}_3$, C 53.35 H 3.36 N 9.33, 实测值: C 53.25 H 3.29 N 9.22.

实施例 26

5-(4-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

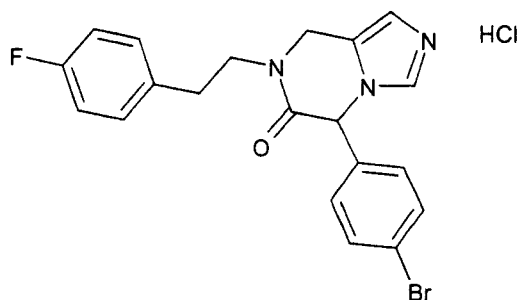


标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 149-150°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.68 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J = 8.4$), 7.25 (2H, d, $J = 8.9$), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$), 6.97 (2H, d, $J = 8.9$), 6.96 (1H, s), 6.31 (1H, s), 5.02 (1H, d, $J = 15.7$), 4.88 (1H, d, $J = 15.7$), 3.76 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 165.0, 158.3, 136.6, 135.3, 134.7, 132.3, 129.0, 127.4, 123.4,

123.0, 122.2, 114.5, 60.4, 55.7, 45.7; e/z (ES) 398/400 (M+1, 100%); 计算值: $C_{19}H_{16}N_3OBr$, C 57.30 H 4.05 N 10.55, 实测值: C 57.02 H 4.03 N 10.37.

实施例 27

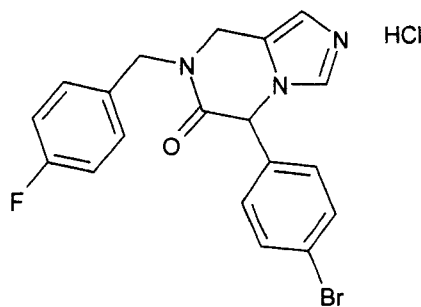
5-(4-溴-苯基)-7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 136-138°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.14 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.61 (2H, d, J = 8.4), 7.18 (2H, dd, J = 8.6, 5.7), 7.10 (2H, d, J = 8.4), 7.00 (2H, app t J = 8.9), 6.35 (1H, s), 4.82 (1H, d, J = 16.5), 4.60 (1H, d, J = 16.5), 3.88 (1H, m), 3.55 (1H, m), 2.80 (2H, m); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 162.5, 160.8 (d, J = 241.5), 134.3, 134.2, 133.8, 131.9, 130.4 (d, J = 8.3), 128.9, 124.8, 122.4, 115.1, 114.9 (d, J = 21.1), 60.5, 48.0, 41.0, 31.3; e/z (ES) 414/416 (M+1, 100%); 计算值: $C_{20}H_{17}N_3OFBr$ HCl, C 53.29 H 4.02 N 9.32, 实测值: C 52.97 H 4.10 N 9.20.

实施例 28

5-(4-溴-苯基)-7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

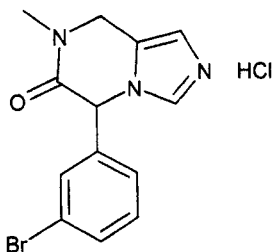


标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 205-207°C;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.12 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J = 8.5$), 7.32 (2H, dd, $J = 8.5, 5.6$), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$), 7.21 (2H, app t, $J = 8.9$), 6.44 (1H, s), 4.78 (1H, d, $J = 14.7$), 4.75 (1H, d, $J = 16.8$), 4.67 (1H, d, $J = 16.8$), 4.60 (1H, d, $J = 14.7$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.4, 162.0 (d, $J = 243.0$), 134.5, 134.4, 132.5, 132.4, 130.4 (d, $J = 8.3$), 129.8, 125.1, 123.0, 115.8, 115.7 (d, $J = 21.3$), 61.0, 48.9, 41.1; e/z (ES) 400/402 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrF HCl}$, C 52.26 H 3.69 N 9.62, 实测值: C 52.53 H 3.75 N 9.50.

实施例 29

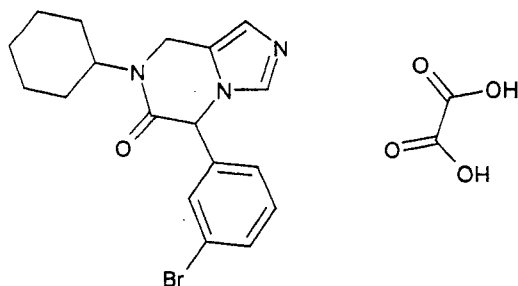
5-(3-溴-苯基)-7-甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. $265^\circ\text{C}(\text{dec.})$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.12 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 8.0$), 7.57 (1H, s), 7.39 (1H, t, $J = 8.0$), 7.24 (1H, d, $J = 8.0$), 6.36 (1H, s), 4.83 (2H, m), 3.04 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.3, 137.6, 133.7, 132.1, 130.3, 126.1, 124.7, 122.1, 114.9, 60.1, 42.7, 34.5; e/z (ES) 306/308 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 45.57 H 3.83 N 12.26, 实测值: C 45.72 H 3.98 N 11.78.

实施例 30

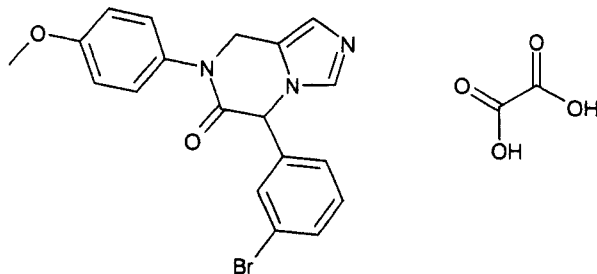
5-(3-溴-苯基)-7-环己基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮草酸盐



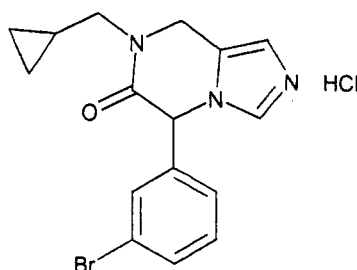
标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 129-131°C；
¹H-NMR (DMSO-d₆) 7.86 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 7.9), 7.36 (2H, m), 7.07 (2H, m), 6.20 (1H, s), 4.74 (1H, d, J = 16.2), 4.40 (1H, d, J = 16.2), 4.26 (1H, m), 1.77-1.09 (10H, m); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) 164.0, 161.8, 139.5, 135.0, 131.8, 131.6, 129.6, 125.5, 123.6, 122.4, 60.1, 53.4, 36.7, 29.2, 28.8, 25.5, 25.4, 25.2; e/z (ES) 374/376 (M+1, 100%); 计算值: C₁₈H₂₀N₃OBr C₂H₂O₄, C 51.74 H 4.78 N 9.05, 实测值: C 51.43 H 4.64 N 8.94。

实施例 31

5-(4-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮草酸盐

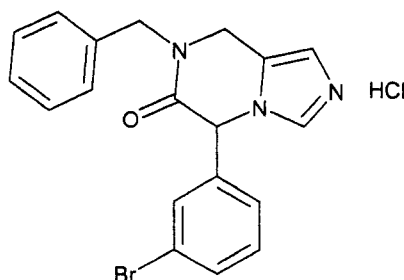


标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 186-189°C；
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7.87 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 7.9), 7.44 (1H, s), 7.40 (1H, t, J = 7.9), 7.27 (2H, d, J = 8.8), 7.20 (1H, d, J = 7.9), 7.07 (1H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.8), 6.35 (1H, s), 5.08 (1H, d, J = 15.9), 4.91 (1H, d, J = 15.9), 3.77 (3H, s); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 164.7, 161.8, 158.4, 139.5, 134.7, 131.9, 131.6, 129.9, 127.4, 125.8, 122.5, 114.5, 60.4, 55.7, 45.6; e/z (ES) 398/400 (M+1, 100%); 计算值: C₁₈H₁₆N₃O₂Br C₂H₂O₄, C 51.65 H 3.72 N 8.61, 实测值: C 51.49 H 3.62 N 8.40。

实施例 32**5-(3-溴-苯基)-7-环丙基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐**

标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 249-250°C；
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.19 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 7.9$), 7.59 (1H, s), 7.41 (1H, t, $J = 7.9$), 7.28 (1H, d, $J = 7.9$), 6.40 (1H, s), 4.95 (1H, d, $J = 16.9$), 4.85 (1H, d, $J = 16.9$), 3.45 (1H, dd, $J = 14.0, 7.3$), 3.35 (1H, dd, $J = 14.0, 7.3$), 1.03 (1H, m), 0.48 (2H, m), 0.27 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.4, 137.3, 133.8, 132.1, 131.4, 130.2, 126.0, 124.9, 122.2, 115.0, 60.2, 50.7, 40.9, 8.7, 3.2, 3.0; e/z (ES) 346/348 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{OBr}$ HCl, C 50.22 H 4.48 N 10.98, 实测值: C 49.93 H 4.48 N 10.74。

可以用 Chiralpak AD HPLC 柱在等梯度洗脱条件(异丙醇: 己烷- 20: 80)下对该游离碱的对映异构体进行分离; 保留时间为 18.5 和 27.6 分钟。

实施例 33**7-苄基-5-(3-溴-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐**

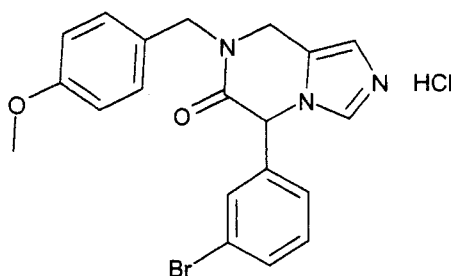
标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 249-251°C；
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.10 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J = 6.0$), 7.57 (1H, s), 7.36 (7H, m), 6.46 (1H, s), 4.72 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.8, 137.3, 135.7, 134.0, 132.1, 131.3, 130.1, 128.6, 127.7, 127.6, 126.1, 124.6, 122.2,

115.4, 60.4, 49.6, 40.8; e/z (ES) 382/384 (M+1, 100%); 计算值: $C_{18}H_{16}N_3OBr \cdot HCl$, C 54.50 H 4.09 N 10.04, 实测值: C 54.47 H 4.09 N 10.01。

可以用 Chiralpak AD HPLC 柱在等梯度洗脱条件(异丙醇: 己烷- 20: 80)下对该游离碱的对映异构体进行分离; 保留时间为 26.8 和 29.6 分钟。

实施例 34

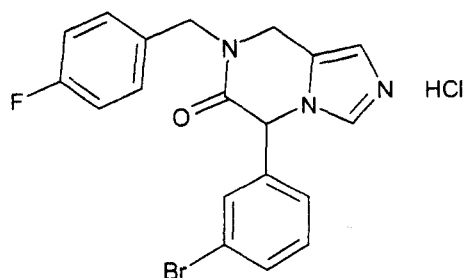
5-(3-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 246-248°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.16 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 7.9), 7.56 (1H, s), 7.40 (1H, t, J = 7.9), 7.25 (1H, d, J = 7.9), 7.22 (2H, d, J = 8.8), 6.90 (2H, d, J = 8.8), 6.45 (1H, s), 4.73 (1H, d, J = 16.6), 4.71 (1H, d, J = 14.6), 4.64 (1H, d, J = 16.6), 4.58 (1H, d, J = 14.6), 3.74 (3H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 163.0, 159.2, 137.7, 134.3, 132.6, 131.7, 130.6, 129.8, 128.0, 126.5, 125.1, 122.6, 115.6, 114.4, 60.8, 55.5, 49.4, 40.8; e/z (ES) 412/414 (M+1, 100%); 计算值: $C_{20}H_{18}N_3O_2Br \cdot HCl$, C 53.53 H 4.27 N 9.36, 实测值: C 53.22 H 4.38 N 9.16。

