(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101538268 B
(45)授权公告日 2011.07.27

(21)申请号 200910138135.3

(22)申请日 2005.08.05

(30)优先权数据
60/602,618 2004.08.18 US

(62)分案原申请数据
200580028091.9 2005.08.05

(73)专利权人 辉瑞有限公司
地址 美国纽约州

(72)发明人 J·冈萨雷斯 T·M·朱厄尔 H·李 A·林顿 J·H·塔特洛克

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 巫肖南

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 405/06(2006.01)
C07D 309/32(2006.01)
C07D 413/10(2006.01)
C07D 513/04(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07C 255/41(2006.01)
C07C 59/11(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/4433(2006.01)
A61K 31/351(2006.01)
A61K 31/366(2006.01)
A61K 31/4155(2006.01)
A61K 31/4196(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61K 31/422(2006.01)
A61K 31/497(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61K 31/52(2006.01)
A61K 31/453(2006.01)
A61K 31/496(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
A61P 31/14(2006.01)

(56)对比文件
WO 03095441 A1,2003.11.20, 说明书第163-201页、第202-205页权利要求1.
WO 2004074270 A,2004.09.02, 权利要求1-12.

审查员 施捷

权利要求书 2 页 说明书 253 页

(54)发明名称

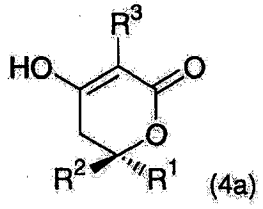
C型肝炎病毒RNA依赖型RNA聚合酶的抑制剂、以及使用该抑制剂的组合物和治疗剂

(57)摘要

本发明提供具有式(4a)或(7)-(9)的化合物以及它们药学上可接受的盐类和溶剂化物，它们可用作C型肝炎病毒(HCV)聚合酶的抑制剂，且亦可用于治疗HCV-感染的哺乳动物体内的HCV感染。本发明亦提供药学组合物，其包括式(4a)或(7)-(9)的化合物、它们药学上可接受的盐类和溶剂化物。再者，本发明提供可用于制备具有式(4a)或(7)-(9)的化合物的中间化合物与方法。

CN 101538268 B

1. 一种式 (4a) 的化合物或其药学上可接受的盐：



(4a)

其中：

R^1 是环戊基；

R^2 是 $-(CH_2)_2$（吡啶基）、$-(CH_2)_2$（吡唑基）、$-(CH_2)_2$（吡咯基）、$-(CH_2)_2$（噁唑基）、$-(CH_2)_2$（噻唑基）、$-(CH_2)_2$（咪唑基）、$-(CH_2)_2$（异噁唑基）、$-(CH_2)_2$（异噻唑基）、$-(CH_2)_2$(1,2,3- 三唑基）、$-(CH_2)_2$(1,3,4- 三唑基）、$-(CH_2)_2$(1,3,4- 噻二唑基）、$-(CH_2)_2$（哒嗪基）、$-(CH_2)_2$（嘧啶基）、$-(CH_2)_2$（吡嗪基）或 $-(CH_2)_2$(1,3,5- 三嗪基）基团，它们各自任选被至少一个 R^4 基团取代；

R^3 是 $-(CH_2)$([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基），任选被至少一个 R^5 基团取代；

各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基及 C_2-C_6 炔基，其中所述 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基及 C_2-C_6 炔基基团任选地被至少一个 R^5 取代；

各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 及 -CN；

各个 R^6 与 R^7 分别选自氢和 C_1-C_6 烷基；且

t 是 1；

条件是所述式 (4a) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 是 $-(CH_2)_2$ 吡啶基、$-(CH_2)_2$ 吡唑基或 $-(CH_2)_2$ 吡咯基，其中上述基团中的每一个均任选地被至少一个 R^4 基团取代。

3. 如权利要求 2 所述的化合物，其中 R^2 是 $-(CH_2)_2$ 吡啶基或 $-(CH_2)_2$ 吡唑基，其中上述基团中的每一个均任选地被至少一个 R^4 基团取代。

4. 如权利要求 3 所述的化合物，其中：

R^2 是 $-(CH_2)_2$ 吡啶基或 $-(CH_2)_2$ 吡唑基，其中上述基团中的每一个均任选地被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、$-OR^6$ 和 $-NR^6R^7$ 的取代基取代；

R^3 是任选地被至少一个选自卤素和 C_1-C_6 烷基的取代基取代的 $-(CH_2)$([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）。

5. 如权利要求 1 所述的化合物，其中 R^2 是任选地被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、$-OR^6$ 和 $-NR^6R^7$ 的取代基取代的 $-(CH_2)_2$ 吡啶基。

6. 一种药物组合物，所述药物组合物包括治疗有效量的如权利要求 1-5 中任一项所述

的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

7. 一种药物组合，其包括如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种 HCV 抑制剂。

8. 如权利要求 7 所述的药物组合，其中如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物选自：

(+)-6- 环戊基 -6-[2-(2,6- 二乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;和

(-)-6- 环戊基 -6-[2-(2,6- 二乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

或其药学上可接受的盐。

9. 用作药物的如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

10. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或者如权利要求 6 所述的药物组合物、或者如权利要求 7-8 中任一项所述的药物组合在制备治疗患有 C 型肝炎病毒感染的哺乳动物的药物中的应用。

11. 用于治疗 C 型肝炎感染的如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

C 型肝炎病毒 RNA 依赖型 RNA 聚合酶的抑制剂、以及使用该抑制剂的组合物和治疗剂

[0001] 本申请是申请日为 2005 年 8 月 5 日、申请号为 200580028091.9、发明名称为“C 型肝炎病毒 RNA 依赖型 RNA 聚合酶的抑制剂、以及使用该抑制剂的组合物和治疗剂”的专利申请的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及可用作 C 型肝炎病毒 (HCV) 聚合酶的抑制剂的化合物、包含有该化合物的药学组合物、使用该化合物及配制剂来治疗 HCV- 感染的哺乳动物 (例如人类) 的方法、以及可用于制备该化合物的方法与中间化合物。

背景技术

[0003] 本发明涉及会抑制 C 型肝炎病毒 (HCV)RNA 依赖型 RNA 聚合酶 (RdRp) 的试剂。本发明亦涉及该化合物在可用于抑制 HCV 复制的药学组合物与治疗处理剂 (therapeutic treatments) 上的用途。

[0004] HCV 是具有外膜的 RNA 病毒，它包含长度为大约 9.5kb 的单股正义 RNA 基因组 (Choo，et al.，Science 244 :359-362(1989))。该 RNA 基因组包含一为 341 个核苷酸的 5’- 非转译区 (5’NTR)(Brown，et al.，Nucl.Acids Res.20 :5041-5045(1992) ;Bukh，et al.，Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89 :4942-4946(1992))、一编码 3,010 至 3,040 个氨基酸的单一多肽的大型开放阅读框 (ORF)(Choo，et al.(1989)，如上述)、以及一具有大约 230 个核苷酸的可变长度的 3’- 非转译区 (3’NTR)(Kolykhalov，et al.，J.Virol.70 : 3363-3371(1996) ;Tanaka，et al.，J.Virol.70 :3307-3312(1996))。

[0005] 该 5’NTR 是该病毒基因组的最为守恒的区域之一，而且在病毒多蛋白 (viral polyprotein) 的转译的起始上扮演关键角色。单一 ORF 编码一多蛋白，该多蛋白通过细胞的或病毒的蛋白酶而被共 - 或后 - 转译地加工处理成为结构性 (核心、E1 以及 E2) 以及非结构性 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 以及 NS5B) 病毒蛋白 (Bartenschlager(1997)，如上述)。该 3’NTR 由三个不同的区域所组成 :跟在多蛋白的终止密码子 (stopcodon) 之后的具有大约 38 个核苷酸的可变区、带有被散布的胱氨酸取代物 (interspersed substitutions of cystines) 的具有不定长度的多尿苷径 (polyuridine tract)、以及在不同的 HCV 分离株中为高度守恒的 3’非常末端 (very 3’end) 处的 98 个核苷酸 (nt)。位于该基因组内的基因的顺序是 :NH_2-C-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH(Grakoui，et al.，J.Virol.67 :1385-1395(1993))。

[0006] C 型肝炎病毒 (HCV) 是黄病毒 (Flaviviridae) 科的肝病毒属 (hepacivirus genus) 的成员。它是非 A、非 B 型病毒肝炎的主要致病因子 (causative agent)，且是与输血有关的肝炎的主因，并且造成全球明显比例的肝炎病例。虽然急性 HCV 感染经常是无症状的，几乎 80％的病例会转变成慢性肝炎。HCV 感染的持续特性 (persistent property) 已被解释为是通过它的下列能力 :经由包膜蛋白 E2 的暴露区域的高突变性 (hypermutability)

而逃脱出宿主的免疫监视(Weiner,et al.,Virology180:842-848(1991);Weiner,et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA89:3468-3472(1992))。

[0007] 结构性蛋白质核(C)、包膜蛋白1与(E1、E2)以及p7区的加工处理通过宿主信号肽酶来调控。相反地,非结构性(NS)区域的成熟化(maturation)是通过两种病毒酶来完成。HCV多蛋白首先被一宿主信号肽酶予以切割而产生结构性蛋白质C/E1、E1/E2、E2/p7以及p7/NS2(Hijikata,et al.,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 88:5547-5551(1991);Lin,etal.,J.Virol.68:5063-5073(1994))。NS2-3蛋白酶(它是一种金属蛋白酶)继而在NS2/NS3连接处切割。NS3/4A蛋白酶复合物(NS3丝氨酸蛋白酶/NS4辅因子),随后在所有剩下的切割位点切割(Bartenschlager,et al.,J.Virol.67:3835-3844(1993);Bartenschlager,(1997),如上述)。RNA解螺旋酶以及NTP酶活性亦在NS3蛋白内识别。该NS3蛋白的N-端三分之一起蛋白酶的功能,而该分子剩下的三分之二起到被认为涉及到HCV复制的解螺旋酶/ATP酶的作用(Bartenschlager,(1997),如上述)。NS5A可被磷酸化并起到NS5B的假定辅因子的作用。第四个病毒酶,NS5B,是RNA依赖型RNA聚合酶(RdRp),并且是负责病毒RNA基因组复制的关键组份(Lohmann,et al.,J.Virol.71:8416-8428(1997))。

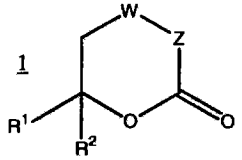
[0008] HCV的复制被认为是发生在膜相关的(membrane-associated)复制复合物内。在这些复合物内,基因组正链RNA被转录为负链RNA,它依次地可被用作合成后代基因组正链的模板。两种病毒蛋白质似乎涉及到这个反应:NS3蛋白,它在羧基末端三分之二内带有核苷三磷酸酶/RNA解螺旋酶,以及NS5B蛋白,它是具有RNA依赖型RNA聚合酶活性(RdRp)的膜相关的磷蛋白(Hwang,et al.,J.Virol.227:439-446(1997))。虽然NS3在RNA复制中的角色较不清楚,NS5B显然是负责后代RNA链合成的关键酶。使用重组型杆状病毒以在昆虫细胞内表达NS5B,并以合成的非病毒RNA作为底物,有两个酶活性已被鉴定为与NS5B有关联。这两个活性包括启动子依赖型RdRp和末端转移酶(TNTase)活性。NS5B的活性被证实且进一步经由使用HCV RNA基因组作为底物而被特征表述(Lohmann,et al.,Virology 249:108-118(1998))。最近的研究显示:在大肠杆菌(Escherichia coli)内表达的具有C-端21个氨基酸截点的NS5B,在活体外RNA合成上亦是有活性的(Ferrari,et al.,J.Virol.73:1649-1654(1999);Yamashita,et al.,J.Biol.Chem.273:15479-15486(1998))。

[0009] 因为HCV的持续感染跟慢性肝炎以及最后至肝癌发生有关,HCV复制是要消除HCV复制以及避免肝细胞癌的目标之一。不幸地,目前用于HCV感染的治疗方法的特征是相当差的效力以及不利的副作用。因此,积极的努力针对发现治疗此种疾病的分子,包括被设计来抑制HC复制的药物开发,因为具有理想的或改良的物理和化学特性、合适于药学应用的HCV RdRp抑制剂的非肽、小分子化合物是持续的需求。

发明内容

[0010] 本发明涉及具有化学式1的化合物:

[0011]



[0012] 以及该化合物的药学上可接受的盐类、水合物、代谢物、前药和溶剂化物，其中：

[0013] W-Z 是 -C(=O)-C(-R^3)(H)- 或 -C(-OR^6)=C(-$R^{3'}$)-，其中当 W-Z 是 -C(-OR^6)=C(-$R^{3'}$)- 时；

[0014] 各个 R^1 独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、(C_3-C_{10}) 环烷基、4- 至 10- 员杂环以及 C_6-C_{10} 芳基，其中前述的 R^1 基团，除了 H 之外，任选被 1 至 4 个选自 R^4 的取代基取代；

[0015] R^2 选自 R^1 取代基、-(CR^8R^9)$_t$(C_6-C_{10} 芳基)、-(CR^8R^9)$_t$(4-10 员杂环)、-(CR^8R^9)$_q$C(O)(CR^8R^9)$_t$(C_6-C_{10} 芳基)、-(CR^8R^9)$_q$C(O)(CR^8R^9)$_t$(4-10 员杂环)、-(CR^8R^9)$_t$O(CR^8R^9)$_q$(C_6-C_{10} 芳基)、-(CR^8R^9)$_t$O(CR^8R^9)$_q$(4-10 员杂环)、-(CR^8R^9)$_q$$SO_n$($CR^8R^9$)$_t$($C_6$-$C_{10}$ 芳基) 以及 -(CR^8R^9)$_q$$SO_n$($CR^8R^9$)$_t$(4-10 员杂环)，其中 q 和 t 各个独立为由 0 至 5 的整数，n 是由 0 至 2 的整数，所述 R^2 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 5 个 R^4 基团取代，但条件是 R^2 不是 H；

[0016] R^3 是氢、-OR^6，-SR^6，-NR^6R^7、以及 R^2 取代基的基团；

[0017] $R^{3'}$ 选自 R^3 取代基，但 $R^{3'}$ 不是 H；

[0018] 各个 R^4 独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲氧基、三氟甲基、叠氮基、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^6C(O)R^7、-NR^6C(O)NR^7、-C(O)NR^6R^7、-NR^6R^7、-NR^6OR^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^6SO_2R^7$、-(CR^8R^9)$_t$(C_6-C_{10} 芳基)(其中 t 是由 0 至 5 的整数)、-(CR^8R^9)$_t$(4-10 员杂环)(其中 t 是由 0 至 5 的整数)、C_3-C_{10} 环烷基、R^6-O-、R^6-SO_n-(其中 n 是由 0 至 2 的整数)，以及氧代(=O)，且其中所述 R^4 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 4 个选自 R^5 的取代基取代；

[0019] 各个 R^5 独立地选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、-OR^8、C_3-C_{10} 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、4- 至 10- 员杂环、氧代(=O)、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^6C(O)R^6、-NR^6C(O)NR^7、-C(O)NR^6R^7、-NR^6R^7、-NR^6OR^7、-$NR^6SO_2R^7$ 以及 -$SO_2NR^6R^7$，其中前述的 R^5 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 3 个 R^{10} 取代；

[0020] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自 H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_{10} 环烷基、-(CR^8R^9)$_t$(C_6-C_{10} 芳基) 以及 -(CR^8R^9)$_t$(4-10 员杂环)，其中 t 是由 0 至 5 的整数，该杂环基团的 1 或 2 个环碳原子任选被氧代(=O) 部分取代，且前述的 R^6 与 R^7 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 3 个卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、-(CR^8R^9)$_t$(C_6-C_{10} 芳基) 以及 -(CR^8R^9)$_t$(4-10 员杂环) 取代，其中 t 是由 0 至 5 的整数；

[0021] 各个 R^8 与 R^9 独立地选自 H 和 C_1-C_4 烷基；以及

[0022] 各个 R^{10} 独立地选自卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、-C(O)O-R^6、-OR^6、-C(O)(CR^8R^9)$_p$C(O)OR^6(其中 p 是由 1 至 5 的整数)、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基以及 -NR^6R^7。

[0023] 本发明亦涉及具有化学式 (1) 的化合物，其中：

[0024] W-Z 是 -C(=O)-C(-R^3)(H)- 或 -C(-OR^6)=C(-$R^{3'}$)-；

[0025] 各个 R^1 独立地选自氢、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、(C_3-C_{10}) 环烷基、4- 至 10- 员杂环以及 C_6-C_{10} 芳基，其中前述的 R^1 基团，除了 H 之外，任选被 1 至 4 个选自 R^4 的取代基取代；

[0026] R^2 选自 R^1 取代基、-(CR^8R^9)$_t$(C_3-C_{10} 环烷基)、-(CR^8R^9)$_t$(C_6-C_{10} 芳基)、-(CR^8R^9)$_t$(4-10 员杂环)、-(CR^8R^9)$_q$C(O)(CR^8R^9)$_t$(C_6-C_{10} 芳基)、-(CR^8R^9)$_q$C(O)(CR^8R^9)$_t$(4-10 员杂环)、-(CR^8R^9)$_t$O(CR^8R^9)$_q$(C_6-C_{10} 芳基)、-(CR^8R^9)$_t$O(CR^8R^9)$_q$(4-10 员杂环)、-(CR^8R^9)

$_qSO_n(CR^8R^9)_t$(C_6-C_{10} 芳基）以及 $-(CR^8R^9)_qSO_n(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环），其中 q 和 t 各自独立为由 0 至 5 的整数，n 是由 0 至 2 的整数，该 R^2 基团的烷基、环烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 5 个 R^4 基团取代，但条件是 R^2 不是 H；

[0027] R^3 是氢、$-OR^6$、$-SR^6$、$-NR^6R^7$ 以及 R^2 取代基的基团；

[0028] $R^{3'}$ 选自 R^3 取代基；

[0029] 各个 R^4 独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲氧基、三氟甲基、叠氮基、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、C_3-C_{10} 环烷基、$-(CR^8R^9)_tN(R^5)_2$、$-(CR^8R^9)_tNR^6C(O)R^6$、$-(CR^8R^9)_tOR^6$、$-(CR^8R^9)_tC(O)R^6$、$-(CR^8R^9)_tC(O)OR^6$、$-(CR^8R^9)_tC(O)R^6$、$-(CR^8R^9)_tNR^6C(O)R^7$、$-(CR^8R^9)_tNR^6C(O)OR^6$、$-(CR^8R^9)_tNR^6C(O)NR^7$、$-(CR^8R^9)_tC(O)NR^6R^7$、$-(CR^8R^9)_tNR^6R^7$、$-(CR^8R^9)_tNR^6OR^7$、$-(CR_8R^9)_tSO_2NR^6R^7$、$-(CR^8R^9)_tNR^6SO_2R^7$、$-(CR^8R^9)_t$(C_6-C_{10} 芳基）（其中 t 是由 0 至 5 的整数）、$-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环）（其中 t 是由 0 至 5 的整数）、C_3-C_{10} 环烷基、R^6-O-、R^6SO_n-$(CR^8R^9)_t$-（其中 n 是由 0 至 2 的整数）、以及氧代（＝O），且其中所述 R^4 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 4 个选自 R^5 的取代基取代；

[0030] 各个 R^5 独立地选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、$-OR^8$、C_3-C_{10} 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、4- 至 10- 员杂环、氧代（＝O）、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^6$、$-NR^6C(O)NR^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-NR^6R^7$、$-NR^6OR^7$、$-NR^6SO_2R^7$ 以及 $-SO_2NR^6R^7$，其中前述的 R^5 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 3 个 R^{10} 取代；

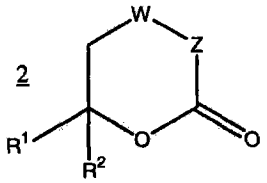
[0031] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自 H、氰基、C_1-C_6 烷基、C_3-C_{10} 环烷基、$-(CR^8R^9)_t$(C_6-C_{10} 芳基）以及 $-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环）、$-(CR^8R^9)_tC(O)R^8$，其中 t 是由 0 至 5 的整数，该杂环基团的 1 或 2 个环碳原子任选被氧代（＝O）部分取代，且前述的 R^6 与 R^7 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 3 个卤素、氰基、C_3-C_{10} 环烷基、$-C(O)OR^8$、$-NR^8C(O)R^9$、$-(CR^8R^9)_tNR^8R^9$、$-OR^8$、$-NC(O)R^9$、三氟甲基、三氟甲氧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、$-(CR^8R^9)_t$(C_6-C_{10} 芳基）以及 $-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环）取代，其中 t 是由 0 至 5 的整数；

[0032] 各个 R^8 与 R^9 独立地选自 H 和 C_1-C_4 烷基；以及

[0033] 各个 R^{10} 独立地选自卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、$-C(O)OR^6$、$-C(O)O-R^6$、$-OR^6$、$-C(O)(CR^8R^9)_pC(O)OR^6$（其中 p 是由 1 至 5 的整数），C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基以及 $-NR^6R^7$。

[0034] 本发明进一步涉及具有化学式 2 的化合物：

[0035]



[0036] 以及该化合物的药学上可接受的盐类、溶剂化物、代谢物、前药和溶剂化物，其中：

[0037] W-Z 是 $-C(-OR^6)=C(-R^{3'})-$；

[0038] R^1 是环戊基；

[0039] R^2 是 $-(CR^8R^9)_t$(C_6-C_{10} 芳基）或 $-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环），其中 t 是由 0 至 5 的整数，且所述 R^2 基团的芳基与杂环部分任选被 1 至 5 个 R^4 基团取代，但条件是 R^2 不是 H；

[0040] R^3 是氢、$-OR^6$、$-SR^6$、$-NR^6R^7$ 以及 R^2 取代基的基团；

[0041] 各个 R^4 独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲氧基、三氟甲基、叠氮基、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)NR^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-NR^6R^7$、$-NR^6OR^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、$-(CR^8R^9)_t(C_6$-C_{10} 芳基）（其中 t 是由 0 至 5 的整数）、$-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环）（其中 t 是由 0 至 5 的整数）、C_3-C_{10} 环烷基、R^6-O-、R^6-SO_n-（其中 n 是由 0 至 2 的整数）、以及氧代（＝O），且其中所述 R^4 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 4 个选自 R^5 的取代基取代；

[0042] 各个 R^5 独立地选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、$-OR^8$、C_3-C_{10} 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、4- 至 10- 员杂环、氧代（＝O）、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^6$、$-NR^6C(O)NR^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-NR^6R^7$、$-NR^6OR^7$、$-NR^6SO_2R^7$ 以及 $-SO_2NR^6R^7$，其中前述的 R^5 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 3 个 R^{10} 取代；

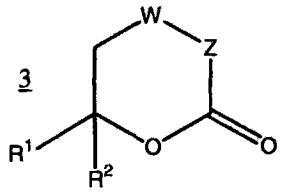
[0043] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自 H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_{10} 环烷基、$-(CR^8R^9)_t(C_6$-C_{10} 芳基）以及 $-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环），其中 t 是由 0 至 5 的整数，该杂环基团的 1 或 2 个环碳原子任选被氧代（＝O）部分取代，且前述的 R^6 与 R^7 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 3 个卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、$-(CR^8R^9)_t(C_6$-C_{10} 芳基）以及 $-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环）取代，其中 t 是由 0 至 5 的整数；

[0044] 各个 R^8 与 R^9 独立地选自 H 和 C_1-C_4 烷基；以及

[0045] 各个 R^{10} 独立地选自卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、$-C(O)O-R^6$、$-OR^6$、$-C(O)(CR^8R^9)_pC(O)OR^6$（其中 p 是由 1 至 5 的整数）、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基，以及 $-NR^6R^7$。

[0046] 本发明进一步涉及具有化学式 (3) 的化合物：

[0047]



[0048] 以及该化合物的药学上可接受的盐类、溶剂化物、前药和代谢物，其中：

[0049] W-Z 是 $-C(=O)-C(-R^3)(H)-$；

[0050] R^1 是环戊基；

[0051] R^2 是 $-(CR^8R^9)_t(C_6$-C_{10} 芳基）或 $-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环），其中 t 是由 0 至 5 的整数，且该 R^2 基团的芳基以及杂环部分任选被 1 至 5 个 R^4 基团取代，但条件是 R^2 不是 H；

[0052] R^3 是氢；

[0053] 各个 R^4 独立地选自卤素、氰基、硝基、三氟甲氧基、三氟甲基、叠氮基、C_1-C_{10} 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)NR^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-NR^6R^7$、$-NR^6OR^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、$-(CR^8R^9)_t(C_6$-C_{10} 芳基）（其中 t 是由 0 至 5 的整数）、$-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环）（其中 t 是由 0 至 5 的整数）、C_3-C_{10} 环烷基、R^6-O-、R^6-SO_n-（其中 n 是由 0 至 2 的整数）、以及氧代（＝O），且其中该 R^4 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 4 个选自 R^5 的取代基取代；

[0054] 各个 R^5 独立地选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氰基、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、$-OR^8$、C_3-C_{10} 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、4- 至 10- 员杂环、氧代（＝O）、$-C(O)$

R^6、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^6$、$-NR^6C(O)NR^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-NR^6R^7$、$-NR^6OR^7$、$-NR^6SO_2R^7$ 以及 $-SO_2NR^6R^7$，其中前述的 R^5 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 3 个 R^{10} 取代；

[0055] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自 H、C_1-C_6 烷基、C_3-C_{10} 环烷基、$-(CR^8R^9)_t(C_6$-C_{10} 芳基）以及 $-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环)，其中 t 是由 0 至 5 的整数，该杂环基团的 1 或 2 个环碳原子任选被氧代（＝O）部分取代，且前述的 R^6 与 R^7 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 3 个卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、C_1-C_6 烷基、C_1-C_6 烷氧基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基、$(CR^8R^9)_t(C_6$-C_{10} 芳基）以及 $-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环）取代，其中 t 是由 0 至 5 的整数；

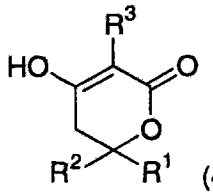
[0056] 各个 R^8 与 R^9 独立地选自 H 和 C_1-C_4 烷基；以及

[0057] 各个 R^{10} 独立地选自卤素、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、$-C(O)O-R^6$、$-OR^6$、$-C(O)(CR^8R^9)_pC(O)OR^6$（其中 p 是由 1 至 5 的整数）、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基、C_2-C_6 炔基，以及 $-NR^6R^7$。

[0058] 在本发明的特定实施方式中，依据化学式 1，R^2 是 $-(CR^8R^9)_t(C_6$-C_{10} 芳基），其中 t 是由 2 至 5 的整数，且该 R^2 基团的芳基部分任选被 1 至 5 个 R^4 基团取代，条件是 R^2 不是 H；任选地，各个 R^4 独立地选自卤素、硝基、C_1-C_{10} 烷基、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-(CR^8R^9)_t$(4-10 员杂环）（其中 t 是由 0 至 5 的整数）、C_3-C_{10} 环烷基、R^6-O-，并且其中该 R^4 基团的烷基、芳基以及杂环部分任选被 1 至 4 个选自 R^5 的取代基取代；任选地，各个 R^5 独立地选自卤素、三氟甲基、C_1-C_6 烷基、$-OR^8$、C_3-C_{10} 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、氧代（＝O）、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^6$、$-NR^6C(O)NR^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-NR^6R^7$、$-NR^6OR^7$、$-NR^6SO_2R^7$ 以及 $-SO_2NR^6R^7$，其中前述的 R^5 基团的烷基与芳基部分任选被 1 至 3 个 R^{10} 取代；任选地，各个 R^{10} 独立地选自卤素、三氟甲基、$-C(O)O-R^6$、$-OR^6$、C_1-C_6 烷基以及 $-NR^6R^7$；任选地，R^3 是 $-OR^6$、$-SR^6$、$-NR^6R^7$ 以及 $-(CR^8R^9)_t(C_6$-C_{10} 芳基）（其中 t 是由 2 至 5 的整数），且该 R^2 基团的芳基部分任选被 1 至 5 个 R^4 基团取代。

[0059] 本发明的另一方面提供具有化学式 (4) 的化合物：

[0060]

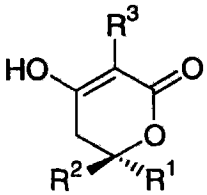


(4)

[0061] 其中 R^1、R^2 与 R^3 中任何一个的定义于下提供。

[0062] 亦提供具有化学式 (4a) 的化合物：

[0063]

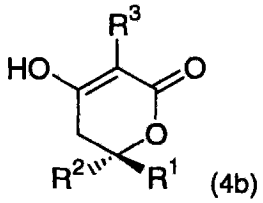


(4a)

[0064] 其中 R^1、R^2 与 R^3 中任何一个的定义于下提供。

[0065] 进一步提供具有化学式 (4b) 的化合物：

[0066]



(4b)

[0067] 其中 R^1、R^2 与 R^3 中任何一个的定义于下提供。

[0068] 除非另有指明，在此特别预期到的是，具有化学式 (4) 的化合物意指涵盖具有化学式 (4a) 和 (4b) 的化合物。

[0069] 在又一个方面中提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0070] R^1 是环戊基；

[0071] R^2 是 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环)，其中该 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0072] R^3 是 $-(CR^6R^7)_t$(C_6-C_{10} 芳基) 或 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环)，其中该 R^3 基团的该 C_6-C_{10} 芳基以及 4-10 员杂环部分的每一个任选被至少一个 R^5 基团取代；

[0073] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0074] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$，以及 -CN；

[0075] 各个 R^6 与 R^7 分别选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0076] n 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

[0077] t 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0078] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0079] 本发明的又一方面提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0080] R^1 是环戊基；

[0081] R^2 是 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环)，其中该 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0082] R^3 是 $-(CR^6R^7)_t$(C_6-C_{10} 芳基) 或 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环)，其中该 R^3 基团的该芳基与杂环部分任选被至少一个 R^5 基团取代；

[0083] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0084] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN；

[0085] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0086] n 是 1 或 2 ;以及

[0087] t 是 1 或 2 ;

[0088] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0089] 进一步提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物,其中 :

[0090] R^1 是环戊基 ;

[0091] R^2 是 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环),其中该 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代 ;

[0092] R^3 是 $-(CR^6R^7)_t$(C_6-C_{10} 芳基) 或 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环),其中该 R^3 基团的该芳基与杂环部分任选被至少一个 R^5 基团取代 ;

[0093] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基,其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代 ;

[0094] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN ;

[0095] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基 ;

[0096] n 是 2 ;以及

[0097] t 是 1 或 2 ;

[0098] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0099] 在又一方面提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物,其中 :

[0100] R^1 是环戊基 ;

[0101] R^2 是 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环),其中该 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代 ;

[0102] R^3 是 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环),任选被至少一个 R^5 基团取代 ;

[0103] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基,其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代 ;

[0104] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN ;

[0105] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基 ;

[0106] n 是 2 ;以及

[0107] t 是 1 或 2 ;

[0108] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0109] 在此亦提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物,其中 :

[0110] R^1 是环戊基 ;

[0111] R^2 是 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环),其中该 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代 ;

[0112] R^3 是 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环),任选被至少一个 R^5 基团取代 ;

[0113] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基,其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代 ;

[0114] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN ;

[0115] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基 ;

[0116] n 是 2 ;以及

[0117] t 是 1 ;

[0118] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0119] 又一个方面提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物,其中 :

[0120] R^1 是环戊基 ;

[0121] R^2 是 $-(CH_2)_2$(吡啶基)、$-(CH_2)_2$(吡唑基)、$-(CH_2)_2$(吡咯基)、$-(CH_2)_2$(噁唑基)、$-(CH_2)_2$(噻唑基)、$-(CH_2)_2$(咪唑基)、$-(CH_2)_2$(异噁唑基)、$-(CH_2)_2$(异噻唑基)、$-(CH_2)_2$(1,2,3- 三唑基)、$-(CH_2)_2$(1,3,4- 三唑基)、$-(CH_2)_2$(1,3,4- 噻二唑基)、$-(CH_2)_2$(哒嗪基)、$-(CH_2)_2$(嘧啶基)、$-(CH_2)_2$(吡嗪基) 或 $-(CH_2)_2$(1,3,5- 三嗪基) 基团,它们各自任选被至少一个 R^4 基团取代 ;

[0122] R^3 是 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环),任选被至少一个 R^5 基团取代 ;

[0123] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基,其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一

个 R^5 取代；

[0124] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN；

[0125] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；以及

[0126] t 是 1 或 2；

[0127] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0128] 进一步提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0129] R^1 是环戊基；

[0130] R^2 是 $-(CH_2)_2$(吡啶基)、$-(CH_2)_2$(吡唑基)、$-(CH_2)_2$(吡咯基)、$-(CH_2)_2$(噁唑基)、$-(CH_2)_2$(噻唑基)、$-(CH_2)_2$(咪唑基)、$-(CH_2)_2$(异噁唑基)、$-(CH_2)_2$(异噻唑基)、$-(CH_2)_2$(1,2,3- 三唑基)、$-(CH_2)_2$(1,3,4- 三唑基)、$-(CH_2)_2$(1,3,4- 噻二唑基)、$-(CH_2)_2$(哒嗪基)、$-(CH_2)_2$(嘧啶基)、$-(CH_2)_2$(吡嗪基) 或 $-(CH_2)_2$(1,3,5- 三嗪基) 基团，它们各自任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0131] R^3 是 $-(CH_2)$(4-10 员杂环)，任选被至少一个 R^5 基团取代；

[0132] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0133] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN；以及

[0134] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0135] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0136] 再另一个方面提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0137] R^1 是环戊基；

[0138] R^2 是 $-(CH_2)_2$(吡啶基)、$-(CH_2)_2$(吡唑基)、$-(CH_2)_2$(吡咯基)、$-(CH_2)_2$(噁唑基)、$-(CH_2)_2$(噻唑基)、$-(CH_2)_2$(咪唑基)、$-(CH_2)_2$(异噁唑基)、$-(CH_2)_2$(异噻唑基)、$-(CH_2)_2$(1,2,3- 三唑基)、$-(CH_2)_2$(1,3,4- 三唑基)、$-(CH_2)_2$(1,3,4- 噻二唑基)、$-(CH_2)_2$(哒嗪基)、$-(CH_2)_2$(嘧啶基)、$-(CH_2)_2$(吡嗪基) 或 $-(CH_2)_2$(1,3,5- 三嗪基) 基团，它们各自任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0139] R^3 是 -(CH_2)([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基），任选被至少一个 R^5 基团取代；

[0140] 各个 R^4 独立地选自卤素、-OR^6、氧代、-NR^6R^7、-CF_3、-CN、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^6C(O)R^7、-NR^6C(O)OR^7、-NR^6C(O)NR^6R^7、-C(O)NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0141] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、-OR^6、-CF_3 以及 -CN；以及

[0142] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0143] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0144] 又另一个方面提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0145] R^1 是环戊基；

[0146] R^2 是 -$(CH_2)_2$（吡啶基）、-$(CH_2)_2$（吡唑基）、-$(CH_2)_2$（吡咯基）、-$(CH_2)_2$（噁唑基）、-$(CH_2)_2$（噻唑基）、-$(CH_2)_2$（咪唑基）、-$(CH_2)_2$（异噁唑基）、-$(CH_2)_2$（异噻唑基）、-$(CH_2)_2$(1,2,3- 三唑基）、-$(CH_2)_2$(1,3,4- 三唑基）、-$(CH_2)_2$(1,3,4- 噻二唑基）、-$(CH_2)_2$（哒嗪基）、-$(CH_2)_2$（嘧啶基）、-$(CH_2)_2$（吡嗪基）或 -$(CH_2)_2$(1,3,5- 三嗪基）基团，它们各自任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0147] R^3 是 -(CH_2)([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基），任选被至少一个 R^5 基团取代；

[0148] 各个 R^4 独立地选自卤素、-OR^6、氧代、-NR^6R^7、-CF_3、-CN、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^6C(O)R^7、-NR^6C(O)OR^7、-NR^6C(O)NR^6R^7、-C(O)NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0149] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、-OR^6、-CF_3 以及 -CN；以及

[0150] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0151] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0152] 又进一步提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0153] R^1 是环戊基；

[0154] R^2 是 -$(CH_2)_2$（吡啶基）或 -$(CH_2)_2$（吡唑基），它们各自任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0155] R^3 是 -(CH_2)([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基），任选被至少一个 R^5 基团取代；

[0156] 各个 R^4 独立地选自卤素、-OR^6、氧代、-NR^6R^7、-CF_3、-CN、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^6C(O)R^7、-NR^6C(O)OR^7、-NR^6C(O)NR^6R^7、-C(O)NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0157] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、-OR^6、-CF_3 以及 -CN；以及

[0158] 各个 R^6 与 R^7 是分别选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0159] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0160] 在又一个方面中听过具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0161] R^1 是环戊基；

[0162] R^2 是 -$(CH_2)_2$（吡啶基）或 -$(CH_2)_2$（吡唑基），它们各自任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OR^6 以及 -NR^6R^7 的取代基取代；

[0163] R^3 是 -(CH_2)([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基），任选被至少一个选自卤素和 C_1-C_6 烷基的取代基取代；以及

[0164] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0165] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0166] 进一步提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0167] R^1 是环戊基；

[0168] R^2 是 -$(CH_2)_2$（吡啶基），任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OR^6 以及 -NR^6R^7 的取代基取代；

[0169] R^3 是 -(CH_2)([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基），任选被至少一个选自卤素和 C_1-C_6 烷基的取代基取代；以及

[0170] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0171] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环

戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0172] 亦提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0173] R^1 是环戊基；

[0174] R^2 是 $-(CH_2)_2$(吡唑基)，任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、$-OR^6$ 以及 $-NR^6R^7$ 的取代基取代；

[0175] R^3 是 $-(CH_2)$([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)，任选被至少一个选自卤素与 C_1-C_6 烷基的取代基取代；以及

[0176] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0177] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮、或 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮。

[0178] 在另一个方面中提供选自下列的化合物：

[0179] 6-[2-(6- 氨基 -5- 乙基 -2- 甲基吡啶 -3- 基) 乙基]-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(4- 乙基吡啶 -2- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0180] 6- 环戊基 -6-[2-(4- 乙基吡啶 -2- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0181] 6- 环戊基 -6-[2-[2,6- 二乙基吡啶 -4- 基] 乙基]-3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0182] 6- 环戊基 -6-[2-[2,6- 二甲基吡啶 -4- 基] 乙基]-3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0183] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)- 甲基]-6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0184] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)- 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0185] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)- 甲基]-4- 羟基 -6-[2-(2- 异丙基吡啶 -4- 基) 乙基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0186] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)- 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -6- 异丙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0187] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)- 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -6- 甲基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0188] 6- 环戊基 -6-[2-(2,6- 二乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0189] 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基

[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0190] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -5- 丙氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0191] 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0192] 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 丙氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0193] 6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟乙基) 吡啶 -4- 基] 乙基 }-6- 环戊基 -4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0194] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(6- 乙基 -3- 甲氧基吡啶 -2- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0195] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(1- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0196] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-[2-(1- 异丙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 乙基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0197] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-[2-(5- 甲氧基 -2- 甲基吡啶 -4- 基) 乙基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0198] 6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟乙基) 吡啶 -4- 基] 乙基 }-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0199] 5- 溴 -1-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 吡啶 -2(1H)- 酮 ;

[0200] 1-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-5- 乙基吡啶 -2(1H)- 酮 ;

[0201] 2-[3- 氯 -5-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 吡啶 -2- 基]-2- 甲基丙腈 ;

[0202] (+)-6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟乙基) 吡啶 -4- 基] 乙基 }-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0203] (-)-6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟乙基) 吡啶 -4- 基] 乙基 }-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0204] (+)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0205] (-)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0206] (+)-6- 环戊基 -6-[2-[2,6- 二乙基吡啶 -4- 基] 乙基]-3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0207] (-)-6- 环戊基 -6-[2-[2,6- 二乙基吡啶 -4- 基] 乙基]-3-[(5,7- 二甲基 [1,2,

4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0208] (+)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0209] (-)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0210] (+)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -5- 丙氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0211] (-)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -5- 丙氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0212] (+)-6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;和

[0213] (-)-6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0214] 或该化合物的药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0215] 本发明的又一个方面提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物,其中 :

[0216] R^1 是环戊基 ;

[0217] R^2 是 $-(CR^6R^7)_n$(C_6-C_{10} 芳基) 或 $-(CR^6R^7)_n$(4-10 员杂环),其中各个 C_6-C_{10} 芳基与 4-10 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代 ;

[0218] R^3 是 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环),它被至少一个 R^5 取代,且进一步任选被至少一个 C_1-C_6 烷基取代 ;

[0219] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基,其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代 ;

[0220] R^5 是卤素、氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、$-NR^6R^7$,以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环 ;

[0221] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基 ;

[0222] n 是 0、1、2、3、4 或 5 ;以及

[0223] t 是 0、1、2、3、4 或 5 ;

[0224] 条件是 :该具有化学式 (4) 的化合物不是 6-{2-[4-(苄氧基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -3-[(2- 环丙基 -6- 羟基嘧啶 -4- 基) 甲基] 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮、{5-[(6- 环戊基 -6-{2-[4-(二氟甲基)-3- 氟苯基] 乙基 }-2,4- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -3- 基) 甲基] 异噁唑 -3- 基 } 氨基甲酸甲酯、或 6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基苯基) 乙基]-6- 环戊基 -3-[(3- 吡啶 -2- 基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) 甲基] 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮。

[0225] 在又一方面中提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物,其中 :

[0226] R^1 是环戊基 ;

[0227] R^2 是 -$(CR^6R^7)_n$(C_6-C_{10} 芳基）或 -$(CR^6R^7)_n$(4-10 员杂环），其中各个 C_6-C_{10} 芳基和 4-10 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0228] R^3 是 -(CH_2)(4-10 员杂环），它被至少一个 R^5 取代，且进一步任选被至少一个 C_1-C_6 烷基取代；

[0229] 各个 R^4 独立地选自卤素、-OR^6、氧代、-NR^6R^7、-CF_3、-CN、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^6C(O)R^7、-NR^6C(O)OR^7、-NR^6C(O)NR^6R^7、-C(O)NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0230] R^5 是卤素、氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、-OR^6、-C(O)OR^6、-NR^6R^7，以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0231] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0232] n 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

[0233] t 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0234] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6-{2-[4-（苄氧基）苯基］乙基}-6- 环戊基 -3-[(2- 环丙基 -6- 羟基嘧啶 -4- 基）甲基］二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮、{5-[(6- 环戊基 -6-{2-[4-（二氟甲基）-3- 氟苯基］乙基}-2,4- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -3- 基）甲基］异噁唑 -3- 基｝氨基甲酸甲酯、或 6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基苯基）乙基］-6- 环戊基 -3-[(3- 吡啶 -2- 基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基）甲基］二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮。

[0235] 进一步提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0236] R^1 是环戊基；

[0237] R^2 是 -$(CH_2)_2$(C_6-C_{10} 芳基）或 -$(CH_2)_2$(4-10 员杂环），其中各个 C_6-C_{10} 芳基和 4-10 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0238] R^3 是 -(CH_2)(4-10 员杂环），它被至少一个 R^5 取代，且进一步任选被至少一个 C_1-C_6 烷基取代；

[0239] 各个 R^4 独立地选自卤素、-OR^6、氧代、-NR^6R^7、-CF_3、-CN、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^6C(O)R^7、-NR^6C(O)OR^7、-NR^6C(O)NR^6R^7、-C(O)NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0240] R^5 是卤素、氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、-OR^6、-C(O)OR^6、-NR^6R^7，以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0241] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0242] n 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

[0243] t 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0244] 条件是该具有化学式 (4) 的化合物不是 6-{2-[4-（苄氧基）苯基］乙基}-6- 环戊基 -3-[(2- 环丙基 -6- 羟基嘧啶 -4- 基）甲基］二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮、{5-[(6- 环戊基 -6-{2-[4-（二氟甲基）-3- 氟苯基］乙基}-2,4- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -3- 基）甲基］异噁唑 -3- 基｝氨基甲酸甲酯、或 6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基苯基）乙基］-6- 环戊基 -3-[(3- 吡啶 -2- 基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基）甲基］二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮。

[0245] 另外，在此提供选自下列的化合物：

[0246] 2-[4-(2-{2-环戊基-5-[(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈；

[0247] 2-[(6-{2-[3-氯-4-(1-氰基-1-甲基乙基)苯基]乙基}-6-环戊基-4-羟基-2-氧代-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基][1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-6-羧酸乙酯；

[0248] 6-[2-(5-氯-2,4-二甲氧基苯基)乙基]-6-环戊基-4-羟基-3-[(1-甲基-3-吡嗪-2-基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0249] 6-[2-(5-氯-2,4-二甲氧基苯基)乙基]-6-环戊基-4-羟基-3-[(1-甲基-3-吡啶-2-基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0250] 6-[2-(5-氯-2,4-二甲氧基苯基)乙基]-6-环戊基-4-羟基-3-[(1-甲基-3-苯基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0251] 2-{4-[2-(2-环戊基-4-羟基-5-{[1-甲基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]甲基}-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯基}-2-甲基丙腈；

[0252] 2-{4-[2-(2-环戊基-5-{[1,3-二甲基-5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯基}-2-甲基丙腈；

[0253] 2-[4-(2-{2-环戊基-4-羟基-5-[(1-甲基-3-吡嗪-2-基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈；

[0254] 2-[4-(2-{2-环戊基-5-[(3-乙基-1-甲基-5-吗啉-4-基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈；

[0255] 2-[4-(2-{2-环戊基-5-[(1,3-二甲基-5-吗啉-4-基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈；以及2-{4-[2-(2-环戊基-5-{[3-二氟甲基-5-(二甲基氨基-1-甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯基}-2-甲基丙腈；或

[0256] 该化合物的药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0257] 在本发明的又一个方面中提供具有化学式(4)的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0258] R^1是环戊基；

[0259] R^2是$-(CR^6R^7)_n(C_6-C_{10}$芳基)，其中该C_6-C_{10}芳基基团被至少一个R^{4a}基团取代，且任选被至少一个R^{4b}基团取代；

[0260] R^3是$-(CR^6R^7)_t(C_6-C_{10}$芳基)或$-(CR^6R^7)_t$(4-10员杂环)，其中该R^3基团的该芳基与杂环部分任选被至少一个R^5基团取代；

[0261] 各个R^{4a}独立地选自-O(4-10员杂环)、-S(4-10员杂环)以及$-(CR^6R^7)_t$(4-10员杂环)；

[0262] 各个R^{4b}独立地选自卤素、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、-OC(O)

R^6、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0263] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN；

[0264] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0265] n 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

[0266] t 是 0、1、2、3、4 或 5。

[0267] 另一个方面提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0268] R^1 是环戊基；

[0269] R^2 是 $-(CH_2)_2$(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团被至少一个 R^{4a} 基团取代，且任选被取代至少一个 R^{4b} 基团；

[0270] R^3 是 $-(CR^6R^7)_t$(C_6-C_{10} 芳基) 或 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环)，其中该 R^3 基团的该芳基与杂环部分任选被至少一个 R^5 基团取代；

[0271] 各个 R^{4a} 独立地选自 -O(4-10 员杂环)、-S(4-10 员杂环) 以及 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环)；

[0272] 各个 R^{4b} 独立地选自卤素、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0273] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN；

[0274] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；以及

[0275] t 是 0、1、2、3、4 或 5。

[0276] 在此亦提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0277] R^1 是环戊基；

[0278] R^2 是 $-(CH_2)_2$(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团被至少一个 R^{4a} 基团取代，且任选被至少一个 R^{4b} 基团取代；

[0279] R^3 是 $-(CH_2)$(C_6-C_{10} 芳基) 或 $-(CH_2)$(4-10 员杂环)，其中该 R^3 基团的该芳基与杂环部分任选被至少一个 R^5 基团取代；

[0280] 各个 R^{4a} 独立地选自 -O(4-10 员杂环)、-S(4-10 员杂环) 以及 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环)；

[0281] 各个 R^{4b} 独立地选自卤素、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0282] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN；

[0283] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；以及

[0284] t 是 0 或 1。

[0285] 在此进一步提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0286] R^1 是环戊基；

[0287] R^2 是 $-(CH_2)_2(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团被至少一个 R^{4a} 基团取代，且任选被至少一个 R^{4b} 基团取代；

[0288] R^3 是 $-(CH_2)$(4-10 员杂环)，其中该 R^3 基团的该芳基与杂环部分任选被至少一个 R^5 基团取代；

[0289] 各个 R^{4a} 独立地选自 -O(4-10 员杂环)、-S(4-10 员杂环) 以及 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环)；

[0290] 各个 R^{4b} 独立地选自卤素、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0291] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN；

[0292] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；以及

[0293] t 是 0 或 1。

[0294] 在又另一个方面提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0295] R^1 是环戊基；

[0296] R^2 是 $-(CH_2)_2(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团被至少一个 R^{4a} 基团取代，且任选被至少一个 R^{4b} 基团取代；

[0297] R^3 是 $-(CH_2)$([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)，任选被至少一个选自卤素和 C_1-C_6 烷基的取代基取代；

[0298] 各个 R^{4a} 独立地选自 -O(4-10 员杂环)、-S(4-10 员杂环) 以及 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环)；

[0299] 各个 R^{4b} 独立地选自卤素、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0300] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN；

[0301] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；以及

[0302] t 是 0 或 1。

[0303] 又进一步提供具有化学式 (4) 的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物，其中：

[0304] R^1 是环戊基；

[0305] R^2 是 $-(CH_2)_2(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团被至少一个 R^{4a} 基团取代，且任选被至少一个 R^{4b} 基团取代；

[0306] R^3 是 $-(CH_2)$([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)，被至少一个选自卤素和 C_1-C_6 烷基的取代基取代；

[0307] 各个 R^{4a} 独立地选自 -O(4-10 员杂环）、-S(4-10 员杂环）以及 $-(CR^6R^7)_t$(4-10 员杂环）；

[0308] 各个 R^{4b} 独立地选自卤素、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0309] 各个 R^5 独立地选自 C_1-C_6 烷基、卤素、$-OR^6$、$-CF_3$ 以及 -CN；

[0310] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；以及

[0311] t 是 0 或 1。

[0312] 亦提供选自下列的化合物：

[0313] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(1H-1,2,4- 三唑 -1- 基甲基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0314] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(1H- 吡唑 -1- 基甲基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0315] 6- 环戊基 -6-{2-[3- 乙基 -4-(1H- 吡唑 -1- 基甲基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0316] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(1,3- 噻唑 -2- 基氧基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0317] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(吗啉 -4- 基甲基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0318] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(1,3- 噁唑 -2- 基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0319] 6- 环戊基 -6-{2-[3- 乙基 -4-(1,3- 噁唑 -2- 基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -3-([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基甲基)-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0320] 6- 环戊基 -6-{2-[3- 乙基 -4-(1,3- 噁唑 -2- 基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0321] (+)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(1,3- 噁唑 -2- 基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；

[0322] (-)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(1,3- 噁唑 -2- 基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮；以及

[0323] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(吡咯烷 -1- 基甲基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡

喃 -2- 酮 ;或该化合物的药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0324] 在本发明的又一个方面提供选自下列的化合物 :

[0325] 6- 环 戊 基 -3-[(5,7- 二 甲 基 [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0326] [4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 乙腈 ;

[0327] 6- 环 戊 基 -3-[(5,7- 二 甲 基 [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(3- 乙基 -4- 甲基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0328] (6R)-6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -2,4- 二羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0329] 6- 环 戊 基 -3-[(5,7- 二 甲 基 [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0330] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 甲氧基 -3-(三氟甲基) 苯基] 乙基 }5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0331] 6- 环 戊 基 -3-[(5,7- 二 甲 基 [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -2,4- 二甲氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0332] 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0333] 6- 环 戊 基 -3-[(5,7- 二 甲 基 [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 异丙氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0334] 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0335] 6- 环 戊 基 -3-[(5,7- 二 甲 基 [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -2- 羟基 -4- 丙氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0336] 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -2- 羟基 -4- 丙氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0337] 6- 环 戊 基 -3-[(5,7- 二 甲 基 [1,2,4] 三 唑 并 [1,5-a] 嘧 啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟 基 -2- 异 丁 氧 基 苯 基) 乙 基]-4- 羟 基 -5,6- 二 氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0338] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟 基 -3- 甲 基 -5-(2,2,2- 三 氟 乙 基) 苯 基] 乙 基 }-5,6- 二 氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0339] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -2- 丙氧基 -5-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0340] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 甲基苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0341] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1,3- 二甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 基) 甲基]-4- 羟

基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0342] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0343] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0344] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -6- 氧代 -5-[(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0345] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0346] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1- 乙基 -3- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0347] 2-[4-(2-{5-[(5- 氯 -1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-2- 环戊基 -4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基 -2- 甲基丙腈 ;

[0348] 2-{4-[2-(5-{[5- 氯 -1- 甲基 -3-(三氟甲基)-1H- 吡唑 -4- 基] 甲基 }-2- 环戊基 -4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟苯基 }-2- 甲基丙腈 ;

[0349] 2-(2- 氯 -4-{2-[2- 环戊基 -4- 羟基 -5-(咪唑并 [1,2-b][1,2,4] 三嗪 -6- 基甲基)-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基] 乙基 } 苯基)-2- 甲基丙腈 ;

[0350] 6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基苯基) 乙基]-6- 环戊基 -3-[(1- 乙基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0351] 6-[2-(3- 氯 -4- 异丙氧基苯基) 乙基]-6- 环戊基 -3-[(1- 乙基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0352] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(2- 乙基 -5- 氧代 -5H-[1,3,4] 噻二唑并 [3,2-a] 嘧啶 -7- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0353] 2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1,3- 二甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)- 苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0354] 2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)- 苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0355] 2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)- 苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0356] 2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -6- 氧代 -5-[(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)- 苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0357] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0358] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -3-(三氟甲基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0359] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟 -5- 羟基苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0360] [4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 乙腈 ;

[0361] [4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基] 甲基 }-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基] 乙腈 ;

[0362] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 乙基丁腈 ;

[0363] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(3- 乙基 -1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0364] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1- 乙基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈 ;以及

[0365] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1- 乙基 -5- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -3- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0366] 或该化合物的药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0367] 在本发明的又一方面提供选自下列的化合物 :

[0368] (+)-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 乙腈 ;

[0369] (-)-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 乙腈 ;

[0370] (+)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -7- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0371] (-)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -7- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0372] (+)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0373] (-)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0374] (+)-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0375] (-)-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0376] (+)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -3-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;以及

[0377] (-)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -3-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;或该化合物的药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0378] 再者，本发明包括选自下列的化合物：

[0379] N-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苯基]甲磺酰胺；

[0380] N-[4-(2-{2-环戊基-4-羟基-5-[(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苯基]甲磺酰胺；

[0381] N-(4-{2-[2-环戊基-4-羟基-6-氧代-5-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基甲基)-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基]乙基}-2-乙基苯基)甲磺酰胺；

[0382] N-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苯基]乙磺酰胺；

[0383] N-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苯基]丙烷-1-磺酰胺；

[0384] 4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苯甲酸甲酯；

[0385] 6-环戊基-6-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]-3-乙基苯基}乙基)-3-[(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0386] 6-环戊基-3-[(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[3-乙基-4-(甲氧基甲基)苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0387] 4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基-N-甲基苯甲酰胺；

[0388] 6-{2-[4-(氨基甲基)-3-乙基苯基]乙基}6-环戊基-3-[(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0389] 4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苄基氨基甲酸叔丁酯；

[0390] 6-环戊基-6-[2-(4-{[(环丙基甲基)氨基]甲基}-3-乙基苯基)乙基]-3-[(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0391] N-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苄基]甲磺酰胺；

[0392] N-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苄基]乙酰胺；

[0393] 6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[5-乙基-2-(3-甲氧基丙基)苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0394] 6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[3-乙基-4-(3-甲氧基丙基)苯基]甲基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0395] N-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苄基]乙酰胺；

[0396] N-{1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-1-甲基乙基}甲磺酰胺；

[0397] 6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[4-(乙磺酰基)苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0398] 6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-(2-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}乙基)-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0399] 2-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苯氧基]乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯；

[0400] 2-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苯氧基]乙基氨基甲酸叔丁酯；

[0401] 6-{2-[4-(2-氨基乙氧基)-3-乙基苯基]乙基}-6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0402] 6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-(2-{3-乙基-4-[2-(甲基氨基)乙氧基]苯基}乙基)-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0403] 6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[5-氟-4-(羟基甲基)-2-甲氧基苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0404] N-{(1R)-1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)苯基]乙基}乙磺酰胺；

[0405] N-{(1R)-1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)苯基]乙基}-2,2,2-三氟乙磺酰胺；

[0406] N-{(1R)-1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)苯基]乙基}甲磺酰胺；

[0407] (1R)-1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)苯基]乙基氨基甲酸叔丁酯；

[0408] 6-(2-{4-[(1R)-1-氨基乙基]苯基}乙基)-6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0409] 6-(2-(5-乙酰基-4-羟基-2-甲氧基苯基)乙基)-6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0410] 6-{2-[3-氯-4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮；

[0411] 4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯甲酸 ;

[0412] 2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 苯甲酸 ;

[0413] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4-(1- 羟基 -1- 甲基乙基)-3- 甲基苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0414] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(羟基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0415] 6-{2-[3- 氯 -4-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -4- 羟基 -3-([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基甲基)-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0416] 6-{2-[3- 氯 -4-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0417] 6-{2-[3- 氯 -4-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0418] 6-{2-[3- 氯 -4-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 乙基 }-3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 环戊基 -4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0419] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4-(甲基磺酰基)-3-(三氟甲基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0420] 4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯甲酸甲酯 ;以及

[0421] 2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 苯甲酸甲酯 ;

[0422] 或该化合物的药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0423] 在又一个方面中提供选自下列的化合物 :

[0424] (+)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(羟基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0425] (-)-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(羟基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0426] (+)-N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 甲磺酰胺 ;

[0427] (-)-N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 甲磺酰胺 ;

[0428] (+)-N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 乙酰胺 ;

[0429] (-)-N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 乙酰胺 ;

[0430] (+)-6- 环戊基 -6-(2-{4-[(二甲基氨基) 甲基]-3- 乙基苯基 } 乙基)-3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;以及

[0431] (-)-6-环戊基-6-(2-{4-[(二甲基氨基)甲基]-3-乙基苯基}乙基)-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮;

[0432] 或该化合物的药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0433] 进一步提供选自下列的化合物:

[0434] {4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-乙基苯基}乙腈;

[0435] N-{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-乙基苯基}甲磺酰胺;

[0436] 6-环戊基-6-{2-[3-乙基-4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]乙基}二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮;

[0437] N-((1R)-1-{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯基}乙基)乙磺酰胺;

[0438] 6-环戊基-6-{2-[3-氟-4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮;

[0439] 6-环戊基-6-(2-{4-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}乙基)二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮;

[0440] 2-{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-乙基苯氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0441] 2-{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-乙基苯氧基}乙基氨基甲酸叔丁酯;

[0442] 2-{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-乙基-5-甲氧基苯氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯;

[0443] N-((1R)-1-{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯基}乙基)-2,2,2-三氟乙磺酰胺;

[0444] (1R)-1-{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯基}乙基氨基甲酸叔丁酯;

[0445] 6-[2-(5-乙酰基-4-羟基-2-甲氧基苯基)乙基]-6-环戊基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮;

[0446] 2-氯-4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯甲酸;

[0447] 6-{2-[3-氯-4-(甲基磺酰基)苯基]乙基}-6-环戊基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮;

[0448] 6-环戊基-6-{2-[4-(甲基磺酰基)-3-(三氟甲基)苯基]乙基}二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮;

[0449] 6-环戊基-6-{2-[3-乙基-4-(羟基甲基)苯基]乙基}二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮;

[0450] 4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯甲酸甲酯;

[0451] 4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯甲酸;

[0452] 2-氯-4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯甲酸甲酯;

[0453] 2-[4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0454] [4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基] 乙腈 ;

[0455] 1-[4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基] 环丙烷腈 (cyclopropanecarbonitrile) ;

[0456] 2-[4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 乙基丁腈 ;

[0457] 4-[4-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 丁基] 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 ;

[0458] 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基] 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮 ;

[0459] 6- 环戊基 -6-[2-(6- 乙基 -3- 甲氧基吡啶 -2- 基) 乙基] 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮 ;

[0460] 6- 环戊基 -6-[2-(5- 甲氧基 -2- 甲基吡啶 -4- 基) 乙基] 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮 ;以及

[0461] 2-{3- 氯 -5-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基] 吡啶 -2- 基 }-2- 甲基丙腈 ;

[0462] 或该化合物的药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0463] 本发明亦提供选自如下的化合物 :

[0464] 6- 环戊基 -6-{2-[2-(环丙基甲氧基)-5- 乙基 -4- 羟基苯基] 乙基 }-3-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0465] 6-{2-[2-(环丁基甲氧基)-5- 乙基 -4- 羟基苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0466] 1-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 苯基] 环丙烷腈 ;

[0467] 3-[(2- 氨基 -7H- 嘌呤 -6- 基) 硫代]-6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基苯基) 乙基]-6- 环戊基二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮 ;

[0468] 2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)(甲基) 氨基]-4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0469] 2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 氧基]-4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 苯基]-2- 甲基丙腈 ;

[0470] 1-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基] 环丙烷腈 ;

[0471] 4-(4-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 丁基) 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 ;以及

[0472] 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟

基 -6-(4- 哌啶 -4- 基丁基)-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 ;

[0473] 或该化合物的药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0474] 本发明亦涉及一种治疗哺乳动物 (例如人类) 的 C 型肝炎病毒 (HCV) 的方法,其包括对该哺乳动物施予一定量对治疗 HCV 有效的本发明化合物或其盐或溶剂化物。

[0475] 本发明的又一个方面提供用于治疗遭受 C 型肝炎病毒感染的哺乳动物 (例如人类) 的方法,其包括对该哺乳动物施予 C 型肝炎病毒抑制量的本发明化合物、或其药学上可接受的盐类、前药、药学上有活性的代谢物或溶剂化物。

[0476] 本发明亦涉及一种抑制 C 型肝炎聚合酶的方法,其包括使该聚合酶与聚合酶抑制量的本发明化合物、或其药学上可接受的盐类、前药、药学上有活性的代谢物或溶剂化物接触。

[0477] 本发明亦涉及一种治疗哺乳动物 (例如人类) 的 C 型肝炎病毒 (HCV) 的药学组合物,其包括一定量的治疗被感染哺乳动物的 C 型肝炎病毒有效的本发明化合物、或其药学上可接受的盐类、前药、药学上有活性的代谢物或溶剂化物,以及药学上可接受的载体。

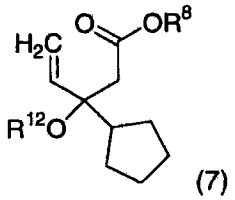
[0478] 本发明亦涉及抑制哺乳动物 (例如人类) 体内的 C 型肝炎病毒复制,其包括对该哺乳动物施予 C 型肝炎病毒复制抑制量的本发明化合物。

[0479] 本发明进一步涉及一种抑制 C 型肝炎病毒 RdRp 蛋白活性的方法,其包括使该蛋白与有效量的本发明化合物、或其药学上可接受的盐类、前药、药学上有活性的代谢物或溶剂化物接触。例如,通过施用依据本发明的 HCV 抑制剂,哺乳动物组织中的 HCV 活性可被抑制。

[0480] 本发明亦涉及本发明化合物在制备治疗遭受 C 型肝炎病毒感染的哺乳动物的药物中的用途。该药物可包括 C 型肝炎病毒抑制量的一种或数种本发明的化合物以及一种或数种药学上可接受的载体。

[0481] 本发明的又一个方面提供具有化学式 (7) 的化合物、或其盐 :

[0482]



(7)

[0483] 其中 :

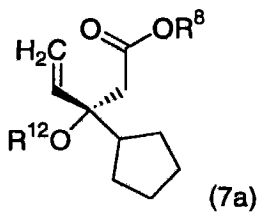
[0484] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基 ;

[0485] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13} ;以及

[0486] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基),其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0487] 在此亦提供具有化学式 (7a) 的化合物、或其盐 :

[0488]



(7a)

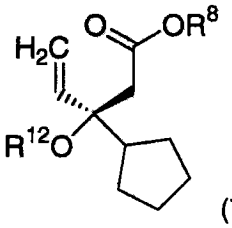
[0489] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0490] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

[0491] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0492] 在又一个方面中是具有化学式 (7b) 的化合物、或其盐：

[0493]



(7b)

[0494] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

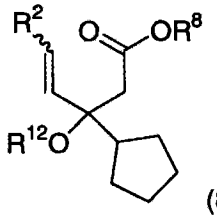
[0495] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

[0496] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0497] 又进一步提供任何上述具有化学式 (7)、(7a) 或 (7b) 的化合物，其中 R^8 是氢；或任何该化合物，其中 R^8 是 C_1-C_6 烷基。

[0498] 在此进一步提供具有化学式 (8) 的化合物、或其盐：

[0499]



(8)

[0500] 其中：

[0501] R^2 是 -(CR^6R^7)$_n$$C_6$-$C_{10}$ 芳基或 -(CR^6R^7)$_n$(5-6 员杂环)，其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0502] 各个 R^4 独立地选自卤素、-OR^6、氧代、-NR^6R^7、-CF_3、-CN、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^6C(O)R^7、-NR^6C(O)OR^7、-NR^6C(O)NR^6R^7、-C(O)NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0503] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、-OR^6、-C(O)OR^6、NR^6R^7、-CN，以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0504] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0505] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

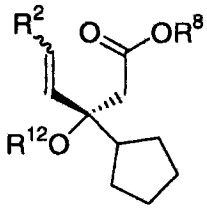
[0506] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；

[0507] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代；以及

[0508] n 是 0、1、2、3、4 或 5。

[0509] 在又一个方面中提供具有化学式 (8a) 的化合物、或其盐：

[0510]



(8a)

[0511] 其中：

[0512] R^2 是 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ 芳基或 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环)，其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0513] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、$-CN$、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0514] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、$-CN$，以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0515] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0516] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；以及

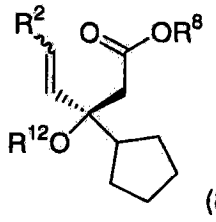
[0517] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

[0518] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、$-OH$、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$ 的取代基取代；以及

[0519] n 是 0、1、2、3、4 或 5。

[0520] 在此进一步提供具有化学式 (8b) 的化合物、或其盐：

[0521]



(8b)

[0522] 其中：

[0523] R^2 是 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ 芳基或 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环)，其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0524] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、$-CN$、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0525] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、$-CN$、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0526] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0527] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；以及

[0528] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

[0529] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代；以及

[0530] n 是 0、1、2、3、4 或 5。

[0531] 在此进一步包括任何上述化学式 (8)、(8a) 或 (8b) 的化合物、或其盐，其中：

[0532] R^2 是 -$(CR^6R^7)_n$$C_6$-$C_{10}$ 芳基，任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0533] 各个 R^4 独立地选自卤素、-OR^6、氧代、-NR^6R^7、-CF_3、-CN、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^6C(O)R^7、-NR^6C(O)OR^7、-NR^6C(O)NR^6R^7、-C(O)NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0534] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、-OR^6、-C(O)OR^6、NR^6R^7、-CN，以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0535] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0536] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；以及

[0537] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；

[0538] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3、以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代；以及

[0539] n 是 0、1、2、3、4 或 5。

[0540] 在此又进一步包括任何上述化学式 (8)、(8a) 或 (8b) 的化合物、或其盐，其中：

[0541] R^2 是 C_6-C_{10} 芳基，被至少一个选自卤素、-OR^6、-CF_3、-CN 以及 C_1-C_6 烷基的取代基取代，其中该 C_1-C_6 烷基任选被至少一个 R^5 取代；

[0542] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、-OR^6、-C(O)OR^6、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0543] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢及 C_1-C_6 烷基；且

[0544] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0545] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

[0546] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0547] 在此又进一步包括任何上述化学式 (8)、(8a) 或 (8b) 的化合物、或其盐，其中：

[0548] R^2 是 C_6-C_{10} 芳基，被卤素和 -C(CH_3)$_2$CN 取代；以及

[0549] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；以及

[0550] R^{12} 是氢。

[0551] 在此再进一步包括任何上述化学式 (8)、(8a) 或 (8b) 的化合物、或其盐，其中：

[0552] R^2 是 C_6-C_{10} 芳基，被氟和 -C(CH_3)$_2$CN 取代；以及

[0553] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；以及

[0554] R^{12} 是氢。

[0555] 在此又进一步包括任何上述化学式 (8)、(8a) 或 (8b) 的化合物、或其盐，其中：

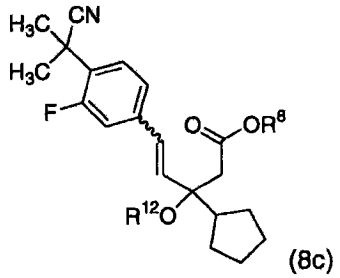
[0556] R^2 是 C_6-C_{10} 芳基，被氯和 -C(CH_3)$_2$CN 取代；以及

[0557] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；以及

[0558] R^{12} 是氢。

[0559] 本发明亦提供具有化学式 (8c) 的化合物、或其盐：

[0560]



(8c)

[0561] 其中：

[0562] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

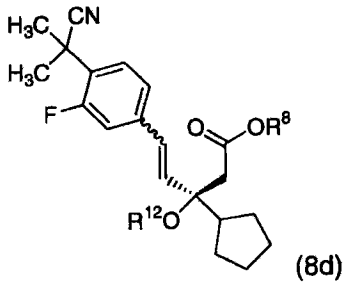
[0563] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；以及

[0564] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6$-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基$)_2$ 的取代基取代。

[0565] 在此进一步提供具有化学式 (8c) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0566] 本发明另一个方面提供具有化学式 (8d) 的化合物、或其盐：

[0567]



(8d)

[0568] 其中：

[0569] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

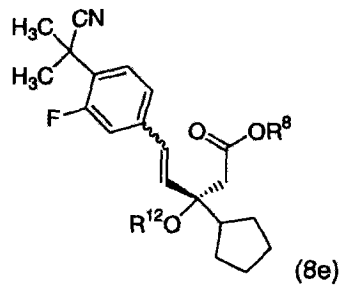
[0570] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；以及

[0571] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6$-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基$)_2$ 的取代基取代。

[0572] 在此亦提供具有化学式 (8d) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0573] 本发明进一步提供具有化学式 (8e) 的化合物、或其盐：

[0574]



(8e)

[0575] 其中：

[0576] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

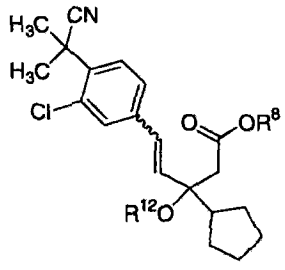
[0577] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；以及

[0578] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基）$_2$ 的取代基取代。

[0579] 在一个附加的方面中是具有化学式 (8e) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0580] 在本发明的又一个额外的方面中提供具有化学式 (8f) 的化合物、或其盐：

[0581]



(8f)

[0582] 其中：

[0583] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

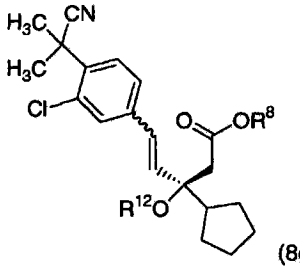
[0584] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

[0585] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基）$_2$ 的取代基取代。

[0586] 额外提供具有化学式 (8f) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0587] 在又一个方面提供具有化学式 (8g) 的化合物、或其盐：

[0588]



(8g)

[0589] 其中：

[0590] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

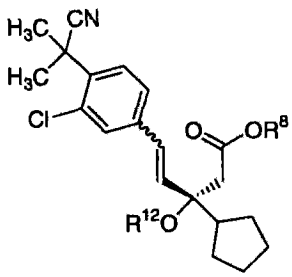
[0591] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

[0592] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基）$_2$ 的取代基取代。

[0593] 又进一步是具有化学式 (8g) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0594] 在本发明的又一个方面中提供具有化学式 (8h) 的化合物、或其盐：

[0595]



(8h)

[0596] 其中：

[0597] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0598] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；以及

[0599] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6$-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基 $)_2$ 的取代基取代。

[0600] 在又一个方面中是具有化学式 (8h) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0601] 本发明亦提供根据化学式 (8)、(8a)、(8b)、(8c)、(8d)、(8e)、(8f)、(8g) 以及 (8h) 的任何一个的化合物，其中 R^8 是氢；或该化合物的任合一个，其中 R^8 是 C_1-C_6 烷基。

[0602] 在此进一步提供具有化学式 (8)、(8a) 或 (8b) 的化合物，其中：

[0603] R^2 是 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环），任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0604] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0605] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0606] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0607] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；以及

[0608] n 是 0、1、2、3、4 或 5。

[0609] 在此进一步提供具有化学式 (8)、(8a) 或 (8b) 的化合物，其中：

[0610] R^2 是 -(5-6 员杂环），任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0611] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0612] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0613] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；以及

[0614] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基。

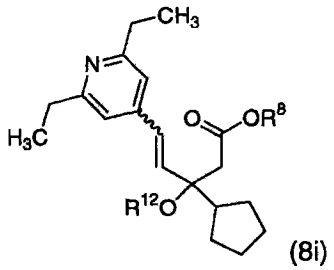
[0615] 在此进一步提供具有化学式 (8)、(8a) 或 (8b) 的化合物，其中：

[0616] R^2 是 -(4- 吡啶基），被至少一个 C_1-C_6 烷基取代；以及

[0617] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基。

[0618] 在此亦提供具有化学式 (8i) 的化合物、或其盐：

[0619]



(8i)

[0620] 其中：

[0621] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

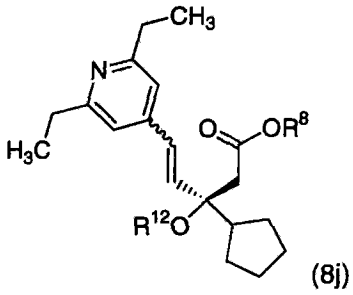
[0622] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

[0623] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0624] 在此进一步提供具有化学式 (8i) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0625] 本发明的又一个方面提供具有化学式 (8j) 的化合物、或其盐：

[0626]



(8j)

[0627] 其中：

[0628] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

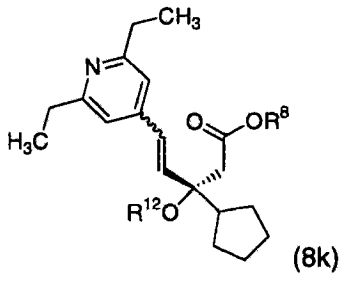
[0629] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

[0630] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0631] 在此进一步提供具有化学式 (8j) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0632] 本发明的另一个方面提供具有化学式 (8k) 的化合物、或其盐：