实施例 35

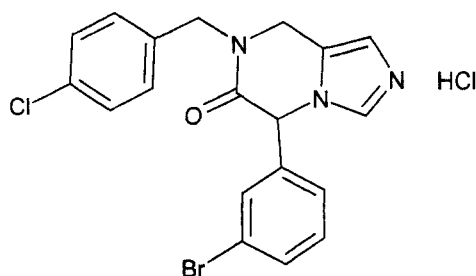
5-(3-溴-苯基)-7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 246-248°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.16 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.29 (6H, m),
 6.45 (1H, s), 4.76 (1H, d, $J = 15.0$), 4.73 (2H, s), 4.62 (1H, d, $J = 15.0$);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.2, 162.0 (d, $J = 242.3$), 137.7, 134.3, 132.6, 132.4,
 132.3, 131.7, 130.6, 130.4 (d, $J = 8.3$), 126.6, 125.0, 122.6, 115.8 (d, $J = 18.2$),
 60.8, 49.3, 41.1; e/z (ES) 400/402 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBrF}$
 HCl, C 52.26 H 3.69 N 9.62, 实测值: C 52.11 H 3.60 N 9.56。

实施例 36

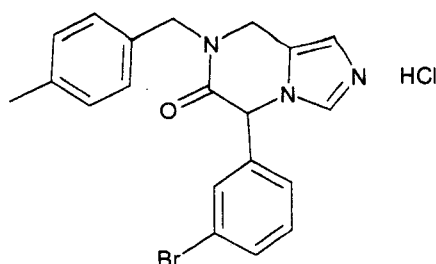
5-(3-溴-苯基)-7-(4-氯-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 268-270°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.13 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.33 (6H, m),
 6.45 (1H, s), 4.80 (1H, d, $J = 15.1$), 4.74 (2H, s), 4.62 (1H, d, $J = 15.1$);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.3, 137.6, 135.2, 134.3, 132.7, 132.6, 131.7, 130.7,
 130.2, 129.0, 126.6, 125.0, 122.6, 115.7, 60.8, 49.4, 41.3; e/z (ES) 416/418
 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OCl}$ HCl, C 50.36 H 3.56 N 9.27, 实测值:
 C 50.10 H 3.56 N 9.17。

实施例 37

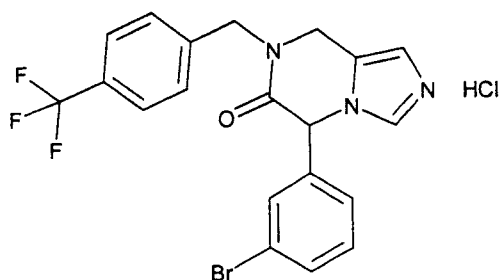
5-(3-溴-苯基)-7-(4-甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 265-267°C；
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.08 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 7.9$), 7.65 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.40 (1H, t, $J = 7.9$), 7.25 (1H, d, $J = 7.9$), 7.15 (4H, m), 6.44 (1H, s), 4.73 (1H, d, $J = 14.7$), 4.71 (1H, d, $J = 15.9$), 4.65 (1H, d, $J = 15.9$), 4.61 (1H, d, $J = 14.7$), 2.28 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.1, 137.7, 137.3, 134.4, 133.1, 132.6, 131.7, 130.5, 129.6, 128.2, 126.5, 125.0, 122.6, 116.0, 60.7, 49.7, 41.0, 21.0; e/z (ES) 396/398 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 55.51 H 4.43 N 9.71, 实测值: C 55.48 H 4.46 N 9.66.

实施例 38

5-(3-溴-苯基)-7-(4-三氟甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

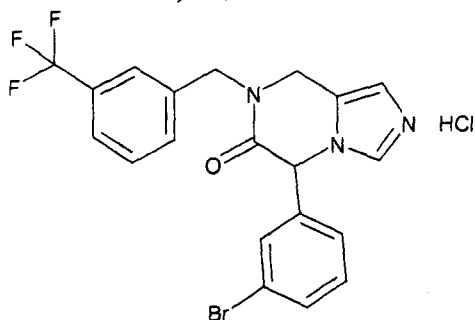


标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 269-271°C；
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.12 (1H, s), 7.71 (2H, d, $J = 8.2$), 7.68 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 7.9$), 7.58 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J = 8.2$), 7.41 (1H, t, $J = 7.9$), 6.47 (1H, s), 4.92 (1H, d, $J = 15.4$), 4.79 (2H, s), 4.71 (1H, d, $J = 15.4$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.5, 141.2, 137.6, 132.6, 131.7, 130.7, 128.9, 128.4, 126.6, 125.9(q, $J = 3.8$), 125.0, 122.6, 115.8, 60.9, 49.8, 41.6; e/z (ES) 450/452 ($M+1$,

100%); 计算值: $C_{19}H_{15}N_3OBrF_3 \cdot HCl$, C 49.35 H 3.31 N 8.63, 实测值: C 49.32 H 3.34 N 8.51.

实施例 39

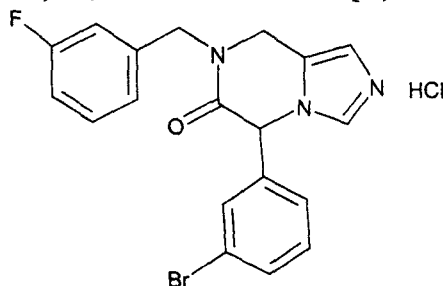
5-(3-溴-苯基)-7-(3-三氟甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 246-248°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.10 (1H, s), 7.63 (7H, m), 7.40 (1H, t, $J = 7.9$), 7.26 (1H, d, $J = 7.9$), 6.46 (1H, s), 4.80 (4H, m); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 163.5, 137.8, 137.7, 134.4, 132.6, 132.2, 131.7, 130.6, 130.1, 129.9, 127.8(q, 248.3), 126.4, 125.0, 124.7(q, $J = 3.8$), 122.6, 115.9, 60.8, 49.7, 41.6; e/z (ES) 450/452 ($M+1$, 100%); 计算值: $C_{19}H_{15}N_3OBrF_3 \cdot HCl$ C, 49.35 H 3.31 N 8.63, 实测值: C 49.33 H 3.19 N 8.54.

实施例 40

5-(3-溴-苯基)-7-(3-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

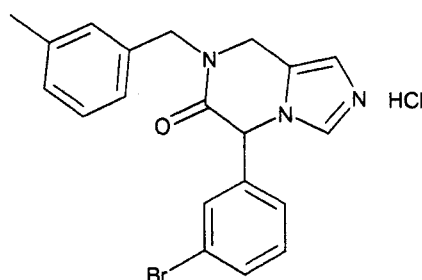


标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 240-243°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.12 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 7.9$), 7.59 (1H, s), 7.41 (1H, t, $J = 7.9$), 7.38 (1H, t, $J = 7.6$), 7.28 (1H, d, $J = 7.9$), 7.15 (3H, m), 6.45 (1H, s), 4.82 (1H, d, $J = 15.1$), 4.76 (2H, m), 4.65 (1H, d, $J =$

15.1); ^{13}C -NMR (DMSO) 163.4, 162.7 (d, $J = 237.3$), 139.1 (d, $J = 6.8$), 137.6, 134.4, 132.6, 131.7, 131.0 (d, $J = 6.8$), 130.6, 126.6, 125.0, 124.2 (d, $J = 2.3$), 122.6, 115.8, 114.8 (d, $J = 21.8$), 60.9, 49.6, 41.4; e/z (ES) 400/402 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 52.26 H 3.69 N 9.62, 实测值: C 52.19 H 3.45 N 9.52。

实施例 41

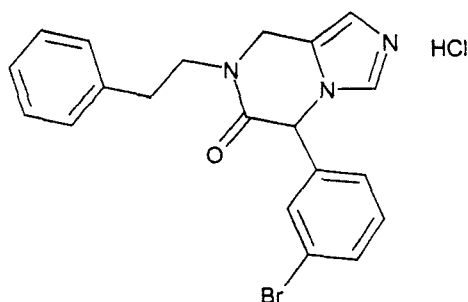
5-(3-溴-苯基)-7-(3-甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 248-249°C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.13 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 7.9$), 7.57 (1H, s), 7.41 (1H, t, $J = 7.9$), 7.26 (1H, d, $J = 7.9$), 7.23 (1H, t, $J = 7.6$), 7.11 (1H, d, $J = 7.6$), 7.05 (1H, d, $J = 7.6$), 7.01 (1H, s), 6.47 (1H, s), 4.74 (1H, d, $J = 16.5$), 4.68 (2H, s), 4.66 (1H, d, $J = 16.5$), 2.25 (3H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 163.1, 138.2, 137.8, 136.0, 134.4, 132.6, 131.7, 130.4, 128.9, 128.7, 128.6, 126.4, 125.3, 125.0, 122.6, 115.8, 60.8, 49.9, 41.2, 21.3; e/z (ES) 396/398 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 55.51 H 4.43 N 9.71, 实测值: C 55.75 H 4.41 N 9.68。

实施例 42

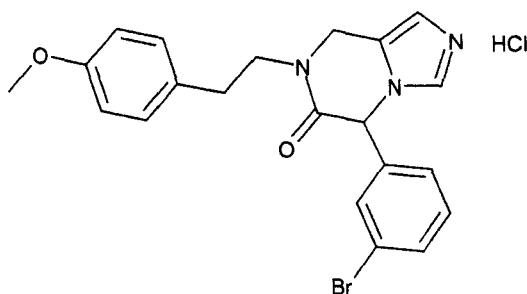
5-(3-溴-苯基)-7-(苯乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 205-207°C；
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.12 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 8.0$), 7.46 (1H, s), 7.38 (1H, t, $J = 7.9$), 7.16 (6H, m), 6.37 (1H, s), 4.79 (1H, d, $J = 17.0$), 4.59 (1H, d, $J = 17.0$), 3.83 (1H, m), 3.60 (1H, m), 2.84 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.8, 138.6, 137.5, 134.4, 132.5, 131.7, 130.3, 129.0, 128.7, 126.7, 126.1, 125.2, 122.6, 115.6, 60.8, 48.8, 41.7, 32.6; e/z (ES) 396/398 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 55.51 H 4.43 N 9.71, 实测值: C 55.31 H 4.23 N 9.68.

实施例 43

5-(3-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苯乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

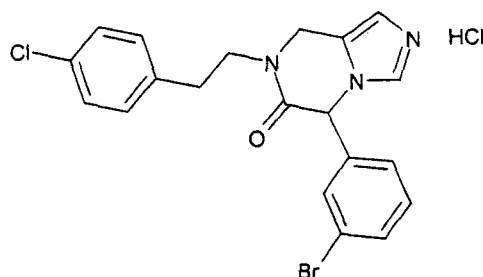


标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 202-204°C；
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.13 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.65 (1H, d, $J = 9.1$), 7.46 (1H, s), 7.37 (1H, t, $J = 7.9$), 7.08 (1H, d, $J = 8.3$), 7.03 (2H, d, $J = 8.7$), 6.77 (2H, d, $J = 8.7$), 6.36 (1H, s), 4.78 (1H, d, $J = 16.5$), 4.56 (1H, d, $J = 16.5$), 8.85 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.55 (1H, m), 2.77 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.7, 158.1, 137.5, 134.3, 132.4, 131.7, 130.3, 130.2, 130.0, 126.1, 125.2, 122.6, 115.6, 114.1, 60.8, 55.3, 48.9, 41.7, 31.7; e/z (ES) 426/428 ($M+1$,

100%); 计算值: $C_{21}H_{20}N_3O_2Br \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$, C 53.98 H 4.64 N 8.99, 实测值: C 53.92 H 4.47 N 8.93.

实施例 44

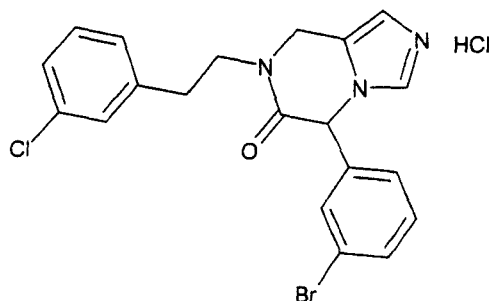
5-(3-溴-苯基)-7-(4-氯-苯乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 225-226°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) 9.12 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.65 (1H, d, 7.9), 7.44 (1H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.9), 7.23 (2H, d, J = 8.6), 7.17 (2H, d, J = 8.6), 7.06 (d, J = 7.5), 6.35 (1H, s), 4.82 (1H, d, J = 16.5), 4.66 (1H, d, J = 16.5), 3.88 (1H, m), 3.58 (1H, m), 2.85 (2H, m); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) 162.8, 137.6, 137.4, 134.3, 132.4, 131.6, 131.3, 130.9, 130.3, 128.6, 126.1, 125.2, 122.6, 115.6, 60.8, 48.2, 41.5, 31.8; e/z (ES) 432/434 (M+1, 100%); 计算值: $C_{20}H_{17}N_3OBrCl \cdot HCl$, C 51.42 H 3.88 N 8.99, 实测值: C 51.14 H 3.55 N 8.98.