[0633]



(8k)

[0634] 其中：

[0635] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0636] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

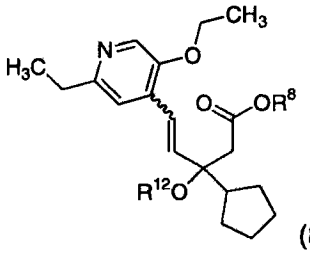
[0637] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0638] 在此进一步提供具有化学式 (8k) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0639] 在此亦提供依据化学式 (8i)、(8j) 或 (8k) 的任合一个的化合物，其中 R^8 是氢，或其中 R^8 是 C_1-C_6 烷基。

[0640] 本发明进一步提供具有化学式 (81) 的化合物、或其盐：

[0641]



(8l),

[0642] 其中：

[0643] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

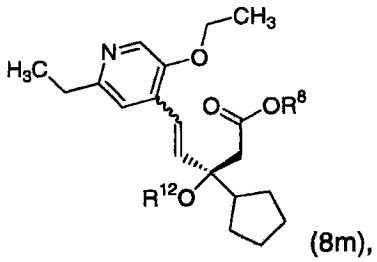
[0644] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

[0645] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0646] 在此亦提供具有化学式 (81) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0647] 在本发明的又一个方面中提供具有化学式 (8m) 的化合物、或其盐，

[0648]



(8m),

[0649] 其中：

[0650] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

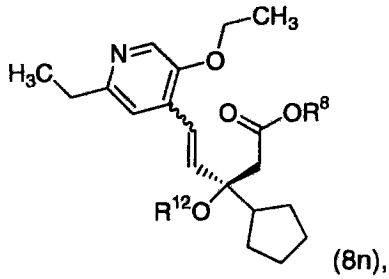
[0651] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

[0652] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0653] 在此进一步提供具有化学式 (8m) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0654] 本发明进一步提供具有化学式 (8n) 的化合物、或其盐：

[0655]



(8n),

[0656] 其中：

[0657] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0658] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

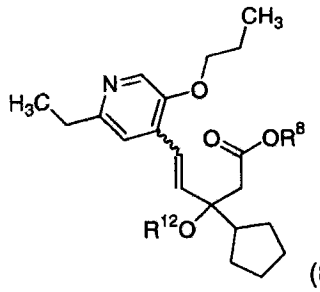
[0659] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0660] 在此亦提供具有化学式 (8n) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0661] 在此进一步提供依据化学式 (81)、(8m) 或 (8n) 的任合一个的化合物，其中 R^8 是氢，或其中 R^8 是 C_1-C_6 烷基。

[0662] 本发明亦提供具有化学式 (8o) 的化合物、或其盐：

[0663]



(8o),

[0664] 其中：

[0665] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

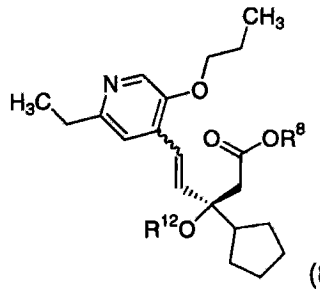
[0666] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；以及

[0667] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6$-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基$)_2$ 的取代基取代。

[0668] 在此进一步提供具有化学式 (8o) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0669] 在此亦提供具有化学式 (8p) 的化合物、或其盐：

[0670]



(8p),

[0671] 其中：

[0672] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

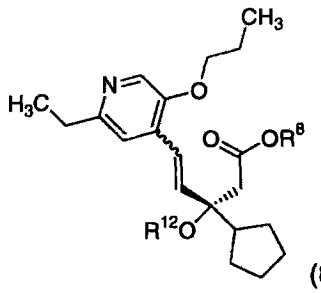
[0673] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；以及

[0674] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6$-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基$)_2$ 的取代基取代。

[0675] 在此亦提供具有化学式 (8p) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0676] 在此进一步提供具有化学式 (8q) 的化合物、或其盐：

[0677]



(8q),

[0678] 其中：

[0679] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

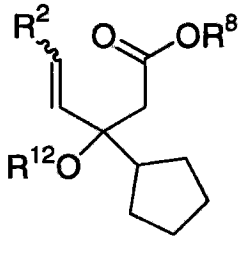
[0680] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；以及

[0681] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代。

[0682] 在此亦提供具有化学式 (8q) 的化合物、或其盐，其中 R^{12} 是氢。

[0683] 本发明进一步提供制备化学式 (8) 的化合物的方法，

[0684]



(8)

[0685] 其中：

[0686] R^2 是 -(CR^6R^7)$_n$$C_6$-$C_{10}$ 芳基或 -(CR^6R^7)$_n$(5-6 员杂环)，其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0687] 各个 R^4 独立地选自卤素、-OR^6、氧代、-NR^6R^7、-CF_3、-CN、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^6C(O)R^7、-NR^6C(O)OR^7、-NR^6C(O)NR^6R^7、-C(O)NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0688] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、-OR^6、-C(O)OR^6、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0689] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0690] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0691] R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}；

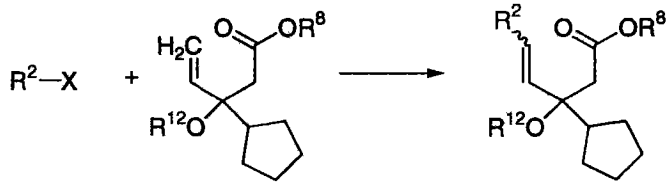
[0692] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 -(CH_2)(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代；以及

[0693] n 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0694] 该方法包括：

[0695] a) 在催化剂的存在下，以化学式 (7) 的化合物（其中 R^8 如之前所定义）来处理化学式 (6) 的化合物（其中 R^2 如之前所定义，而 X 是卤素或 -OSO_2CF_3），

[0696]

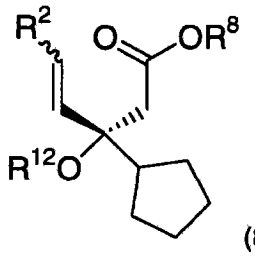


(6) (7) (8)

[0697] 以提供化学式 (8) 的化合物。

[0698] 在此亦提供制备化学式 (8a) 的化合物的方法，

[0699]



(8a)

[0700] 其中：

[0701] R^2 是 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ 芳基或 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环)，其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0702] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0703] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0704] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢与 C_1-C_6 烷基；

[0705] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0706] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

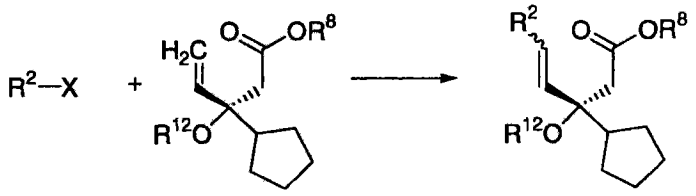
[0707] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$ 的取代基取代；以及

[0708] n 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0709] 该方法包括：

[0710] a) 在催化剂的存在下，以化学式 (7a) 的化合物（其中 R^8 如之前所定义）来处理化学式 (6) 的化合物（其中 R^2 如之前所定义，而 X 是卤素或 $-OSO_2CF_3$），

[0711]

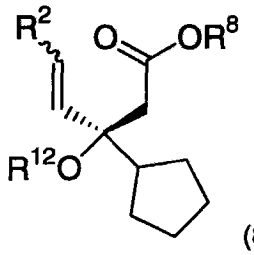


(6) (7a) (8a)

[0712] 以提供化学式 (8a) 的化合物。

[0713] 本发明亦提供制备化学式 (8b) 的化合物的方法，

[0714]



(8b)

[0715] 其中：

[0716] R^2 是 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ 芳基或 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环),其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代;

[0717] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基,其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代;

[0718] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环;

[0719] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢与 C_1-C_6 烷基;

[0720] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基;

[0721] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$;

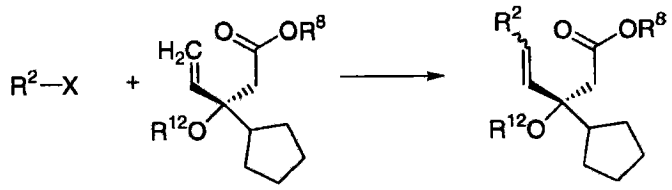
[0722] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ 芳基),其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$ 的取代基取代;以及

[0723] n 是 0、1、2、3、4 或 5;

[0724] 该方法包括:

[0725] a) 在催化剂的存在下,以化学式 (7b) 的化合物(其中 R^8 如之前所定义)来处理化学式 (6) 的化合物(其中 R^2 如之前所定义,而 X 是卤素或 $-OSO_2CF_3$),

[0726]

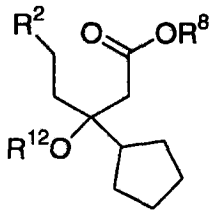


(6) (7b) (8b)

[0727] 以提供化学式 (8a) 的化合物。

[0728] 在此进一步提供制备化学式 (9) 的化合物的方法,

[0729]



(9)

[0730] 其中:

[0731] R^2 是 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ 芳基或 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环),其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代;

[0732] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基,其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代;

[0733] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0734] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢与 C_1-C_6 烷基；

[0735] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0736] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

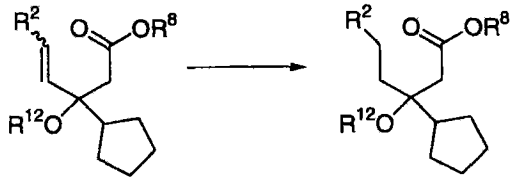
[0737] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)$(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、$-OH$、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基$)_2$ 的取代基取代；以及

[0738] n 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0739] 该方法包括：

[0740] a) 在催化剂的存在下，以还原剂来处理化学式 (8) 的化合物（其中 R^2 与 R^8 如本文所定义），

[0741]

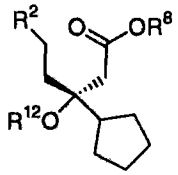


(8) (9)

[0742] 以提供化学式 (9) 的化合物。

[0743] 在此进一步提供制备化学式 (9a) 的化合物的方法，

[0744]



(9a)

[0745] 其中：

[0746] R^2 是 $-(CR^6R^7)_nC_6$-C_{10} 芳基或 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环)，其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0747] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0748] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0749] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢与 C_1-C_6 烷基；

[0750] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0751] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

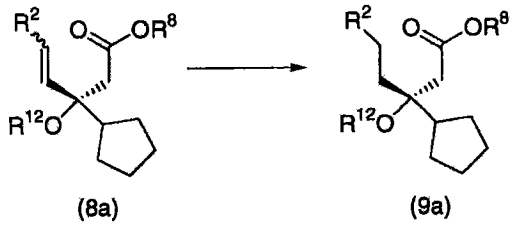
[0752] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)$(C_6-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、$-OH$、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基$)_2$ 的取代基取代；以及

[0753] n 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0754] 该方法包括：

[0755] a) 在催化剂的存在下，以还原剂来处理化学式 (8a) 的化合物（其中 R^2 与 R^8 如本文所定义），

[0756]

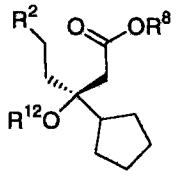


(8a) (9a)

[0757] 以提供化学式 (9a) 的化合物。

[0758] 在此进一步提供制备化学式 (9b) 的化合物的方法，

[0759]



(9b)

[0760] 其中：

[0761] R^2 是 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ 芳基或 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环)，其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0762] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0763] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、-CN，以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0764] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢与 C_1-C_6 烷基；

[0765] R^8 是氢或 C_1-C_6 烷基；

[0766] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

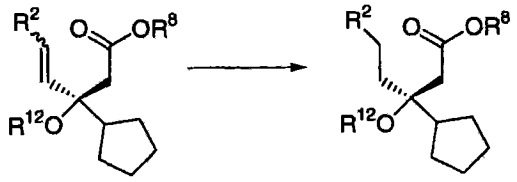
[0767] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$ 的取代基取代；以及

[0768] n 是 0、1、2、3、4 或 5；

[0769] 该方法包括：

[0770] a) 在催化剂的存在下，以还原剂来处理化学式 (8b) 的化合物（其中 R^2 与 R^8 如本文所定义），

[0771]



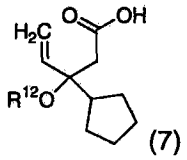
(8b) (9b)

[0772] 以提供化学式 (9b) 的化合物。

[0773] 进一步提供如下方法，其中该催化剂选自钯和铂，以及如下方法，其中该还原剂是氢。进一步提供如下方法，其中该还原剂是氢且该催化剂选自钯和铂。

[0774] 在此亦提供制备立体异构性富集的化学式 (7) 的化合物的方法，

[0775]



(7)

[0776] 其中：

[0777] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；且

[0778] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6$-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基$)_2$ 的取代基取代；

[0779] 该方法包括：

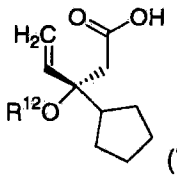
[0780] a) 以手性、非外消旋性碱来处理化学式 (7) 的化合物，以提供由非对映体盐的混合物；

[0781] b) 将该非对映体盐彼此分开，以提供立体异构性富集的非对映体盐；以及

[0782] c) 将该立体异构性富集的非对映体盐转化成立体异构性富集的化学式 (7) 的化合物。

[0783] 在此进一步提供如下方法，其中该立体异构性富集的化学式 (7) 的化合物是 (7a)：

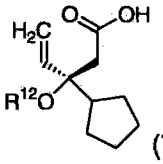
[0784]



(7a)，

[0785] 或化学式 (7b) 的化合物：

[0786]



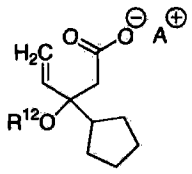
(7b).

[0787] 在又另一个方面中的是上述的方法，其中该手性、非外消旋性碱是手性、非外消旋性胺。进一步提供如下方法，其中该手性、非外消旋性胺选自 1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺、1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺、1-(2- 萘基) 乙胺、1-(2- 萘基) 乙胺、以及降麻黄碱的对映异构体之

一。额外地提供如下方法，其中该手性、非外消旋性胺是 (S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺。

[0788] 在此进一步提供化学式 (7c) 的化合物：

[0789]



(7c)

[0790] 其中：

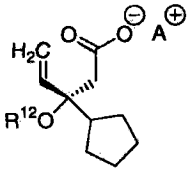
[0791] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

[0792] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6$-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基 $)_2$ 的取代基取代；以及

[0793] A 是合适的抗衡离子。

[0794] 在本发明的一额外的方面中提供化学式 (7d) 的化合物：

[0795]



(7d)

[0796] 其中：

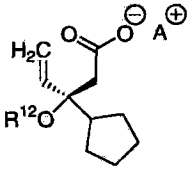
[0797] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

[0798] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6$-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基 $)_2$ 的取代基取代；以及

[0799] A 是适当的抗衡离子。

[0800] 在此进一步提供化学式 (7e) 的化合物：

[0801]



(7e)

[0802] 其中：

[0803] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

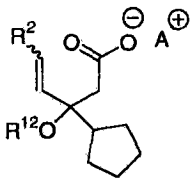
[0804] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6$-C_{10} 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1$-C_6 烷基 $)_2$ 的取代基取代；以及

[0805] A 是适当的抗衡离子。

[0806] 在本发明的又再一个方面中提供化学式 (7c)、(7d) 以及 (7e) 的化合物，其中该适当的抗衡离子源自于胺。亦提供如下化合物，其中该胺是手性、非外消旋性胺。进一步提供如下化合物，其中该手性、非外消旋性胺选自 1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺、1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺、1-(2- 萘基) 乙胺、降麻黄碱、降麻黄碱的对映异构体之一。额外地提供如下方法，其中该手性、非外消旋性胺是 (S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺。

[0807] 在此亦提供化学式 (8c) 的化合物：

[0808]



(8c)

[0809] 其中：

[0810] R^2 是 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ 芳基或 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环)，其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0811] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0812] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0813] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0814] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

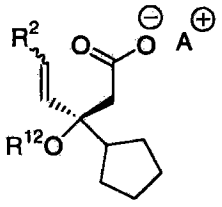
[0815] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$ 的取代基取代；

[0816] n 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

[0817] A 是适当的抗衡离子。

[0818] 本发明进一步提供化学式 (8d) 的化合物：

[0819]



(8d)

[0820] 其中：

[0821] R^2 是 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ 芳基或 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环)，其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0822] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0823] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0824] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0825] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

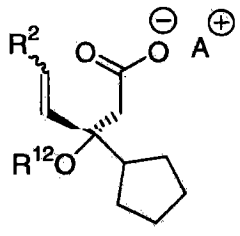
[0826] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$ 的取代基取代；

[0827] n 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

[0828] A 是适当的抗衡离子。

[0829] 在此亦提供化学式 (8e) 的化合物：

[0830]



(8e)

[0831] 其中：

[0832] R^2 是 $-(CR^6R^7)_nC_6-C_{10}$ 芳基或 $-(CR^6R^7)_n$(5-6 员杂环)，其中该 C_6-C_{10} 芳基或 5-6 员杂环基团任选被至少一个 R^4 基团取代；

[0833] 各个 R^4 独立地选自卤素、$-OR^6$、氧代、$-NR^6R^7$、$-CF_3$、-CN、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^6C(O)R^7$、$-NR^6C(O)OR^7$、$-NR^6C(O)NR^6R^7$、$-C(O)NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^6SO_2R^7$、C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基，其中该 C_1-C_6 烷基、C_2-C_6 烯基以及 C_2-C_6 炔基基团任选被至少一个 R^5 取代；

[0834] R^5 是氧代、C_3-C_8 环烷基、C_6-C_{10} 芳基、$-OR^6$、$-C(O)OR^6$、NR^6R^7、-CN、以及被 R^6 取代的 4-10 员杂环；

[0835] 各个 R^6 与 R^7 独立地选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0836] R^{12} 是氢或 $-C(O)R^{13}$；

[0837] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-(CH_2)(C_6-C_{10}$ 芳基)，其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、$-OCH_3$ 以及 $-N(C_1-C_6$ 烷基$)_2$ 的取代基取代；

[0838] n 是 0、1、2、3、4 或 5；以及

[0839] A 是适当的抗衡离子。

[0840] 在此进一步提供化学式 (8c)、(8d) 以及 (8e) 的化合物，其中该适当的抗衡离子衍生自胺。额外地提供任何这些化合物，其中该胺是手性、非外消旋性胺。进一步提供任何这些化合物，其中该手性、非外消旋性胺选自 1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺、1-(2- 萘基) 乙胺、以及降麻黄碱的对映异构体之一。

[0841] 如此处所用的术语“包括 (comprising)”以及“包含 (including)”是以它们的开放、非限制性意思被使用。

[0842] 如此处所用的术语“C_1-C_6 烷基”，除非另有指明，包含饱和单价烃基，它们具有直链的、支链的、或环状部分 (包含稠合的以及桥连双环的与螺环的部分)、或前述部分的组合，并且含有 1-6 个碳原子。对于具有环状部分的烷基基团而言，该基团必须具有至少 3 个碳原子。

[0843] “低级烷基”是要指在其链上具有 1 至 4 个碳原子的烷基基团。术语“杂烷基”意指在链上具有 2 至 12 个原子的直链或支链烷基基团，其中有一个或更多个原子是选自 S、O 与 N 的杂原子。示例性杂烷基包括烷基醚、二级和三级胺、烷基硫化物以及类似物。

[0844] 如此处所用的术语“C_2-C_6 烯基”，除非另有指明，包含具有至少一个碳 - 碳双键的烷基部分，其中烷基如上所定义，并包含该烯基部分的 E 和 Z 异构体，且具有 2 至 6 个碳原

子。

[0845] 如此处所用的术语“C_2-C_6 炔基”，除非另有指明，包含具有至少一个碳 - 碳三键的烷基部分，其中烷基如上所定义，并含有 2 至 6 个碳原子。

[0846] 术语“碳环”意指饱和的、部分饱和的、不饱和的、或芳族的、单环或稠合或非稠合多环结构，它仅具有碳环原子（没有杂原子，即非 - 碳环原子）。示例性碳环包含环烷基、芳基以及环烷基 - 芳基基团。

[0847] “C_3-C_{10} 环烷基基团”是意指饱和的或部分饱和的、单环或稠合或螺状多环结构，它具有总数为 3 至 10 个碳环原子（但无杂原子）。示例性碳环包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚基、金刚烷基以及类似的基团。

[0848] “杂环烷基基团”是意指单环、或稠合或螺状多环结构，它是饱和的或部分饱和的，并具有总数为 3 至 18 个环原子（包括 1 至 5 个选自氮、氧与硫的杂原子）。杂环烷基基团的实例包括吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吖丙啶基、以及类似基团。

[0849] 如此处所用的术语“C_6-C_{10} 芳基”，除非另有指明，包含通过去除一个氢而衍生自芳族烃的有机基团，例如苯基或萘基。如此处所用的术语“苯基”和符号“Ph”，意指 C_6H_5 基团。

[0850] 如此处所用的术语“4-10 员杂环”，除非另有指明，包含含有 1 至 4 个各自选自 O、S 与 N 的杂原子的芳族和非 - 芳族杂环基团，其中各个杂环基团在其环体系内具有 4-10 个原子，但条件是该基团的环不含有两个相邻的 O 或 S 原子。再者，被包含在该杂环基团内的硫原子可被一或两个硫原子所氧化。非 - 芳族杂环基团包括在其环体系内仅具有 4 个原子的基团，但芳族杂环基团必须在其环体系内具有至少 5 个原子。该杂环基团包括苯并 - 稠环体系。4 员杂环基团的实例是氮杂环丁基 (azetidinyl)（衍生自氮杂环丁烷）。5 员杂环基团的实例是噻唑基，且 10 员杂环基团的实例是喹啉基 (quinolinyl)。非 - 芳族杂环基团的实例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻噁烷基 (thioxanyl)、哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基 (oxetanyl)、硫杂环丁基 (thietanyl)、高哌啶基 (homopiperidinyl)、氧杂环庚基 (oxepanyl)、硫杂环庚基 (thiepanyl)、氧氮杂草基 (oxazepinyl)、二氮杂草基 (diazepinyl)、硫氮杂草基 (thiazepinyl)、1,2,3,6- 四氢吡啶基、2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、二氢吲哚基、2H- 吡喃基、4H- 吡喃基、二噁烷基、1,3- 二氧茂烷基、吡唑啉基、二噻烷基 (dithianyl)、二噻茂烷基 (dithiolanyl)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3- 氮杂双环 [3.1.0] 己基、3- 氮杂双环 [4.1.0] 庚基、3H- 吲哚基以及喹嗪基 (quinolizinyl)。芳族杂环基团的实例是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基 (cinnolinyl)、吲唑基、中氮茚基、2,3- 二氮杂萘基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、喋啶基 (pteridinyl)、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,5- 二氮杂萘基 (naphthyridinyl)、以及呋喃并吡啶基 (furopyridinyl)。前述的基团，如衍生自上述所列的基团，在可能的情况下可为 C- 连接的或 N- 连接的。例如，衍生自吡咯的基团可为吡咯 -1- 基 (N- 连接的）或吡咯 -3- 基 (C- 连接的）。再者，衍生自咪唑的基团可为咪唑 -1- 基 (N- 连接的）或咪唑 -3- 基 (C- 连接的）。其中有 2 个环碳原子被氧代（ =

O) 部分取代的杂环基团的实例是 1,1- 二氧代 - 硫代吗啉基。

[0851] 术语“5-6 员杂环”意指含有 1 至 4 个各自选自 O、S 与 N 的杂原子的芳族以及非 - 芳族杂环基团，且其中各个杂环基团在其环体系内具有总数为 5 至 6 个原子，但条件是该基团的环不包含两个相邻的 O 或 S 原子。被包含在该杂环基团内的硫原子可被一或两个硫原子氧化。再者，在该 5-6 员杂环基团内的任一原子可被氧代 (= O) 基团取代，只要该取代将形成一稳定的化合物。非 - 芳族杂环基团的实例包括但不限于 :吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶子基、吗啉代、硫代吗啉代、噻噁烷基、哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基、1,2,3,6- 四氢吡啶基、2- 吡咯啉基、3- 吡咯啉基、二氢吲哚基、2H- 吡喃基、4H- 吡喃基、二噁烷基、1,3- 二氧茂烷基、吡唑啉基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3- 氮杂双环 [3.1.0] 己基、3- 氮杂双环 [4.1.0] 庚基、3H- 吲哚基以及喹嗪基。芳族杂环基团的实例包括但不限于 :吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、中氮茚基、2,3- 二氮杂萘基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、喋啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、喹唑啉基、以及喹喔啉基。前述的基团，如衍生自上述所列的基团，在可能的情况下可为 C- 连接的或 N- 连接的。例如，衍生自吡咯的基团可为吡咯 -1- 基 (N- 连接的) 或吡咯 -3- 基 (C- 连接的)。再者，衍生自咪唑的基团可为咪唑 -1- 基 (N- 连接的) 或咪唑 -3- 基 (C- 连接的)。其中有 2 个环碳原子被氧代 (= O) 部分取代的杂环基团的实例是 1,1- 二氧代 - 硫代吗啉基。

[0852] “杂芳基基团”是意指单环或稠合或螺状多环芳族环结构，它具有 4 至 18 个环原子，包含 1 至 5 个选自氮、氧与硫的杂原子。杂芳基基团的示例性实例包括吡咯基、噻吩基、噁唑基、吡唑基、噻唑基、呋喃基、吡啶基、吡嗪基、三唑基、四唑基、吲哚基、喹啉基、喹喔啉基、苯并噻唑基、苯并二噁烯基、苯并二噁茂基 (benzodioxolyl)、苯并噁唑基，以及类似物。

[0853] 如此处所用的术语“烷氧基”，除非另有指明，包括 O- 烷基基团，其中烷基如上所定义。

[0854] 术语“氨基”是意指 $-NH_2$ 基团。

[0855] 如此处所用的术语“卤素”和“卤代”，代表氟、氯、溴或碘。

[0856] 如此处所用的术语“氧代”，意指基团 (= O)。该基团可被键连至本发明的化合物的碳原子或杂原子，只要该取代将形成一稳定的化合物。

[0857] 如此处所用的术语“三氟甲基”，意指代表基团 $-CF_3$。

[0858] 如此处所用的术语“三氟甲氧基”，意指代表基团 $-OCF_3$。

[0859] 如此处所用的术语“氰基”，意指代表基团 -CN。

[0860] 术语“取代的”意指特定的基团或部分带有一个或多个取代基。术语“未取代的”意指特定的基团不带有取代基。术语“任选取代的”意指特定的基团是未取代的或被一个或多个取代基取代的。

[0861] 如此处所用的术语“HCV”，意指 C 型肝炎病毒。

[0862] 术语“抑制 C 型肝炎病毒”和“抑制 C 型肝炎病毒复制”意指，通过令 C 型肝炎病毒与 HCV- 复制抑制量的本发明化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物接触，于活体

外或活体内（例如于人之类的哺乳动物体内）抑制C型肝炎病毒复制。该抑制可发生在活体内（例如于人之类的哺乳动物体内），通过对该哺乳动物施用C型肝炎病毒-抑制量的本发明化合物。在活体外或活体内（例如于人之类的哺乳动物体内）抑制HCV病毒复制所需要的本发明化合物的量，可使用那些本领域技术人员所熟知的方法来确定。例如，一定量的本发明化合物可单独地或作为药学上可接受的配制剂的一部分而施予哺乳动物。血液样品可继而从该哺乳动物中抽取出，而该样品内的C型肝炎病毒的量可使用那些本领域普通技术人员所熟知的方法来定量。相比于在本发明化合物给药之前的血液内所发现的量，该样品内的C型肝炎病毒的量的减少，表示对该哺乳动物体内的C型肝炎病毒复制的抑制。本发明的化合物对哺乳动物的给药，可呈单一剂量或一系列剂量的形式给予连续数天。

[0863] “HCV抑制剂”意指本发明的化合物或其药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0864] 如此处所用的术语“HCV抑制量”，意指当对哺乳动物（例如人类）给药时，本发明的化合物足以抑制C型肝炎病毒复制的量。

[0865] 如此处所用的术语“HCV聚合酶抑制量”，意指当本发明的化合物被置于与C型肝炎病毒聚合酶接触时，该化合物足以抑制该酶功能的量。

[0866] “溶剂化物”是意指特定化合物的药学上可接受的溶剂化物形式，它保留该化合物的生物有效性。溶剂化物的实例包括本发明化合物与溶剂的组合，溶剂是例如，但不限于：水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸或乙醇胺。“药学上可接受的盐类”是意指保留特定衍生物的游离酸和碱的生物有效性的盐类、且其在生物学上不是非所欲的。药学上可接受的盐类的实例包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、丙酸盐、癸酸盐、辛酸盐、丙烯酸盐、甲酸盐、异丁酸盐、己酸盐、庚酸盐、丙炔酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、延胡索酸盐、马来酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,6-二酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、二甲苯磺酸盐、苯基乙酸盐、苯基丙酸盐、苯基丁酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、γ-羟基丁酸盐、乙醇酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐以及扁桃酸盐。

[0867] 如此处所用的术语“治疗（treating）”，除非另有指明，意指逆转、减轻、抑制其发展、或预防该术语所适用的疾病或病况、或者该疾病或病况的一种或多种症状。如此处所用的术语“治疗（treatment）”，除非另有指明，意指治疗（treating）的行为，该“治疗（treating）”如上所定义。

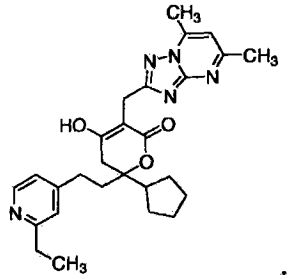
[0868] 如此处所用的词组“药学上可接受的盐类”，除非另有指明，包括可存在于本发明化合物内的酸性或碱性基团的盐类。本质上是碱性的本发明化合物能够与各种不同的无机和有机酸形成广泛类别的盐类。可被用来制备本发明的碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸，是那些会形成无毒性的酸加成盐者，亦即含有药学上可接受的阴离子的盐类，例如乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、右旋樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐（clavulanate）、柠檬酸盐、二氢氯化物、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐（edislyate）、丙酯月桂硫酸酰（estolate）、乙磺酸盐（esylate）、乙基琥珀酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐（gluceptate）、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰阿散酸盐（glycollylarsanilate）、己基间苯二酚酸盐（hexylresorcinate）、

海巴明盐 (hydrabamine)、溴化氢、氯化氢、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐 (lactobionate)、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、黏酸盐 (mucate)、萘磺酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐 (pamoate、embonate)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、单宁酸盐、酒石酸盐、8- 氯茶碱盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘 (triethiodode)、以及戊酸盐。

[0869] 词组“治疗有效量”、“有效量”以及“HCV 抑制量”是意指当将发明试剂施予需要治疗的哺乳动物时，足以实现治疗损伤或通过抑制 HCVRNA 复制而减轻的疾病病况的量，例如用于强化 (potentiation) 抗癌治疗或抑制中风、头部外伤和神经退化疾病所致的神经毒性。治疗上有效的用于本发明方法中的特定 HCV 抑制剂的量，会根据例如特定的 HCV 抑制剂、疾病病况及其严重性、需要该 HCV 抑制剂的哺乳动物的识别和特性等因素而变化，该量可为技术人员按常规而确定。

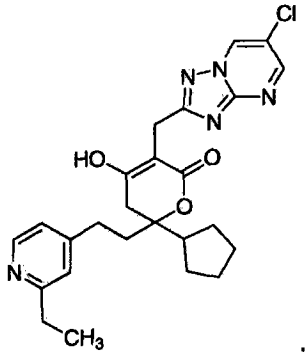
[0870] 如此处所用的术语“6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮”，意指具有下列结构的化合物：

[0871]



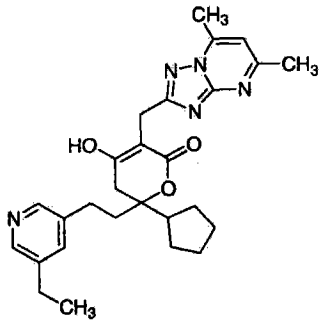
[0872] 如此处所用的术语“3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -H- 吡喃 -2- 酮”意指具有下列结构的化合物：

[0873]



[0874] 如此处所用的术语“6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-[2-(5- 乙基吡啶 -3- 基）乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮”，意指具有下列结构的化合物：

[0875]



[0876] 如此处所用的术语“处理 (treating)”,意指一种或数种化学方法,其中二个或多个反应物被容许互相接触以完成化学变化或转变。例如,当反应物 A 与反应物 B 被容许互相接触以提供一新的化合物 C 时,A 被称为与 B “反应”以生成 C。

[0877] 如此处所用的术语“催化剂”意指通过降低活化能来增加化学反应速率的化学元素或化合物,但它在反应中保留而未改变。催化剂的实例包括但不限于 :钯 (0) 和铂 (0)。在此特别地预料到该催化剂可在化学反应过程中从所谓的“预 - 催化剂 (pre-catalyst)”而在原位形成,但实际上可能从未被观察到或分离出。该预 - 催化剂是如下化合物,其能够在化学反应过程中,在原位被转换成化学上和催化上有能力的元素或化合物。合适的预 - 催化剂的实例包括但不限于 :$PdCl_2$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(OH)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、$Pt(OH)_2$ 以及 $PtCl_2$。

[0878] 如此处所用的术语“还原剂”,意指在反应混合物中提供电子给另一个化学元素或化合物的化学元素或化合物。或者,它意指能够通过加氢而从不饱和的化合物来提供饱和的化合物的化学元素或化合物。例如,将氢加入至本发明的烯烃以提供饱和的烷烃被称为“还原反应”。还原剂是能够影响该反应的化学元素或化合物,通常是在催化剂的存在下。还原剂的实例包括但不限于氢、甲酸和甲酸盐,例如甲酸铵。

[0879] 如此处所用的术语“保护”,意指如下方法,其中化合物内的一官能团选择性地被非反应性官能团予以遮蔽,以容许选择性的反应在该化合物的其它地方发生。该非反应性官能团在此被称为“保护基团”。例如,如此处所用的术语“羟基保护基团”,意指那些能够选择性地遮蔽羟基 (-OH) 基团的反应性的基团。如此处所用的术语“合适的保护基团”,意指那些可用于本发明化合物的制备上的保护基团。该基团通常能够使用不会干扰标题化合物其它部分的温和反应条件,而被选择性地引入或移除。适用于本发明的过程与方法的保护基团是本领域的普通技术人员所公知的。该保护基团的化学特性、有关它们的引入以及它们的移除的方法,可在,例如,T.Greene and P.Wuts, Protective Groupsin Organic Synthesis(3rd ed.), John Wiley & Sons, NY(1999) 中找到。如此处所用的术语“去保护 (deprotecting)”、“去保护的 (deprotected)”或“去保护 (deprotect)”,是意指从化合物移除保护基团的过程。

[0880] 如此处所用的术语“水解 (hydrolyze)”、“水解 (hydrolyzing)”、“水解 (hydrolysis)”以及“水解的 (hydrolyzed)”,全部皆表示并意指如下化学反应,其中酯、酰胺、或这两者被转换成它们相应的羧酸衍生物,通常是经由羟基阴离子 (-OH) 的作用,例如会存在于碱性水溶液内。

[0881] 如此处所用的术语“离去基团”,意指通常容许亲核取代反应在其所连接的原子处发生的化学官能基团。例如,在化学式 Cl-C(O)R(其中 R 是烷基、芳基或杂环) 的酰基氯中,该 -Cl 基团通常被称为离去基团,因为它容许亲核取代反应在其所连接的羰基碳处发

生。合适的离去基团是本领域的普通技术人员所公知的，且可包含已通过与化合物（例如碳二亚胺）的反应而被活化的卤化物、芳族杂环、氰基、氨基基团（通常在酸性条件下）、铵基团、烷氧化物基团、碳酸根基团、甲酸盐、以及羟基基团。例如，合适的离去基团可包括但不限于：已被容许与碳二亚胺（例如二环己基碳二亚胺（任选在例如羟基苯并三唑的添加剂的存在下）或碳二亚胺衍生物）反应的氯化物、溴化物、碘化物、氰基、咪唑、以及羟基基团。

[0882] 术语“试剂的组合”，意指可被用来影响所需的化学反应的一种化学试剂，或需要时多于一种试剂。特别的试剂或试剂的组合的选择，将视本领域普通技术人员所熟悉的因素而定，并且包括但不限于：反应物的特性、反应物内其它官能团的存在、被使用于特定化学反应中的溶剂、化学反应将进行的温度、以及纯化所需化学反应产物的方法。影响特定化学反应所需的试剂或试剂组合的选择，在本领域的普通技术人员的知识范围内，且该选择可在无需过度实验的情况下做出。

[0883] 如此处所用的术语“碱”，意指所谓的 Bronsted-Lowry 碱。Bronsted-Lowry 碱是能够接受来自存在于反应混合物中的酸的质子 (H^+) 的试剂。Bronsted-Lowry 碱的实例包括但不限于：无机碱，例如碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钾以及碳酸铯；无机碱，例如三乙胺、二异丙基乙胺、二异丙胺、二环己胺、吗啉、吡咯烷酮、哌啶、吡啶、4-N,N- 二甲基氨基吡啶 (DMAP) 以及咪唑。

[0884] 如此处所用的术语“手性、非外消旋性碱”，意指碱性化合物，它能够以光学异构的形式而存在，而且不与它相应的相反对映异构体以相等的量存在。例如，化合物 2- 苯基甘氨醇 (glycinol) 存在有两个相反构型的对映异构体，称为 (R)- 和 (S)- 对映异构体。若该 (R)- 和该 (S)- 对映异构体以相等的量存在，该混合物被称为“外消旋的”。然而，若一对映异构体以大于另一者的量存在，该混合物是被称为“非外消旋的”。

[0885] 术语“立体异构体”，意指具有相同的化学构成但它们的原子或基团在空间上的配置不同的化合物。特别地，术语“对映异构体”意指一化合物的两个立体异构体，它们彼此是对方的非重叠的镜像。如此处所用的术语“外消旋性”或“外消旋混合物”，意指特定化合物的对映异构体的 1 ： 1 混合物。在另一个方面，术语“非对映异构体”，意指一对包含二个或更多个不对称中心而且彼此不互为镜像的立体异构体之间的关系。

[0886] 术语“立体化学上富含的 (stereochemically-enriched)”产物，当被用于此处，意指如下反应产物，其中一特定的立体异构体，相对于其它可能的立体异构产物，以统计上明显较大的量存在。例如，包括一种对映异构体比另一者为多的产物会构成立体化学上富含的产物。类似地，包括一种非对映异构体要比其它者为多的产物亦会构成立体化学上富含的产物。在此所包含的方法和过程被称为是提供“立体化学上富含的”产物。在该情况中，在此所包含的方法和过程，以其中所有可能的立体异构体以大约相等的量存在的立体异构性化合物混合物开始，并提供其中至少一种立体异构体以统计上明显较其它者为大的量存在的产物。

[0887] 如此处所用的术语“非对映异构体的”，意指一对包含有二个或更多个不对称中心而且彼此为非重叠的镜像的立体异构体之间的关系。如此处所用的词组“非对映体盐”或“非对映体盐类”，意指非对映异构体化合物的盐，其中“非对映异构体”如此处所定义。

[0888] 如此处所用的术语“外消旋”，意指包括 1 ： 1 比例的对映异构体的组合物。如此

处所用的术语“有偏重的 (scalemic)”，意指包括不等量的对映异构体的组合物。例如，包括本发明化合物的 (R)- 和 (S)- 对映异构体的 1 ： 1 混合物的组合物，被称为外消旋组合物或混合物。作为一额外的实例，包括本发明化合物的 (R)- 和 (S)- 对映异构体的 2 ： 1 混合物的组合物，被称为有偏重的组合物或混合物。特别预料到的是，本发明的方法可有利地用于从本发明的外消旋化合物来制备本发明的有偏重的化合物。

[0889] 术语“解析 (resolution)”和“解析 (resolving)”意指从立体异构体的混合物（例如包括特定化合物的两个对映异构体的消旋混合物）物理性地分开立体异构性化合物的方法。如此处所用的，“解析 (resulution)”和“解析 (resolving)”意指包括部分的以及完全的解析这两者。

[0890] 如此处所用的术语“分开 (separation)”和“分开的 (separated)”，意指将至少两种不同的化合物彼此物理性地分开的方法。例如，若一化学反应发生并生成至少两种产物 (A) 和 (B)，使 (A) 和 (B) 这两者彼此分离的方法被称为“分开”(A) 和 (B)。特别预料到的是，本发明的分开可为部分的或完全的，如通过本领域的普通技术人员所知的分析技术以及本文所描述的分析技术所确定。

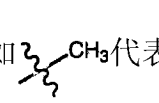
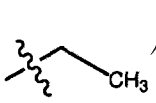
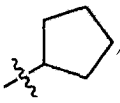
[0891] 如此处所用的术语“转化”，意指容许以起始原料发生化学反应以生成不同的化学产物。例如，若化学反应物 (A) 和 (B) 容许彼此反应以生成产物 (C)，起始原料 (A) 和 (B) 可被称为已“转化”成产物 (C)，或可称为 (A) “被转化”为 (C) 或者 (B) “被转化”为 (C)。

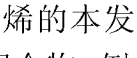
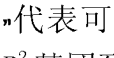
[0892] 如此处所用的术语“合适的抗衡离子”，意指与存在于本发明的化合物中的离子在电荷上相反的离子，而使得整个复合物或盐类具有中性电荷。例如，若本发明化合物含有整体负一 (-1) 电荷，合适的抗衡离子是一个具有整体正一 (+1) 电荷者，它会对该复合物或盐类提供整体中性电荷。合适的正 (+) 抗衡离子的实例包括但不限于：钠离子 (Na^+)、钾离子 (K^+)、铯离子 (Cs^+) 以及质子化的胺（例如质子化的三乙胺、质子化的二环己胺、质子化的吗啉或质子化的吡啶）。或者，若本发明的化合物含有整体正一 (+1) 电荷，合适的抗衡离子是一个具有整体负一 (-1) 电荷者，它会对该复合物或盐类提供整体中性电荷。合适的负 (-) 抗衡离子的实例包括但不限于：氟离子 (F^-)、氯离子 (Cl^-)、溴离子 (Br^-)、碘离子 (I^-)、氢氧根 (OH^-) 以及乙酸根 ($^-O\text{-}C(O)CH_3$)。亦有可能的是，本发明化合物（包含本发明方法中使用的化合物）内的合适抗衡离子，可具有超过一个与它们缔合的单一电荷。例如，若本发明的化合物含有 ÷ 负一 (-1) 电荷，合适的抗衡离子可含有正二 (+2) 电荷，而使得两个带有负一电荷的本发明化合物与一个合适抗衡离子缔合。带有超过一个正电荷的合适抗衡离子的实例包括但不限于钙 (Ca^{2+})。最后，亦被预料到的是，本发明的化合物可含有超过一个电荷，而使得可能需要多于一个合适的抗衡离子以提供整体中性的复合物或盐类。例如，本发明的化合物可含有多于一个负一 (-1) 电荷，而使得需要各自带有正一 (+1) 电荷的两个合适的抗衡离子以提供整体中性的复合物或盐类。

[0893] 术语“取代的”意指特定基团或部分带有一个或多个取代基。术语“未取代的”意指特定基团不带有取代基。术语“任选取代的”意指特定基团是未取代的或被一个或多个取代基取代。

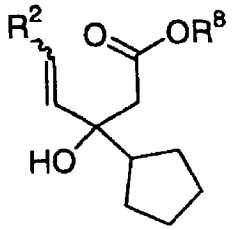
具体实施方式

[0894] 依据本领域使用的惯例，符号在此用于结构式内以便描述作为连接部分或取

代基与核心或骨架结构的点的价键。依据另一惯例，在此处的某些结构式中，碳原子与它们所键连的氢原子没有明确地描绘，例如代表甲基，代表乙基，代表环戊基，等等。

[0895] 关于作为烯的本发明化合物，符号“”代表可能存在 E- 或 Z- 异构体、或者 E- 和 Z- 异构体的混合物。例如，在下面的结构中，从 R^2 基团到烯的键连使用符号“”，

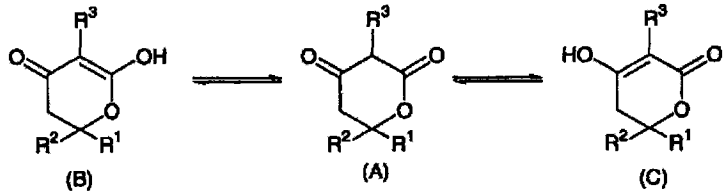
[0896]



[0897] 代表 :E- 或 Z- 异构体、或者 E- 和 Z- 异构体的混合物是要被代表的。

[0898] 本发明的化合物可呈数种互变异构的形式而存在。例如，本发明的一化合物可以如下形式存在，其中有两个酮存在于化合物的环上，如下面的 (A) 中所示。或者，本发明的化合物可呈至少两种不同的烯醇形式而存在，如下面的化合物 (B) 和 (C) 中所示。这三种形式可呈平衡，而本发明的化合物可同时呈超过一种的这些形式而存在。例如，在本发明的特定化合物中，特定比例的分子可呈形式 (A) 而存在，而残余部分则呈形式 (B) 或 (C) 而存在。何种形式在本发明的特定化合物中占优势依照数种因素而定，包括但不限于 :化合物是否是呈固体、液体或结晶形式，该化合物是否溶解于溶剂内以及该溶剂的特性，环境温度，以及相对湿度。特别预料到的是，当本发明化合物以一特定的形式 (例如形式 (A)) 而绘图时，所有的互变异构形式 (例如形式 (B) 和 (C)) 也包括在内。

[0899]



[0900] 本发明化合物可具有不对称的碳原子。本发明化合物的碳 - 碳键在此可使用实线 (——)，实心楔线()或点状楔线()来描绘。使用实线来描绘至不对称碳原子的键连是要指出在那个碳原子处的所有可能的立体异构体被包括在内。使用实心或点状楔线来描绘至不对称碳原子的键连是要指出仅包括显示出的立体异构体。有可能的是，本发明的化合物可包含多于一个不对称碳原子。在那些化合物中，使用实线来描绘至不对称碳原子的键连是要指出包括所有可能的立体异构体。使用实线来描绘至本发明化合物中的一个或多个不对称碳原子的键连、以及使用实心或点状楔线来描绘至该相同化合物的其它不对称碳原子的键连，是要指出存在非对映异构体的混合物。

[0901] 本发明的各个立体异构化合物的溶液可旋转平面偏振光 (plane-polarized light)。本发明的化合物的名称中使用 (+) 或 (-) 符号，表示特定立体异构体的溶液在 (+) 或 (-) 方向旋转平面偏振光，如使用本领域普通技术人员所公知的技术来测量。

[0902] 非对映异构混合物可根据它们的物理化学差异，通过本领域技术人员已知的方法

(例如,通过层析法或分级结晶法),而分开为它们各自的非对映异构体。对映异构体可通过如下方法分离:利用与适当的光学活性化合物(例如,醇)反应而将对映异构混合物转化成非对映异构混合物,分离非对映异构体并将各个非对映异构体转化(例如,水解)成为对应的纯对映异构体。所有该异构体,包含非对映异构混合物以及纯对映异构体,被认为是本发明的部分。

[0903] 或者,本发明的各个立体异构化合物可通过不对称合成而以对映异构体富含的形式被制备。不对称合成可使用本领域技术人员所公知的技术进行,例如使用市售的或可使用本领域普通技术人员已知的方法而容易制备的不对称起始物,使用可在合成完成时被移除的不对称辅助剂,或使用酶方法来解析中间化合物。该方法的选择会视下列因素而定,包括但不限于:起始物的可获得性、方法的相对效率、以及该方法是否可应用于含有特定官能团的本发明化合物。该选择在本领域普通技术人员的知识范围之内。

[0904] 当本发明化合物含有不对称碳原子时,衍生盐、前药以及溶剂化物可存在为单一立体异构体、外消旋物,和/或对映异构体和/或非对映异构体的混合物。所有该单一立体异构体、外消旋物及其混合物意欲落在本发明的范畴内。

[0905] 如通常为本领域的技术人员所了解的,光学纯的化合物是对映异构体纯的。如此处所用的术语"光学纯的"意指包含有至少充足活性的化合物。优选地,光学纯量的单一对映异构体以产生具有所需的本发明药学纯化合物的化合物,包括至少90%的单一异构体(80%对映异构体过量),优选为至少95% (90% e.e.),甚至更优选为至少97.5% (95% e.e.),且最优选为至少99% (98% e.e.)。

[0906] 若在本发明的方法中使用的衍生物是碱,所要的盐可通过本领域所知的任何合适方法制备,包括以下列来处理游离碱:无机酸,例如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸以及类似物;或有机酸,例如乙酸、马来酸、琥珀酸、扁桃酸、富马酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid)(例如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、α-羟基酸(例如柠檬酸或酒石酸)、氨基酸(例如天冬氨酸或谷氨酸)、芳族酸(例如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(例如对甲苯磺酸或乙磺酸)、以及类似物。

[0907] 若本发明的方法中使用的衍生物是酸,所要的盐可通过本领域所知的任何合适的方法制备,包括以无机或有机碱来处理游离酸,例如胺(一级、二级或三级)、碱金属或碱土金属氢氧化物、或类似物。合适的盐类的示例性实例包括衍生自下列的有机盐类:氨基酸(例如甘氨酸和精氨酸)、氨、一级、二级和三级胺、以及环胺(例如哌啶、吗啉以及哌嗪);以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝以及锂的无机盐类。

[0908] 在衍生物、前药、盐类或溶剂化物为固体的情况下,本领域的技术人员能够理解,本发明方法使用的衍生物、前药、盐类以及溶剂化物可呈各种不同的多晶形物或晶体形式而存在,它们全部要落在本发明的范畴内和特定的化学式内。另外,本发明方法使用的衍生物、前药、盐类以及溶剂化物可存在为互变异构体,它们全部要落在本发明的宽广范围内。

[0909] 本质上是碱性的本发明化合物能够与各种不同的无机与有机酸形成各种类别的盐类。虽然该盐类为对动物给药必须是药学上可接受的,在实践中通常希望的是,首先从反应混合物中分离出作为药学上不可接受的盐类的本发明化合物,然后通过以碱性试剂来处理将后者简单地转化回自由碱化合物,并且随后将该后来的自由碱转化成药学上可接受的酸加成盐。本发明的碱性化合物的酸加成盐易于通过以下方法制备,用基本等量的配于水

性溶剂介质或合适的有机溶剂（例如甲醇或乙醇）内的选定矿物或有机酸来处理该碱性化合物。在小心蒸发溶剂之下，所要的固体盐类容易获得。所要的酸盐亦可从配于有机溶剂内的自由碱的溶液，通过将合适的矿物或有机酸加入该溶液内而沉淀出。

[0910] 那些本质上是酸性的本发明化合物能够与各种药学上可接受的阳离子形成碱盐。该盐类的实例包括碱金属或碱土金属盐，且特别是钠和钾盐。这些盐类均通过传统的技术制备。被用作试剂以制备本发明药学上可接受的碱盐的化学碱，是与本发明的酸性化合物形成无毒碱盐的化学碱。该无毒碱盐包括那些衍生自例如钠、钾、钙以及镁等的药学上可接受的阳离子。这些盐类可通过如下方法而容易地制备：用含有所要的药学上可接受的阳离子的水性溶液处理相应的酸性化合物，并随后将所形成的溶液蒸发至干，优选在减压之下。或者，它们亦可通过如下方法来制备：将含有酸性化合物的低级烷醇（alkanolic）溶液和所要的碱金属烷氧化物混合在一起，并继而以前述相同方式来蒸发所形成的溶液至干。在任一种情况中，优选使用化学计量的试剂，以确保反应的完全以及所要的最终产物的最大产量。

[0911] 该化合物作为 HCV 抑制剂的活性可通过本技艺中可用的任何合适方法测量，包括活体内与活体外化验。有关活性测量的合适化验的实例是本文描述的 HCV 复制子化验（HCV replicon assay）。

[0912] 该化合物及其药学上可接受的前药、盐类、活性代谢物和溶剂化物的给药，可以依据本领域技术人员可用的任何可接受的给药方式来进行。合适的给药方式的示例性实例包括口服、经鼻、肠道外、局部、透皮、以及直肠给药。口服和静脉内的输送是优选的。

[0913] 本发明的 HCV 抑制剂可以以任何合适的药剂形式的药学组合物而给药。合适的药剂形式包括固体、半固体、液体或经冷冻干燥的（lyopholized）配制剂，例如片剂、粉末、胶囊、栓剂、悬浮剂、脂质体以及气溶胶。该 HCV 抑制剂可使用任何不同的方法制备为溶液。例如，该 HCV 抑制剂可用酸（例如，1M HCl）溶解并以足够体积的配于水中的 5％右旋糖（D5W）溶液予以稀释，以产生所要的 HCV 抑制剂的最终浓度（例如，大约 15mM）。或者，含有大约 15mM HCl 的 D5W 溶液可被用于提供合适浓度的 HCV 抑制剂溶液。再者，该 HCV 抑制剂可使用，例如 1％的羧甲基纤维素（CMC）溶液，制备成悬浮剂。

[0914] 用以制备药学组合物的合适药剂形式的可接受方法，是本领域技术人员所公知的或可被常规地确定的。例如，药剂制品可依循药剂化学家的传统技术来制备，这涉及到例如下列的步骤：混合、造粒、以及片剂形式所必需的压锭、或混合、充填、以及合适时将成份溶解，以提供用于口服、肠道外、局部、阴道内、鼻内、支气管内、眼内、耳内和／或直肠给药的所需产物。

[0915] 视所意欲的用途而定，本发明的药学组合物亦可包括合适的赋形剂、稀释剂、载剂以及载体，还有其它药学上有活性的试剂。固体或液体药学上可接受的载体、稀释剂、载剂或赋形剂可被用于该药学组合物。示例性的固体载体包括淀粉、乳糖、硫酸钙二水合物、石膏粉、蔗糖、滑石、明胶、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁以及硬脂酸。示例性的液体载体包括糖浆、花生油、橄榄油、盐溶液以及水。该载体或稀释液可包含合适的缓释物质，例如甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯，单独或加上蜡。当使用液体载体时，该制品可为糖浆、酏剂、乳剂、软性明胶胶囊、无菌可注射液体（例如溶液）、或非水性或水性的液体悬浮剂的形式。

[0916] 该药学组合物的剂量可含有至少治疗有效量的 HCV 抑制剂，且优选是由一个或

多个药学剂量单位构成。选择的剂量可被给药给需要通过抑制 HCV 活性而调控治疗的哺乳动物（例如人类），其通过任何已知或合适的剂量给药方法，包括：局部，例如，作为软膏 (ointment) 或乳霜 (cream)；口服；直肠，例如，作为栓剂；通过肠道外注射；静脉内；或持续地通过阴道内、鼻内、支气管内、耳内或眼内注入。当该组合物连同细胞毒性药物给药时，该组合物可在该细胞毒性药物的引入之前、同时和 / 或之后给药。但是，当组合物联合放射治疗给药时，该组合物优选在放射治疗起始之前被引入。

[0917] 以特定量的活性化合物来制备各种不同的药学组合物的方法，是本领域技术人员已知的或者显而易见的。例如，参见 Remington' sPharmaceutical Sciences，Mack Publishing Company，Easter，Pa.，15th Ed. (1975)。

[0918] 可理解的是，本发明药学组合物内使用的 HCV 抑制剂的实际剂量将依据下列来选择：待使用的特定试剂的性质、配制的特定组合物、给药模式以及特定部位、以及待治疗的主体和病况。对于给定的一组条件的最佳剂量可由本领域技术人员使用传统的剂量确定试验来确定。对于口服给药，例如，可使用的剂量是大约 0.001 至大约 1000mg/kg 体重，或大约 0.1 至大约 100mg/kg 体重，或大约 1 至大约 50mg/kg 体重，或大约 0.1 至大约 1mg/kg 体重，伴有在合适的间隔下重复治疗的过程。本领域的普通技术人员认为适当的，本文描述的药学配制剂的剂量形式可含有一定量的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物。例如，该剂量形式可包含大约 1mg 至大约 1500mg 本发明的化合物，或可包含大约 5mg 至大约 1500mg、或大约 5mg 至大约 1250mg、或大约 10mg 至大约 1250mg、或大约 25mg 至大约 1250mg、或大约 25mg 至大约 1000mg、或大约 50mg 至大约 1000mg、或大约 50mg 至大约 750mg、或大约 75mg 至大约 750mg、或大约 100mg 至大约 750mg、或大约 125mg 至大约 750mg、或大约 150mg 至大约 750mg、或大约 150mg 至大约 500mg 的本发明的化合物、或其药学上可接受的盐类或溶剂化物。

[0919] 本发明亦包括同位素标记的化合物，它们与列举在本发明中的化合物相同，但事实上有一个或多个原子被原子量或质量数与通常在自然界中发现的原子量或质量数不同的原子替代。可被并入至本发明化合物内的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，例如分别为 ^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}p、^{35}S、^{18}F、和 ^{36}Cl。含有上述同位素和 / 或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前药、以及该化合物或该前药的药学上可接受的盐类，落在本发明的范畴内。某些本发明的同位素标记的化合物，例如那些当中并入有放射活性同位素（例如 ^{3}H 和 ^{14}C）者，可用于药物和 / 或底物组织分布化验。被氚化的（亦即 ^{3}H）和碳 -14（亦即 ^{14}C）同位素，由于它们在制备和检测上的便利性而特别优选。再者，使用例如氘（亦即 ^{2}H）的较重同位素的取代，可提供某些由较大的代谢稳定性所导致的治疗优点，例如增高的活体内半衰期或降低的剂量需求，而因此在某些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明化合物及其前药，通常可通过用易获得的同位素标记的试剂来取代非 - 同位素标记的试剂，通过进行下面的合成途径和 / 或实施例与制备中公开的程序而制备。

[0920] 本发明化合物是 C 型肝炎病毒的潜在抑制剂，特别是 HCV 复制的潜在抑制剂，且甚至更特别是 HCV RNA- 依赖型 RNA 聚合酶的潜在抑制剂。该化合物均适于用作哺乳动物（特别是人类）的抗 -HCV 试剂的治疗用途。

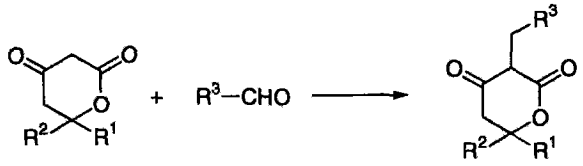
[0921] 该活性化合物可作为单一治疗剂施用，或可包括一个或多个其它抗病毒物质，例如选自，例如 HCV 抑制剂，例如干扰素 alphacon-1、天然干扰素、干扰素 β-1a、干扰素 ω、

干扰素 γ-1b、白细胞间介素-10、BILN2061(丝氨酸蛋白酶)、金刚烷胺(Symmetrel)、胸腺素 α-1(thymozinealpha-1)、维拉米定(viramidine);HIV 抑制剂,例如奈非那韦(nelfinavir)、地拉韦定(delavirdine)、克滤满(indinavir)、奈韦拉平(nevirapine)、沙奎那维(saquinavir)以及泰诺福韦(tenofovir)。此种结合治疗可通过该治疗的个别组份的同时的、依序的或分开的配药而达成。

[0922] 一般而言,本发明的化合物可依据本文描述的方法以及本领域普通技术人员所公知的方法来制备。在此所描述的方法不是意指,且不应被解释为以任何方式来限制本发明的范畴。

[0923] 化学式(4)的化合物可通过化学式(11)的化合物(其中 R^1 和 R^2 如之前所定义)与化学式(12)的化合物(其中 R^3 如之前所定义)的反应而制得。

[0924]



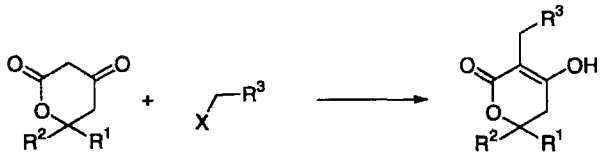
(11) (12) (4)

[0925] 这些反应一般在合适的催化剂的存在下,在还原剂(例如硼烷源或氢)的存在下进行。合适的硼烷源包括但不限于:硼烷-三甲基胺复合物、硼烷-二甲基胺复合物、硼烷-叔丁基胺复合物以及硼烷-吡啶复合物。在还原剂(例如氢)的存在下使用的合适催化剂包括但不限于:镍、钯、铑以及钌。再者,该反应在不会干扰所需化学反应的溶剂或溶剂混合物内进行。再者,合适的溶剂包括本领域技术人员所知可与反应条件兼容的那些,并且包括:烷基酯和芳基酯,烷基、杂环和芳基醚,烃,烷基和芳基醇,烷基和芳基卤化化合物,烷基或芳基腈,烷基和芳基酮,以及非质子杂环溶剂。例如,合适的溶剂包括但不限于:乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊基醇、乙酸、二乙基醚、甲基-叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、叔丁醇、正丁醇、2-丁醇、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙腈、苄腈、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶,或上述溶剂的任何混合物。另外地,水可被用作共-溶剂,只要它不会干扰所需的转化反应。最后,该反应可在大约 0℃至大约 75℃范围内的温度下进行,优选为大约 0℃至大约 32℃的范围,最优选为在室温或环境温度下。特定的还原剂、溶剂以及温度的选择会视数种因素而定,包括但不限于:特定反应物以及存在于该反应物内的官能基团的性质。该选择在本领域普通技术人员的知识范围内,并且可在无须过度实验下做出。

[0926] 或者,化学式(4)的化合物可通过化学式(11)的化合物与化学式(24)的化合物(其中 X 是合适的离去基团)反应而制得。合适的离去基团包括但不限于:卤化物(例如氯化物、溴化物以及碘化物)、以及活化酯(例如甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯以及甲苯磺酰基酯)。该反应可在合适的碱的存在下进行。合适的碱包括但不限于:碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、氢化钠、氢化锂、氢化钾以及二异丙基胺锂(lithium diisopropylamide)。再者,合适的溶剂包括本领域技术人员所知可与反应条件兼容的那些,并且包括:烷基、杂环与芳基醚,烃,烷基和芳基卤化化合物,烷基和芳基腈,以及非质子

杂环溶剂。例如，合适的溶剂包括但不限于：二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、二乙基醚、甲基－叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、乙腈、苄腈、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。另外地，水可被用作为共溶剂，只要它不会干扰所要的转化反应。最后，该反应可在大约0℃至大约150℃范围内的温度下进行，优选为大约0℃至大约32℃的范围，最优选为在室温或环境温度之下。特定的还原剂、溶剂以及温度的选择会视数种因素而定，包括但不限于：特定的反应物以及存在于该反应物内的官能基团的性质。该选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

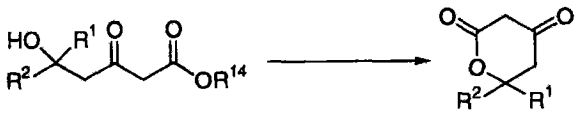
[0927]



(11) (24) (4)

[0928] 化学式(11)的化合物（其中R^1和R^2如之前所定义）可从化学式(25)的化合物，通过与合适的酸或碱反应，而制得。

[0929]



(25) (11)

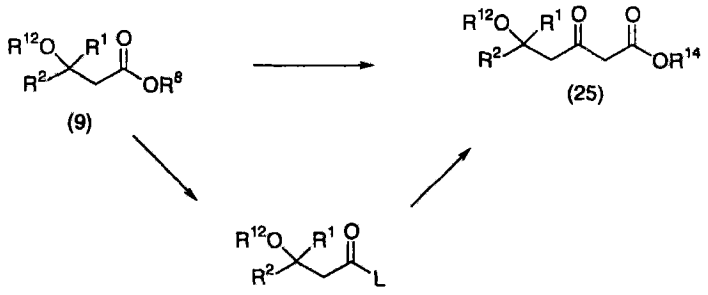
[0930] 用于这些反应中的合适的碱包括无机碱和有机碱。合适的无机碱包括但不限于：碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾、氢氧化钠、氢化钠、氢化钾以及碳酸铯。优选地，该碱是碳酸钾。合适的有机碱包括但不限于：吡啶、三乙胺、三丁基胺、三乙醇胺、N-甲基吗啉、N-乙基-N,N-二异丙基胺、DBU以及4-N,N-二甲基氨基吡啶。这些反应亦可在催化量的合适酸的存在下进行。合适的酸包括Bronsted-Lowry酸以及Lewis酸。再者，这些反应一般在不会干扰所要的化学反应的溶剂或溶剂混合物中进行。再者，合适的溶剂包括本领域技术人员所知可与反应条件兼容的那些，并且包括：烷基酯和芳基酯，烷基、杂环与芳基醚，烃，烷基和芳基醇，烷基和芳基卤化化合物，烷基或芳基腈，烷基和芳基酮，以及非质子杂环溶剂。例如，合适的溶剂包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊基醇、乙酸、二乙基醚、甲基－叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、叔丁醇、正丁醇、2-丁醇、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙腈、苄腈、丙酮、2-丁酮、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶，或上述溶剂的任何混合物。另外地，水可被用作共溶剂，只要它不会干扰所欲的转化反应。最后，该反应可在大约0℃至大约100℃的范围，或大约25℃至大约100℃的范围，或大约35℃至大约75℃的范围，或大约45℃至大约55℃的范围，或在大约50℃的温度下进行。特定的还原剂、溶剂以及温度的选择会视数种因素而定，包括但不限于：特定的反应物以及存在于该反应物内的官能基团的性质。该选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0931] 或者，化学式 (11) 的化合物（其中 R^1 和 R^2 如之前所定义）可以从化学式 (25) 的化合物（其中 R^{14} 是氢），通过与合适的试剂或合适试剂的组合反应，以影响环化反应而制备。该反应可在，例如，会将羧酸根的 -OH 基团转化成合适的离去基团（例如，例如氯或咪唑基团）的试剂或试剂组合的存在下进行。术语“合适的离去基团”意指：当合适的亲核基团（例如羟基基团）与化学式 (25) 的化合物中羧基基团内的羰基碳反应时，能够被替换的化学基团。该合适的离去基团可被引入至化学式 (25) 的化合物（其中 R^{14} 是氢）内，通过将化学式 (25) 的化合物与本领域普通技术人员已知的合适试剂或试剂组合反应。例如，化学式 (25) 的化合物（其中 R^{14} 是氢）可容许与光气 (ClC(O)Cl) 或三光气 ($(Cl)_3C(O)C(Cl)_3$) 反应，以提供所谓的酰基氯，也就是当中的羧基羟基基团已被氯原子替换。再者，化学式 (25) 的化合物可被转化成为当中的羧基羟基基团被以另一种类型的合适离去基团（例如咪唑基团）替换的化合物。该化合物可使用合适的试剂或试剂组合（例如羰基二咪唑）而制备。这些类型的反应可在合适的碱（例如，三乙胺）的存在下，以及在不会干扰所要的化学反应的非质子溶剂（例如，氯仿或二氯甲烷）中进行。再者，该反应可在大约 -78℃至大约 75℃的范围，或大约 0℃至大约 50℃的范围，或大约 0℃至大约 25℃的温度下进行。将羧基基团转化成酰基氯的合适试剂（例如，合适的溶剂）以及合适的温度的选择均在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0932] 化学式 (25) 的化合物（其中羧基羟基基团已被转化为合适的离去基团，例如酰基氯）继而可通过在合适碱的存在下的反应而转化成化学式 (11) 的化合物。合适的碱包括但不限于，无机碱和有机碱。合适的无机碱包括但不限于：碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾以及碳酸铯。合适的有机碱包括但不限于：吡啶和 4-N,N- 二甲基氨基吡啶。再者，合适的溶剂包含本领域技术人员所知可与反应条件兼容的那些，并且包括：烷基酯和芳基酯，烷基、杂环与芳基醚，烃，烷基和芳基醇，烷基和芳基卤化化合物，烷基或芳基腈，烷基和芳基酮，以及非质子杂环溶剂。例如，合适的溶剂包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊醇、乙酸、二乙基醚、甲基 - 叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、1,4- 二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1- 丙醇、2- 丙醇、叔丁醇、正丁醇、2- 丁醇、二氯甲烷、氯仿、1,2- 二氯乙烷、乙腈、苄腈、丙酮、2- 丁酮、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。用以提供所要的转化反应的活化剂、溶剂、碱以及温度的特定选择，全部在本领域普通技术人员的知识范围内，而且可在无须过度实验下做出。

[0933] 化学式 (25) 的化合物，其中 R^1 和 R^2 如之前所定义，P^1 是氢或合适的保护基团，且 R^{14} 是 C_1-C_6 烷基、-Si(C_1-C_6 烷基)$_3$ 或 -CH_2(C_6-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代，该化合物可从化学式 (9) 的化合物（其中 R^1 和 R^2 如之前所定义，R^{12} 是氢或 -C(O)R^{13}，且 R^{13} 是氢、C_1-C_6 烷基、-Si(C_1-C_6 烷基)$_3$ 或 -CH_2(C_6-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代）、或从化学式 (9a) 的化合物（其中 R^1、R^2 和 R^{12} 如之前所定义，且 L 是一合适的离去基团）制得，如下所示。

[0934]



[0935] 化学式 (9) 的化合物（其中 R^8 是氢）可容许与会将羧基羟基基团转化成合适的离去基团 -OA 的试剂或试剂组合反应。该基团包括：活化酯，例如各种的苯甲酰酯，例如 2，6- 二硝基苯甲酰酯或全氟苯甲酰酯；混合酐；或衍生自羧基基团与碳二亚胺（例如二乙基碳二亚胺或二异丙基碳二亚胺）反应的中间体。这些中间化合物可通过在不会干扰所要的化学反应的溶剂（例如氯仿、二氯甲烷或四氢呋喃）中，以及在大约 -78℃至大约 100℃、或在大约 0℃至大约 75℃、或在大约 0℃至大约 50℃的温度下，使羧基基团与合适的试剂（例如碳二亚胺）反应而制备。含有该合适的离去基团 -OA 的化学式 (9) 化合物，可被分离或可容许在下一步骤内反应而无须作任何进一步的纯化。含有该合适的离去基团 -OA 的化合物继而可容许与试剂或试剂组合反应，以提供该化学式 (25) 的化合物。该合适的试剂包括但不限于：衍生自丙二酸衍生物与合适碱的去质子作用的丙二酸阴离子，以及丙二酸镁酯 (magnesium malonate ester)，例如丙二酸镁甲酯以及丙二酸镁乙酯。再者，合适的溶剂包括本领域技术人员所知可与反应条件兼容的那些，并且包括：烷基酯和芳基酯，烷基、杂环与芳基醚，烃，烷基和芳基醇，烷基和芳基卤化化合物，烷基或芳基腈，烷基和芳基酮，以及非质子杂环溶剂。例如，合适的溶剂包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊醇、乙酸、二乙基醚、甲基 - 叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、1，4- 二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1- 丙醇、2- 丙醇、叔丁醇、正丁醇、2- 丁醇、二氯甲烷、氯仿、1，2- 二氯乙烷、乙腈、苄腈、丙酮、2- 丁酮、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。再者，它们可在大约 0℃至大约 150℃的范围、或在大约 0℃至大约 75℃的范围、或在大约 20℃至大约 75℃的范围、或在大约 25℃至大约 50℃的范围、或在大约 40℃的温度下进行。试剂或试剂组合、溶剂或溶剂组合以及温度的特定选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0936] 或者，化学式 (25) 的化合物可从化学式 (9) 的化合物（其中 R^8 是 C_1-C_6 烷基、-Si(C_1-C_6 烷基)$_3$ 或 -CH_2(C_6-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代），通过与试剂或试剂组合反应而制备，以提供化学式 (III) 的化合物。该合适的试剂包括但不限于：丙二酸镁酯，例如丙二酸镁甲酯和丙二酸镁乙酯。该合适的试剂包括但不限于，衍生自丙二酸衍生物与合适碱的去质子作用的丙二酸阴离子，以及丙二酸镁酯，例如丙二酸镁甲酯和丙二酸镁乙酯。再者，合适的溶剂包括本领域技术人员所知可与反应条件兼容的那些，并且包括：烷基酯和芳基酯，烷基、杂环与芳基醚，烃，烷基和芳基醇，烷基和芳基卤化化合物，烷基或芳基腈，烷基和芳基酮，以及非质子杂环溶剂。例如，合适的溶剂包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、

二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊醇、乙酸、二乙基醚、甲基-叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、叔丁醇、正丁醇、2-丁醇、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙腈、苄腈、丙酮、2-丁酮、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。再者，它们可在大约0℃至大约150℃的范围，或在大约0℃至大约75℃的范围，或在大约20℃至大约75℃的范围，或在大约25℃至大约50℃的范围，或在大约40℃的温度下进行。试剂或试剂组合、溶剂或溶剂组合以及温度的特定选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

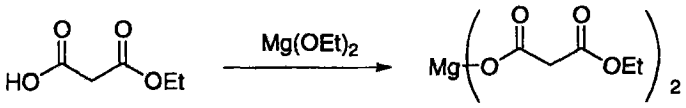
[0937] 或者，化学式(25)的化合物可从化学式(9a)的化合物（其中R^1、R^2和R^{12}如之前所定义，且L是合适的离去基团），通过与试剂或试剂组合反应而制备，以提供该化学式(25)的化合物。合适的离去基团包括但不限于：氯化物、溴化物、碘化物以及咪唑。具有合适的离去基团的化合物可从化学式(9)的化合物（其中R^8是-OH），通过与能够以L来替换羧基羟基基团的活化试剂或活化试剂组合反应而制得。该活化试剂包括但不限于：亚硫酰氯($SOCl_2$)、光气、三光气以及羰基二咪唑。这些反应典型地在不会干扰所要的化学反应的碱（例如三乙胺、乙基二异丙基胺、吡啶或4-N,N-二甲基氨基吡啶）的存在下进行。再者，反应是在，例如不会干扰所要的化学反应的非质子溶剂（例如，四氢呋喃、甲基丁基醚、二异丙基醚、二乙基醚、甲苯、氯仿、二氯甲烷或1,2-二氯乙烷）内进行。再者，该反应在大约-78℃至大约100℃的范围，或在大约-50℃至大约100℃的范围，或在大约0℃至大约75℃的范围，或在大约0℃至大约50℃的范围，或在大约0℃至大约25℃的范围的温度下进行。在化学式(9)的化合物转化为化学式(9a)的化合物之后，该化学式(9a)的化合物可容许与能够将化学式(9a)的化合物转化为化学式(25)的化合物的试剂或试剂组合反应。该合适的试剂包括但不限于：丙二酸镁酯，例如丙二酸镁甲酯和丙二酸镁乙酯。这些反应在不会干扰所要的化学反应的溶剂或溶剂混合物（例如二乙基醚、甲基-叔丁基醚以及四氢呋喃、或其混合物）内进行。再者，它们在大约0℃至大约100℃的范围，或在大约0℃至大约75℃的范围，或在大约20℃至大约75℃的范围，或在大约25℃至大约50℃的范围，或在大约40℃的温度下进行。试剂或试剂组合、溶剂或溶剂组合以及温度的特定选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0938] 化学式(9)、(9a)的化合物或它们的适当活化的衍生物，与试剂或试剂组合的反应，以提供化学式(25)的化合物，可能需要对化学式(9)的化合物内的三级羟基基团引入合适的保护基团。该保护基团应能够在选择性地保护该羟基基团的条件下，被引入至化学式(9)的化合物内。该试剂和条件是本领域普通技术人员所公知的，且可在，例如T.Greeneand P.Wuts,Protective Group in Organic Synthesis(3rd ed.),John &Wiley Sons,NY(1999)中找到。例如，硅烷基保护基团（例如三异丙基硅烷基）可被引入至化学式(9)的化合物内，以选择性地保护三级羟基基团。该基团可在碱（例如三乙胺）的存在下，并在非质子溶剂（例如氯仿）内，使用活化的硅烷试剂（例如三异丙基氯硅烷）而引入。受保护的化学式(9)的化合物继而可容许如上所述反应，以提供保护形式的化学式(25)的化合物。该受保护的化合物(25)继而可使用本领域普通技术人员公知的条件而去保护。例如，如果在化学式(25)的化合物内的三级羟基基团被保护为，例如，硅烷基醚，它可在例如THF的溶剂中，且在大约0℃至大约100℃的范围、或在大约0℃至大约25℃的范围的温度下，使