实施例 45

5-(3-溴-苯基)-7-(3-氯-苯乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

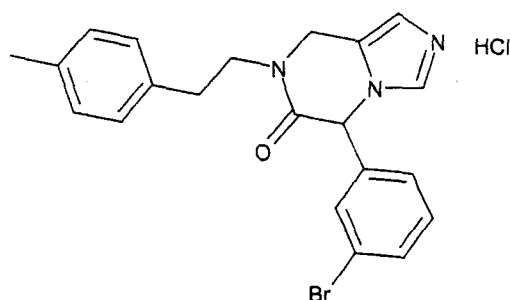


标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 184-186°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.09 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.64 (1H, d, J = 7.9), 7.45 (1H, s), 7.36 (1H, t, J = 7.9), 7.24 (3H, m), 7.10 (2H, m), 6.35 (1H, s), 4.81

(1H, d, J = 16.6), 4.67 (1H, d, J = 16.6), 3.85 (1H, m), 3.62 (1H, m), 2.86 (2H, m); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 162.4, 140.8, 136.9, 133.9, 132.8, 132.0, 131.2, 130.0, 129.9, 128.5, 127.4, 126.3, 125.6, 124.8, 122.2, 115.2, 60.3, 47.7, 41.0, 31.7; e/z (ES) 430/432 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OBrCl HCl}$, C 51.42 H 3.88 N 8.99, 实测值: C 51.33 H 3.70 N 8.85.

实施例 46

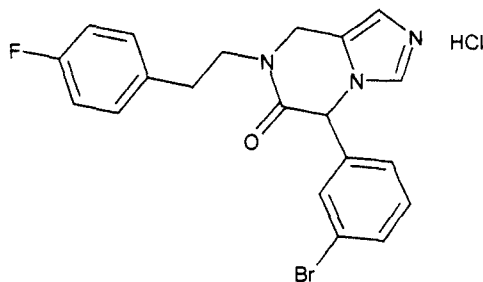
5-(3-溴-苯基)-7-(4-甲基-苯乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 197-199°C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.11 (1H, s), 7.69 (1H, s), 7.66 (1H, d, J = 9.1), 7.44 (1H, s), 7.37 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.5), 7.01 (4H, s), 6.36 (1H, s), 4.78 (1H, d, J = 16.6), 4.56 (1H, d, J = 16.6), 3.87 (1H, m), 3.56 (1H, m), 2.79 (2H, m), 2.24 (3H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 162.8, 137.4, 135.6, 135.4, 134.3, 132.4, 131.6, 130.2, 129.3, 128.9, 126.1, 125.2, 122.6, 115.6, 60.8, 48.8, 41.6, 32.2, 21.0; e/z (ES) 410/412 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 56.46 H 4.74 N 9.41, 实测值: C 56.36 H 4.50 N 9.29.

实施例 47

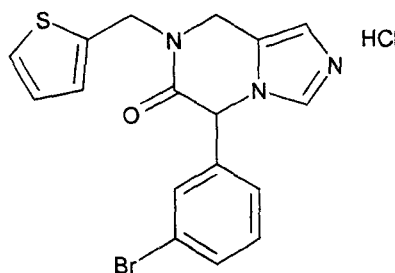
5-(3-溴-苯基)-7-(4-氟-苯乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 179-180°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.09 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 9.0$), 7.43 (1H, s), 7.43 (1H, t, $J = 7.9$), 7.17 (2H, dd, $J = 8.7, 5.6$), 7.02 (3H, m), 6.35 (1H, s), 4.80 (1H, d, $J = 16.9$), 4.63 (1H, d, $J = 16.9$), 3.86 (1H, m), 3.57 (1H, m), 2.84 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.4, 160.9 (d, $J = 242.0$), 137.0, 134.3, 133.9, 132.0, 131.2, 130.4 (d, $J = 8.0$), 129.8, 125.6, 124.7, 122.1, 115.2, 114.9 (d, $J = 21.1$), 60.3, 48.1, 41.1, 31.3; e/z (ES) 414/416 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OBrF HCl}$, C 53.29 H 4.02 N 9.32, 实测值: C 53.02 H 3.73 N 9.32.

实施例 48

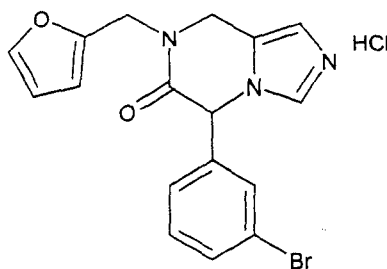
5-(3-溴-苯基)-7-噻吩-2-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 233-235°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.11 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 9.0$), 7.54 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 5.2$), 7.39 (1H, t, $J = 7.7$), 7.23 (1H, d, $J = 7.9$), 7.14 (1H, d, 2.6), 7.01 (1H, dd, $J = 5.2, 3.6$), 6.45 (1H, s), 4.81 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.88, 137.97, 137.56, 134.42, 132.57, 131.69, 130.54, 128.19, 127.18 (d, $J = 5.1$), 126.44, 124.89, 122.57, 116.00, 60.65, 45.00; e/z (ES) 388/390 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{OS HCl}$, C 48.07 H 3.56 N 9.89, 实测值: C 48.12 H 3.44 N 9.81.

实施例 49

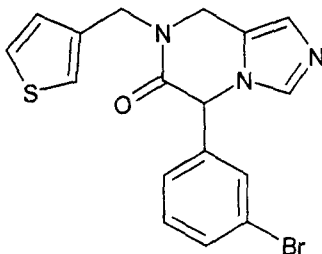
5-(3-溴-苯基)-7-呋喃-2-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 215-218°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.14 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.57 (1H, s),
 7.40 (1H, t, $J = 7.7$), 7.26 (1H, d, $J = 7.9$), 6.44 (3H, s), 4.73 (4H, m);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO) δ 162.44, 148.86, 143.22, 137.11, 133.88, 132.13, 131.27,
 130.15, 126.11, 124.45, 122.14, 115.39, 110.52, 109.32, 60.26, 42.53, 40.68;
 e/z (ES) 372 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2 \text{ HCl}$, C 49.96, H 3.70,
 N10.28, 实测值: C 50.16, H 3.66, N 10.32。

实施例 50

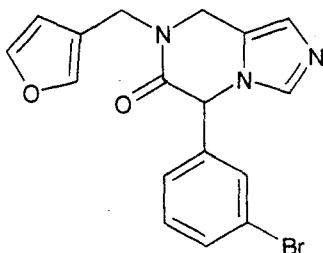
5-(3-溴-苯基)-7-噻吩-3-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 43-45°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.50 (2H, d, $J = 9.0$), 7.30-7.21 (3H, m), 7.12 (1H, d, $J =$
 3.0), 7.05-7.00 (2H, m), 6.90 (1H, d, $J = 3.0$), 5.91 (1H, s), 4.76 (1H, d, $J =$
 15.0), 4.62 (1H, d, $J = 15.0$), 4.53-4.40 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 164.5,
 137.9, 135.9, 135.0, 132.2, 130.7, 129.0, 127.2, 127.1, 124.6, 124.1, 123.6,
 123.4, 122.0, 60.6, 45.9, 41.7; MS(m/z) 388.0 ($M+1$, 100%); 计算值:
 $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{OS}$, C 52.59 H 3.63 N 10.82, 实测值: C 52.34 H 3.71 N 10.57。

实施例 51

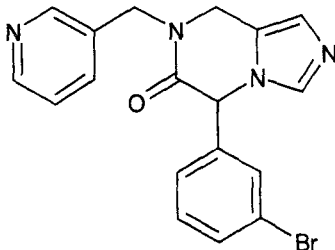
5-(3-溴-苯基)-7-咪喃-3-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.63-7.56 (m, 4H), 7.36 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.31 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.06 (d, $J = 7.9$, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.22(s,1H), 4.68-4.41 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 164.1, 143.8, 141.1,139.6, 134.8, 131.3, 131.1, 129.1, 125.1, 122.9, 122.1, 121.9, 119.8, 110.2, 59.2, 41.1, 40.7; MS(m/z) 372.0 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2$, C 54.86 H 3.79 N 11.29, 实测值: C 54.77 H 3.91 N 11.11.

实施例 52

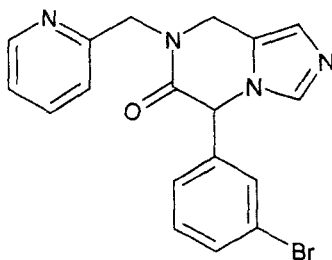
5-(3-溴-苯基)-7-吡啶-3-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: m.p. 50-54°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.56(dd, $J = 4.8$, $J=1.5$, 1H), 8.50 (d, $J = 2.1$, 1H), 7.54-7.50 (m, 3H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 15.0$, 1H), 4.60 (d, $J=15.0$, 1H), 4.48 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 164.9, 149.8, 149.4, 137.6, 135.8, 135.1, 132.3, 131.1, 130.8, 128.9, 124.5, 124.3, 124.0, 123.4, 121.6, 60.5, 48.4, 41.9; MS(m/z) 383.2 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$, C 56.41 H 3.94 N 14.62, 实测值: C 56.36 H 4.09 N 14.27.

实施例 53

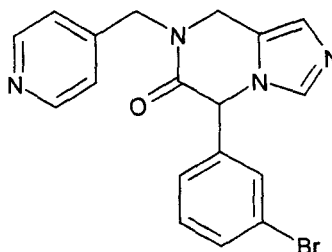
5-(3-溴-苯基)-7-吡啶-2-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



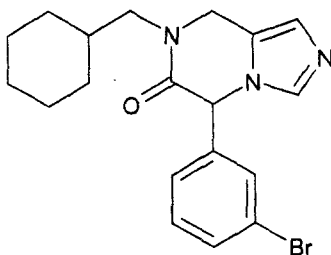
标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 52-56°C；
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 4.8$, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.24-7.18 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 15.0$, 1H), 4.76-4.69 (m, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 165.8, 156.5, 150.6, 139.0, 138.2, 136.0, 133.3, 131.8, 130.3, 126.0, 125.1, 124.4, 124.0, 123.5, 123.3, 61.7, 53.7, 44.1; MS(m/z) 382.7 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$, C 56.41 H 3.94 N 14.62, 实测值: C 56.76 H 3.86 N 14.29。

实施例 54

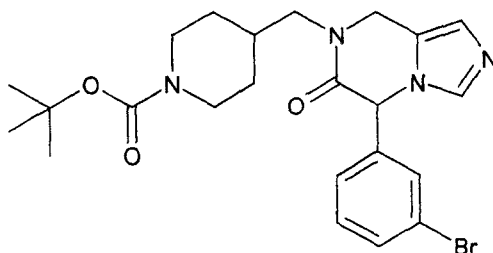
5-(3-溴-苯基)-7-吡啶-4-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备： m.p. 50-54°C；
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 4.5$, 1H), 8.54 (d, $J = 4.5$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.33-7.19 (m, 2H), 7.06-7.04 (m, 4H), 4.29 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 15.3$, 1H), 4.62 (d, $J = 15.3$, 1H), 4.51 (d, $J = 15.6$, 1H), 4.44 (d, $J = 15.6$, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 165.1, 150.4, 144.3, 137.4, 135.2, 132.4, 130.8, 128.9, 124.5, 124.3, 123.5, 122.4, 121.6, 60.6, 49.8, 42.3; MS(m/z) 382.7 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$, C 56.41 H 3.94 N 14.62, 实测值: C 56.69 H 4.29 N 14.32。

实施例 55**5-(3-溴-苯基)-7-环己基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮**

标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.35(app. t, $J = 7.9$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 7.8$, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 16.1$, 1H), 4.55 (d, $J = 16.2$, 1H), 3.27 (d, $J = 7.3$, 2H), 1.69-1.40 (m, 6H), 1.20-1.09 (m, 3H), 0.90-0.83 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 164.3, 139.5, 134.8, 131.2, 131.1, 129.0, 124.9, 122.7, 122.5, 121.9, 59.4, 52.3, 42.2, 35.0, 30.1, 29.8, 25.8, 25.1; MS(m/z) 388.1 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_3\text{O}$, C 58.77 H 5.71 N 10.82, 实测值: C 58.58 H 5.96 N 10.39.

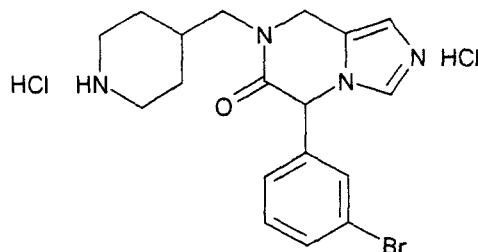
实施例 56**4-[5-(3-溴-苯基)-6-氧代-5,6-二氢-8H-咪唑并[1,5-a]吡嗪-7-基甲基]-哌啶-1-甲酸叔-丁酯**

标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 9.0$, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.65-3.20 (m, 2H), 2.90~2.68 (m, 2H), 2.32-1.90 (m, 3H), 1.58 (s, 9H), 1.45-1.15 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 164.2, 154.0, 136.6, 134.3, 131.6, 130.0, 128.1, 123.7, 122.8, 122.7, 121.8, 78.9, 60.0, 52.7, 44.3, 42.6, 35.7, 33.9, 29.0, 28.8, 27.7;

MS(m/z) 489.2 (M+1, 100%); 计算值: $C_{23}H_{29}BrN_4O_3$, C 56.44 H 5.97 N 11.45, 实测值: C 56.19 H 6.38 N 11.07。

实施例 57

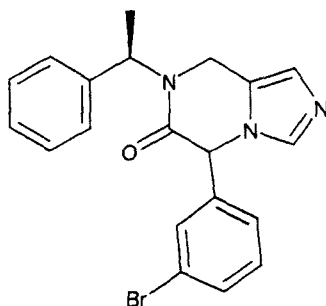
5-(3-溴-苯基)-7-哌啶-4-基甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮二盐酸盐



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备: 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.0, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.76 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 3.50-1.20 (m, 9H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 163.0, 137.2, 133.9, 132.1, 131.3, 130.2, 126.0, 124.8, 122.1, 115.3, 60.4, 54.9, 51.1, 33.6, 31.3, 26.1, 25.7, 22.5; MS(m/z) 388.9 (M+1, 60%); 计算值: $C_{18}H_{21}BrN_4O \cdot 2HCl$, C 46.77 H 5.02 N 12.12, 实测值: C 46.54 H 5.00 N 12.01。

实施例 58

(+)-5-(3-溴-苯基)-7-((R)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



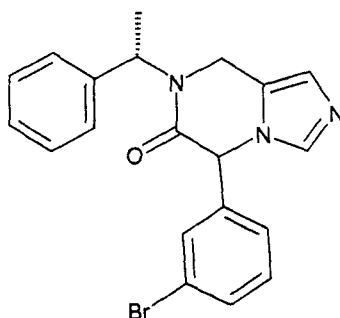
标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备。以 3: 2 的非对映异构体的混合物形式获得产物, 其中极性较强的非对映异构体占优势。可以使用二氧化硅的色谱法对该非对映异构体进行分离。

非对映异构体 1 (极性较弱): m.p. 45-50°C; $[\alpha]_D +25.7(c\ 1.01, \text{MeOH})$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.69 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$), 7.34(7H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.0$), 6.85 (1H, s), 6.30 (1H, s), 5.82 (1H, q, $J = 7.2$), 4.49 (1H, d, $J = 16.2$), 4.27 (1H, d, 16.2), 1.49 (3H, d, $J = 7.2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 164.7, 139.8 (d, $J\ 3.6$), 135.3, 131.7 (d, $J\ 9.5$), 129.5, 129.0, 127.9, 127.2 125.4, 123.4, 122.6 (d, $J\ 16.7$), 60.0, 51.4, 36.8, 16.1; e/z (ES) 396/398 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O} \cdot 0.4\ \text{H}_2\text{O}$, C 59.53 H 4.70 N 10.41, 实测值: C 59.67 H 4.68 N 10.14。

非对映异构体 2 的盐酸盐(极性较强): m.p. 199-202°C; $[\alpha]_D +150.0(c\ 1.01, \text{MeOH})$; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.09 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J = 7.9$), 7.60 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.34(7H, m), 6.46 (1H, s), 5.85 (1H, q, $J = 7.1$), 4.77 (1H, d, $J = 16.5$), 4.03 (1H, d, $J = 16.5$), 1.57 (3H, d, $J = 7.1$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 163.2, 139.1, 137.1, 134.3, 132.6, 131.7, 130.6, 129.0, 128.2, 127.4, 126.6, 125.5, 122.6, 115.9, 61.1, 51.7, 36.4, 15.6; e/z (ES) 396 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OBr HCl}$, C 55.51 H 4.43 N 9.71, 实测值: C 55.21 H 4.51 N 9.57。

实施例 59

(-)-5-(3-溴-苯基)-7-((S)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



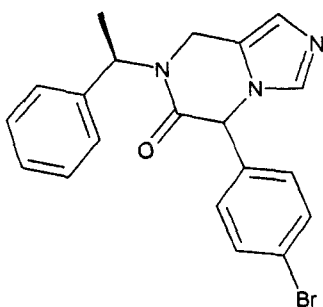
标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备。以 3: 2 的非对映异构体的混合物形式获得产物, 其中极性较强的非对映异构体占优势。可以使用二氧化硅的色谱法对该非对映异构体进行分离。

非对映异构体 1(极性较弱): m.p. 55-70°C; $[\alpha]_D$ -24.8(c 0.533, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.69 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 7.9$), 7.34(7H, m), 7.10 (1H, d, $J = 8.0$), 6.85 (1H, s), 6.30 (1H, s), 5.82 (1H, q, $J = 7.2$), 4.49 (1H, d, $J = 16.2$), 4.27 (1H, d, 16.2), 1.49 (3H, d, $J = 7.2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.7, 139.8 (d, J 3.6), 135.3, 131.7 (d, J 9.5), 129.5, 129.0, 127.9, 127.2 125.4, 123.4, 122.6 (d, J 16.7), 60.0, 51.4, 36.8, 16.1; e/z (ES) 396/398 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$, C 60.62 H 4.58 N 10.60, 实测值: C 60.52 H 4.57 N 10.27.

非对映异构体 2(极性较强): m.p. 199-202°C; $[\alpha]_D$ -156.3(c 1.121, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.63 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 7.6$), 7.26-7.37(5H, m), 7.19 (2H, d, $J = 7.6$), 7.02 (1H, d, $J = 7.9$), 6.90 (1H, s), 6.26 (1H, s), 5.85 (1H, q, $J = 7.2$), 4.65 (1H, d, $J = 15.8$), 3.80 (1H, d, $J = 15.8$), 1.54 (3H, d, $J = 7.2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.80, 139.58, 139.51, 135.21, 131.78, 131.58, 129.50, 128.92, 128.02, 127.29, 125.57, 123.60, 122.95, 122.39, 60.05, 51.28, 36.80, 15.56; e/z (ES) 396/398 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$, C 60.62 H 4.58 N 10.60, 实测值: C 60.39 H 4.61 N 10.47.

实施例 60

(+)-5-(4-溴-苯基)-7-((R)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



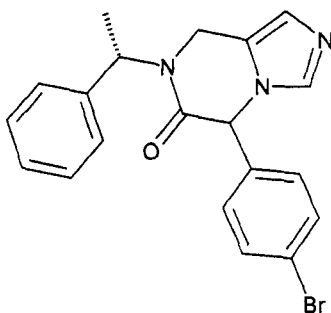
标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备。以 3: 1 的非对映异构体的混合物形式获得产物, 其中极性较强的非对映异构体占优势。可以使用二氧化硅的色谱法对该非对映异构体进行分离。

非对映异构体 1(极性较弱): m.p. 130-135°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.67 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J=8.43$), 7.3(5H, m), 7.1 (2H, d, $J = 8.43$), 6.84 (1H, s), 6.27 (1H, s), 5.82 (1H, q, $J = 7.1$), 4.45 (1H, d, $J = 15.9$), 4.25 (1H, d, $J = 15.9$), 1.48 (3H, d, $J = 7.18$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.39, 139.38, 136.12, 134.85, 131.89, 128.51, 128.24, 127.47, 126.73, 122.93, 122.31, 121.69, 59.65, 50.83, 36.28, 15.61; e/z (ES) 396/398 (M+1, 100%).

非对映异构体 2(极性较强): m.p. 147-148°C; $[\alpha]_{\text{D}} +179.4$ (c 0.93, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.6 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$), 7.28 (3H, m), 7.17 (2H, m), 7.01 (2H, d, $J = 8.3$), 6.89 (1H, s), 6.23 (1H, s), 5.83 (1H, q, $J = 7.0$), 4.62 (1H, d, $J = 15.9$), 3.79 (1H, d, $J = 15.9$), 1.54 (3H, d, $J = 7.1$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.49, 139.03, 135.90, 134.73, 131.79, 128.46, 128.35, 127.53, 126.85, 123.04, 122.65, 121.65, 59.79, 50.77, 36.32, 15.13; e/z (ES) 396/398 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}$, C 60.62 H 4.58 N 10.60, 实测值: C 60.68 H 4.52 N 10.62.

实施例 61

(-)-5-(4-溴-苯基)-7-((S)-1-苯基-乙基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备。以 3: 1 的非对映异构体的混合物形式获得产物, 其中极性较强的非对映异构体占优势。可以使用二氧化硅的色谱法对该非对映异构体进行分离。

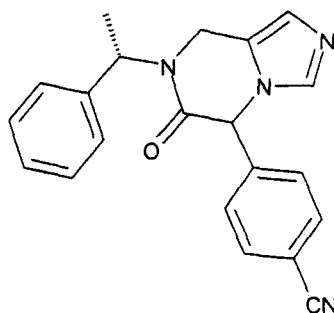
非对映异构体 1(极性较弱): m.p. 167-168°C; $[\alpha]_{\text{D}} -16.1$ (c 0.29, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.67 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.4$), 7.32(5H, m), 7.10 (2H, d, $J = 8.4$), 6.84 (1H, s), 5.82 (1H, q, $J = 7.1$), 4.45 (1H, d, $J =$

15.9), 4.26 (1H, d, $J = 15.9$), 1.48 (3H, d, $J = 7.1$); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 164.4, 139.4, 136.1, 134.9, 131.9, 128.5, 128.3, 127.5, 126.7, 122.9, 122.3, 121.7, 59.7, 50.8, 36.3, 15.6; e/z (ES) 394/396 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OBr}$, C 60.62 H 4.58 N 10.60, 实测值: C 60.55 H 4.61 N 10.61.

非对映异构体 2(极性较强): m.p. 146-147°C; $[\alpha]_D -173.8$ (c 0.92, MeOH); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.60 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$), 7.29 (4H, m), 7.16 (2H, m), 7.02 (2H, d, $J = 8.3$), 6.90 (1H, s), 6.23 (1H, s), 5.83 (1H, q, $J = 7.0$), 4.62 (1H, d, $J = 15.9$), 3.80 (1H, d, $J = 15.9$), 1.54 (3H, d, $J = 7.0$); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 164.5, 139.0, 135.9, 134.7, 131.8, 128.5, 128.4, 127.5, 126.9, 123.0, 122.6, 121.7, 59.8, 50.8, 36.3, 15.1; e/z (ES) 394/396 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OBr}$, C 60.62 H 4.58 N 10.60, 实测值: C 60.28 H 4.70 N 10.61.