用氟化物源（例如，四丁基氟化铵）而去保护。化学式 (9) 的化合物内的三级羟基基团在转化成化学式 (25) 的化合物之前是否需要保护，在本领域普通技术人员的知识范围内，且该选择可在无须过度实验下做出。

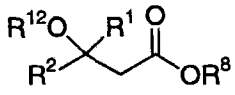
[0939] 例如丙二酸镁酯的试剂（例如，丙二酸镁甲酯或丙二酸镁乙酯）是市售的或可使用本领域普通技术人员所公知的方法来制备的。例如，丙二酸镁乙酯可通过乙醇镁与乙基丙二酸 (ethyl malonic acid) 反应而制得，如下所示。

[0940]



[0941] 化学式 (9) 的化合物（其中 R^1、R^2 和 R^{12} 如之前所定义，且 R^8 是氢）可从化学式 (9) 的化合物，

[0942]

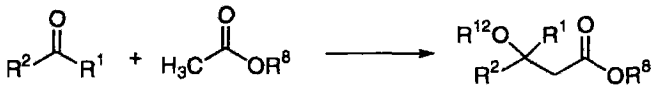


(9)

[0943] （其中 R^8 是 C_1-C_6 烷基、-Si(C_1-C_6 烷基)$_3$ 或 -CH_2(C_6-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代），通过在水性溶剂内用合适的酸或碱来水解而制得。合适的碱包括但不限于：氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠以及碳酸钾。合适的酸包括但不限于：氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸以及硫酸。这些反应可在不会干扰所要的化学反应的溶剂或溶剂混合物（包括但不限于二乙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇以及叔丁醇）中进行。水在这些反应中可有利地用作共－溶剂。再者，这些反应典型地在大约 -78℃至大约 50℃的范围，或在大约 -35℃至大约 50℃的范围，或在大约 -35℃至大约 25℃的范围的温度下进行。

[0944] 化学式 (9) 的化合物（其中 R^1、R^2 和 R^{12} 如之前所定义，且 R^8 是氢、C_1-C_6 烷基、-Si(C_1-C_6 烷基)$_3$ 或 -CH_2(C_6-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代）可通过化学式 (26) 的化合物（其中 R^1 和 R^2 如之前所定义）与化学式 (14) 的化合物（其中 R^8 是氢、C_1-C_6 烷基、-Si(C_1-C_6 烷基)$_3$ 或 -CH_2(C_6-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3 以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代）反应而制得，如下所示。

[0945]



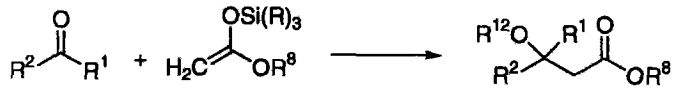
(26) (14) (9)

[0946] 这些反应可在强碱的存在下进行，其首先与化学式 (14) 的化合物反应以提供阴离子。用于该反应的合适的强碱包括六甲基二硅烷基叠氮化锂 (lithium hexamethyl disilylazide，LiHMDS)、六甲基二硅烷基叠氮化钠 (sodium hexamethyl disilazide)、六甲基二硅烷基叠氮化钾、二异丙基胺锂以及二异丙基胺镁。再者，该反应可在不会干扰所要的化学反应的溶剂的存在下进行。合适的溶剂包括但不限于：化学式 (14) 化合物的净溶液 (neat solution)、二乙基醚、甲基叔丁基醚以及四氢呋喃。另外地，该反应可在大约 -78℃

至大约 25℃的范围，或在大约 -50℃至大约 25℃的范围，或在大约 -35℃至大约 25℃的范围，或在大约 -35℃至大约 0℃的范围的温度下进行。

[0947] 或者，化学式 (9) 的化合物可如下所示，通过化学式 (26) 的化合物与硅烷基乙烯酮缩二乙醇 (silylketene acetal) 反应来制备，其中 R 是，例如，C_1-C_6 烷基基团，而 R^8 如之前所定义。这些反应可在催化量或化学计量的合适 Lewis 酸的存在下进行，该 Lewis 酸包括但不限于：氯化铝 (III)、氯化钛 (II)、氯化钛 (IV)、氯化锡 (II) 以及氯化锡 (IV)。再者，该反应可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂存在下进行。合适的溶剂包括但不限于：二乙基醚、甲基叔丁基醚以及四氢呋喃。另外地，该反应可在大约 -78℃至大约 25℃的范围，或在大约 -50℃至大约 25℃的范围，或在大约 -35℃至大约 25℃的范围，或在大约 -35℃至大约 0℃的范围的温度下进行。

[0948]



(26) (9)

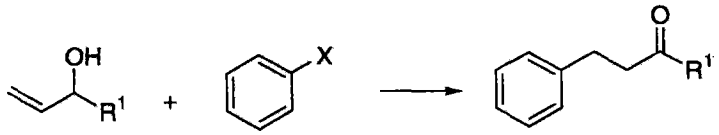
[0949] 化学式 (9) 的化合物（其中 R^1、R^2 和 R^{12} 如之前所定义，且 R^8 是氢）可被解析或成为立体异构体富集的。该化合物可通过容许它们与手性、非外消旋性碱反应以形成非对映体盐的混合物，而成为立体异构体富集的。该非对映体盐可继而使用本领域普通技术人员已知的技术而分离，例如分级结晶。例如，非对映体盐的混合物可溶解在合适的溶剂内，而一种非对映体盐继而可从该溶液结晶出来，在此之后它可被收集、清洗和干燥。合适的手性、非外消旋性碱包括胺碱，包括但不限于顺 -1- 氨基 -2- 茚满醇、辛可尼丁 (cinchonidine)、1- 氨基茚满、叔 - 亮氨醇、2- 氨基 -1,2- 二苯基乙醇以及 α - 甲基苄胺的一个对映异构体。例如，化学式 (9) 的化合物（其中 R^1、R^2 和 R^{12} 如之前所定义，而 R^8 是氢）可容许与 (1R,2S)-(+)- 顺 -1- 氨基 -2- 茚满醇在合适的溶剂（例如四氢呋喃）内反应，以提供非对映体盐的混合物。含有该非对映体盐混合物的溶液可继而被容许缓慢地冷却，使得该非对映体盐中仅有一种稍溶于冷却的溶剂内。剩下的非对映体盐继而可以以结晶固体的形式（包括基本纯净的形式的非对映体盐）而从该溶液沉淀而出。所要的立体异构体富集的化学式 (9) 的化合物，继而可从沉淀出的非对映体盐或从保留在溶液内的非对映体盐中获得。该化学式 (9) 的化合物（其中 R^8 是氢）继而可从基本纯净的非对映体盐，通过与合适的酸性化合物（例如柠檬酸）反应而获得。

[0950] 化学式 (14) 的化合物（其中 R^8 是氢、C_1-C_6 烷基、-Si(C_1-C_6 烷基)$_3$ 或 -CH_2(C_6-C_{10} 芳基），其中该 C_6-C_{10} 芳基基团任选被至少一个选自卤素、C_1-C_6 烷基、-OH、-OCH_3、以及 -N(C_1-C_6 烷基)$_2$ 的取代基取代）是市售的，或可依据本领域普通技术人员已知的方法制得。

[0951] 化学式 (26) 的化合物可经由所谓的 Heck 型反应而制备。例如，化学式 (26) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义，而 R^2 是 -$(CH_2)_2$Ph）可从化学式 (27) 的化合物与化学式 (28) 的化合物（其中 X 是适合用于钯 - 催化 (Pd- 催化）的 Heck 型偶合反应的基团）反应而制得。Heck 型偶合反应可使用钯类催化剂进行。合适的催化剂包括但不限于：Pd(OAc)$_2$、$PdCl_2$ 以及 Pd(PPh_3)$_4$。再者，该反应可在碱（例如三乙胺、乙酸钠、乙酸锂、乙酸钾、碳酸钠、碳酸钾或碳酸铯）的存在下进行。这些反应可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂中进行。再者，合适的溶剂包括本领域技术人员所知可与反应条件兼容的那些，并且包括：烷基酯和芳基

酯，烷基、杂环与芳基醚，烃，烷基和芳基醇，烷基和芳基卤化化合物，烷基或芳基腈，烷基和芳基酮，酰胺，以及非质子杂环溶剂。例如，合适的溶剂包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊醇、乙酸、二乙基醚、甲基－叔丁基醚、二苯基醚、N-甲基吡咯烷酮、甲基苯基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、叔丁醇、正丁醇、2-丁醇、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙腈、苄腈、丙酮、2-丁酮、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。其次，这些反应可在大约0℃至大约150℃的范围，或在大约25℃至大约150℃的范围，或在大约25℃至大约100℃的范围，或在大约45℃至大约100℃的范围，或在大约45℃至大约75℃的范围的温度下进行。最后，在化学式(28)的化合物中，X基团是适用于Heck型反应的基团。合适的基团包括氯、溴、碘以及三氟甲基磺酸基(triflate，$-OSO_2CF_3$)。

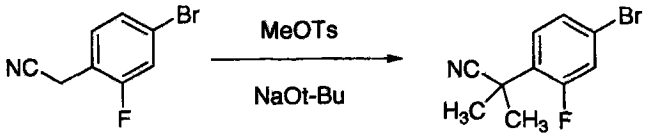
[0952]



(27) (28) (26)

[0953] 化学式(28)的化合物是市售的，或可通过本领域普通技术人员所知的方法来制备。例如，2-(4-溴-2-氟苯基)-2-甲基丙腈，化合物(28a)，可在碱(例如叔丁醇钠)的存在下，从(4-溴-2-氟苯基)乙腈，化合物(28b)，通过与烷基化试剂(例如，甲苯磺酸甲酯)反应而制得，如下所示。

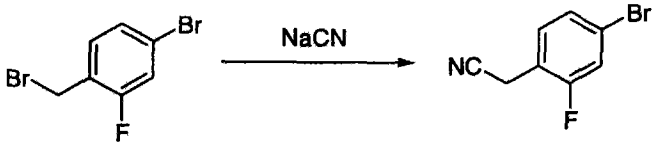
[0954]



(28B) (28A)

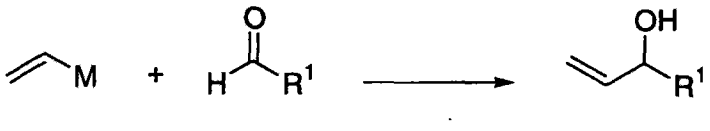
[0955] 再者，(4-溴-2-氟苯基)乙腈可从4-溴-1-(溴甲基)-2-氟苯通过与氰化物盐(例如氰化钠)反应而制得，如下所示。

[0956]



[0957] 化学式(27)的化合物(其中R^1如之前所定义)可通过化学式(29)的化合物(其中R^1如之前所定义)与化学式(30)的化合物(其中M是合适的金属)反应而制备，如所示。

[0958]



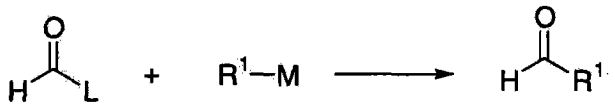
(30) (29) (27)

[0959] 在化学式 (30) 的化合物中，M 选自合适的金属，例如镁衍生物（例如溴化镁）或锂。这些反应可在非质子溶剂（例如二乙基醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃）内进行。此外，这些反应可在大约 -78℃至大约 50℃的范围，或在大约 -78℃至大约 25℃的范围，或在大约 -78℃至大约 0℃的范围的温度下进行。

[0960] 化学式 (30) 的化合物（其中 M 是合适的金属基团）是市售的，或可通过本领域普通技术人员所知的方法制备。例如，化学式 (30) 的化合物（其中 M 是 -MgBr）可从溴化乙烯以及合适的镁前体（例如镁金属或活化的 Reike 镁）而制得。这些反应可在非质子溶剂（例如二乙基醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃）内，并在大约 0℃至大约 25℃的范围的温度下进行。化学式 (30) 的化合物（其中 M 是 Li）可从卤化乙烯（例如溴化乙烯或碘化乙烯）以及合适的烷基锂试剂（例如丁基锂或叔丁基锂）而制得。这些反应可在非质子溶剂（例如二乙基醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃）内，并在大约 0℃至大约 25℃的范围的温度下进行。

[0961] 化学式 (29) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义）是市售的，或可通过化学式 (31) 的化合物（其中 L 是合适的离去基团）与化学式 (32) 的化合物 (R^1 如之前所定义，而 M 是合适的金属）的反应而制得。在化学式 (31) 的化合物中，L 是合适的离去基团，例如 $-N(CH_3)_2$ 基团。在化学式 (32) 的化合物中，M 是合适的金属，例如 -MgBr 或 Li。这些反应可在非质子溶剂（例如二乙基醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃）内，并在大约 0℃至大约 25℃的范围的温度下进行。

[0962]



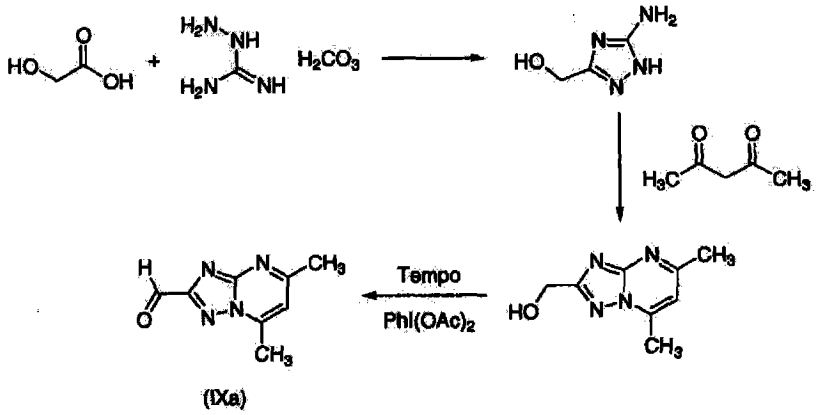
(31) (32) (29)

[0963] 化学式 (31) 的化合物是市售的，或可通过本领域普通技术人员所知的方法制备。

[0964] 化学式 (32) 的化合物（其中 M 是合适的金属）是市售的，或可通过本领域普通技术人员所知的方法制备。例如，化学式 (32) 的化合物（其中 M 是 -MgBr）可从溴化乙烯以及合适的镁前体（例如镁金属或被活化的 Rieke 镁）来制备。这些反应可在非质子溶剂（例如二乙基醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃）内，并在大约 0℃至大约 25℃的范围的温度下进行。化学式 (32) 的化合物（其中 M 是 Li）可从合适的卤化物（例如溴化物或碘化物）以及合适的烷基锂试剂（例如丁基锂或叔丁基锂）而制得。这些反应可在非质子溶剂（例如二乙基醚、甲基叔丁基醚或四氢呋喃）内，并在大约 0℃至大约 25℃的范围的温度下进行。

[0965] 化学式 (24) 的化合物，例如下面的 (24a)，是市售的，或可使用本领域普通技术人员所知的方法来制备。例如，化学式 (24a) 的化合物如下制备，通过乙醇酸与氨基胍碳酸氢酯 (aminoguanidine bicarbonate) 反应以提供 (5- 氨基 -1H-1,2,4- 三唑 -3- 基）甲醇。该产物继而容许与 2,4- 戊二酮反应，以提供 (5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲醇，它继而使用 2,2,6,6- 四甲基 -1- 哌啶氮氧化自由基 (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy) 和碘代苯二乙酸酯 (iodobenzenediacetate) 予以氧化，以提供 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛。

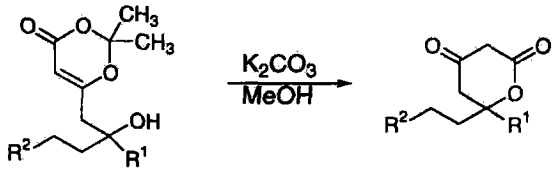
[0966]



(IXa)

[0967] 化学式 (11) 的化合物 (其中 R^1 如之前所定义，而 R^2 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 4-10 员杂环) 可从化学式 (17) 的化合物，通过与合适的碱在合适的溶剂内反应而制得。

[0968]



(17) (11)

[0969] 该反应可在合适的溶剂内使用合适的碱来进行。合适的碱包括但不限于 :碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钾、碳酸氢钠、氢氧化钾以及氢氧化纳。可被使用的溶剂包括但不限于 :甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、乙腈以及 DMF、或它们的混合物。额外地，若有需要的话，可使用水以作为共 - 溶剂。这些反应可在大约 0℃至大约 150℃的温度下进行。碱或碱的组合、溶剂或溶剂组合以及反应温度的特定选择，会依据所使用的特定起始物质而定，而该选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0970] 化学式 (17) 的化合物 (其中 R^1 如之前所定义，而 R^2 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 4-10 员杂环) 可从化学式 (18) 的化合物，通过在催化剂的存在下与还原剂反应而制得。

[0971]



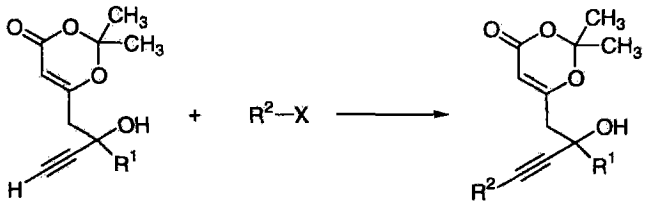
(18) (17)

[0972] 这些反应典型地在金属催化剂 (例如钯催化剂)、还原剂 (例如氢) 的存在下，并在溶剂内进行。再者，根据底物、催化剂、还原剂以及溶剂而定，这些反应可在大约 25℃至大约 150℃的温度下进行。可用于该反应的催化剂包括但不限于 :钯碳 (例如，5％ w/w 和 10％ w/w)、铂碳 (例如，5％ w/w 和 10％ w/w)、氢氧化钯和 Raney 镍。可被使用的合适还原剂包括但不限于 :氢和甲酸铵。当使用氢作为还原剂时，用至少一个大气压的氢气对反应容器加压是有利的。可被使用的溶剂包括但不限于 :质子溶剂，例如甲醇和乙醇 ;以及非质子

溶剂，例如乙腈、DMF、乙酸乙酯、丙酮、氯仿以及二氯甲烷。催化剂、还原剂、溶剂以及温度的特定选择将依据所使用的特定底物而定，而该选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0973] 化学式 (18) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义，而 R^2 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 4-10 员杂环）可从化学式 (19) 的化合物，通过在合适的催化剂存在下，与化学式 (20) 的化合物（其中 R^2 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 4-10 员杂环，且 X 是卤素（例如溴或碘）或 $-OSO_2CF_3$）反应而制得。

[0974]



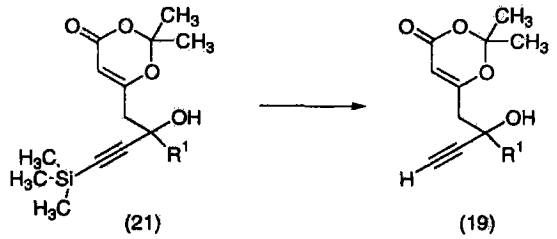
(19) (20) (18)

[0975] 这些反应可使用化学式 (19) 的化合物、化学式 (20) 的化合物、合适的催化剂以及合适的铜化合物（例如碘化铜 (I)）进行。这些反应亦在碱（例如二异丙基胺）的存在下，且在溶剂（例如二甲基甲酰胺 (DMF)）内进行。视特定的底物、催化剂以及溶剂而定，这些反应可在大约 25℃至大约 150℃的温度下进行。合适的催化剂包括但不限于：$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2$ 以及 $Pd(PPh_3)_4$。合适的碱包括但不限于：三乙胺、二乙胺以及二乙基异丙基胺。可被使用的溶剂包括但不限于：乙腈、二甲基甲酰胺 (DMF)、乙酸乙酯、1,2- 二氯乙烷以及氯仿。钯催化剂、碱、溶剂以及温度的特定选择将依据所使用的特定底物而定，而该选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0976] 化学式 (20) 的化合物（其中 R^2 是任选被取代的 C_6-C_{10} 芳基或任选被取代的 4-10 员杂环，而 X 是卤素（例如溴或碘）或 $-OSO_2CF_3$）是市售的，或可使用本领域普通技术人员所知的方法制备。

[0977] 化学式 (19) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义）可从化学式 (21) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义），使用会切断化学式 (21) 化合物中的硅烷基的合适试剂或试剂组合而制得。

[0978]



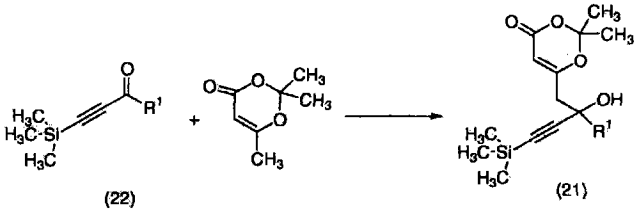
(21) (19)

[0979] 会切断化学式 (21) 化合物中的硅烷基基团的合适试剂或试剂组合包括但不限于：强碱，例如氢氧化钠和氢氧化钾；以及氟离子 (F^-)。合适的氟离子源包括但不限于：氟化铵盐，例如四丁基氟化铵。这些反应可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂或溶剂混合物中进行。合适的溶剂包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊醇、乙酸、二乙基醚、甲基 - 叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2- 甲基四氢呋

喃、1,4- 二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1- 丙醇、2- 丙醇、叔丁醇、正丁醇、2- 丁醇、二氯甲烷、氯仿、1,2- 二氯乙烷、乙腈、苄腈、丙酮、2- 丁酮、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。额外地，水可用作共 - 溶剂，只要它不会干扰所欲的转化反应。最后，该反应可在大约 0℃至大约 100℃的范围，或在大约 0℃至大约 75℃的范围，或在大约 0℃至大约 50℃的范围，或在大约 25℃至大约 50℃的范围的温度下进行。去保护试剂或试剂组合、溶剂以及温度的特定选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0980] 化学式 (21) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义）可从化学式 (22) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义）通过与 2,2,6- 三甲基 -[1,3]- 二噁英 -4- 酮反应而制得。

[0981]



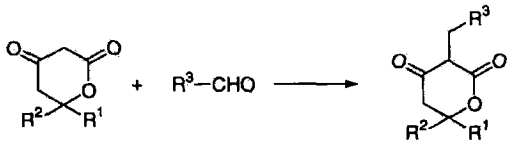
(22) (21)

[0982] 这些反应可在会使 2,2,6- 三甲基 -[1,3]- 二噁英 -4- 酮去质子的碱的存在下进行。合适的碱包括但不限于 :二异丙基胺锂、叔丁基锂以及正丁基锂。例如二异丙基胺锂的碱可通过使用二异丙基胺和烷基锂试剂（例如叔丁基锂或正丁基锂）的反应而在原位生成，且可在无须分离或进一步纯化之下使用。这些反应也可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂内进行。合适的溶剂包括但不限于 :非质子溶剂，例如二乙基醚、甲基叔丁基醚以及四氢呋喃。最后，这些反应可在大约 -78℃至大约环境温度或室温的范围，或在大约 -78℃至大约 0℃的范围，或在大约 -78℃至大约 -30℃的范围的温度下进行。特定的碱、溶剂以及温度的选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0983] 化学式 (22) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义）是市售的，或可使用本领域普通技术人员所知的方法制备，例如 Journal of Organic Chemicstry,1984,4786-4800 中的方法。

[0984] 化学式 (4) 的化合物，可通过立体异构体富集的化学式 (11) 的化合物与化学式 (12) 的化合物反应，而呈立体异构体富集的形式制得。

[0985]



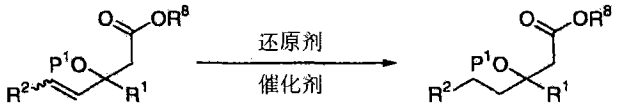
(11) (12) (4)

[0986] 这些反应通常在还原剂（例如硼烷源或氢）的存在下，在合适的催化剂的存在下进行。合适的硼烷源包括但不限于 :硼烷 - 三甲基胺复合物、硼烷 - 二甲基胺复合物、硼烷叔丁基胺复合物以及硼烷 - 吡啶复合物。用于还原剂（例如氢）的存在下的合适催化剂包括但不限于 :镍、钯、铑以及钌。再者，该反应在不会干扰所欲的化学反应的溶剂或溶剂混合物中进行。再者，合适的溶剂包括本领域技术人员所知可与反应条件兼容的那些，并且包括 :烷基酯和芳基酯，烷基、杂环与芳基醚，烃，烷基和芳基醇，烷基和芳基卤化化合物，烷基和芳基腈，烷基和芳基酮，以及非质子杂环溶剂。例如，合适的溶剂包括但不限于 :乙酸

乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊醇、乙酸、二乙基醚、甲基－叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、叔丁醇、正丁醇、2-丁醇、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙腈、苄腈、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。额外地，水可用作共－溶剂，只要它不会干扰所欲的转化反应。最后，该反应可在大约0℃至大约75℃的范围，优选大约0℃至大约32℃的范围，最优选室温或环境温度的温度下进行。特定的还原剂、溶剂以及温度的选择会视数种因素而定，包括但不限于：特定的反应物以及存在于该反应物内的官能基团的性质。该选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0987] 化学式(9)的化合物（其中R^1、R^2和R^8如之前所定义）可在催化剂的存在下，从化学式(8)的化合物（其中R^1、R^2和R^8如之前所定义）和还原剂制备。

[0988]

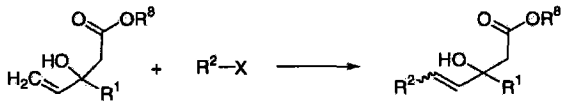


(8) (9)

[0989] 适用于该反应的还原剂是那些能够将氢(H_2)转移至烯以提供所要的烷（化合物(9)）的还原剂。合适的还原剂包括但不限于：氢气、甲酸以及甲酸盐（例如甲酸铵）。当使用氢气作为还原剂时，反应容器通常用氢气加压。该反应的合适催化剂包括那些能够在上述合适的还原剂的存在下，将化合物(8)中的烯还原以提供烷(9)的还原剂。合适的催化剂包括但不限于：Pd(0)、Pt(0)以及Ni(0)。这些催化剂可以从储存更稳定的合适的预催化剂在原位制得。合适的预催化剂包括但不限于：钯碳（例如，5w/w%和10w/w%）、$PdCl_2$、$Pd(OH)_2$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、$PtCl_2$、$Pt(OH)_2$以及Raney镍。再者，这些反应可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂或溶剂混合物中进行。合适的溶剂包括但不限于：烷基酯和芳基酯，烷基、杂环与芳基醚，烃，烷基和芳基醇，烷基和芳基卤化化合物，烷基和芳基腈，烷基和芳基酮，以及非质子杂环溶剂。例如，合适的溶剂包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊醇、乙酸、二乙基醚、甲基－叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、叔丁醇、正丁醇、2-丁醇、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙腈、苄腈、丙酮、2-丁酮、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。额外地，可使用水作为共－溶剂，只要它不会干扰所欲的转化反应。最后，该反应可在大约0℃至大约100℃的范围，或在大约0℃至大约75℃的范围，或在大约0℃至大约50℃的范围，或在大约25℃至大约50℃的范围的温度下进行。特定的还原剂、催化剂、溶剂以及温度的选择会视数种因素而定，包括但不限于：反应物以及存在的或不存在的其它官能基团的性质。该选择在本领域普通技术人员的知识范围内，并且可在无须过度实验下做出。

[0990] 化学式(8)的化合物（其中R^1、R^2和R^8如之前所定义）可从化学式(7)的化合物（其中R^1和R^8如之前所定义），通过在合适的催化剂的存在下，与化学式(6)的化合物（其中X是卤素或$-OSO_2CF_3$，而R^2如之前所定义）的反应而制得。

[0991]



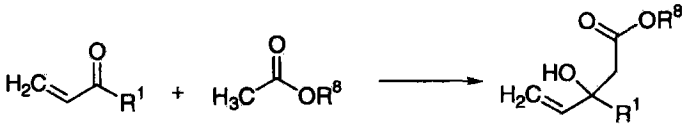
(7) (6) (8)

[0992] 这些反应可于在化学上以及催化性上有能力进行所谓的 Heck 型反应的催化剂的存在下进行。合适的催化剂包括被结合或未被结合至合适数量的配体的 Pd(0) 物种。该催化剂可在合适的配体的存在下，从合适的预－催化剂在原位生成。合适的预－催化剂包括但不限于：$PdCl_2$、$PdCl_2(PPh_3)_2$ 以及 $Pd(PPh_3)_4$。在这些反应中使用的催化剂或预－催化剂的量会依据特定的反应底物、反应要进行的温度以及反应要进行的溶剂而定。催化剂负载可在大约 0.01mol％（基于化合物 (7) 或 (6) 的量）至大约 99mol％的范围，或在大约 0.01mol％至大约 50mol％的范围，或在大约 0.01mol％至大约 25mol％的范围，或在大约 0.01mol％至大约 10mol％的范围，或在大约 0.01mol％至大约 5mol％的范围。这些反应亦可在碱的存在下进行。合适的碱包括但不限于：有机碱，例如三乙胺和乙酸钠；以及无机碱，例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾以及碳酸铯。这些反应可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂中进行。合适的溶剂包括但不限于：乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊醇、乙酸、二乙基醚、甲基－叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、叔丁醇、正丁醇、2-丁醇、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、乙腈、苄腈、丙酮、2-丁酮、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯、1-甲基-2-吡咯烷酮、以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。额外地，可使用水作为共－溶剂，只要它不会干扰所欲的转化反应。最后，这些反应可在大约 0℃至大约 150℃的范围，或在大约 25℃至大约 150℃的范围，或在大约 25℃至大约 100℃的范围的温度下进行。催化剂、碱、溶剂以及温度的特定选择在本领域普通技术人员的知识范围内，且可在无须过度实验下做出。

[0993] 化学式 (6) 的化合物（其中 X 是卤素或 $-OSO_2CF_3$，而 R^2 如之前所定义）是市售的，或可依据本领域普通技术人员所知的方法制备。

[0994] 化学式 (7) 的化合物（其中 R^1 和 R^8 如之前所定义）可从化学式 (13) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义），通过与化学式 (14) 的化合物（其中 R^8 是 C_1-C_6 烷基）反应而制得。

[0995]



(13) (14) (7)

[0996] 这些反应可在能够将化学式 (14) 的化合物去质子的适当碱性化合物的存在下进行。合适的碱包括但不限于：六甲基二硅烷基叠氮化锂 (LiHMDS) 和二异丙基胺锂 (LDA)。再者，这些反应可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂中进行。合适的溶剂包括但不限于：二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二乙基醚、甲基－叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。最后，这些反应可在大约 -78℃至大约 25℃的范围，或在大

约 -78℃至大约 0℃的范围的温度下进行。碱、溶剂以及温度的特定选择在本领域普通技术人员的知识范围内，且可在无须过度实验下做出。

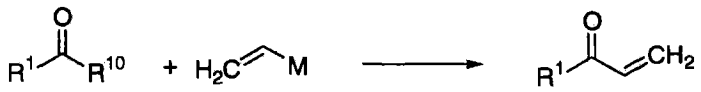
[0997] 化学式 (7) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义，而 R^8 是氢）可从化学式 (7) 的外消旋性或有偏重的化合物（其中 R^1 如之前所定义，而 R^8 是氢）呈立体异构体富集的形式而制得，其通过 :a) 与手性、非外消旋性碱反应，以提供非对映体盐的混合物 ;b) 将该非对映体盐彼此分离 ;以及 3) 通过与合适的酸性化合物反应转化为化学式 (7) 的化合物。合适的手性、非外消旋性碱包括手性、非外消旋性的胺。可用的手性、非外消旋性胺包括但不限于 :(S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺、(R)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺、(S)-(-)-1-(2- 萘基）乙胺、(R)-(-)-1-(2- 萘基）乙胺、(1R,2S)-(-)- 降麻黄碱、(1S,2R)-(-)- 降麻黄碱。这些反应可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂中进行。合适的溶剂包括但不限于 :乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、叔戊醇、乙酸、二乙基醚、甲基 - 叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、1,4- 二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、甲醇、乙醇、1- 丙醇、2- 丙醇、叔丁醇、正丁醇、2- 丁醇、二氯甲烷、氯仿、1,2- 二氯乙烷、乙腈、苄腈、丙酮、2- 丁酮、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。额外地，可使用水作为共 - 溶剂，只要它不会干扰所欲的转化反应。最后，这些反应可在大约 0℃至大约 150℃的范围，或在大约 25℃至大约 150℃的范围，或在大约 25℃至大约 100℃的范围，或在环境温度的温度下进行。该溶剂可如下选择，非对映体盐之一明显溶于该溶剂内，而另一种非对映体盐明显不溶于该溶剂内。此溶解度上的差异可用于将非对映体盐彼此分开，其通过将立体异构体富集形式的非对映体盐之一沉淀出来而实现。在一种非对映体盐基本沉淀之后，该盐的立体异构体纯度可通过从合适的溶剂或溶剂混合物的重复重结晶而进一步提高。立体异构体富集的非对映体盐的转化，可通过该盐与合适的酸性化合物反应而进行。合适的酸包括但不限于 :无机酸（例如氢氯酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸与磷酸）以及有机酸（例如乙酸、甲酸与柠檬酸）。

[0998] 或者，化学式 7 的化合物（其中 R^1 如之前所定义，而 R^8 是氢）可通过与手性、非外消旋性醇反应，以提供非对映异构的酯的混合物，而获得其立体异构体富集的形式。该非对映异构的酯可通过化学式 (7) 的化合物与所要的醇，在合适的活化剂或活化剂混合物的存在下反应而获得。合适的活化剂包括但不限于 :碳二亚胺（例如二乙基碳二亚胺）、二乙基重氮二羧酸酯 (diethyldiazodicarboxylate)、亚硫酰氯、光气以及三光气。所要的手性、非外消旋性醇与活化的化学式 (7) 化合物的反应，可在合适的碱的存在下进行。合适的碱包括但不限于 :有机碱，例如三乙胺、二乙基异丙基胺、吡啶以及 4,4-N,N- 二甲基氨基吡啶。一旦获得，化学式 (7) 的非对映异构的酯化合物可使用本领域普通技术人员所知的方法（包括但不限于层析法和分级结晶）而彼此分离。合适的手性、非外消旋性醇以及非对映异构酯的混合物的分离条件的选择，在本领域普通技术人员的知识范围内，且可在无须过度实验下做出。

[0999] 化学式 (14) 的化合物是市售的，或可使用本领域普通技术人员所知的方法制备。

[1000] 化学式 (13) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义）可从化学式 (15) 的化合物（其中 R^1 如之前所定义，而 R^{10} 是合适的离去基团）与化学式 (16) 的化合物（其中 M 是能够将化合物 (16) 的乙烯基转移给化学式 (15) 的化合物的基团）而制备。

[1001]



(15) (16) (13)

[1002] 这些反应可利用化学式 (16) 的化合物 (其中 M 是镁衍生物，例如氯化镁或溴化镁) 与化学式 (15) 的化合物 (其中 R^{10} 是 $-N(OCH_3)CH_3$ 基团) 而进行。这些反应可在不会干扰所欲的化学反应的非质子溶剂中进行。合适的溶剂包括但不限于 : 二乙基醚、叔丁基甲基醚、二异丙基醚以及四氢呋喃。再者，该反应可在大约 -78℃至大约 25℃的范围，或在大约 -78℃至大约 0℃的范围的温度下进行。特定的溶剂和温度的选择在本领域普通技术人员的知识范围内，且可在无须过度实验下做出。