实施例 62

(-)-4-[6-氧代-7-((S)-1-苯基-乙基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈



标题化合物按照与实施例 18 类似的方法制备。该产物是以非对映异构体混合物的形式获得的。可以用使用二氧化硅的色谱对该非对映异构体进行分离。

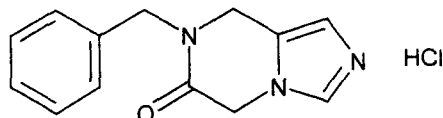
非对映异构体 1(极性较弱): m.p. 157-158°C; $[\alpha]_D -13.8$ (c 0.94, MeOH); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.90 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.39-7.26 (m, 7H), 6.86 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.80(q, $J = 7.2$, 1H), 4.48 (d, $J = 15.9$, 1H), 4.27 (d, $J = 15.9$, 1H), 1.47 (d, $J = 7.2$, 3H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 163.9,

141.8, 139.3, 134.9, 133.0, 128.5, 127.5, 127.1, 126.7, 123.0, 122.3, 118.3, 111.3, 59.9, 51.0, 36.3, 15.6; MS(m/z) 343.1 (M+1, 100%); 计算值: $C_{21}H_{18}N_4O$, C 73.67 H 5.30 N 16.36, 实测值: C 73.48 H 5.24 N 16.31。

非对映异构体 2(极性较强): m.p. 75-77°C; $[\alpha]_D$ -213.0 (c 1.00, MeOH); 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.87 (d, J = 8.3, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 5H), 7.14 (d, J = 6.9, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.81(q, J = 7.1, 1H), 4.63 (d, J = 16.0, 1H), 3.81 (d, J = 16.0, 1H), 1.54 (d, J = 7.1, 3H); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 166.1, 143.8, 141.1, 136.9, 135.0, 130.6, 129.7, 129.3, 128.9, 125.3, 124.8, 120.4, 113.4, 62.2, 53.0, 38.5, 17.2; MS(m/z) 343.1 (M+1, 100%); 计算值: $C_{21}H_{18}N_4O \cdot 0.1H_2O$, C 73.06 H 5.28 N 16.24, 实测值: C 72.84 H 5.46 N 16.01。

实施例 63

7-苄基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



A. (5-羟基-咪唑基-1-基)-乙酸乙酯

向实施例 18 标题 A 的化合物, 4-(叔-丁基二甲基硅烷氧基-甲基)-1-三苯甲基-1H-咪唑(18.16g, 40.0mmol)在乙腈(50mL)中的溶液中加入溴乙酸乙酯(6.68g, 40.0mmol)并将该混合物搅拌 18 小时。将该混合物真空过滤, 将滤液真空浓缩并用 EtOH/HCl (g)溶液(35mL)进行处理, 将该混合物搅拌 4 天。将所得的混悬液真空过滤并用新鲜 EtOH 对其进行洗涤, 得到一种澄清的滤液。将该溶液浓缩至较小体积, 用氧化丙烯(25mL)处理并将其在室温下搅拌一整夜。再将固体真空滤出并将滤液真空浓缩。将残余物用使用硅胶柱的色谱进行处理, 用 EtOAc: MeOH: NH_4OH (95: 5: 1)洗脱, 得到油状物形式的(5-羟基-咪唑基-1-基)-乙酸乙酯: 1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7.45 (1H, s), 6.90 (1H, s), 4.80 (2H, s), 4.59 (2H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2), 3.73 (1H,

br s), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 166.2, 137.3, 129.4, 126.2, 60.3, 52.3, 44.5, 12.2; e/z (ES) 185 ($M+1$, 100%).

B. (5-甲酰基-咪唑基-1-基)-乙酸乙酯

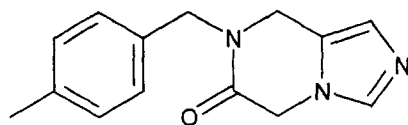
标题 B 的化合物按照与制备实施例 18 中标题 C 的化合物的方法相似的方法制备: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.75 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.69 (1H, s), 5.05 (2H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 179.9, 167.4, 143.5, 131.6, 62.5, 48.4, 14.4; e/z (ES) 183 ($M+1$, 100%).

C. 7-苄基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

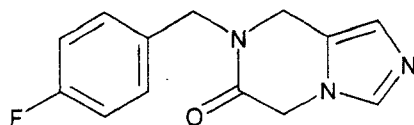
标题 C 的化合物按照与制备实施例 18 中标题 D 的化合物的方法相似的方法制备: m.p. 201-204°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.12 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.35 (5H, m), 5.04 (2H, s), 4.71 (2H, s), 4.59 (2H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 162.8, 136.3, 133.6, 129.0, 128.2, 127.9, 125.4, 114.6, 49.4, 47.9, 41.3; e/z (ES) 228 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O HCl}$, C 59.21 H 5.35 N 15.93, 实测值: C 58.87 H 5.41 N 15.85.

实施例 64

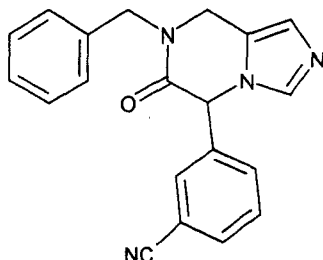
7-(4-甲基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 63 相似的方法制备: m.p. 105-108°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.19-7.13 (m, 4H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.28 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 164.0, 136.5, 134.5, 133.3, 129.0, 127.7, 122.3, 122.2, 48.6, 46.2, 41.5, 20.6; MS(m/z) 242.1 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$, C 69.11 H 6.17 N 17.28, 实测值: C 68.95 H 6.39 N 17.07.

实施例 65**7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮**

标题化合物按照与实施例 63 相似的方法制备: m.p. 112-114°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.60 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.49 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 164.2, 161.4 (d, $J = 241.5$), 134.5, 132.7 (d, $J = 3.0$), 129.8 (d, $J = 8.2$), 122.3, 122.1, 115.2 (d, $J = 21.0$), 48.3, 46.2, 41.7; MS(m/z) 246.0 ($\text{M}+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}$, C 63.66 H 4.93 N 17.13, 实测值: C 63.43 H 4.97 N 17.00.

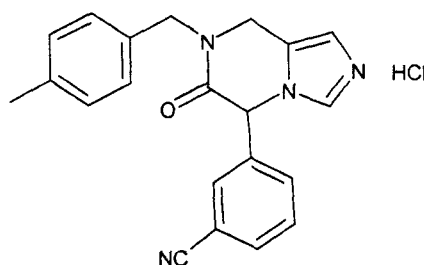
实施例 66**3-(7-苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈**

向实施例 33 的标题化合物, 7-苄基-5-(3-溴-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮(0.550g, 1.44mmol)在 DMF (2mL)中的溶液中加入氰化锌(II) (0.100g, 0.85mmol), 然后加入四三苯基磷钨(0) (0.100g, 6 mol%). 将该反应混合物脱气, 用氮气对其进行净化, 然后将其在 90°C 下加热 1 小时。将该反应混合物在氢氧化铵水溶液(2N)和 EtOAc 之间进行分配。在将所合并的有机相用盐水洗涤后, 干燥(无水硫酸钠), 除去溶剂, 将残余物用快速柱色谱(二氧化硅)进行处理, 用 EtOAc: MeOH: NH_4OH (90: 10: 1) 洗脱, 得到所需的物质, 将其用乙醚重结晶, 得到 3-(7-苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈: m.p. 163-165°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.66 (1H, d, $J = 7.6$), 7.50 (1H, t, $J = 6.8$), 7.48 (1H, s), 7.33 (2H, m), 7.31

(3H, m), 7.17 (2H, m), 7.01 (1H, s), 6.01 (1H, s), 4.78 (1H, d, $J = 14.7$), 4.60 (1H, d, $J = 14.7$), 4.50 (1H, d, $J = 15.7$), 4.41 (1H, d, $J = 15.7$); ^{13}C -NMR (CDCl_3) δ 164.1, 137.4, 135.0, 134.8, 132.6, 130.4, 130.0, 129.4, 129.0, 128.2, 128.0, 124.3, 121.8, 117.9, 113.5, 60.3, 50.7, 41.5; e/z (ES) 329 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$, C 73.15 H 4.91 N 17.06, 实测值: C 72.81 H 4.95 N 16.90。

实施例 67

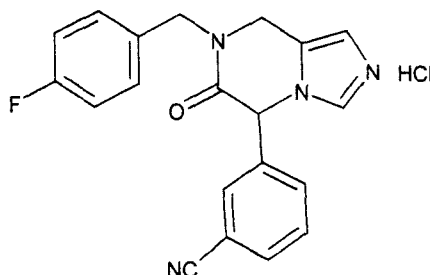
3-[7-(4-甲基-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈盐酸盐



标题化合物按照与实施例 66 相似的方法制备: m.p. 260-263°C; ^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.11 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 6.8$), 7.81 (1H, s), 7.67 (3H, m), 7.16 (4H, s), 6.52 (1H, s), 4.74 (1H, d, $J = 14.7$), 4.72 (2H, s), 4.58 (1H, d, $J = 14.7$), 2.28 (3H, s); ^{13}C -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 162.9, 137.4, 136.6, 134.3, 133.5, 133.0, 132.9, 131.5, 130.7, 129.6, 128.3, 125.2, 118.6, 115.6, 112.5, 60.8, 49.7, 41.0, 21.0; e/z (ES) 342 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ HCl, C 66.57 H 5.05 N 14.79, 实测值: C 66.23 H 4.94 N 14.43。

实施例 68

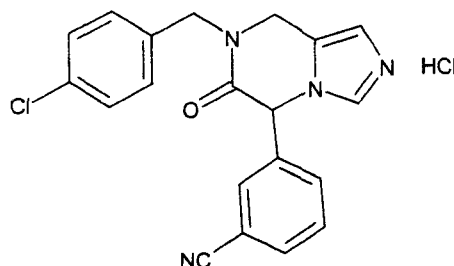
3-[7-(4-氟-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈盐酸盐



标题化合物按照与实施例 66 相似的方法制备: m.p. 260-263°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.08 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 6.8$), 7.82 (1H, s), 7.67 (3H, m), 7.35 (1H, d, $J = 8.7$), 7.33 (1H, d, $J = 8.7$), 7.16 (2H, app t, $J = 8.7$), 6.51 (1H, s), 4.80 (1H, d, $J = 15.0$), 4.79 (1H, d, $J = 16.9$), 4.72 (1H, d, $J = 16.9$), 4.59 (1H, d, $J = 15.0$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.1, 162.0 (d, $J = 243.4$), 136.6, 134.4, 133.5, 133.0, 132.4 (d, $J = 2.9$), 131.6, 130.7, 130.4 (d, $J = 8.0$), 125.1, 118.6, 115.8 (d, $J = 21.8$), 115.7, 112.5, 60.8, 49.6, 41.2; e/z (ES) 347 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{OF HCl}$, C 62.75 H 4.21 N 14.64, 实测值: C 62.40 H 3.86 N 14.28.

实施例 69

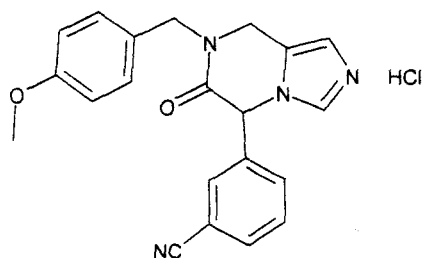
3-[7-(4-氯-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈盐酸盐



标题化合物按照与实施例 66 相似的方法制备: m.p. 236-238°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.08 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 7.2$), 7.83 (1H, s), 7.69 (3H, m), 7.42 (2H, d, $J = 8.7$), 7.32 (2H, d, $J = 8.7$), 6.52 (1H, s), 4.81 (1H, d, $J = 15.1$), 4.79 (1H, d, $J = 16.2$), 4.73 (1H, d, $J = 16.2$), 4.59 (1H, d, $J = 15.1$); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.2, 136.6, 135.2, 134.4, 133.5, 133.0, 132.7, 131.6, 130.7, 130.2, 129.0, 125.1, 118.6, 115.7, 112.5, 60.8, 49.4, 41.3; e/z (ES) 363 ($M+1$, 100); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O HCl} \cdot 0.2 \text{ H}_2\text{O}$, C 59.62 H 3.85 N 13.91, 实测值: C 59.69 H 3.97 N 13.83.