[1003] 或者，化学式 (13) 的化合物可通过化学式 (15) 的化合物 (其中 R^1 如之前所定义，而 R^{10} 是合适的离去基团，例如氯化物) 与化学式 (16) 的化合物 (其中 M 是合适的基团，例如 $-Si(CH_3)_3$) 反应而制得。化学式 (15) 的化合物 (其中 R^{10} 是合适的离去基团，例如氯) 可从化学式 (15) 的化合物 (其中 R^{10} 是 -OH)，通过与活化剂反应而制得。合适的活化剂包括但不限于 : 草酰氯、亚硫酰氯、光气以及三光气。这些反应可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂中进行。合适的溶剂包括但不限于 : 非质子溶剂，例如二氯甲烷、氯仿、1,2- 二氯乙烷以及 N,N- 二甲基甲酰胺 (DMF)。化学式 (15) 的化合物 (其中 R^{10} 是合适的离去基团，例如氯) 与化学式 (16) 的化合物 (其中 M 是合适的基团，例如 $-Si(CH_3)_3$) 的反应，可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂中进行。合适的溶剂包括但不限于 : 非质子溶剂，例如二氯甲烷、氯仿、1,2- 二氯乙烷以及 N, N- 二甲基甲酰胺 (DMF)。再者，该反应可在 Lewis 酸的存在下进行，以协助将离去基团替换为乙烯基基团。合适的 Lewis 酸包括但不限于 : 氯化铝、氯化锡 (IV)、氯化锡 (II) 以及四氯化钛。特定 Lewis 酸所需的量可在大约 1mol％至大约 125mol％ (基于乙烯基硅烷反应参与物) 之间变化，并依据所使用的 Lewis 酸的性质、反应参与物的性质、所使用的溶剂以及反应进行的温度而定。最后，这些反应可在大约 -78℃至大约 100℃的范围，或在大约 -78℃至大约 25℃的范围，或优选在大约 -78℃至大约℃的范围的温度下进行。

[1004] 化学式 (15) 的化合物 (其中 R^{10} 是 $-N(OCH_3)CH_3$ 基团) 可从化学式 (15) 的化合物 (其中 R^{10} 是合适的离去基团，例如 -Cl)，通过与 N,O- 二甲基羟胺反应而制得。这些反应在合适的碱的存在下进行。合适的碱包括但不限于 : 有机碱 (例如三乙胺、吡啶以及 N,N-4- 二甲基氨基吡啶) 以及无机碱 (例如碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钾、碳酸氢钾以及碳酸铯)。再者，这些反应可在不会干扰所欲的化学反应的溶剂中进行。合适的溶剂包括但不限于 : 乙酸乙酯、乙酸异丁酯、乙酸异丙酯、乙酸正丁酯、甲基异丁基酮、二甲氧基乙烷、二异丙基醚、氯苯、二甲基甲酰胺、二甲基乙酰胺、丙腈、丁腈、乙酸、二乙基醚、甲基 - 叔丁基醚、二苯基醚、甲基苯基醚、四氢呋喃、2- 甲基四氢呋喃、1,4- 二噁烷、戊烷、己烷、庚烷、二氯甲烷、氯仿、1,2- 二氯乙烷、乙腈、苄腈、丙酮、2- 丁酮、苯、甲苯、苯甲醚、二甲苯以及吡啶、或上述溶剂的任何混合物。额外地，可使用水作为共 - 溶剂，只要它不会干扰所欲的转化反应。

[1005] 化学式 (15) 的化合物 (其中 R^{10} 是 -OH) 是市售的，或可通过本领域普通技术人员所知的方法制备。

[1006] 化学式 (16) 的化合物 (其中 M 是镁衍生物，例如 -MgBr 或 -MgCl) 是市售的，或可

从化学式 (16) 的化合物 (其中 M 是卤素，优选为溴或碘)，通过与合适的镁试剂反应而制得。合适的镁试剂包括但不限于 :镁 (0) 以及 Rieke 镁。这些试剂通常在反应混合物内于原位形成，且无须分离或进一步纯化而被使用。

[1007] 化学式 (16) 的化合物 (其中 M 是 $-Si(CH_3)_3$) 是市售的，或可从化学式 (16) 的化合物 (其中 M 是镁衍生物，例如 -MgBr 或 -MgCl)，通过与 $XSi(CH_3)_3$(其中 X 是氯、溴或碘) 反应而制得。这些化合物通常在反应混合物中于原位形成，且无须分离或进一步纯化而被使用。

[1008] 下面的实施例是要用来举例说明本发明的特定实施方式，而不是要以任何方式来限制它的范畴。

[1009] 除非另有指明，说明书和权利要求书中使用的所有表示成份量、性能 (例如分子量、反应条件等等) 的数字，应被理解为在所有状况下由术语“大约”来修饰。因此，除非另有指明，下面的说明书以及所附权利要求书内所列的数字参数为近似值，它们可依据本发明想要获得的所需性能而变化。最少，且不是要将本申请等价物的原则限制到权利要求的范畴，各个数字参数应该至少根据被报导的有效数字的数目并通过应用寻常的化整技术 (ordinary rounding techniques) 来作解释。

[1010] 实施例

[1011] 在下述实施例中，除非另有指明，所有在下列描述的温度是摄氏度 (℃)，且所有的部分和百分比是以重量计，除非另有指明。

[1012] 各种起始材料以及其它试剂购自于商业供货商，例如 AldrichChemical Company 或 Lancaster Synthesis Ltd.，且在未作进一步纯化下被使用，除非另有指明。

[1013] 被描述于下的反应是在氮气、氩气的正压下或利用干燥管，在环境温度 (除非另有叙述) 下，于无水溶剂中进行的。分析用薄层层析法在玻璃底的硅胶 60° F 254 板 (Analtech(0.25mm)) 上进行，并用合适的溶剂比例 (v/v) 予以洗提。反应通过高压液相层析法 (HPLC) 或薄层层析法 (TLC) 分析，并通过起始物的消耗所为判断来终止。TLC 板通过 UV、磷钼酸染色或碘染色来观察。

[1014] ^1H-NMR 光谱在 300MHz 或 400MHz 下操作的 Bruker 仪器上作记录，而 ^{13}C-NMR 光谱是在 75MHz 作记录。NMR 光谱以 DMSO-d_6 或 $CDCl_3$ 溶液而获得 (以 ppm 报导)，使用氯仿 (7.25ppm 和 77.00ppm) 或 DMSO-d_6(2.50ppm 和 39.52ppm) 作为参考标准。其它 NMR 溶剂依照需要而使用。记录波峰多重度时，使用下列缩写 :s ＝单峰 (singlet)、d ＝双峰 (doublet)、t ＝三峰 (triplet)、m ＝多重峰 (multiplet)、br ＝宽峰 (broadened)、dd ＝双二重峰 (doublet of doublets)、dt ＝三二重峰 (doublet of triplets)。偶合常数，当给出时，记录为赫兹 (Hertz)。

[1015] 红外光谱以纯油、以 KBr 压片或以 $CDCl_3$ 溶液，在 Perkin-ElmerFT-IR Spectrometer 上记录，且当记录时表示为波数 (cm^{-1})。质谱使用 LC/MS 或 APCI 而获得。所有熔点未经修正。

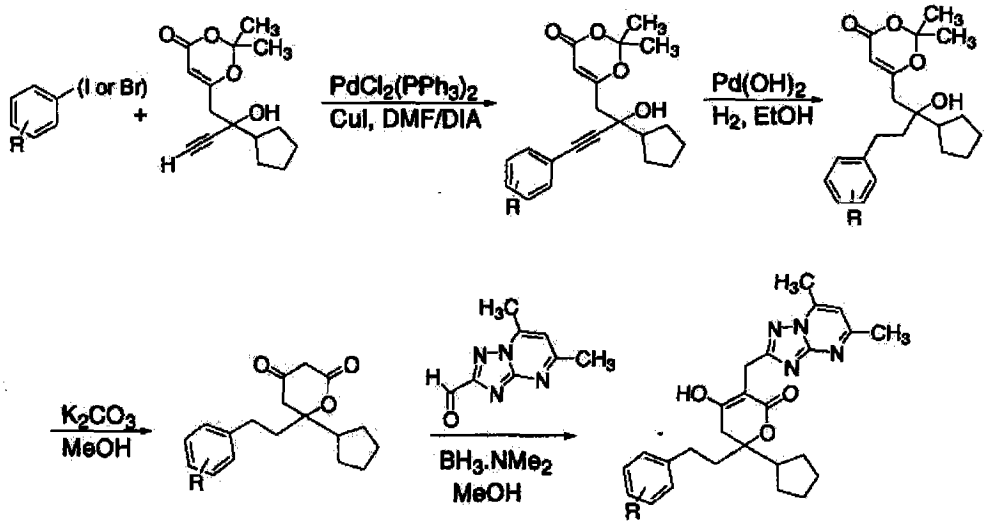
[1016] 所有的最终产物具有超过 95％的纯度 (通过 HPLC，在 220nm 和 254nm 的波长下)。

[1017] 在下面的实施例和制备中，“Et”意指乙基、“Ac”意指乙酰基、“Me”意指甲基、“Ph”意指苯基、“$(PhO)_2POCl$”意指氯二苯基磷酸酯 (chlorodiphenylphosphate)、“HCl”意指盐酸、“EtOAc”意指乙酸乙酯、“Na_2CO_3”意指碳酸钠、“NaOH”意指氢氧化钠、“NaCl”意指氯化

钠、“NEt_3”意指三乙胺、“THF”意指四氢呋喃、“DIC”意指二异丙基碳二亚胺、“HOBt”意指羟基苯并三唑、“H_2O”意指水、“$NaHCO_3$”意指碳酸氢钠、“K_2CO_3”意指碳酸钾、“MeOH”意指甲醇、“i-PrOAc”意指乙酸异丙酯、“$MgSO_4$”意指硫酸镁、“DMSO”意指二甲亚砜、“AcCl”意指乙酰氯、“CH_2Cl_2”意指二氯甲烷、“MTBE”意指甲基叔丁基醚、“DMF”意指二甲基甲酰胺、“$SOCl_2$”意指亚硫酰氯、“H_3PO_4”意指磷酸、“CH_3SO_3H”意指甲磺酸、“Ac_2O”意指乙酸酐、“CH_3CN”意指乙腈、“KOH”意指氢氧化钾、“CDI”意指羰基二咪唑、“DABCO”意指 1,4- 二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷、“IPE”意指异丙基醚、“MTBE”意指甲基叔丁基醚、“Et_2O”意指二乙基醚、“Na_2SO_4”意指硫酸钠、“NBS”意指 N- 溴琥珀酰亚胺、“TEA”意指三乙胺、“DCM”意指二氯甲烷、“TBAB”意指溴化四丁基铵、“HMPA”意指六甲基磷酰胺、“NMP”意指 1- 甲基 -2- 吡咯烷酮、“DMAC”意指 N,N- 二甲基乙酰胺、“h”意指小时、“min”意指分钟、“mol”意指摩尔，且“rt”意指室温。

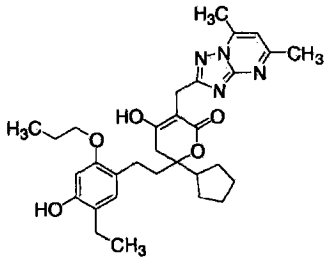
[1018] 合成途径 1 :Sonogashira 途径

[1019]



[1020] 实施例 A(1) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

[1021]

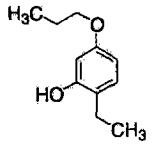


[1022] 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛 (0.24g,1.4mmol,得自下面的步骤 8) 被加入至配于 MeOH(15mL) 内的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮 (0.45g,1.2mmol,得自下面的步骤 5) 的溶液内。反应混合物被搅拌历时 15 分钟并继而以硼烷 - 二甲基胺复合物 (100mg,1.7mmol) 予以处理。在 15 小时之后，反应混合物经由一玻璃熔块 (glass frit) 予以过滤，以 MeOH 清洗。滤液被浓缩至黄色油。通过制备型 HPLC 的纯化提供有如白色粉末的产物 (230mg,36％)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) :δ 0.84(t,J＝7.3Hz,3H),0.92(t,J＝7.6Hz,3H),1.32-1.69(m,10H),1.82(m,1H),1.96(m,1H),2.28-2.47(m,11H),2.49(d, J ＝ 17.5Hz,1H),2.67(d,

J = 17.5Hz,1H),3.61-3.73(m,4H),6.26(s,1H),6.63(s,1H),6.95(s,1H),8.87(s,1H),10.72(s,1H)。对于 $C_{31}H_{40}N_4O_5$ 的分析计算值:C,67.86;H,7.25;N,10.21。发现值:C,67.69;H,7.40;N,10.04。

[1023] 步骤 1:2- 乙基 -5- 丙氧基 - 苯酚

[1024]

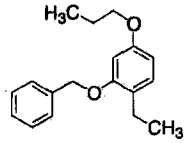


[1025] 碳酸钾 (54g,0.39mol) 继而为 1- 碘丙烷 (11.5mL,0.12mol) 被加入至一配于 DMF(150mL) 的 2’4’- 二羟基苯乙酮 (20g,0.13mol) 的溶液内。混合物被搅拌历时 5 小时并继而被分配于 H_2O 和 EtOAc 之间。有机层以饱和的 $NaHCO_3$、盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至透明油 (21.1g,91%)。

[1026] 该油被溶于 MeOH(100mL) 中,以 10wt% Pd/C(6g,Degussa 形式) 予以处理,并在 H_2 气球 (balloon) 下被搅拌历时 24 小时。反应混合物经由一硅藻土垫 (pad of celite) 予以过滤,以 EtOAc 清洗。滤液被浓缩并通过快速柱层析法 (0% 至 20% EtOAc,配于己烷内) 予以纯化,以提供橙黄色油 (15g,93%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$):δ 1.01(t, J = 7.3Hz, 3H),1.20(t,J = 7.6Hz,3H),1.78(m,2H),2.56(q,J = 7.6Hz,2H),3.86(t,J = 6.8Hz,2H),4.90(s,1H),6.37(d, J = 2.5Hz,1H),6.44(dd, J = 8.1,2.5Hz,1H),7.01(d, J = 8.3Hz,1H)。

[1027] 步骤 2:2- 苄氧基 -1- 乙基 -4- 丙氧基 - 苯

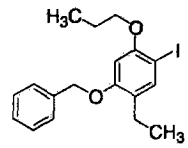
[1028]



[1029] 碳酸钾 (17.8g,0.13mol) 继而为溴化苯 (5.12mL,42.9mmol) 被加入至一配于 DMF(60mL) 的 2- 乙基 -5- 丙氧基 - 苯酚 (7.74g,42.9mmol) 的溶液内。混合物在 45℃被搅拌历时 15 小时并继而被分配于 H_2O 以及 EtOAc 之间。有机层以 1N HCl、盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并将其浓缩至褐色油 (21.1g,91%)。通过快速柱层析法 (0% 至 20% EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供有如透明油的产物 (6.1g,55%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 1.02(t, J = 7.6Hz,3H),1.19(t, J = 7.6Hz,3H),1.78(q, J = 7.6Hz,2H),2.63(q, J = 7.6Hz,2H),3.88(t,J = 6.6Hz,2H),5.05(s,2H),6.44(dd,J = 8.1,2.3Hz,1H),6.51(dd,J = 2.3Hz,1H),7.05(d,J = 8.3Hz,1H),7.31(m,1H),7.38(m,2H),7.44(m,2H)。

[1030] 步骤 3:1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯

[1031]

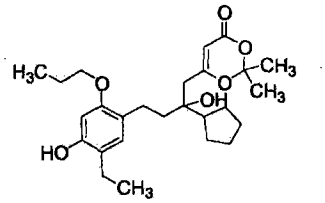


[1032] 被溶解在 $CHCl_3$(80mL) 的碘溶液被逐滴地加入至一配于 $CHCl_3$(20mL) 的 2- 苄氧

基-1-乙基-4-丙氧基-苯(3g,11.1mmol)、三氟乙酸银(2.45g,11.1mmol)所构成的搅拌混合物内。在完全加入之后,反应混合物被搅拌历时1小时。混合物经由一硅藻土垫予以过滤,以CH_2Cl_2清洗。滤液以饱和的$Na_2S_2O_3$、盐水予以清洗,于Na_2SO_4上予以干燥并将的浓缩至一淡黄色固体(4.04g,92%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 1.07(t,J = 7.3Hz,3H),1.17(t,J = 7.6Hz,3H),1.81(m,2H),2.59(q,J = 7.6Hz,2H),3.90(t,J = 6.3Hz,2H),5.05(s,2H),6.43(s,1H),7.31-7.45(m,5H),7.499s,1H)。

[1033] 步骤4:6-[2-环戊基-4-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)-2-羟基-丁基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁烯-4-酮

[1034]

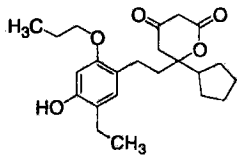


[1035] 一配于二异丙基胺(12mL)和DMF(12mL)内的含有1-苄氧基-2-乙基-4-碘-5-丙氧基-苯(4.0g,10.1mmol)、6-(2-环戊基-2-羟基丁-3-炔基)-2,2-二甲基-4H-1,3-二噁烯-4-酮(2.42g,19.2mmol,得自下面的步骤11)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.26g,4mol%)以及CuI(53mg,3mol%)的混合物在90℃下被加热历时90分钟。反应混合物被冷却至室温并被分配于1NHCl和EtOAc之间。有机层以盐水予以清洗,于Na_2SO_4上予以干燥并将的浓缩至一黑色油。快速柱层析法(0%至40% EtOAc,配于己烷内)提供一褐色油。

[1036] 该油被溶在EtOH(30mL)内,并以$Pd(OH)_2$(1g,20wt%,Degussa形式)予以处理。混合物在氢气球下被搅拌历时4小时。反应混合物经由一硅藻土垫予以过滤,以EtOAc清洗。滤液被浓缩至一橙黄色油,并通过快速柱层析法予以纯化,以提供有如黄色固体的产物(0.83g,18%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 1.03(t,J = 7.3Hz,3H),1.20(t,J = 7.6Hz,3H),1.38-1.86(br m,19H),2.10(m,1H),2.44-2.65(m,6H),3.87(t,J = 6.6Hz,2H),4.60(s,1H),5.36(s,1H),6.35(s,1H),6.83(s,1H)。

[1037] 步骤5:6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)-乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮

[1038]

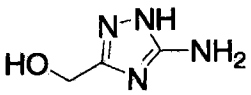


[1039] 6-[2-环戊基-4-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)-2-羟基-丁基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁烯-4-酮(0.8g,1.8mmol)被溶在甲醇(15mL)内,以碳酸钾(0.74g,5.4mmol)予以处理,并在N_2下以及于45℃下予以加热历时90分钟。反应混合物被分配于H_2O和IPE之间。水层是通过1N HCl而被调成酸性并以EtOAc予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于Na_2SO_4上予以干燥,并予以浓缩以提供有如黄色泡沫体的产物(0.5g,72%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 1.02(t,J = 7.3Hz,3H),1.19(t,J = 7.6Hz,3H),1.41-1.87(br m,11H),1.95(m,1H),2.32(m,1H),2.49-2.80(m,6H),3.41(m,2H),3.85(m,2H),4.62(s,

1H),6.33(s,1H),6.80(s,1H)。

[1040] 步骤 6 :(5- 氨基 -1H-[1,2,4] 三唑 -3- 基)- 甲醇

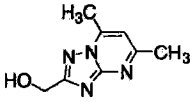
[1041]



[1042] 一乙醇酸溶液 (70%,配于水内,70mL,805mmol) 被小心地加入至碳酸氢氨基胍 (55.12g,405mmol) 内。在起泡退去之后,浓硝酸 (0.5mL) 被加入,而整个反应被回流历时 40 小时。反应被冷却至 5℃历时 30 分钟,而固体被过滤。该固体继而以 EtOH 予以研制 (triturated) 历时 1 小时。产物继而被过滤并在氮气下被干燥 (40.36g,52%产率)。MS(ESI) :115(M+H)。

[1043] 步骤 7 :(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)- 甲醇

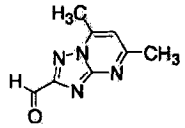
[1044]



[1045] 将 2,4- 戊二酮 (5.13mL,50mmol) 加入至一配于乙酸 (200mL) 内的含有得自上面的步骤 6 的 (5- 氨基 -1H-[1,2,4] 三唑 -3- 基)- 甲醇 (9.5g,50mmol) 的淤浆 (slurry) 内。混合物被加热至回流历时 4 小时,并继而被冷却至室温。产物通过旋转蒸发来移除溶剂而被分离出 (8.5g,95%产率)。MS(ESI) :179(M+H)。

[1046] 步骤 8 :5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛

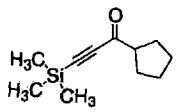
[1047]



[1048] 一配于 1,2- 二氯乙烷 (22mL) 内的含有得自上面的步骤 7 的 (5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)- 甲醇 (0.3g,1.7mmol) 以及 IBX(1.4g,5.0mmol) 的淤浆在 80℃下被搅拌历时 18 小时。反应被冷却至室温,并以 100mL CH_2Cl_2 予以稀释。在固体通过过滤被移除之后,溶剂通过旋转蒸发予以移除,以提供一黄色固体。固体通过快速柱层析法予以纯化以提供所欲的产物 (229mg,77%产率)。^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :2.27(s,3H),2.86(s,3H),6.96(s,1H),10.24(s,1H)。

[1049] 步骤 9 :1- 环戊基 -3-(三甲基硅烷基) 丙 -2- 炔 -1- 酮

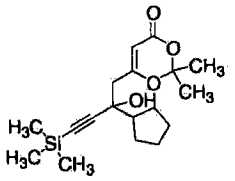
[1050]



[1051] 标题化合物是如下列参考文献当中所述来制备 :Journal of OrganicChemistry 1984,106,4786-4800。^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :0.24(s,9H),1.63(m,4H),1.90(m,4H),2.92(pentet,1H,J = 7.6Hz)。

[1052] 步骤 10 :6-[2- 环戊基 -2- 羟基 -4-(三甲基硅烷基) 丁 -3- 炔 -1- 基]-2,2- 二甲基 -4H-1,3- 二噁烯 -4- 酮

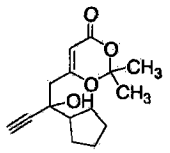
[1053]



[1054] 一被溶解在 THF(100mL) 内的二异丙基胺 (3.85mL,27.5mmol) 的溶液被冷却至 -78℃,对其予以逐滴地加入 BuLi(11mL,27.5mmol,2.5M,配于己烷内) 超过 10 分钟。在这个温度下搅拌历时 5 分钟之后,混合物被回温至室温历时 5 分钟,继而冷却回 -78℃,对其予以逐滴地加入 2,2,6- 三甲基 -[1,3] 二噁烯 -4- 酮 (3.6mL,27.5mmol) 超过 5 分钟,继而在 -78℃下予以搅拌一额外的 30 分钟。对这个溶液予以加入 1- 环戊基 -3-(三甲基硅烷基) 丙 -2- 炔 -1- 酮 (4.85g,25mmol,得自步骤 9) 超过 5 分钟。所形成的混合物在 -78℃下予以搅拌历时 1 小时,继而被缓慢地回温至 -30℃,并以 0.5N 柠檬酸予以骤冷 (quenched)。混合物以醚予以稀释,并以 1N $NaHCO_3$、盐水予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥,且予以浓缩以提供被污染以未反应的 2,2,6- 三甲基 -[1,3] 二噁烯 -4- 酮的粗产物 (9.4g)。ESIMS($M+Na^+$) :359.1。

[1055] 步骤 11 :6-(2- 环戊基 -2- 羟基丁 -3- 炔基)-2,2- 二甲基 -4H-1,3- 二噁烯 -4- 酮

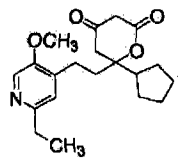
[1056]



[1057] 一被溶解在 MeOH(75mL) 的含有粗制的 6-[2- 环戊基 -2- 羟基 -4-(三甲基硅烷基) 丁 -3- 炔 -1- 基]-2,2- 二甲基 -4H-1,3- 二噁烯 -4- 酮 (25mmol)、氯化铯 (7.6g,50mmol) 的溶液被搅拌过夜。溶剂被移除,而残余物以 EtOAc 予以稀释,以 0.5N 柠檬酸、1N $NaHCO_3$、盐水予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥并浓缩。通过快速柱层析法 (20% 至 30% EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供产物 (3.6g,54%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) δ :1.45-1.80(m,8H),1.72(s,3H),1.74(s,3H),2.13-2.18(m,1H),2.49(s,1H),2.56(s,1H),2.58(s,2H),5.43(s,1H)。

[1058] 实施例 A(2) :6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基] 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮

[1059]



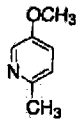
[1060] 6-[2- 环戊基 -4-(2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)-2- 羟基 - 丁 -3- 炔基]-2,2- 二甲基 -[1,3] 二噁烯 -4- 酮 (1.6g,4mmol,得自下面的步骤 6) 被溶解在 EtOH(15mL) 内,并以 $Pd(OH)_2$(0.5g,20wt% Degussa 形式) 予以处理。混合物在氢气球下被搅拌历时 2 小时。反应混合物经由一硅藻土垫予以过滤,以 EtOAc 清洗。滤液被干燥至一淡黄色固体。

[1061] 该固体被溶解在甲醇 (10mL) 内,以碳酸钾 (1.28g,9.3mmol) 予以处理,并在 N2 下以及在 45℃下予以加热历时 60 分钟。反应混合物被分配于 H_2O 以及 IPE 之间。水层是以 1N HCl 而被调成中性,并以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,且被浓缩以提供有如黄色固体的产物 (0.71g,51% 产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.26(t,

J＝7.6Hz,3H),1.41-1.95(br m,8H),2.34(m,1H),2.63-2.76(m,6H),3.43(m,2H),3.88(m,5H),6.90(s,1H),8.09(s,1H). 对于 $C_{20}H_{27}NO_4$ 的分析计算值 :C,69.54 ;H,7.88 ;N,4.05。发现值 :C,69.33 ;H,7.88 ;N,3.99.

[1062] 步骤 1 :5- 甲氧基 -2- 甲基 - 吡啶

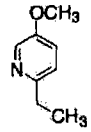
[1063]



[1064] 5- 羟基 -2- 甲基吡啶 (15g,0.14mol) 被加入至一配于 DMSO(150mL) 内的含有 KOH(31g,0.55mol) 的搅拌悬浮液内。混合物被搅拌历时 1 小时,并继而以碘甲烷 (9.8mL,0.15mol) 予以处理。在 20 分钟之后,反应混合物被倒入至 H_2O 中,并以醚予以萃取。醚萃取物于 $MgSO_4$ 上予以干燥,并予以浓缩至一红色的油。通过快速柱层析法 (0％至 50％ EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供有如透明油的产物 (10.1g,59％)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 2.49(s,3H),3.83(s,3H),7.06(d,J ＝ 8.6Hz,1H),7.12(d,J ＝ 8.3Hz,1H),8.19(d,J ＝ 2.8Hz,1H)。

[1065] 步骤 2 :2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶

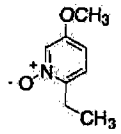
[1066]



[1067] 5- 甲氧基 -2- 甲基 - 吡啶 (9.5g,77mmol) 被加入至一含有 LDA[制备自 n-BuLi(37mL,93mmol,2.5M, 配于己烷内) 以及二异丙基胺 (13mL,93mmol)] 的经冷却的 -78℃溶液。深红色的反应混合物被搅拌历时 30 分钟,并继而以碘甲烷 (5.4mL,85mol) 予以处理。在 2 小时之后,混合物以浓缩的 NH_4OH(15mL) 予以骤冷。混合物被倒入至 H_2O 中,并以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩至一红色的油。通过快速柱层析法 (0％至 40％ EtOAc 配于己烷) 纯化提供有如透明油的产物 (2.5g,24％) 以及一未反应的起始物 (3.8g,40％)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.28(t,J＝7.6Hz,3H),2.76(q,J ＝ 7.3Hz,2H),3.84(s,3H),7.08(d,J ＝ 8.3Hz,1H),7.14(d,J ＝ 8.3Hz,1H),8.23(s,1H)。

[1068] 步骤 3 :2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 1- 氧化物

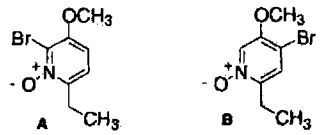
[1069]



[1070] 3- 氯过氧苯甲酸 (5.66g,32.8mmol) 被加入至一被溶解在 $CHCl_3$(100mL) 内的 2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 (3g,22mmol) 的搅拌溶液中。反应在室温下被搅拌历时 3 小时,并继而以饱和的 Na_2SO_3 予以骤冷。反应混合物被分配于 H_2O 和 CH_2Cl_2 之间。有机层以 1N NaOH 予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥。并被浓缩至一油 (3.3g,99％)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.29(t, J ＝ 7.5Hz,3H),2.89(q, J ＝ 7.5Hz,2H),3.82(s,3H),6.86(d, J ＝ 8.4Hz,1H),7.11(d,J ＝ 8.3Hz,1H),8.04(s,1H)。

[1071] 步骤 4 :2- 溴 -6- 乙基 -3- 甲氧基 - 吡啶 1- 氧化物 (A) 以及 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 1- 氧化物 (B)

[1072]

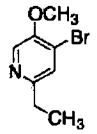


[1073] 硝酸 (6mL) 被缓慢地加入至一含有被溶解在硫酸 (8mL) 内的 2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 1- 氧化物 (3.4g,22.2mmol) 的被冷却的 0℃溶液中。混合物被加热至 90℃历时 5 小时。混合物被倒入至冰内,以 15% NaOH 调成碱性,并以 EtOAc 予以萃取。有机萃取物以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一黄色的油。通过快速柱层析法的纯化 (0%至 50%提供有如黄色固体 (1.58g,36%) 的含有硝基异构体的混合物。

[1074] 该固体被溶解在乙酸 (30mL) 内,并以溴化乙酰 (18mL) 予以处理。混合物被加热至 80℃历时 5 小时。混合物被倒入至冰内,以 NaOH 丸粒调成碱性,并以 EtOAc 予以萃取。有机层于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一黄色固体。快速柱层析法 (0%至 80% EtOAc,配于己烷内) 提供 2- 溴 -6- 乙基 -3- 甲氧基 - 吡啶 1- 氧化物 (0.32g,18%)。利用配于 CH_2Cl_2 内的 5% MeOH 的进一步洗提提供 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 1- 氧化物 (1.31g,74%)。A :^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.30(t,J = 7.3Hz,3H),2.95(q,J = 7.3Hz,2H),3.94(s,3H),6.79(d, J = 8.8Hz,1H),7.11(d, J = 8.8Hz,1H)。B :^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.29(t, J = 7.3Hz,3H),2.86(q, J = 7.3Hz,2H),3.90(s,3H),7.36(s,1H),7.98(s,1H)。

[1075] 步骤 5 :4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶

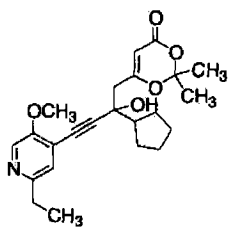
[1076]



[1077] 三溴化磷 (5.5mL) 被加入至一被溶解在 CH_2Cl_2(40mL) 内的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 1- 氧化物 (1.25g,5.4mmol) 的溶液中。反应混合物被加热至 50℃历时 1 小时。在冷却至室温之后,混合物被倒入至冰内,并以 15% NaOH 予以调成碱性,且以 CH_2Cl_2 予以萃取。有机萃取物于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一透明油 (1.13g,97%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.28(t, J = 7.6Hz,3H),2.75(q, J = 7.6Hz,2H),3.97(s,3H),7.37(s,1H),8.13(s,1H)。

[1078] 步骤 6 :6-[2- 环戊基 -4-(2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基)-2- 羟基 - 丁 -3- 炔基]-2,2- 二甲基 -[1,3] 二噁烯 -4- 酮

[1079]

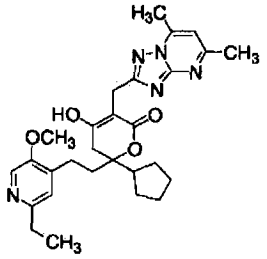


[1080] 一含有配于二异丙基胺 (6mL) 和 DMF(6mL) 内的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 (1.1g,5.1mmol)、6-(2- 环戊基 -2- 羟基丁 -3- 炔基)-2,2- 二甲基 -4H-1,3- 二噁烯 -4- 酮

(1.22g,4.6mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.13g,4mol%)以及CuI(27mg,3mol%)的混合物在90℃被加热历时30分钟。反应混合物被冷却至室温,并被分配于$NaHCO_3$和EtOAc之间。有机层以H_2O、盐水予以清洗,于Na_2SO_4上予以干燥,并被浓缩至一褐色油。快速柱层析法(0%至60% EtOAc,配于己烷内)提供有如黄色油的产物(1.62,89%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$):δ 1.26(t, J = 7.6Hz,3H),1.60-1.84(brm,14H),2.26(m,1H),2.71(m,5H),3.91(s,3H),5.54(s,1H),7.05(s,1H),8.19(s,1H)。

[1081] 实施例A(3):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-[2-(2-乙基-5-丙氧基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

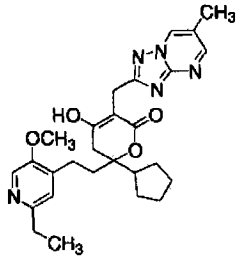
[1082]



[1083] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中6-环戊基-6-[2-(2-乙基-5-甲氧基吡啶-4-基)乙基]二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮[实施例A(2)]被用来取代6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)乙基]二氢-吡喃-2,4-二酮。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6):δ 0.94(t, J = 7.58Hz,3H),1.19-1.53(m,8H),1.83(m,1H),2.20(m,4H),2.29-2.37(m,6H),2.43(q,J = 7.58Hz,2H),2.59(d,J = 17.2Hz,1H),3.50(d,J = 16.2Hz,1H),3.56(s,3H),3.61(d, J = 16.2Hz,1H),6.83(s,1H),6.85(s,1H),7.88(s,1H),10.82(s,1H)。关于$C_{28}H_{35}N_5O_4$•0.5AcOH的分析计算值:C,65.03;H,6.96;N,13.08。发现值:C,65.15;H,7.05;N,12.79.

[1084] 实施例A(4):6-环戊基-6-[2-(2-乙基-5-丙氧基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-3-[(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

[1085]

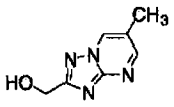


[1086] 6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醛(0.13g,0.82mmol,得自下面的步骤2)被加入至一配于MeOH(7mL)内的6-环戊基-6-[2-(2-乙基-5-甲氧基吡啶-4-基)乙基]二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮[0.23g,0.68mmol,实施例A(2)]的溶液中。反应混合物被搅拌历时10分钟,并继而以硼烷-二甲基胺复合物(60mg,0.68mmol)予以处理。在15小时之后,反应混合物经由一玻璃熔块过滤,以MeOH清洗。滤液被浓缩至一黄色油。通过制备型HPLC的纯化提供有如白色粉末的产物(58mg,17%)。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6):δ 1.22(t, J = 7.6Hz,3H),1.42-1.75(m,8H),2.11(m,2H),2.41(s,3H),2.46-2.65(m,4H),2.70(q, J = 7.6Hz,2H),2.83(d, J = 17.7Hz,1H),3.85(m,5H),7.13(s,1H),8.16(s,1H),

8.74(s,1H),8.93(s,1H),11.04(s,1H)。MS(ESI):492.10$(M+H)^+$。

[1087] 步骤 1:(6- 甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲醇

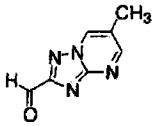
[1088]



[1089] 将 3- 乙氧基甲基丙烯醛 (3-ethoxymethacrolein)(10g,87.6mmol) 加入至一含有配于乙酸内的来自实施例 A(1) 的步骤 6 的 (5- 氨基 -1H-[1,2,4] 三唑 -3- 基)- 甲醇 (16.6g,87.6mmol) 的淤浆中。混合物被加热至 80℃历时 4 小时。在反应冷却时,产物从溶液中结晶而出。被收集的产物是一白色固体 (14g,92%)。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6):δ 2.38(s,3H),4.63(s,2H),5.52(s,1H),8.75(s,1H),9.21(s,1H)。

[1090] 步骤 2:6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛

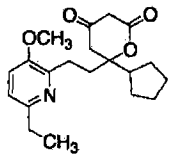
[1091]



[1092] 一含有配于 CH_2Cl_2 内的得自上面的步骤 1 的 (6- 甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲醇 (15.7g,95.6mmol)、TEMPO(112mg,7.2mmol)、二乙酸碘苯 (33.9g,105.2mmol) 的淤浆在室温下被搅拌历时 2 小时。一旦反应被认为完全,甲基叔丁基醚 (50mL) 被缓慢地加入以沉淀出产物。被浓缩的母液被导入至一硅胶柱内,并以 2% MeOH/CH_2Cl_2 予以洗提,以提供一额外数量的有如白色固体 (12g,80%) 的醛产物。^{1}H-NMR($CDCl_3$) δ :2.54(s,3H),8.73(s,1H),8.85(s,1H),10.23(s,1H)。

[1093] 实施例 A(5):6- 环戊基 -6-[2-(6- 乙基 -3- 甲氧基吡啶 -2- 基) 乙基] 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮

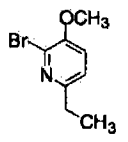
[1094]



[1095] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备,其中得自下面的步骤 1 的 2- 溴 -6- 乙基 -3- 甲氧基 - 吡啶被用来取代在那个实施例的步骤 6 中的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 1.24(t,J = 7.6Hz,3H),1.41-1.84(br m,8H),2.12(m,2H),2.37(m,1H),2.72(m,4H),2.89(m,2H),3.42(m,2H),3.79(s,3H),6.96(d, J = 8.3Hz,1H),7.03(d,J = 8.3Hz,1H)。MS(ESI):346.10$(M+H)^+$。

[1096] 步骤 1:2- 溴 -6- 乙基 -3- 甲氧基 - 吡啶

[1097]

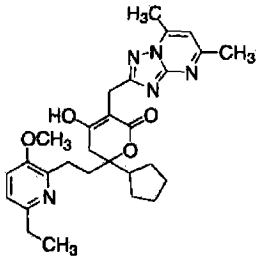


[1098] 三溴化磷 (1.3mL) 被加入至一含有被溶解在 CH_2Cl_2(10mL) 内的 2- 溴 -6- 乙基 -3- 甲氧基 - 吡啶 1- 氧化物 [0.3g,1.3mmol,得自实施例 A(2) 的步骤 4] 的溶液。反应

混合物被加热至 50℃历时 1 小时。在冷却至室温之后，混合物被倒入至冰内。并以 15％ NaOH 调成碱性，且以 CH_2Cl_2 予以萃取。有机萃取物于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一透明油 (0.28g，99％)。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$) ：δ 1.27(t，J ＝ 7.6Hz，3H)，2.76(d，J ＝ 7.6Hz，2H)，3.89(s，3H)，7.06(d，J ＝ 8.1Hz，1H)，7.09(d，J ＝ 8.1Hz，1H)。

[1099] 实施例 A(6) ：6- 环戊基 -3-[(5，7- 二甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(6- 乙基 -3- 甲氧基吡啶 -2- 基) 乙基]-4- 羟基 -5，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

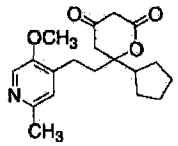
[1100]



[1101] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 6- 环戊基 -6-[2-(6- 乙基 -3- 甲氧基吡啶 -2- 基) 乙基] 二氢 -2H- 吡喃 -2，4(3H)- 二酮 [实施例 A(5)] 被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基] 二氢 - 吡喃 -2，4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6) ：δ 1.15(t，J ＝ 7.58Hz，3H)，1.42-1.75(m，8H)，2.11(s，1H)，2.22(s，1H)，2.34-2.65(m，11H)，2.74(m，2H)，3.71(s，3H)，3.73(d，J ＝ 16.4Hz，1H)，3.79(d，J ＝ 16.4Hz，1H)，7.02(s，1H)，7.04(d，J ＝ 8.6Hz，1H)，8.59(d，J ＝ 8.6Hz，1H)，10.91(s，1H)。MS(ESI) ：506.10$(M+H)^+$。

[1102] 实施例 A(7) ：6- 环戊基 -6-[2-(5- 甲氧基 -2- 甲基吡啶 -4- 基) 乙基] 二氢 -2H- 吡喃 -2，4(3H)- 二酮

[1103]

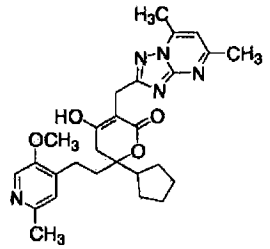


[1104] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自实施例 A(2) 的步骤 1 的 5- 甲氧基 -2- 甲基 - 吡啶被用来取代在那个实施例的步骤 3 中的 2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$) ：δ 1.41-1.84(br m，8H)，2.31(m，1H)，2.46(s，3H)，2.67-2.76(m，4H)，3.42(s，2H)，3.88(m，5H)，6.91(s，1H)，8.04(s，1H)。

[1105] 关于 $C_{19}H_{25}NO_4$ 的分析计算值 ：C，68.86 ；H，7.60，N，4.23。发现值 ：C，68.92 ；H，7.75 ；N，4.26.