实施例 70

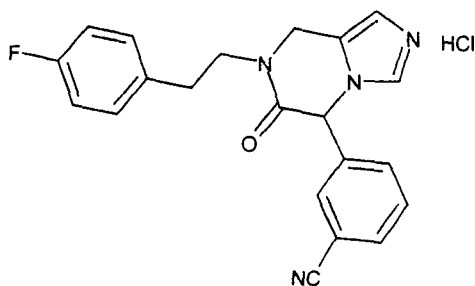
3-[7-(4-甲氧基-苄基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈盐酸盐



标题化合物按照与实施例 66 相似的方法制备: m.p. 246-248°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.08 (1H, s), 7.94 (1H, d, $J = 6.8$), 7.80 (1H, s), 7.69 (3H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8.2$), 6.91 (2H, d, $J = 8.2$), 6.51 (1H, s), 4.73 (1H, d, $J = 14.7$), 4.71 (2H, s), 4.55 (1H, d, $J = 14.7$), 3.74 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.9, 159.2, 136.7, 134.3, 133.4, 132.9, 131.5, 130.7, 129.8, 127.9, 125.1, 118.6, 115.7, 114.4, 112.5, 60.7, 55.4, 49.4, 40.9; e/z (ES) 359 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$, C 63.88 H 4.85 N 14.19, 实测值: C 63.61 H 4.73 N 13.95.

实施例 71

3-[7-(4-氟-苯乙基)-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈盐酸盐

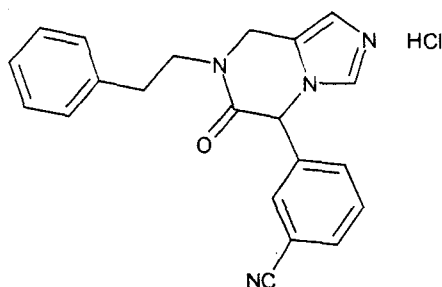


标题化合物按照与实施例 66 相似的方法制备: m.p. 221-223°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.05 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 7.9$), 7.72 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 8.3$), 7.18 (2H, dd, $J = 8.7, 5.7$), 6.99 (2H, m), 6.40 (1H, s), 4.81 (1H, d, $J = 16.6$), 4.70 (1H, d, $J = 16.6$), 3.86 (1H, m), 3.58 (1H, m), 2.84 (2H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 162.2, 160.6 (d, $J = 243.0$), 136.0, 134.2, 133.9, 132.9, 132.0, 130.7, 130.3 (d, $J = 7.6$), 130.2, 124.8, 118.1, 115.2, 114.9 (d, $J = 21.3$), 112.0, 60.26, 48.0, 41.06, 31.2; e/z (ES) 361 (M+1, 100%);

计算值: $C_{21}H_{17}N_4O \cdot HCl$, C 63.56 H 4.57 N 14.12, 实测值: C 63.28 H 4.44 N 14.01.

实施例 72

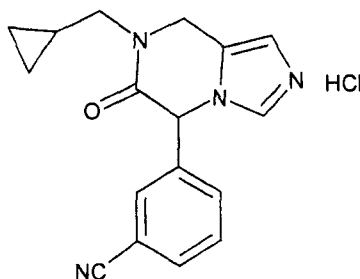
3-[7-苄乙基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈盐酸盐



标题化合物按照与实施例 66 相似的方法制备: m.p. 203-205°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.07 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 7.5$), 7.70 (1H, s), 7.66 (2H, m), 7.52 (1H, d, $J = 8.3$), 7.18 (5H, m), 6.42 (1H, s), 4.80 (1H, d, $J = 16.6$), 4.67 (1H, d, $J = 16.6$), 3.86 (1H, m), 3.60 (1H, m), 2.85 (2H, m); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 162.6, 138.6, 136.5, 134.4, 133.3, 132.5, 131.2, 130.7, 129.0, 128.7, 126.7, 125.2, 118.6, 115.6, 112.5, 60.7, 48.6, 41.6, 32.6; e/z (ES) 343 ($M+1$, 100%); 计算值: $C_{21}H_{18}N_4O \cdot HCl$, C 66.57 H 5.05 N 14.79, 实测值: C 66.27 H 4.91 N 14.62.

实施例 73

3-[7-环丙基甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈盐酸盐

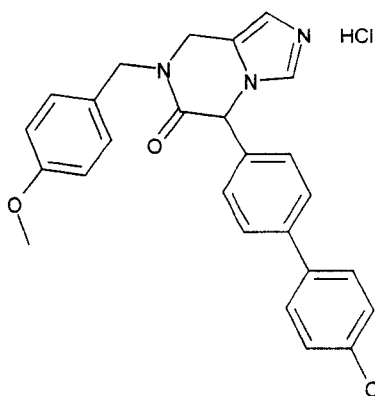


标题化合物按照与实施例 66 相似的方法制备: m.p. 225-227°C; 1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.12 (1H, s), 7.92 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.67 (2H, m), 6.47 (1H, s), 4.94 (1H, d, $J = 16.9$), 4.91 (1H, d, $J = 16.9$), 3.39

(2H, d, $J = 7.2$), 1.05 (1H, m), 0.48 (2H, m), 0.28 (2H, m); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 161.9, 136.0, 133.5, 132.6, 132.0, 130.8, 130.0, 124.6, 117.8, 114.8, 111.8, 59.9, 50.4, 40.6, 8.3, 2.8, 2.7; m/z (ES) 293 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl}$, C 62.10 H 5.21 N 17.04, 实测值: C 62.02 H 5.05 N 17.11.

实施例 74

5-(4'-氯联苯-4-基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

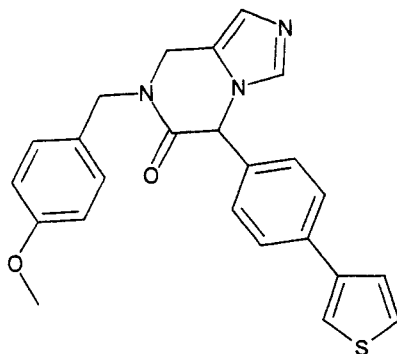


向实施例 21 的标题化合物, 5-(4-溴-苄基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮(0.125g, 0.30mmol)在 DMF (2mL)中的溶液中加入磷酸钾(0.129g, 0.61mmol)和 4-氯苯基硼酸(0.057g, 0.36mmol), 然后加入 [1,1'-二(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)(0.025g, 10 mol%)。将该反应混合物脱气, 用氮气净化, 然后将其在 95°C 下加热 5 小时。将该反应混合物在水和 EtOAc 之间进行分配。将所合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸钠), 浓缩。将残余物用快速柱色谱(二氧化硅)进行处理, 用 EtOAc: MeOH: NH_4OH (90: 10: 1)洗脱, 得到 5-(4'-氯联苯-4-基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮, 将其溶解于乙醚中并用 HCl (g)-MeOH 处理, 并通过过滤收集沉淀出来的产物, 5-(4'-氯联苯-4-基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐并将其干燥: m.p. 270-273°C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 9.19 (1H, s), 7.73(5H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.3$), 7.37 (2H, d, $J = 8.3$), 7.22 (2H, d, $J = 8.6$), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$), 6.49

(1H, s), 4.67 (4H, m), 3.73 (3H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) 163.0, 158.8, 139.6, 137.9, 134.4, 133.9, 132.7, 129.4, 128.9, 128.5, 127.6, 127.4, 124.7, 115.3, 114.0, 60.8, 55.0, 48.9; e/z (ES) 444 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ HCl, C 65.01 H 4.83 N 8.75, 实测值: C 64.64 H 4.78 N 8.74.

实施例 75

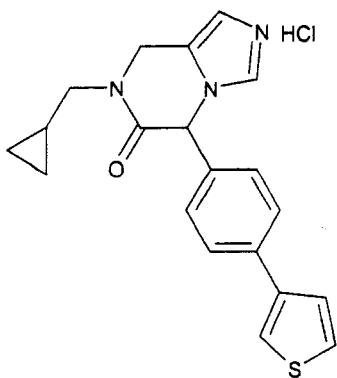
7-(4-甲氧基-苄基)-5-(4-噻吩-3-基-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 74 相似的方法制备: m.p. 162-164°C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 7.89 (1H, dd, J = 2.8, 1.1), 7.72 (2H, d, J = 8.3), 7.65 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 5.0, 1.1), 7.15 (4H, app t, J = 9.0), 6.90 (1H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.6), 6.25 (1H, s), 4.55 (4H, m), 3.71 (3H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 165.2, 159.1, 141.0, 136.2, 135.6, 135.2, 129.6, 128.6, 127.6, 127.1, 127.0, 126.5, 123.3, 122.7, 121.9, 114.4, 60.3, 55.4, 49.2, 41.5; e/z (ES) 416 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, C 69.37 H 5.09 N 10.11, 实测值: C 69.19 H 5.08 N 9.91.

实施例 76

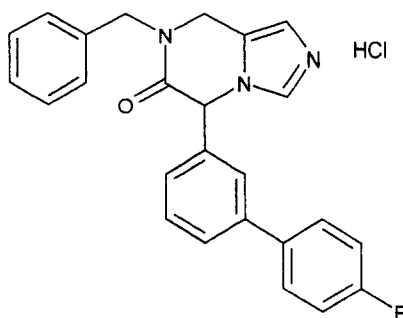
7-环丙基甲基-5-(4-噻吩-3-基-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 74 相似的方法制备: m.p. 217-219°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.22 (1H, s), 7.94 (1H, dd, J 2.9, 1.2), 7.78 (2H, d, J 8.3), 7.75 (1H, s), 7.67 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J 5.0, 1.3), 7.33 (2H, d, J 8.3), 6.39 (1H, s), 4.97 (1H, d, J 16.7), 4.84 (1H, d, J 16.7), 3.50 (1H, dd, J 13.8, 7.0), 3.32 (1H, dd, J 13.8, 7.0), 1.03 (1H, m), 0.48 (2H, m), 0.28 (2H, m);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.3, 162.7, 140.8, 136.3, 134.2, 134.0, 127.9, 127.7, 127.2, 126.5, 125.4, 122.2, 115.6, 61.2, 51.0, 41.3, 9.1, 3.7, 3.4; e/z (ES) 350 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS HCl}$, C 62.25 H 5.22 N 10.89, 实测值: C 61.89 H 5.26 N 10.73。

实施例 77

7-苄基-5-(4'-氟-联苯-3-基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

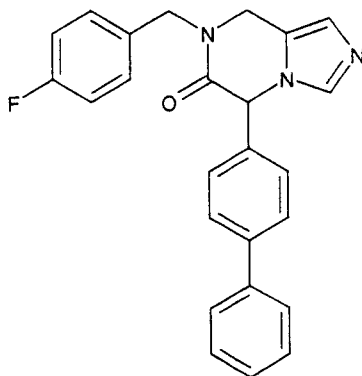


标题化合物按照与实施例 74 相似的方法制备: m.p. 235-237°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.16 (1H, s), 7.68 (4H, m), 7.54 (2H, m), 7.30 (8H, m), 6.49 (1H, s) 4.75 (4H, m); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 163.61, 162.75, 160.85, 140.46, 136.20, 134.40, 130.32, 129.30, 129.20, 129.05, 128.22, 128.08, 127.95, 126.33, 125.86, 124.98, 116.33, 116.04, 115.89, 61.45, 50.00, 41.28; e/z (ES)

398 (M+1, 100%); 计算值: $C_{25}H_{20}FN_3O \cdot HCl \cdot 0.2 H_2O$, C 68.63, H 4.93, N 9.60, 实测值: C 68.35, H 4.73, N 9.66.

实施例 78

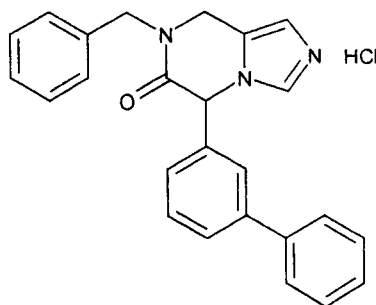
5-联苯-4-基-7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 74 相似的方法制备: m.p. 189-190°C; e/z (ES) 398 (M+1, 100%).

实施例 79

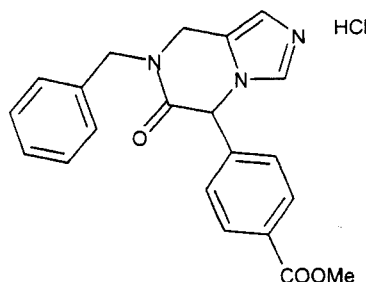
7-苄基-5-联苯-3-基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 74 相似的方法制备: m.p. 232-234°C; e/z (ES) 380 (M+1, 100%).

实施例 80

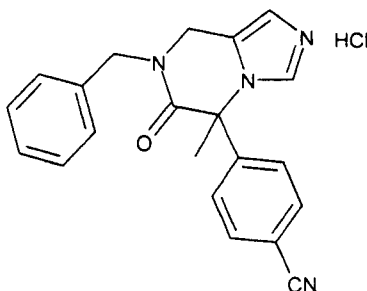
4-(7-苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苯甲酸甲酯盐酸盐



向实施例 23 的标题化合物, 7-苄基-5-(4-溴-苯基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮(0.202g, 0.53mmol)在 DMSO: MeOH(2mL; 5: 1)中的溶液中加入三乙胺(0.147mL, 1.06mmol)、二苯基膦基丙烷(0.044g, 20 mol%)和乙酸钨(II) (0.024g, 20 mol%)。将该反应混合物脱气, 用一氧化碳净化, 然后将其在 70°C 下加热 16 小时。将该反应混合物冷却, 然后将其在水和 EtOAc 之间分配。在将所合并的有机相用盐水洗涤后, 干燥(无水硫酸钠), 将残余物用快速柱色谱(二氧化硅)进行处理, 用 EtOAc: MeOH: NH₄OH(90: 10: 1)洗脱, 得到所需的油状物形式的游离碱, 将其溶解于甲醇中并向其中加入 HCl (g)的乙醚溶液, 得到 4-(7-苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苯甲酸甲酯盐酸盐: m.p. 236-238°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.16 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.4), 7.71 (1H, s), 7.44 (2H, d, 8.4), 7.33 (3H, m), 7.23 (2H, m), 6.58 (1H, s), 4.70 (4H, m), 3.87 (3H, s); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 166.0, 163.2, 139.9, 136.1, 134.5, 130.6, 130.3, 129.0, 128.1, 127.8, 125.2, 115.8, 61.4, 52.7, 49.9, 41.1; e/z (ES) 362 (M+1, 100%); 计算值: C₂₁H₁₉N₃O₃ HCl 0.2 H₂O, C 62.82 H 5.06 N 10.50, 实测值: C 62.82 H 5.06 N 10.47。

实施例 81

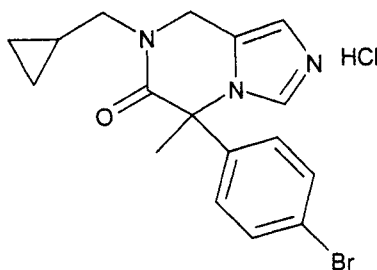
4-(7-苄基-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈盐酸盐



在-78°C 下, 向实施例 3 的标题化合物, 4-(7-苄基-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈(0.24g, 0.63mmol)在 5mL THF 中的溶液中加入 LHMDs (0.70mL, 0.70mmol)并将所得的溶液搅拌 15 分钟。向该溶液中加入碘代甲烷(0.040mL, 0.67mmol)并将该溶液搅拌 15 分钟, 然后, 将其逐渐加温至室温。通过加入 NH₄Cl 终止反应并用 EtOAc 萃取。将该有机溶液用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸钠)并将其蒸发至一种油状物。用快速柱色谱(二氧化硅)对其纯化, 用 EtOAc: MeOH: NH₄OH (95: 5: 0.5)洗脱, 得到游离碱, 将其溶解于丙酮中并向其中加入 HCl (g)的乙醚溶液, 得到 4-(7-苄基-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈盐酸盐: m.p. 230-232°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.54 (1H, s), 7.90 (2H, d, J = 8.7), 7.74 (1H, s), 7.32 (3H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.7), 7.15 (2H, m), 4.73 (1H, d, J = 16.9), 4.71 (1H, d, J = 14.6), 4.66 (1H, d, J = 14.6), 4.12 (1H, d, J = 16.9), 2.25 (3H, s); ¹³C-NMR (DMSO-d₆) δ 163.1, 141.1, 133.8, 132.3, 131.3, 126.8, 125.8, 125.7, 124.0, 123.7, 116.2, 114.2, 110.0, 64.6, 48.4, 38.5, 22.6; e/z (ES) 343 (M+1, 100%); 计算值: C₂₁H₁₈N₄O HCl, C 66.58 H 5.05 N 14.79, 实测值: C 66.41 H 5.01 N 14.80。

实施例 82

5-(4-溴-苄基)-7-环丙基甲基-5-甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐

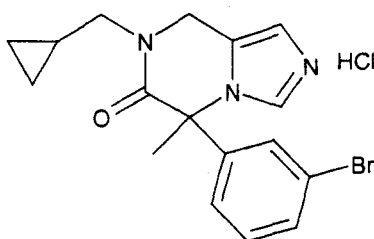


标题化合物按照与实施例 81 相似的方法制备: m.p. 228-230°C; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 9.35 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.4), 6.74 (2H, d, J = 8.4), 4.63 (1H, d, J = 16.5), 3.99 (1H, d, J = 16.5), 3.31 (1H, dd, J = 13.8, 7.0), 2.95 (1H, dd, J = 13.8, 7.0), 1.91 (3H, s), 0.71 (1H, m), 0.18 (2H,

m), 0.0 (2H, m); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 165.4, 162.7, 137.9, 134.3, 132.6, 127.2, 126.4, 122.6, 116.0, 66.7, 51.6, 25.0, 9.0, 3.6, 3.2; e/z (ES) 360/362 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O HCl}$, C 51.47 H 4.83 N 10.59, 实测值: C 51.15 H 4.76 N 10.38。

实施例 83

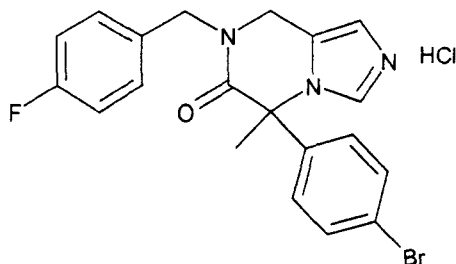
5-(3-溴-苯基)-7-环丙基甲基-5-甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 81 相似的方法制备: m.p. 234-236°C; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 0.20-0.34 (2H, m), 0.41-0.49 (2H, m), 0.92-1.04 (1H, m), 2.15 (3H, s), 3.22 (1H, dd, $J = 13.8, 7.2$), 3.55 (1H, dd, $J = 13.8, 7.2$), 4.27 (1H, d, $J = 16.3$), 4.86 (1H, d, $J = 16.3$), 7.00 (1H, d, $J = 8.0$), 7.27 (1H, s), 7.39 (1H, t, $J = 8.0$), 7.62 (1H, d, $J = 8.0$), 7.74 (1H, s), 9.46 (1H, s); ^{13}C -NMR (DMSO- d_6) δ 3.26, 3.49, 9.04, 25.05, 40.86, 51.71, 66.48, 116.54, 122.88, 124.08, 126.18, 127.81, 131.84, 132.30, 134.45, 140.98, 165.40; e/z (ES) 360/362 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O HCl}$, C 51.47 H 4.83 N 10.59, 实测值: C 51.11 H 4.87 N 10.48。

实施例 84

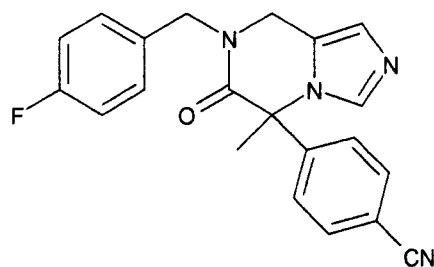
5-(4-溴-苯基)-7-(4-氟-苄基)-5-甲基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮盐酸盐



标题化合物按照与实施例 81 相似的方法制备: m.p. 235-237°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 9.54(1H,s), 7.73 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J = 8.7$), 7.25 (2H, dd, $J = 8.7, 5.7$), 7.14 (2H, app t, $J = 8.9$), 6.95 (2H, d, $J = 8.7$), 4.72 (1H, d, $J = 16.6$), 4.67 (2H, s), 4.11 (1H, d, $J = 16.6$), 2.2 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 165.7, 162.0 (d, $J = 243.0$), 137.7, 134.4, 132.5, 132.4, 130.3 (d, $J = 8.3$), 127.2, 126.0, 122.7, 116.2, 115.8 (d, $J = 21.9$), 66.7, 49.8, 25.0; e/z (ES) 413/415 ($M+1, 100\%$); 计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{BrFN}_3\text{O HCl}$, C 53.29 H 4.02 N 9.32, 实测值: C 53.39 H 3.73 N 9.28.

实施例 85

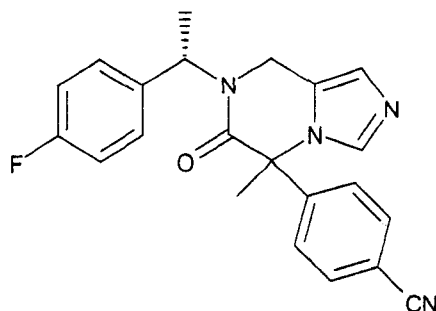
4-[7-(4-氟-苄基)-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基]-苄腈



标题化合物按照与实施例 81 相似的方法制备: m.p. 66-70°C; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.11-6.94 (m, 7H), 4.63(app. t, $J = 15.0$, 2H), 4.32 (d, $J = 15.5$, 1H), 4.00 (d, $J = 15.7$, 1H), 2.22 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 167.4, 162.9 (d, $J = 245.2$), 145.5, 134.2, 133.2, 131.4 (d, $J = 3.0$), 130.0 (d, $J = 8.3$), 125.9, 125.0, 123.7, 118.3, 116.3 (d, $J = 21.0$), 113.2, 65.7, 51.0, 41.8, 25.6; MS(m/z) 360.8 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{FN}_4\text{O} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$, C 69.23 H 4.78 N 15.38, 实测值: C 69.16 H 4.91 N 15.18.

实施例 86

4-{7-[(S)-1-(4-氟-苄基)-乙基]-5-甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基}-苄腈



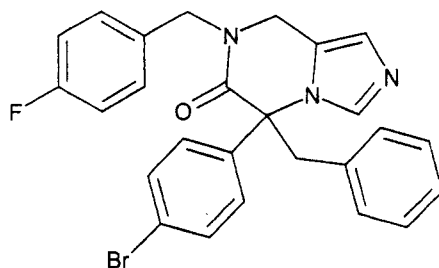
标题化合物按照与实施例 81 相似的方法制备。该产物是以非对映异构体混合物的形式获得的。可以用使用二氧化硅的色谱对该非对映异构体进行分离。

非对映异构体 1(极性较弱): m.p. 78-82°C; $[\alpha]_D -3.3$ (c 1.00, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.05 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 9.0$, 2H), 7.37-7.29 (m, 3H), 7.22 (d, $J = 9.0$, 2H), 7.04 (d, $J = 9.0$, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.79(q, $J = 6.0$, 1H), 4.20 (d, $J = 15.0$, 1H), 3.88 (d, $J = 15.0$, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 6.0$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 166.9, 145.8, 139.8, 134.9, 133.5, 129.0, 127.9, 127.1, 125.8, 123.9, 118.6, 111.6, 65.2, 52.0, 36.5, 25.2, 15.9; MS(m/z) 356.8 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$, C 73.69 H 5.64 N 15.63, 实测值, C 73.29 H 5.92 N 15.45.

非对映异构体 2(极性较强): m.p. 72-75°C; $[\alpha]_D -147.0$ (c 1.00, MeOH); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.02 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 9.0$, 2H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.09-7.07 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 6.0$, 2H), 5.82(q, $J = 9.0$, 1H), 4.53 (d, $J = 15.0$, 1H), 3.23 (d, $J = 15.0$, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 9.0$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 164.6, 143.3, 137.1, 132.6, 131.1, 126.6, 125.8, 125.0, 123.7, 122.2, 121.8, 116.4, 109.3, 63.1, 49.7, 34.2, 22.7, 13.4; MS(m/z) 357.1 (M+1, 100%); 计算值: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$, C 73.69 H 5.64 N 15.63, 实测值: C 73.23 H 5.87 N 15.12.