[1106] 实施例 A(8) ：6- 环戊基 -3-[(5，7- 二甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-[2-(5- 甲氧基 -2- 甲基吡啶 -4- 基) 乙基]-5，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

[1107]



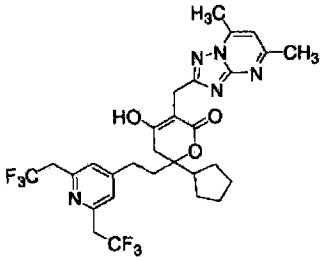
[1108] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 6- 环戊基 -6-[2-(5- 甲氧基 -2- 甲基吡啶 -4- 基) 乙基] 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮 [实施例 A(7) 被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) ：δ 1.45-1.78(m,8H),2.11(s,1H),2.19(s,1H),2.41(s,3H),2.48(m,4H),2.56-2.62(m,6H),2.84(d,J ＝ 17.4Hz,1H),3.76(d,J ＝ 16.0Hz,1H),3.82(s,3H),3.88(d,J ＝ 16.0Hz,1H),7.10(s,1H),7.12(s,1H),8.11(s,1H),11.15(s,1H)。

[1109] 关于 $C_{27}H_{33}N_5O_4 \cdot 0.5AcOH$ 的分析计算值 :C,64.47 ;H,6.76 ;N,13.43。

[1110] 发现值 :C,64.42 ;H,6.78 ;N,13.39。

[1111] 实施例 A(9) :6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟乙基) 吡啶 -4- 基] 乙基 }6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

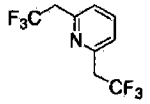
[1112]



[1113] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 5 的 4- 溴 -2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 吡啶被用来取代在那个实施例的步骤 4 中的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) ：δ 1.19-1.53(m,8H),1.98(m,2H),2.14-2.37(m,8H),2.52(m,2H),2.59(d, J ＝ 17.4Hz,1H),3.50-3.67(m,6H),6.86(s,1H),7.20(s,2H),10.79(s,1H)。MS(ESI) :612.15$(M+H)^+$。

[1114] 步骤 1 :2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基) 吡啶

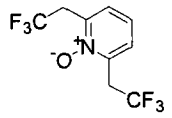
[1115]



[1116] 三甲基 (三氟甲基) 硅烷 (11.8mL,75.5mmol) 被加入至一含有配于 DMF(40mL) 和 NMP(40mL) 内的 2,6- 双 (溴甲基) 吡啶 (8g,30.2mmol)、KF(4.4g,75.5mmol)、CuI(17.3g,90.6mmol) 的搅拌混合物中。反应混合物在 N_2 下被加热至 55℃历时 15 小时。混合物被倒入至水中，并以 1NNaOH 调成碱性，且以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一黑色油。快速柱层析法 (0％至 30％ EtOAc，配于己烷内) 提供有如黄色油的产物 (4.3g,54％)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) ：δ 3.61(q,J ＝ 10.6Hz,4H),7.32(d,J ＝ 7.6Hz,2H),7.71(d,J ＝ 7.6Hz,1H)。

[1117] 步骤 2 :2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基) 吡啶 1- 氧化物

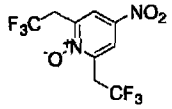
[1118]



[1119] 3- 氯过氧苯甲酸 (4.52g,26.2mmol) 被加入至一含有配于 $CHCl_3$(70mL) 内的 2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 吡啶 (4.25g,17.5mmol) 的溶液中。反应在室温下被搅拌历时 4 小时,并继而以饱和的 Na_2SO_3 予以骤冷。该层被分开,而水层以 CH_2Cl_2 予以萃取。有机层以 1N NaOH、盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一黄色的油。通过快速柱层析法 (0% 至 50% EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供有如黄色固体的产物 (2.65g,58%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 3.96(q, J = 10.4Hz,4H),7.27(d, J = 8.1Hz,1H),7.47(d, J = 8.1Hz,2H)。

[1120] 步骤 3 :4- 硝基 -2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 吡啶 1- 氧化物

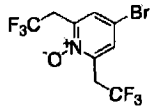
[1121]



[1122] 2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 吡啶 1- 氧化物 (2.65g,10.22mmol) 被溶解在 H_2SO_4(4mL) 内,并被冷却至 0℃。HNO_3(3.2mL) 被缓慢地加入,且在加入完成之后,反应混合物被加热至 90℃历时 2 小时。混合物被倒入至冰内,以 15% NaOH 调成碱性,并以 CH_2Cl_2 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一红色油 (2.72g,81%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 3.95(t, J = 10.1Hz,4H),8.31(s,2H)。

[1123] 步骤 4 :4- 溴 -2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基) 吡啶 1- 氧化物

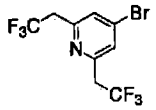
[1124]



[1125] 溴化乙酰 (14mL) 被加入至一被溶解在 AcOH(25mL) 内的 4- 硝基 -2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基) 吡啶 1- 氧化物 (2.7g,8.9mmol) 的溶液中。反应混合物被加热至 90℃历时 5 小时。反应被冷却至室温,被倒入至冰内,以 NaOH 丸粒调成碱性,并以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一红色的油。通过快速柱层析法 (0% 至 30% EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供有如黄色的产物 (2.18g,72%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 3.92(t, J = 10.1Hz,4H),7.59(s,2H)。

[1126] 步骤 5 :4- 溴 -2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基) 吡啶

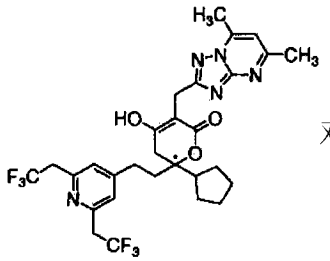
[1127]



[1128] 一配于 CH_2Cl_2(15mL) 内的 4- 溴 -2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 吡啶 1- 氧化物 (2.1g,6.2mmol) 和 PBr_3(1mL) 的溶液在室温被搅拌历时 4 小时。反应混合物被倒入至冰内,以 15% NaOH 调成碱性,且以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一淡黄色固体 (1.77g,89%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 3.59(t, J =

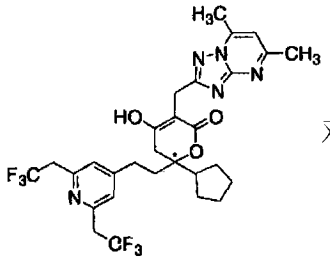
10.4Hz,4H),7.15(s,2H)。

[1129] 实施例 A(10):6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟乙基)吡啶 -4- 基]乙基}-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

[1130]  对映异构体 1

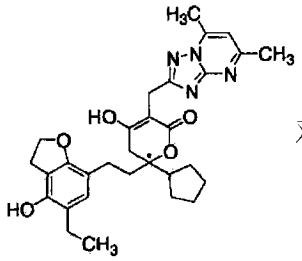
[1131] 标题化合物是从消旋性 6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟乙基)吡啶 -4- 基]乙基}6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [65g,实施例 A(9)] 使用手性 HPLC(ChiralpakAS-H,100bar,30% MeOH) 来予以分离。(27mg,1.975min 滞留时间,100% ee)。

[1132] 实施例 A(11):6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟乙基)吡啶 -4- 基]乙基}-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

[1133]  对映异构体 2

[1134] 标题化合物是从消旋性 6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟乙基)吡啶 -4- 基]乙基}-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [65g,实施例 A(9)] 使用手性 HPLC(ChiralpakAS-H,100bar,30% MeOH) 来予以分离。(29mg,3.203min 滞留时间,100% ee)。

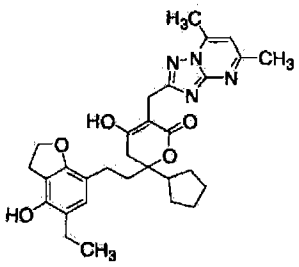
[1135] 实施例 A(12):6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -7- 基)乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

[1136]  对映异构体 1

[1137] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -7- 基)乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 (280mg,得自下面的步骤 1),使用手性 HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,40% MeOH) 来予以分离。(113mg,5.140min 滞留时间,100% ee)。

[1138] 步骤 1 :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -7- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

[1139]

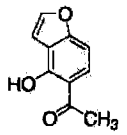


[1140] 标题化合物是类似于实施例 X(x) 而被分离,其中得自下面的步骤 1 的 1-(4- 羟基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 乙酮被用来取代在那个实施例的步骤 2 中的 1-(4- 乙氧基 -2- 羟基 - 苯基)- 乙酮。

[1141] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) :δ 1.08(t, J = 7.3Hz,3H),1.45-1.75(br m,8H),2.01(m,1H),2.15(m,1H),2.39-2.65(m,12H),2.80(d,J = 17.4Hz,1H),3.09(t,J = 8.8Hz,2H),3.77(d,J = 15.9Hz,1H),3.85(d,J = 15.9Hz,1H),4.47(t,J = 11.4Hz,2H),6.64(s,1H),7.09(s,1H),8.58(s,1H),10.89(s,1H)。关于 $C_{30}H_{36}N_4O_5 \cdot 0.4H_2O$ 的分析计算值 :C,66.74 ;H,6.87 ;N,10.38。发现值 :C,66.71 ;H,6.65 ;N,10.21。

[1142] 步骤 1 :1-(4- 羟基 - 苯并呋喃 -5- 基)- 乙酮

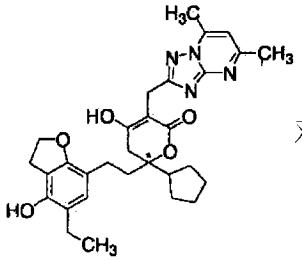
[1143]



[1144] 标题化合物是如下列参考文献当中所述的来制备 :Tetrahedron 1995,51,4909-4922。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ :1.58(s,3H),7.00(dd,J = 2.0,1.0Hz,1H),7.05(dd,J = 8.8,1.0Hz,1H),7.57(d,J = 2.0Hz,1H),7.66(d,J = 8.8Hz,1H),13.3(s,1H)。

[1145] 实施例 A(13) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -7- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

[1146]



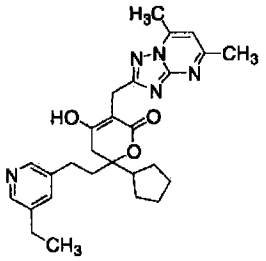
对映异构体 2

[1147] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2,3- 二氢 -1- 苯并呋喃 -7- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 (280mg,得自实施例的步骤 1),使用手性 HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,40% MeOH) 来予以分离。(106mg,8.992min 滞留时间,100% ee)。

[1148] 实施例 A(14) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)

甲基]-6-[2-(5-乙基吡啶-3-基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

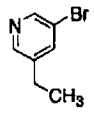
[1149]



[1150] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中得自下面的步骤1的3-溴-5-乙基-吡啶被用来取代在那个实施例的步骤4中的1-苄氧基-2-乙基-4-碘-5-丙氧基-苯。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 1.14(t,J=7.6Hz,3H),1.40-1.70(br m,8H),2.14(m,2H),2.44-2.65(m,12H),2.79(d,J=17.6Hz,1H),3.72(d,J=16.4Hz,1H),3.83(d,J=16.4Hz,1H),7.04(s,1H),7.50(s,1H),8.24(s,1H),8.26(s,1H),10.90(s,1H)。MS(ESI):476.10$(M+H)^+$。

[1151] 步骤1:3-溴-5-乙基-吡啶

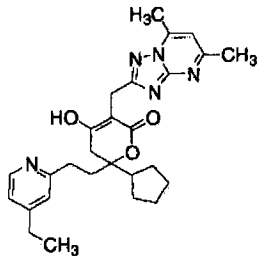
[1152]



[1153] 一含有被悬浮在二甘醇(18mL)内的NaOH(10g,0.25mol)、肼单水合物(hydrazine monohydrate)(10mL)以及3-乙酰基-5-溴吡啶(5g,25mmol)的混合物被加热至140℃历时6小时。混合物被冷却至室温,并被分配于H_2O和醚之间。醚萃取物于$MgSO_4$上予以干燥,并被浓缩至一透明油。快速柱层析法(0%至15% EtOAc,配于己烷内)提供有如透明油的产物(2.9g,58%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 1.26(t,J=7.6Hz,3H),2.65(d,J=7.6Hz,2H),7.67(t,J=2.0Hz,1H),8.37(d,J=1.8Hz,1H),8.51(d,J=2.0Hz,1H)。

[1154] 实施例A(15):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-[2-(4-乙基吡啶-2-基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

[1155]

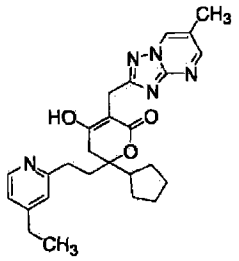


[1156] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中2-溴-4-乙基-吡啶被用来取代在那个实施例的步骤4中的1-苄氧基-2-乙基-4-碘-5-丙氧基-苯。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:0.99(t,J=7.6Hz,3H),1.22-1.53(brm,8H),2.06(m,2H),2.24-2.44(m,10H),2.59(m,3H),3.56(d,J=16.2Hz,1H),3.65(d,J=16.2Hz,1H),6.87(s,1H),6.90(d,J=5.0Hz,1H),6.97(s,1H),8.16(d,J=5.0Hz,,1H),10.77(s,1H)。关于$C_{27}H_{33}N_5O_3 \cdot 0.25AcOH$的分析计算值:C,67.32;H,6.99;N,14.28。发现值:C,67.31;H,7.02;N,13.92。

[1157] 实施例A(16):6-环戊基-6-[2-(4-乙基吡啶-2-基)乙基]-4-羟基-3-[(6-甲

基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

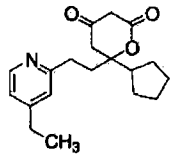
[1158]



[1159] 标题化合物是类似于实施例 A(4) 而被制备，其中 6- 环戊基 -6-[2-(4- 乙基 - 吡啶 -2- 基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮 (得自下面的步骤 1) 被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :1.07(t, J = 7.6Hz,3H),1.29-1.59(br m,8H),2.09(m,2H),2.26-2.52(m,6H),2.66(m,4H),3.64(d,J = 16.2Hz,1H),3.70(d,J = 15.9Hz,1H),6.97(d,J = 5.0Hz,1H),7.05(s,1H),8.24(d, J = 5.0Hz,1H),8.59(s,1H),8.86(s,1H),10.82(s,1H)。关于 $C_{26}H_{31}N_5O_3$ •0.3AcOH 的分析计算值 :C,66.62 ;H,6.77 ;N,14.60。发现值 :C,66.63 ;H,6.86 ;N,14.24。

[1160] 步骤 1 :6- 环戊基 -6-[2-(4- 乙基 - 吡啶 -2- 基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮

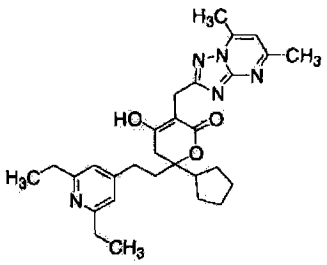
[1161]



[1162] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中 2- 溴 -4- 乙基 - 吡啶被用来取代在那个实施例的步骤 6 中的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 1.25(t, J = 7.6Hz,3H),1.41-1.82(br m,8H),2.14(m,2H),2.30(m,1H),2.63(q, J = 7.6Hz,2H),2.75(m,2H),2.86(m,2H),3.47(m,2H),7.01(m,2H),8.37(s,1H)。MS(ESI) : 316.10(M+H)$^+$。

[1163] 实施例 A(17) :6- 环戊基 -6-[2-(2,6- 二乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

[1164]

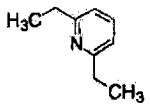


[1165] 标题化合物是类似于实施例 A(9) 而被制备，其中得自下面的步骤 1 的 2,6- 二乙基 - 吡啶被用来取代在那个实施例的步骤 2 中的 2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基) 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :1.16(t, J = 7.6Hz,6H),1.40-1.72(br m,8H),2.13(m,2H),2.41-2.67(m,14H),2.78(d, J = 17.1Hz,1H),3.70(d, J = 16.4Hz,1H),3.83(d, J = 16.4Hz,1H),6.91(s,2H),7.05(s,1H),10.93(s,1H)。关于 $C_{29}H_{37}N_5O_3$ • 0.5AcOH 的分析计算

值 :C,67.52 ;H,7.37 ;N,13.12。发现值 :C,67.70 ;H,7.60 ;N,12.91。

[1166] 步骤 1 :2,6- 二乙基 - 吡啶

[1167]



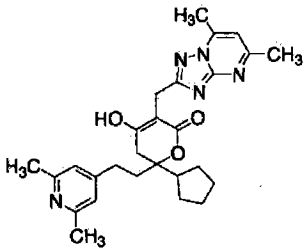
[1168] 一含有被悬浮于二甘醇 (27mL) 内的 NaOH(14.7g,0.37mol)、肼单水合物 (15mL) 以及 2,6- 二乙酰基吡啶 (6g,36.8mmol) 的混合物被谨慎地加热至 120℃历时 16 小时。混合物被冷却至室温,并被分配于 H_2O 和醚之间。醚萃取物以 1N NaOH 予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥,并被浓缩至一透明油。快速柱层析法 (0% 至 15% EtOAc,配于己烷内) 提供有如透明油的产物 (2.9g,58%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.29(t, J = 7.8Hz,3H),2.80(d, J = 7.8Hz,2H),6.97(d, J = 2.0Hz,2H),7.51(t, J = 7.6Hz,1H)。

[1169] 2,6- 二乙基 - 吡啶亦曾如下被制备 :

[1170] 一配于乙醚内的溴化乙基镁的溶液 [制备自配于 500mL 的醚内的 Mg(16.5g, 0.68mol) 和溴乙烷 (50mL,0.68mol)] 在 0℃下以及在 N_2 气氛下被逐滴地加入至一配于无水乙醚 (500mL) 内的 2,6- 二氯吡啶 (50g,0.34mol) 以及 $NiCl_2$(dppp)(1.0g,2mol) 的混合物中。在加入之后,所形成的混合物在环境温度下被搅拌过夜,继而被加热至回流历时大约 3 小时。悬浮液被倒入至碎冰 (200g) 内,而混合物以 NH_4Cl 予以饱和。有机层被分离,而水层以醚 (200mL×3) 予以萃取。被合并的有机层以水、盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩以提供产物 (41.1g,89%)。

[1171] 实施例 A(18) :6- 环戊基 -6-[2-(2,6- 二甲基吡啶 -4- 基) 乙基]-3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

[1172]

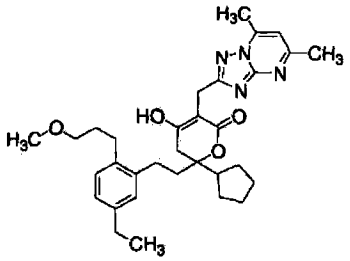


[1173] 标题化合物是类似于实施例 A(9) 而被制备,其中 2,6- 二甲基吡啶 N- 氧化物 (2,6-lutidine N-oxide) 被用来取代在那个实施例的步骤 3 中的 2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基) 吡啶 1- 氧化物。

[1174] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :1.44-1.75(br m,8H),2.19(m,2H),2.42-2.63(m, 16H),2.85(d, J = 17.7Hz,1H),3.77(d, J = 16.1Hz,1H),3.89(d, J = 16.9Hz,1H),6.97(s, 2H),7.12(s,1H),11.05(s,1H)。MS(ESI) :476.20$(M+H)^+$。

[1175] 实施例 A(19) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[5- 乙基 -2-(3- 甲氧基丙基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

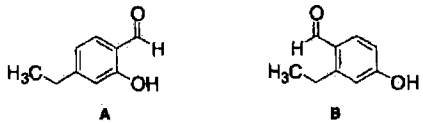
[1176]



[1177] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 5 的三氟 - 甲磺酸 5- 乙基 -2-(3- 乙氧基 - 丙基)- 苯基酯被用来取代在那个实施例的步骤 4 中的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ :1.08(d,J = 7.6Hz,3H),1.40-1.73(br m,10H),1.99(s,1H),2.18(m,1H),2.33(s,3H),2.40-2.57(m,11H),2.79(d,J = 17.4Hz,1H),3.16(s,3H),3.17(d,J = 7.6Hz,2H),3.70(d,J = 15.9Hz,1H),3.81(d,J = 15.9Hz,1H),6.94(m,3H),7.01(s,1H),10.95(s,1H)。MS(ESI) :546.72(M+H)$^+$。

[1178] 步骤 1 :4- 乙基 -2- 羟基 - 苯甲醛 (A) 以及 2- 乙基 -4- 羟基 - 苯甲醛 (B)

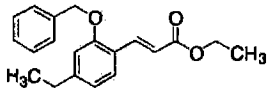
[1179]



[1180] 氯化钛 (IV)(100mL,100mmol,1M，配于 CH_2Cl_2 内) 继而为二氯甲基甲基醚 (7.47mL,82.5mmol) 被加入至一含有 3- 乙基苯酚 (6.11g,50mmol) 的被冷却的 0℃溶液中。反应混合物被搅拌历时 45 分钟。混合物被倒入至冰内，并以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一亮粉红色油。通过快速柱层析法 (0% 至 10% EtOAc，配于己烷内) 的纯化提供 4- 乙基 -2- 羟基 - 苯甲醛 (4.9g,65%)，继而为 2- 乙基 -4- 羟基 - 苯甲醛 (1.32g,18%)。A :^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.25(t,J = 7.6Hz,3H),2.67(d,J = 7.6Hz,2H),6.82(s,1H),6.85(d,J = 8.0Hz,1H),7.46(t,J = 8.0Hz,1H),9.83(s,1H),11.05(s,1H)。B :^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.27(t, J = 7.6Hz,3H),3.03(d,J = 7.6Hz,2H),6.68(s,1H),6.78(s,1H),6.82(d,J = 8.3Hz,1H),7.77(t,J = 8.3Hz,1H),10.10(s,1H)。

[1181] 步骤 2 :3-(2- 苄氧基 -4- 乙基 - 苯基)- 丙烯酸乙基酯

[1182]



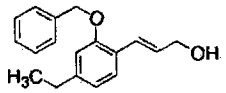
[1183] 碳酸钾 (8.84g,64mmol) 继而为溴化苯 (3.8mL,32mmo) 被加入至一含有配于 DMF(50mL) 内的 4- 乙基 -2- 羟基 - 苯甲醛 (4.8g,32mmol) 的溶液中。混合物被搅拌历时 15 小时，并继而被分配于 1N HCl 和 EtOAc 之间。有机层以盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一褐色油。通过快速柱层析法 (0% 至 10% EtOAc，配于己烷内) 的纯化提供有如黄色油的产物 (6.1g,84%)。

[1184] 该油被溶解在 THF(40mL) 内，并以 (乙氧亚甲基) 三苯基膦 ((carbethoxymethylene)triphenylphosphorane)(3.5g,9.99mmol) 予以处理。反应在 70℃下被加热历时 5 天。反应混合物予以浓缩，并通过快速柱层析法 (0% 至 15% EtOAc，配于己烷内) 予以纯化以提供产物 (2.93g,95%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.21(t, J

= 7.6Hz,3H),1.32(t, J = 7.3Hz,3H),2.63(d, J = 7.6Hz,2H),4.24(q, J = 7.1Hz,2H),5.15(s,2H),6.49(d, J = 16.2Hz,1H),6.80(m,2H),7.33-7.47(m,6H),8.05(d, J = 16.2,1H)。

[1185] 步骤 3 :3-(2- 苄氧基 -4- 乙基 - 苯基)- 丙 -2- 烯 -1- 醇

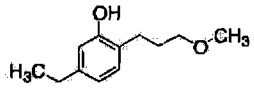
[1186]



[1187] 一被溶解在醚 (7mL) 内的 3-(2- 苄氧基 -4- 乙基 - 苯基)- 丙烯酸乙基酯 (2.9g,9.3mmol) 的溶液被加入至一含有配于醚 (20mL) 内的氢化铝锂 (0.89g,23.4mmol) 的被冷却的 0℃悬浮液中。反应混合物被搅拌历时 4 小时,以 H_2O(3.6mL) 以及 15% NaOH(0.9mL) 予以骤冷,并继而经由一玻璃熔块予以过滤,以醚清洗。滤液被浓缩至一透明油,并通过快速柱层析法 (0% 至 30% EtOAc,配于己烷内) 予以纯化,以提供产物 (1.78g,71%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.22(t, J = 7.6Hz,3H),2.62(q, J = 7.6Hz,2H),4.29(m,2H),5.10(s,2H),6.35(dt, J = 16.2,7.6Hz,1H),6.78(s,1H),6.80(d, J = 7.1Hz,1H),6.95(d, J = 16.2Hz,1H),7.32-7.45(m,6H)。

[1188] 步骤 4 :5- 乙基 -2-(3- 甲氧基 - 丙基)- 苯酚

[1189]

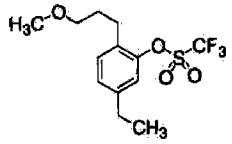


[1190] 氢氧化钾 (1.17g,20.9mmol) 继而为碘甲烷 (0.5mL,7.8mmol) 被加入至一含有配于 DMSO(20mL) 内的 3-(2- 苄氧基 -4- 乙基 - 苯基)- 丙 -2- 烯 -1- 醇 (1.4g,5.2mmol) 的溶液中。混合物被搅拌历时 15 小时,并继而被分配于 1N HCl 和 EtOAc 之间。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一褐色油。通过快速柱层析法 (0% 至 30% EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供一透明油 (1.0g,68%)。

[1191] 该油被溶解在 EtOH(10mL) 内,且以 $Pd(OH)_2$(0.25g,20wt %, Degussa 形式) 予以处理。混合物在氢气球下被搅拌历时 6 小时。反应混合物经由一硅藻土垫予以过滤,以 EtOAc 清洗。滤液被浓缩,并通过快速柱层析法予以纯化,以提供产物 (0.48g,65%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.22(t, J = 7.6Hz,3H),1.87(m,2H),2.58(d, J = 7.6Hz,2H),2.69(d, J = 6.6Hz,2H),3.37(t, J = 5.8Hz,2H),3.41(s,3H),6.70(d, J = 9.1,1H),6.73(s,1H),6.98(m,2H)。

[1192] 步骤 5 :三氟 - 甲磺酸 -5- 乙基 -2-(3- 甲氧基 - 丙基)- 苯基酯

[1193]

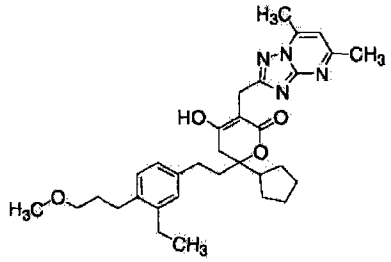


[1194] 三氟甲磺酸酐 (0.47mL,2.8mmol) 继而为三乙胺 (0.42mL,3mmol) 被加入至一含有 5- 乙基 -2-(3- 甲氧基 - 丙基)- 苯酚 (0.45g,2.3mmol) 的被冷却的 0℃溶液中。反应被搅拌历时 1 小时,并继而被升温至室温。反应被分配于 1N HCl 和 EtOAc 之间。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一黑色油。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.24(t,

J = 7.6Hz,3H),1.89(m,2H),2.65(d,J = 7.6Hz,2H),2.75(t,J = 7.6Hz,2H),3.35(s,3H),3.40(t,J = 7.6Hz,2H),7.07(s,1H),7.14(t,J = 8.0Hz,1H),7.23(d,J = 8.0Hz,1H)。

[1195] 实施例 A(20):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[3-乙基-4-(3-甲氧基丙基)苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

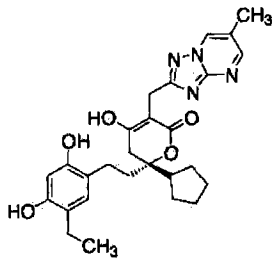
[1196]



[1197] 标题化合物是类似于实施例 A(19)而被制备,其中得自实施例 A(19)的步骤 1 中的 2-乙基-4-羟基-苯甲醛被用来代替在那个实施例的步骤 2 中的 4-乙基-2-羟基-苯甲醛。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ :0.97(t,J = 7.6Hz,3H),1.28-1.60(br m,10H),1.98(m,2H),2.31-2.45(m,14H),2.66(d, J = 17.7Hz,1H),3.14(s,3H),3.23(t, J = 7.6Hz,2H),3.58(d, J = 16.9Hz,1H),3.71(d, J = 16.9Hz,1H),6.88(m,4H),10.98(s,1H)。MS(ESI):547.20$(M+H)^+$。

[1198] 实施例 A(21):(6R)-6-环戊基-6-[2-(5-乙基-2,4-二羟基苯基)乙基]-4-羟基-3-[(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

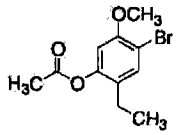
[1199]



[1200] 三溴化硼(0.82mL,1M,配于 CH_2Cl_2 内)被加入至一被溶解在 CH_2Cl_2(5mL)内的 6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-甲氧基-苯基)乙基]-4-羟基-3-(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基甲基)-5,6-二氢-吡喃-2-酮(70mg,0.14mmol,得自下面的步骤 3)的被冷却的 -78℃溶液中。反应被搅拌历时 15 小时。1N HCl 被加入,而反应被搅拌历时 10 分钟。混合物以配于 EtOAc 内的 10% MeOH 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一褐色固体残余物。通过制备型 HPLC 的纯化提供有如褐色固体的产物(27mg,40%)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ :1.04(t,J = 7.3Hz,3H),1.40-1.75(br m,8H),1.98(m,2H),2.37-2.45(m,8H),2.57(d, J = 17.4Hz,1H),2.74(d, J = 17.4Hz,1H),3.78(d, J = 16.1Hz,1H),3.79(d, J = 16.1Hz,1H),6.33(s,1H),6.68(s,1H),8.69(s,1H),8.84(m,3H),10.90(s,1H)。MS(ESI):492.55$(M+H)^+$。

[1201] 步骤 1:乙酸 4-溴-2-乙基-5-甲氧基-苯基酯

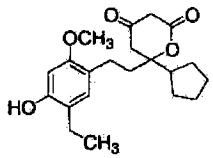
[1202]



[1203] 标题化合物是类似于实施例 A(22) 的步骤 4 而被制备，其中碘甲烷被用来取代在那个实施例的步骤 1 中的碘乙烷。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) ：δ 1.16(t, J = 7.4Hz,3H), 2.32(s,3H),2.45(q, J = 7.4Hz,2H),3.85(s,3H),6.59(s,1H),7.42(s,1H)。

[1204] 步骤 2 :6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮

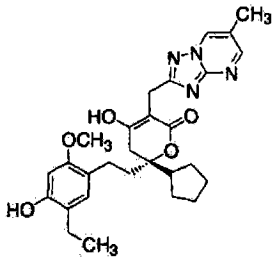
[1205]



[1206] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中乙酸 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 苯基酯被用来取代在那个实施例的步骤 6 中的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) ：δ 1.20(t,J = 7.4Hz,3H),1.41-1.86(m,9H),1.94(m,1H),2.34(m, 1H),2.52(m,3H),2.62(m,1H),2.73(d, J = 16.4Hz,1H),2.78(d, J = 16.4Hz,1H),3.41(s, 2H),3.75(s,3H),4.58(s,1H),6.35(s,1H),6.80(s,1H)。

[1207] 步骤 3 :6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 甲氧基 - 苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基甲基)-5,6- 二氢 - 吡喃 -2- 酮

[1208]



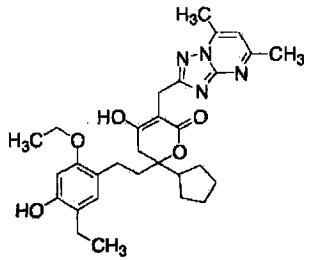
[1209] 消旋性 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 甲氧基 - 苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基甲基)-5,6- 二氢 - 吡喃 -2- 酮是类似于实施例 A(4) 而被制备，其中得自上面的步骤 2 的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮。

[1210] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 甲氧基 - 苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基甲基)-5,6- 二氢 - 吡喃 -2- 酮，使用手性 HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,40％ MeOH) 来予以分离。(5.65min 滞留时间)。^{1}H-NMR(400MHz,$DMSO-d_6$) δ :1.10(t,J = 7.6Hz,3H),1.44-1.76(br m,8H),2.04(m, 2H),2.41-2.62(m,9H),2.81(d, J = 17.4Hz,1H),3.69(s,3H),3.79(d, J = 16.2Hz,1H), 3.85(d, J = 16.2Hz,1H),6.44(s,1H),6.82(s,1H),8.74(s,1H),8.88(s,1H),9.10(s,1H), 10.95(s,1H)。

[1211] 实施例 A(22) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)

甲基]-6-[2-(2-乙氧基-5-乙基-4-羟基苯基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

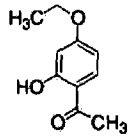
[1212]



[1213] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中得自下面的步骤4的乙酸4-溴-5-乙氧基-2-乙基-苯基酯被用来取代在那个实施例的步骤4中的1-苄氧基-2-乙基-4-碘-5-丙氧基-苯。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ :0.80(t,J = 7.3Hz,3H),1.03(t,J = 6.8Hz,3H),1.24-1.52(br m,8H),1.70(m,1H),1.85(m,1H),2.12-2.32(m,11H),2.37(d,J = 17.4Hz,1H),2.55(d,J = 17.4Hz,1H),3.51(d,J = 16.2Hz,1H),3.61(m,3H),6.13(s,1H),6.51(s,1H),6.83(s,1H),8.76(s,1H),10.61(s,1H)。MS(ESI) :536.20$(M+H)^+$

[1214] 步骤1 :1-(4-乙氧基-2-羟基-苯基)-乙酮

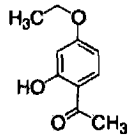
[1215]



[1216] 碳酸钾(13.6g,99mmol)继而为碘乙烷(2.4mL,29.6mmol)被加入至一含有配于DMF(50mL)内的2',4'-二羟基苯乙酮(5g,33mmol)的溶液中。混合物被搅拌历时4小时,并继而被分配于H_2O和EtOAc之间。有机层以饱和的$NaHCO_3$、盐水予以清洗,于Na_2SO_4上予以干燥,并被浓缩至一透明油(3.7g,63%)。通过柱层析法的纯化提供有如白色固体的产物(3.7g,63%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.43(t,J = 6.8Hz,3H),2.55(s,3H),4.07(d,J = 7.1Hz,2H),6.40(s,1H),6.43(d,J = 8.8Hz,1H),7.62(d,J = 8.8Hz,1H),12.74(s,1H)。