实施例 87

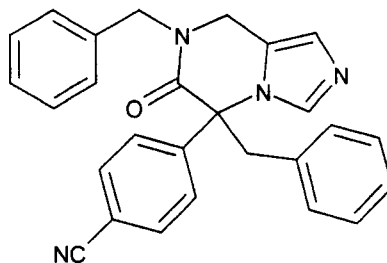
5-苄基-5-(4-溴-苄基)-7-(4-氟-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮



标题化合物按照与实施例 81 相似的方法制备: m.p. 166-168°C;
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.81 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.6$), 7.14 (7H, m), 7.04 (2H, app t, $J = 7.5$), 6.79 (2H, d, $J = 7.2$), 6.73 (1H, s), 4.75 (1H, d, $J = 14.5$), 4.40 (1H, d, 16.1), 4.28 (1H, d, $J = 14.5$), 4.18 (1H, d, $J = 13.7$), 3.73 (2H, m);
 $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 166.2, 162.0 (d, $J = 243.8$), 141.6, 135.4, 135.1, 132.3, 132.0, 130.6 (d, $J = 8.3$), 130.0, 128.6, 128.3, 127.4, 122.6, 122.5, 122.0, 115.6 (d, $J = 21.9$), 67.67, 49.7, 43.2, 41.7; e/z (E/S) 489/491 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{BrFN}_3\text{O}$, C 63.68 H 4.32 N 8.57, 实测值: C 63.68 H 4.34 N 8.45.

实施例 88

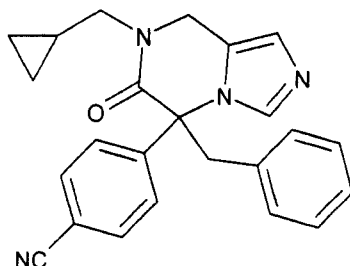
4-(5,7-二苄基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈



标题化合物按照与实施例 81 相似的方法制备: m.p. 246-248°C.

实施例 89

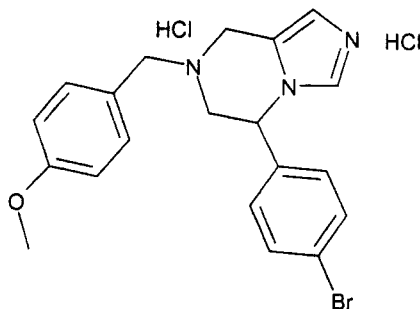
4-(5-苄基-7-环丙基甲基-6-氧代-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-5-基)-苄腈



标题化合物按照与实施例 81 相似的方法制备: m.p. 156-158°C.

实施例 90

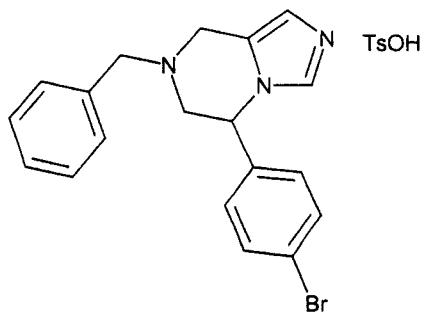
5-(4-溴苯基)-7-(4-甲氧基-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]-吡嗪二盐酸盐



在室温下, 向实施例 21 的标题化合物, 5-(4-溴-苯基)-7-(4-甲氧基-苄基)-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮(0.471g, 1.14mmol)在 THF(5mL)中的溶液中加入硼烷(6.85mL, 6.85mmol). 将该反应搅拌 18 小时并用 MeOH 终止反应。将该反应混合物蒸发至干燥, 将其在水和 EtOAc 之间分配。将所合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸钠), 浓缩并将其用快速柱色谱(二氧化硅)进行处理, 用 EtOAc: MeOH: NH₄OH(90: 10: 1)洗脱, 得到所需的物质。将该物质溶解于乙醚中, 向其中加入 HCl (g)-MeOH 并使该盐酸盐结晶, 得到 5-(4-溴苯基)-7-(4-甲氧基-苄基)-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]-吡嗪二盐酸盐: m.p. 270-273°C.

实施例 91

5-(4-溴苯基)-7-苄基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪对-甲苯磺酸盐

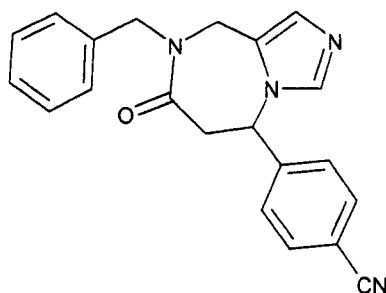


在室温下, 向实施例 23 的标题化合物, 5-(4-溴-苯基)-7-苄基-7,8-二氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪-6-酮(0.471g, 1.14mmol)在 THF(5mL)中的溶液中加入

硼烷(6.85mL, 6.85mmol)。将该反应搅拌 18 小时并用 MeOH 终止反应。将该反应混合物蒸发至干燥, 将其在水和 EtOAc 之间进行分配。将所合并的有机相用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸钠), 浓缩并将残余物溶解于丙酮中, 向其中加入对-甲苯磺酸并使所需的 5-(4-溴苯基)-7-苄基-5,6,7,8-四氢-咪唑并[1,5-a]吡嗪对-甲苯磺酸盐结晶: m.p. 223-225°C; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.81 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J = 8.7$), 7.51 (1H, s), 7.47 (2H, d, $J = 7.8$), 7.27(5H, m), 7.20 (2H, m), 7.11 (2H, d, $J = 7.8$), 5.70 (1H, dd, $J = 6.4, 4.1$), 3.85 (1H, d, $J = 13.3$), 3.78 (1H, d, $J = 14.9$), 3.75 (1H, d, $J = 13.3$), 3.68 (1H, d, $J = 14.9$), 3.17 (1H, dd, $J = 12.4, 4.1$), 2.91 (1H, dd, $J = 12.4, 6.4$), 2.29 (3H, s); $^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 145.8, 137.9, 137.4, 136.9, 134.3, 131.5, 129.5, 128.7, 128.5, 128.2, 127.9, 127.3, 125.3, 121.8, 114.7, 59.9, 57.5, 55.7, 46.7, 20.7; e/z (ES) 368/370 ($M+1$, 100%); 计算值: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3 \text{ C}_7\text{H}_8\text{SO}_3$, C 57.78 H 4.85 N 7.77, 实测值: C 57.79 H 4.85 N 7.73。

实施例 92

4-(8-苄基-7-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-5-基)-苄腈



A. 3-[5-(叔-丁基-二甲基甲硅烷基氧基甲基)-咪唑-1-基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸甲酯

在-78°C 下, 向实施例 1 标题 E 的化合物, 4-(5-叔-丁基-二甲基甲硅烷基氧基-甲基-咪唑基-1-基甲基)-苄腈(3.15g, 9.63mmol)在 THF(30mL)中的溶液中滴加 1.0 M LHMDs (10.0mL, 10.0mmol)并将其搅拌 10 分钟。向其中加入溴乙酸甲酯(0.91mL, 9.63mmol)并将该溶液搅拌 10 分钟, 然后用氯化铵终止反应。在加温时, 将该反应混合物在 EtOAc 和盐水之间进行分

配,其后,将所合并的有机相用无水硫酸钠干燥并在真空下除去溶剂,得到一种粘性油状物。将该残余物用快速柱色谱(硅胶)进行处理,用 EtOAc: MeOH: NH₄OH (95: 5: 0.5)洗脱,得到 3-[5-(叔-丁基-二甲基甲硅烷基氧基甲基)-咪唑-1-基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸甲酯: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.64 (2H, d, J = 8.4), 7.59 (1H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.4), 6.95 (1H, s), 6.05 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 13.2), 4.46 (1H, d, J = 13.2), 3.66 (3H, s), 3.32 (1H, dd, J = 16.3, 9.4), 3.19 (1H, dd, J = 16.3, 7.0), 0.83 (9H, s), 0.02 (3H, s), 0.00 (3H, s); ¹³C-NMR (CDCl₃) δ 170.0, 144.8, 136.4, 133.1, 131.4, 128.9, 118.5, 112.7, 55.4, 52.7, 40.6, 26.1, 18.8, -5.0, -5.1; e/z (ES) 400 (M+1, 100%)。

B. 3-[5-(羟基甲基)-咪唑-1-基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸甲酯

在室温下,将标题 A 的化合物, 3-[5-(叔-丁基-二甲基甲硅烷基氧基甲基)-咪唑-1-基]-3-(4-氰基苯基)-丙酸甲酯(0.98g, 2.46mmol)和对-甲苯磺酸(0.55g, 2.9mmol)在 MeOH(10mL)中搅拌 24 小时。将该反应混合物蒸发至一种油状物并将其在 EtOAc 和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将所合并的有机相用无水硫酸钠干燥并在真空下除去溶剂,得到油状物形式的 3-[5-(羟基甲基)-咪唑-1-基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸甲酯: ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7.65 (2H, d, J = 8.4), 7.62 (1H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.4), 6.98 (1H, s), 6.05 (1H, dd, J = 9.2, 6.2), 4.62 (1H, d, J = 13.5), 4.47 (1H, d, J = 13.5), 3.67 (3H, s), 3.36 (1H, dd, J = 16.5, 9.2), 3.21 (1H, dd, J = 16.5, 6.2); e/z (ES) 286 (M+1, 100%)。

C. 3-[5-甲酰基-咪唑-1-基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸甲酯

向标题 B 的化合物, 3-[5-(羟基甲基)-咪唑-1-基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸甲酯(0.60g, 2.11mmol)在 DCM (7.0mL)中的溶液中加入 Dess-Martin periodinane (15% wt 溶液, 7.0mL, 3.2mmol)并将该反应搅拌 3 小时。将该反应混合物在 EtOAc 和碳酸氢钠-硫代硫酸钠之间分配。将所合并的有机相用盐水洗涤,干燥(无水硫酸钠)并浓缩。将残余物用快速柱色谱(二氧化

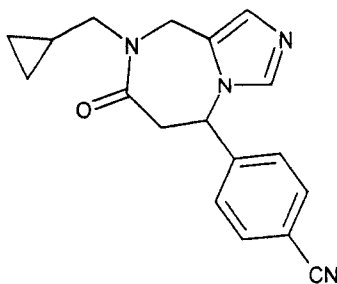
硅)进行处理,用 EtOAc: MeOH(9: 1)洗脱,得到油状物形式的 3-[5-甲酰基-咪唑-1-基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸甲酯: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 9.68 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J = 8.5$), 7.37 (2H, d, $J = 8.5$), 6.63 (1H, m), 3.66 (3H, s), 3.43 (1H, dd, $J = 16.5, 8.5$), 3.30 (1H, dd, $J = 16.5, 6.6$); $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ 178.9, 169.2, 144.9, 143.0, 141.8, 132.7, 130.8, 127.4, 118.0, 112.5, 56.5, 52.4, 39.0; e/z (ES) 284 ($M+1$, 100%).

D. 4-(8-苄基-7-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-5-基)-苄腈

向标题 C 的化合物, 3-[5-甲酰基-咪唑-1-基]-3-(4-氰基-苯基)-丙酸甲酯 (0.22g, 0.78mmol) 在 DCE (5mL) 中的溶液中加入苄胺 (0.100mL, 0.92mmol), 然后加入三乙酰氧基氢硼化钠 (0.49g, 2.3mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 然后将其在 EtOAc 和碳酸氢钠饱和水溶液之间进行分配, 将有机溶液用盐水洗涤, 干燥(无水硫酸钠)并浓缩。将残余物用快速柱色谱(二氧化硅)进行处理, 用 EtOAc: MeOH: NH_4OH (90: 10: 1) 洗脱, 得到 4-(8-苄基-7-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-5-基)-苄腈: m.p. 65°C ; e/z (ES) 343 ($M+1$, 100%)。

实施例 93

4-(8-环丙基甲基-7-氧代-6,7,8,9-四氢-5H-咪唑并[1,5-a][1,4]二氮杂萘-5-基)-苄腈



标题化合物按照与实施例 92 相似的方法制备: m.p. $178-180^\circ\text{C}$; e/z (ES) 307 ($M+1$, 100%)。