[1217] 步骤2 :5-乙氧基-2-乙基-苯酚

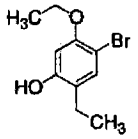
[1218]



[1219] 1-(4-乙氧基-2-羟基-苯基)-乙酮被溶解在MeOH(40mL)内,在一H_2气球下以10wt% Pd/C(1.4g,Degussa形式)予以处理并且搅拌历时24小时。反应混合物经由一硅藻土垫予以过滤,以EtOAc清洗。滤液被浓缩以提供有如油的产物(3.12g,97%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.21(t, J = 7.6Hz,3H),1.39(t, J = 7.1Hz,3H),2.56(d, J = 7.6Hz,2H),3.98(d, J = 7.1Hz,2H),4.79(s,1H),6.37(d, J = 2.5Hz,1H),6.44(dd, J = 8.3,2.5Hz,1H),7.01(d,J = 8.3Hz,1H)。

[1220] 步骤3 :4-溴-5-乙氧基-2-乙基-苯酚

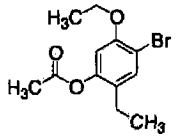
[1221]



[1222] 一含有配于 $CHCl_3$(60mL) 内的三溴化四丁铵 (9.9g,20.5mmol) 的溶液被加入至一被溶解在 $CHCl_3$(90mL) 内的 5- 乙氧基 -2- 乙基 - 苯酚 (3.1g,18.6mmol) 的搅拌溶液中。反应混合物被搅拌历时 30 分钟,并继而以 5% 的硫代硫酸钠溶液 (30mL) 予以骤冷。双相混合物被搅拌历时 30 分钟,随后该层被分离。有机层以 1N HCl、盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一红色油。通过快速柱层析法 (0% 至 15% EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供有如油的产物 (2.6g,58%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.20(t,J = 7.6Hz,3H),1.44(t,J = 7.1Hz,3H),2.53(q,J = 7.6Hz,2H),4.03(q,J = 7.1Hz,2H),4.85(s,1H),6.41(s,1H),7.25(s,1H)。

[1223] 步骤 4 :乙酸 4- 溴 -5- 乙氧基 -2- 乙基 - 苯基酯

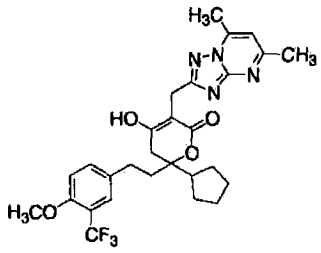
[1224]



[1225] 乙酰氯 (0.91mL,12.8mmol) 继而为三乙胺 (1.8mL,12.8mmol) 被加入至一被溶解在 CH_2Cl_2 内的 4- 溴 -5- 乙氧基 -2- 乙基 - 苯酚 (2.6g,10.7mmol) 内的搅拌溶液中。反应被搅拌历时 45 分钟,并继而被分配于 1NHCl 和 EtOAc 之间。有机层以饱和的 $NaHCO_3$、盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩。通过快速柱层析法 (0% 至 20% EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供有如透明油的产物 (1.64g,53%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.16(t,J = 7.6Hz,3H),1.45(t, J = 7.1Hz,3H),2.31(s,3H),2.45(q, J = 7.6Hz,2H),4.05(q, J = 7.1Hz,2H),6.58(s,1H),7.14(s,1H)。

[1226] 实施例 A(23) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 甲氧基 -3-(三氟甲基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

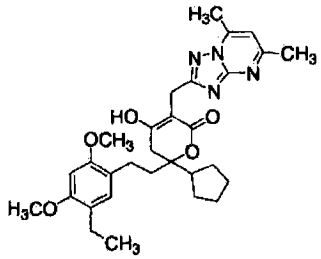
[1227]



[1228] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中 4- 溴 -2-(三氟甲基) 苯甲醚被用来取代在那个实施例的步骤 4 中的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :1.19-1.51(br m,8H),1.93(m,2H),2.21-2.46(m,10H),2.60(d,J = 17.4Hz,1H),3.53(d,J = 16.2Hz,1H),3.64(d,J = 16.2Hz,1H),3.67(s,3H),6.87(s,1H),7.00(d, J = 8.6Hz,1H),7.22(d, J = 2.0Hz,1H),7.40(d, J = 17.4Hz,1H),10.76(s,1H)。MS(ESI) :545.10(M+H)$^+$。

[1229] 实施例 A(24) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -2,4- 二甲氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 --5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

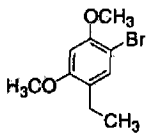
[1230]



[1231] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 1 的 1- 溴 -5- 乙氧基 -2,4- 二甲氧基 - 苯被用来取代在那个实施例的步骤 4 的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ :0.82(d,J = 7.6Hz,3H),1.22-1.52(br m,8H),1.72(m,1H),1.88(m,1H),2.20-2.40(m,12H),2.56(d,J = 17.9Hz,1H),3.43(s,3H),3.52(d,J = 18.1Hz,1H),3.58(s,3H),3.61(d,J = 18.1Hz,1H),6.32(s,1H),6.63(s,1H),6.84(s,1H),10.70(s,1H)。MS(ESI) :535.20(M+H)$^+$。

[1232] 步骤 1 :1- 溴 -5- 乙氧基 -2,4- 二甲氧基 - 苯

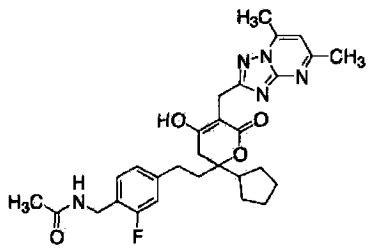
[1233]



[1234] 一含有配于 $CHCl_3$(100mL) 内的三溴化四丁铵 (15.4g,31.8mmol) 的溶液被加入至一被溶解在 $CHCl_3$(50mL) 内的 4- 乙基间苯二酚 (4g,29mmol) 的搅拌溶液中。反应混合物被搅拌历时 2 小时，并继而以 5％的硫代硫酸钠溶液 (30mL) 予以骤冷。双相的混合物被搅拌历时 30 分钟，随后该层被分离。有机层以 1N HCl、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一黄色油。该油被溶解在 DMF(60mL) 内，且以 K_2CO_3(12.7g,92mmol) 继而为碘甲烷 (2.9mL,46mmol) 予以处理。混合物被搅拌历时 15 小时，并继而被分配于 H_2O 和 EtOAc 之间。有机层以 1N HCl、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一暗红色油。通过快速柱层析法 (0％至 10％ EtOAc，配于己烷内) 的纯化提供有如黄色油的产物 (2.8g,39％)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 1.15(t, J = 7.6Hz,3H),2.54(q, J = 7.6Hz,2H),3.83(s,3H),3.89(s,3H),6.46(s,1H),7.26(s,1H)。

[1235] 实施例 A(25) :N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苄基] 乙酰胺

[1236]

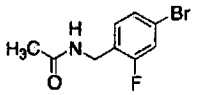


[1237] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 4- 溴 -2-(三氟甲基) 苯甲醚被用来取代在那个实施例的步骤 4 中的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ :1.38-1.69(br m,8H),1.86(s,3H),2.12(m,2H),2.39-2.63(m,

10H),2.77(d,J = 17.2Hz,1H),3.71(d,J = 16.2Hz,1H),3.83(d,J = 16.2Hz,1H),4.23(d,J = 5.8Hz,2H),7.04(m,3H),7.21(t, J = 7.8Hz,1H),8.29(t, J = 5.8Hz,1H),10.99(s,1H)。MS(ESI):536.20$(M+H)^+$。

[1238] 步骤 1:N-(4- 溴 -2- 氟 - 苄基)- 乙酰胺

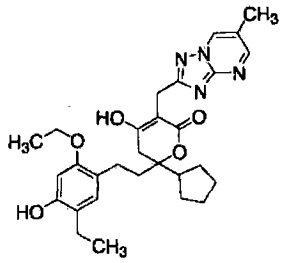
[1239]



[1240] 乙酰氯 (0.7mL,9.9mmol) 继而为三乙胺 (2.8mL,19.9mmol) 被加入至一含有配于 CH_2Cl_2 内的 4- 溴 -2- 氟苯甲胺盐酸盐 (2g,8.3mmol) 的悬浮液中。混合物被搅拌历时 90 分钟,并继而被分配于 1N HCl 和 EtOAc 之间。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩。通过快速柱层析法 (0%至 60% EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供有如透明油的产物 (1.5g,74%)。MS(ESI):246.10,248.10$(M+H)^+$。

[1241] 实施例 A(26):6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

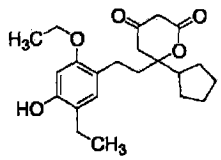
[1242]



[1243] 标题化合物被制备类似于实施例 A(4),其中得自下面的步骤 1 的 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 丙氧基 - 吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ :1.08(t,J = 7.3Hz,3H),1.32(t,J = 6.8Hz,3H),1.46-1.77(br m,8H),2.03(m,2H),2.40(s,3H),2.44-2.56(m,6H),2.80(d, J = 17.2Hz,1H),3.78(d, J = 15.7Hz,1H),3.83(d, J = 15.7Hz,1H),3.91(q, J = 7.1Hz,2H),6.42(s,1H),6.80(s,1H),8.73(s,1H),8.90(s,1H),9.04(s,1H),10.98(s,1H)。关于 $C_{29}H_{36}N_4O_5 \cdot 0.25H_2O$ 的分析计算值 :C,66.33 ;H,7.01,N,10.67。发现值 :C,66.57 ;H,7.07 ;N,10.28。

[1244] 步骤 1:6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮

[1245]

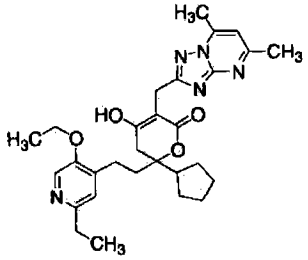


[1246] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 的步骤 5 而被制备,其中得自实施例 A(22) 的步骤 4 中的乙酸 4- 溴 -5- 乙氧基 -2- 乙基 - 苯基酯被用来取代实施例 A(1) 的步骤 4 中的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.19(t,J = 7.6Hz,3H),1.38(t, J = 6.8Hz,3H),1.62-1.85(br m,9H),1.98(m,1H),2.33(m,1H),2.51(m,3H),

2.62(m,1H),2.73(d,J = 16.2Hz,1H),2.78(d,J = 16.2Hz,1H),3.42(m,2H),3.95(q,J = 7.1Hz,2H),4.98(br s,1H),6.33(s,1H),6.79(s,1H)。

[1247] 实施例A(27):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-[2-(5-乙氧基-2-乙基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

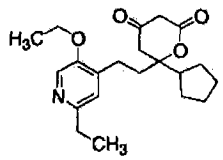
[1248]



[1249] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中得自下面的步骤1中的6-环戊基-6-[2-(5-乙氧基-2-乙基-吡啶-4-基)乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮被用来取代6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)-乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.19(t,J = 7.3Hz,3H),1.31(t,J = 6.8Hz,3H),1.40-1.78(br m,8H),2.03-217(m,2H),2.48-2.27(m,12H),2.85(d,J = 17.4Hz,1H),3.76(d,J = 16.4Hz,1H),3.87(d,J = 16.2Hz,1H),4.08(m,2H),7.09(m,2H),8.13(s,1H),10.96(s,1H)。MS(ESI):520.20$(M+H)^+$。

[1250] 步骤1:6-环戊基-6-[2-(5-乙氧基-2-乙基-吡啶-4-基)乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮

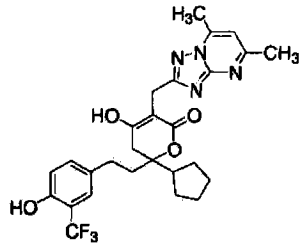
[1251]



[1252] 标题化合物是类似于实施例A(2)而被制备,其中碘乙烷被用来取代在那个实施例的步骤1的碘甲烷。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 1.26(t,J = 7.6Hz,3H),1.43(t,J = 6.8Hz,3H),1.50-2.05(br m,9H),2.34(m,2H),2.62-2.77(m,6H),3.44(m,2H),4.11(q,J = 6.8Hz,2H),6.90(s,1H),8.08(s,1H)。

[1253] 实施例A(28):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-{2-[4-羟基-3-(三氟甲基)苯基]乙基}-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

[1254]

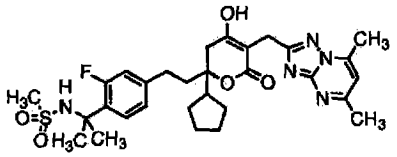


[1255] 标题化合物是类似于实施例A(22)而被制备,其中2-羟基三氟甲苯(2-hydroxybenzotrifluoride)被用来取代在那个实施例的步骤3中的5-乙氧基-2-乙基-苯酚。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.39-1.71(br m,8H),2.09(m,2H),2.39-2.60(m,

10H),2.77(d,J = 17.7Hz,1H),3.71(d,J = 16.2Hz,1H),3.83(d,J = 16.2Hz,1H),6.96(d,J = 8.6Hz,1H),7.06(s,1H),7.29(s,1H),7.38(d, J = 9.8Hz,1H),10.29(s,1H),10.95(s,1H)。关于$C_{27}H_{29}N_4O_4F_3$•1.0AcOH的分析计算值:C,58.87;H,5.63,N,9.49。发现值:C,59.13;H,5.89;N,9.44。

[1256] 实施例A(29):N-{1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-1-甲基乙基}甲磺酰胺

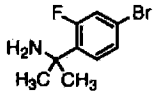
[1257]



[1258] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中得自下面的步骤2中的N-[1-(4-溴-2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-甲磺酰胺被用来取代在那个实施例中的1-苄氧基-2-乙基-4-碘-5-丙氧基-苯。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$):δ ppm 1.31-1.41(m,1H),1.54(s,3H),1.55-1.70(m,5H),1.73(s,6H),1.98(dd, J = 9.98,7.16Hz,2H),2.29-2.39(m,1H),2.55-2.69(m,9H),2.73-2.81(m,4H),4.05(s,2H),5.03(s,1H),6.84(t,J = 6.69Hz,2H),6.90(d,J = 8.10Hz,1H),7.25(d,J = 16.77Hz,1H)。MS(ESI):600$(M+H)^+$。

[1259] 步骤1:1-(4-溴-2-氟-苯基)-1-甲基-乙胺

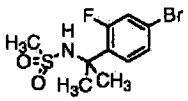
[1260]



[1261] $CeCl_3$-$7H_2O$(29.7g,80mmol)在真空下以及在150℃下被脱水历时2h。在冷却至0℃之后,THF(无水,640mL)被加入,而悬浮物在室温下被搅拌历时2小时。悬浮物被冷却至-78℃,而MeLi(1.6M,配于二乙醚内,50mL)被加入。混合物被搅拌30分钟,继而4-溴-2-氟苯甲腈(4g,20mmol)被加入并在那个温度被搅拌历时5小时。温度被升高至0℃,浓NH_4OH(50mL)被缓慢地加入,而悬浮液经由硅藻土(Celite)予以过滤。水层以1N HCl(aq)予以酸化,并以乙酸乙酯予以清洗。水层以3NNaOH(aq)予以碱化,并以二氯甲烷予以萃取。重复合成和后处理并且将各份(lots)混合,予以干燥(Na_2SO_4)、过滤,并在真空被浓缩以提供一无色油(1.25g,14%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ ppm 1.51(s,6H),1.66(s,2H),7.17-7.24(m,2H),7.30-7.37(m,1H)。

[1262] 步骤2:N-[1-(4-溴-2-氟-苯基)-1-甲基-乙基]-甲磺酰胺

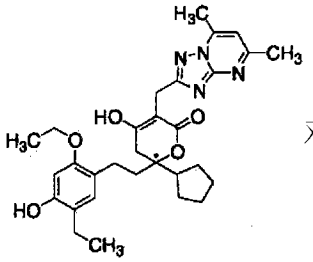
[1263]



[1264] 在室温下将甲磺酰氯(500μL,6.5mmol)加入至配于二氯甲烷(10mL)内的1-(4-溴-2-氟-苯基)-1-甲基-乙胺(1.2g,5.4mmol)以及三乙胺(900μL,6.5mmol)中。溶液被搅拌16小时,在1N HCl(aq)内被稀释,并以乙酸乙酯予以萃取。有机层以饱和的碳酸氢钠继而为饱和的氯化钠来予以清洗、干燥(Na_2SO_4),并在真空下予以浓缩至一灰白色的固体。快速柱层析法(SiO_2,40%乙酸乙酯/己烷)提供一白色的固体(950mg,57%)。

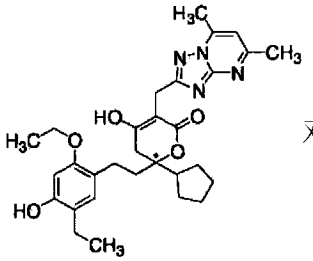
^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ ppm 1.76(s,6H),2.74(s,3H),4.88(s,1H),7.24(d,J = 1.51Hz,1H),7.27-7.30(m,2H)。

[1265] 实施例 A(30) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

[1266]  对映异构体 1

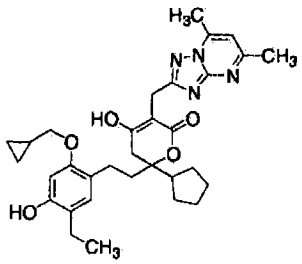
[1267] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [120mg,实施例 A(22)],使用手性 HPLC(ChiralpakAS-H,115bar,55% MeOH) 来予以分离。(47mg,1.89min 滞留时间,100% ee)。

[1268] 实施例 A(31) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

[1269]  对映异构体 2

[1270] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [120mg,实施例 A(22)],使用手性 HPLC(ChiralpakAS-H,115bar,55% MeOH) 来予以分离。(43mg,3.429min 滞留时间,99% ee)。

[1271] 实施例 A(32) :6- 环戊基 -6-{2-[2-(环丙基甲氧基)-5- 乙基 -4- 羟基苯基] 乙基 }-3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

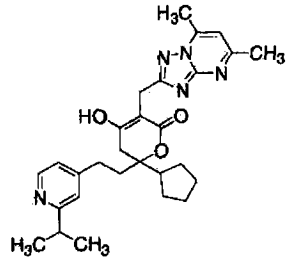
[1272] 

[1273] 标题化合物是类似于实施例 A(22) 而被制备,其中 (溴甲基)- 环丙烷被用来取代在那个实施例的步骤 1 中的碘乙烷。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ :0.02(d,J = 4.8Hz,2H),

0.28(d,J = 8.6Hz,2H),0.75(t,J = 7.6Hz,3H),0.8(m,1H),1.18-1.51(br m,8H),1.72(m,1H),1.82(m,1H),2.09-2.52(m,13H),3.41(d, J = 6.8Hz,2H),3.47(d, J = 15.9Hz,1H),3.55(d, J = 15.9Hz,1H),6.08(s,1H),6.47(s,1H),6.79(s,1H),8.70(s,1H),10.56(s,1H)。MS(ESI):561.25$(M+H)^+$。

[1274] 实施例A(33):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-[2-(2-异丙基吡啶-4-基)乙基]-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

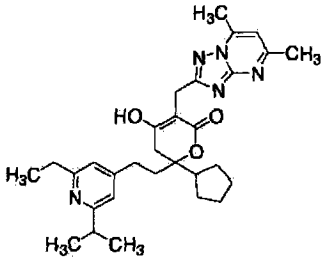
[1275]



[1276] 标题化合物是类似于实施例A(10)而被制备,其中2-异丙基吡啶被用来取代在那个实施例的步骤2中的2,6-双-(2,2,2-三氟-乙基)吡啶。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.10(d, J = 6.8Hz,6H),1.28-1.59(br m,8H),2.03(m,2H),2.31-2.54(m,10H),2.67(d, J = 17.4Hz,1H),2.67(m,1H),3.60(d, J = 16.2Hz,1H),3.73(d, J = 16.2Hz,1H),6.95(s,1H),7.01(s,2H),8.25(d,J = 5.8Hz,1H),10.85(s,1H)。关于$C_{28}H_{35}N_5O_3 \cdot 0.7EtOAc$的分析计算值:C,67.10;H,7.42,N,12.70。发现值:C,67.24;H,7.61;N,12.68。

[1277] 实施例A(34):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-[2-(2-乙基-6-异丙基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

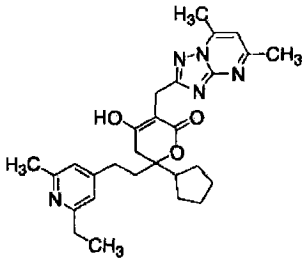
[1278]



[1279] 标题化合物是类似于实施例A(9)而被制备,其中2-乙基-6-异丙基吡啶被用来取代在那个实施例的步骤2中的2,6-双-(2,2,2-三氟-乙基)-吡啶。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:1.03(m,9H),1.24-1.55(br m,8H),2.00(m,2H),2.28-2.55(m,12H),2.63(d, J = 17.4Hz,1H),2.79(m,1H),3.57(d, J = 16.2Hz,1H),3.69(d, J = 16.2Hz,1H),6.77(s,2H),6.91(s,1H),10.79(s,1H)。关于$C_{30}H_{39}N_5O_3 \cdot 0.5AcOH$的分析计算值:C,67.98;H,7.55,N,12.79。发现值:C,68.01;H,7.74;N,12.77。

[1280] 实施例A(35):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-[2-(2-乙基-6-甲基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

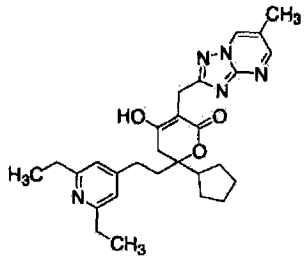
[1281]



[1282] 标题化合物是类似于实施例 A(9) 而被制备，其中 2- 乙基 -6- 甲基吡啶被用来取代在那个实施例的步骤 2 中的 2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :0.93(d, J = 7.3Hz,3H),1.18-1.47(br m,8H),1.90(m,2H),2.15(s,3H),2.23-2.46(m,12H),2.56(d, J = 16.9Hz,1H),3.48(d, J = 16.4Hz,1H),3.61(d, J = 16.2Hz,1H),6.68(s,1H),6.69(s,1H),6.83(s,1H),10.67(s,1H)。MS(ESI) :490.20(M+H)$^+$。

[1283] 实施例 A(36) :6- 环戊基 -6-[2-(2,6- 二乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

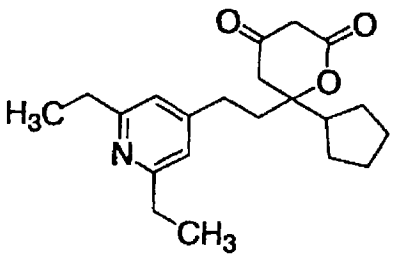
[1284]



[1285] 标题化合物是类似于实施例 A(4) 而被制备，其中得自下面的步骤 1 中的 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 乙氧基 - 吡啶 -4- 基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :0.93(d, J = 7.3Hz,6H),1.11-1.46(br m,8H),1.87(m,2H),2.11(s,3H),2.21-2.33(m,4H),2.41(d, J = 7.6Hz,4H),2.55(d, J = 17.7Hz,1H),3.48(d, J = 16.2Hz,1H),3.58(d, J = 16.2Hz,1H),6.68(s,2H),8.44(s,1H),8.61(s,1H),10.67(s,1H)。关于 $C_{28}H_{35}N_5O_3$ •0.5AcOH 的分析计算值 :C,67.03 ;H,7.18,N,13.48。发现值 :C,67.09 ;H,7.25 ;N,13.41。

[1286] 步骤 1 :6- 环戊基 -6-[2-(2,6- 二乙基 - 吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮

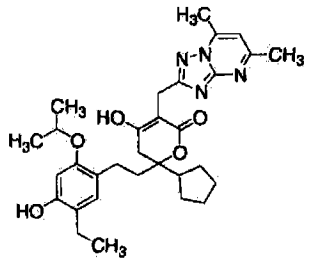
[1287]



[1288] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自实施例 A(17) 的步骤 1 中的 2,6- 二乙基 - 吡啶被用来取代实施例 A(2) 的步骤 6 中的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.28(t, J = 7.6Hz,6H),1.45-1.78(br m,9H),1.96(m,1H),2.28(m,2H),2.65(m,2H),2.79(q, J = 7.6Hz,4H),3.45(m,2H),6.81(s,2H)。

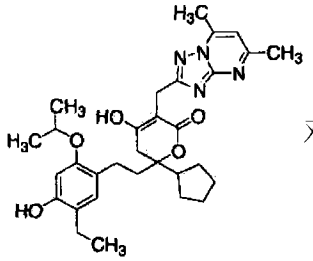
[1289] 实施例 A(37) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 异丙氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

[1290]



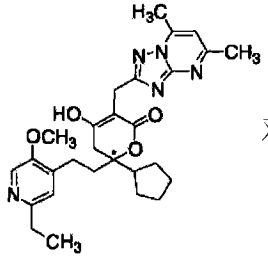
[1291] 标题化合物是类似于实施例 A(22) 而被制备,其中 2- 碘丙烷被用来取代在那个实施例的步骤 1 中的碘乙烷。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :1.06(t, J = 7.3Hz,3H),1.23(t, J = 6.1Hz,3H),1.28(t, J = 6.1Hz,3H),1.46-1.95(br m,8H),1.95(m,1H),2.11(m,1H),2.39-2.64(m,12H),2.80(d, J = 17.4Hz,1H),3.76(d, J = 15.9Hz,1H),3.85(d, J = 15.9Hz,1H),4.40(m,1H),6.44(s,1H),6.77(s,1H),7.09(s,1H),8.99(s,1H),10.95(s,1H)。关于 $C_{31}H_{40}N_4O_5$ •0.3EtOAc 的分析计算值 :C,67.25 ;H,7.43,N,9.74。发现值 :C,67.00 ;H,7.44 ;N,9.72。

[1292] 实施例 A(38) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

[1293]  对映异构体 1

[1294] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [75mg,实施例 A(3)],使用手性 HPLC(Chiralpak AD-H,140bar,35% MeOH) 来予以分离。(21mg,3.758min 滞留时间,100% ee)。

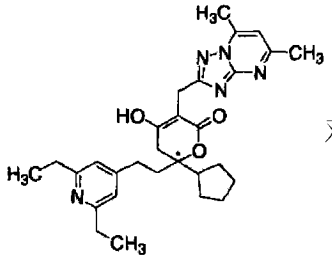
[1295] 实施例 A(39) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

[1296]  对映异构体 2

[1297] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧

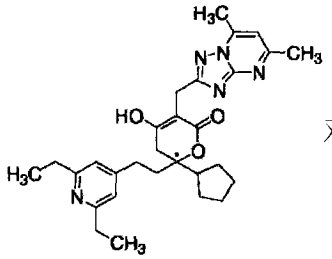
啶-2-基）甲基]-6-[2-(2-乙基-5-甲氧基吡啶-4-基）乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮[75mg,实施例A(3)],使用手性HPLC(Chiralpak AD-H,140bar,35％MeOH)来予以分离。(21mg,6.142min滞留时间,100％ee)。

[1298] 实施例A(40):6-环戊基-6-[2-(2,6-二乙基吡啶-4-基）乙基]-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基）甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮的对映异构体1

[1299]  对映异构体1

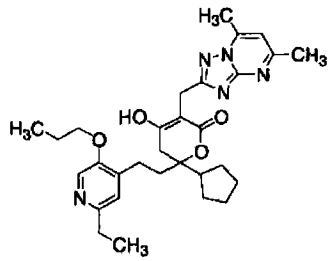
[1300] 标题化合物是从消旋性6-环戊基-6-[2-(2,6-二乙基吡啶-4-基）乙基]-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基）甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮[60mg,实施例A(17)],使用手性HPLC(ChiralpakAD-H,140bar,35％MeOH)来予以分离。(12mg,3.23min滞留时间,100％ee)。

[1301] 实施例A(41):6-环戊基-6-[2-(2,6-二乙基吡啶-4-基）乙基]-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基）甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮的对映异构体2

[1302]  对映异构体2

[1303] 标题化合物是从消旋性6-环戊基-6-[2-(2,6-二乙基吡啶-4-基）乙基]-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基）甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮[60mg,实施例A(17)],使用手性HPLC(Chiralpak AD-H,140bar,35％MeOH)来予以分离。(9mg,6.46min滞留时间,100％ee)。

[1304] 实施例A(42):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基）甲基]-6-[2-(2-乙基-5-丙氧基吡啶-4-基）乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

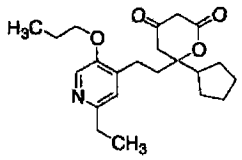
[1305] 

[1306] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中得自下面的步骤1中的6-环戊基-6-[2-(2-乙基-5-丙氧基-吡啶-4-基）乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮被用来取代

6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ :1.06(t,J = 7.3Hz,3H),1.26(t,J = 7.6Hz,3H),1.51-1.87(br m,10H),2.25(m,2H),2.52-2.91(m,13H),3.84(d, J = 16.2Hz,1H),3.94(d, J = 16.2Hz, 1H),4.06(d, J = 6.3Hz,2H),7.17(s,1H),8.21(s,1H),10.96(s,1H),12.02(s,1H)。关于 $C_{30}H_{39}N_5O_4 \cdot 0.{}_8H_2O$ 的分析计算值 :C,65.74 ;H,7.47,N,12.78。发现值 :C,65.68 ;H,7.27 ;N, 12.80。

[1307] 步骤 1 :6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 丙氧基 - 吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮

[1308]

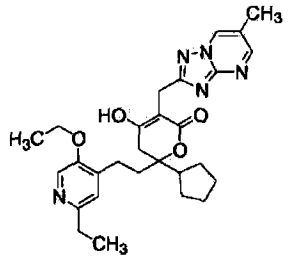


[1309] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备,其中 1- 碘丙烷被用来取代在那个实施例的步骤 1 中的碘甲烷。

[1310] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 1.05(t, J = 7.3Hz,3H),1.26(t, J = 7.6Hz,3H), 1.45-1.99(br m,12H),2.33(m,1H),2.62-2.76(m,6H),3.43(s,2H),3.99(t, J = 6.63Hz, 2H),6.90(s,1H),8.06(s,1H)。关于 $C_{22}H_{31}NO_4 \cdot 0.{}_2H_2O$ 的分析计算值 :C,70.07 ;H,8.39, N, 3.71。发现值 :C,70.10 ;H,8.36 ;N,3.34。

[1311] 实施例 A(43) :6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

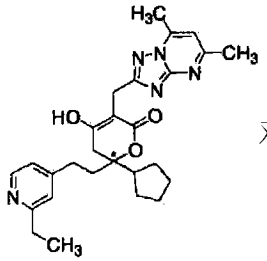
[1312]



[1313] 标题化合物是类似于实施例 A(4) 而被制备,其中得自实施例 A(27) 的步骤 1 中的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基 - 吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。

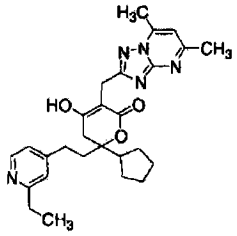
[1314] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :1.21(t, J = 7.3Hz,3H),1.34(t, J = 7.6Hz,3H), 1.42-1.79(br m,8H),2.09(m,2H),2.41-2.85(m,10H),3.78(d, J = 16.2Hz,1H),3.85(d, J = 16.2Hz,1H),4.11(q, J = 7.6Hz,2H),7.12(s,1H),8.15(s,1H),8.74(s,1H),8.96(s, 1H),10.94(s,1H)。MS(ESI) :506.20$(M+H)^+$。

[1315] 实施例 A(44) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

[1316]  对映异构体 1

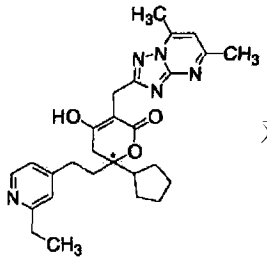
[1317] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [60mg,得自下面的步骤 1],使用手性 HPLC(Chiralpak AS-H,100bar,60% MeOH) 来予以分离。(28mg,1.48min 滞留时间,100% ee)。

[1318] 步骤 1 :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

[1319] 

[1320] 标题化合物是类似于实施例 A(9) 而被制备,其中 2- 乙基吡啶被用来取代在那个实施例的步骤 2 中的 2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ : 1.24(t, J = 7.6Hz,3H),1.44-1.75(br m,8H),2.2(m,2H),2.50-2.86(m,13H),3.76(d, J = 16.0Hz,1H),3.89(d, J = 16.0Hz,1H),7.11(s,1H),7.18(s,2H),8.39(s,1H),11.12(s,1H)。MS(ESI) :476.25$(M+H)^+$。

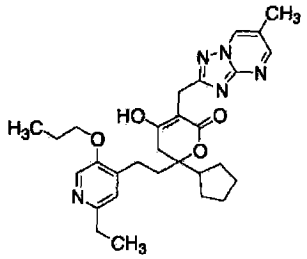
[1321] 实施例 A(45) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

[1322]  对映异构体 2

[1323] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [60mg,得自实施例 A(44) 的步骤 1],使用手性 HPLC(ChiralpakAS-H,100bar,60% MeOH) 来予以分离。(21mg,1.83min 滞留时间,98.4% ee)。

[1324] 实施例 A(46) :6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 丙氧基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

[1325]

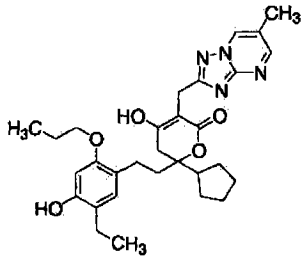


[1326] 标题化合物是类似于实施例 A(4) 而被制备，其中得自实施例 A(42) 的步骤 1 中的 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 丙氧基 - 吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮。

[1327] ^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :1.20(t, J = 7.3Hz,3H),1.40(t, J = 7.3Hz,3H),1.61-1.96(br m,10H),2.29(m,2H),2.59(s,3H),2.60-2.90(m,6H),3.02(d, J = 17.4Hz,1H),3.97(d, J = 15.9Hz,1H),4.04(d, J = 15.9Hz,1H),4.20(d, J = 6.3Hz,2H),7.30(s,1H),8.34(s,1H),8.93(s,1H),9.14(s,1H),11.16(s,1H)。MS(ESI) :520.20(M+H)$^+$。

[1328] 实施例 A(47) :6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

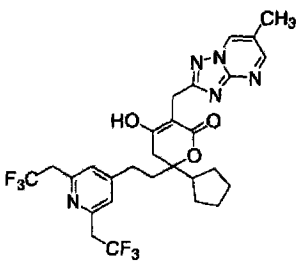
[1329]



[1330] 标题化合物是类似于实施例 A(4) 而被制备，其中得自实施例 A(1) 的步骤 5 中的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :0.85(t, J = 7.3Hz,3H),0.92(t, J = 7.6Hz,3H),1.27-1.60(m,10H),1.88(m,2H),2.25-2.44(m,9H),2.64(d, J = 17.7Hz,1H),3.66(m,4H),6.27(s,1H),6.64(s,1H),8.58(s,1H),8.74(s,1H),8.89(s,1H),10.82(s,1H)。关于 $C_{30}H_{38}N_4O_5 \cdot 0.3H_2O$ 的分析计算值 :C,66.72 ;H,7.20,N,10.37。发现值 :C,66.55 ;H,7.14 ;N,10.39。

[1331] 实施例 A(48) :6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟乙基) 吡啶 -4- 基] 乙基 }-6- 环戊基 -4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

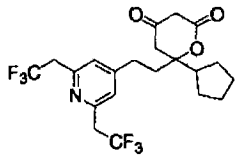
[1332]



[1333] 标题化合物是类似于实施例 A(4) 而被制备，其中得自下面的步骤 1 中的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :1.21-1.56(br m,8H),1.93(m,1H),2.08(m,1H),2.21(s,3H),2.24-2.58(m,4H),2.67(d, J = 14.6Hz,1H),3.56-3.72(m,6H),7.26(s,2H),8.53(s,1H),8.81(s,1H),10.83(s,1H)。MS(ESI) :598.10(M+H)$^+$。

[1334] 步骤 1 :6-{2-[2,6- 双 (2,2,2- 三氟 - 乙基) 吡啶 -4- 基] 乙基 }-6- 环戊基 - 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮

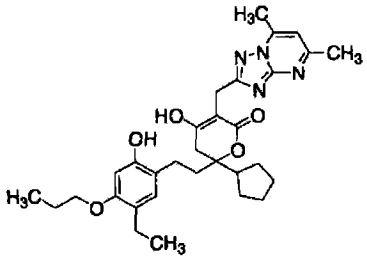
[1335]



[1336] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自实施例 A(9) 的步骤 5 的 4- 溴 -2,6- 双 -(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 吡啶被用来取代在那个实施例的步骤中的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.41-1.75(br m,8H),1.96(m,2H),2.28(m,1H),2.70(m,4H),3.44-3.61(m,6H),7.10(s,2H)。

[1337] 实施例 A(49) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -2- 羟基 -4- 丙氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

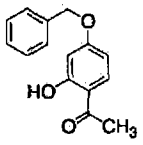
[1338]



[1339] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 3 中的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -2- 羟基 -4- 丙氧基 - 苯基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ :1.01(m,6H),1.42-1.77(m,10H),1.95(m,1H),2.15(m,1H),2.39-2.82(m,13H),3.70-3.84(m,4H),6.38(s,1H),6.75(s,1H),7.06(s,1H),9.04(s,1H),10.13(s,1H)。MS(ESI) :549.20(M+H)$^+$。

[1340] 步骤 1 :1-(4- 苄氧基 -2- 羟基 - 苯基) 乙酮

[1341]

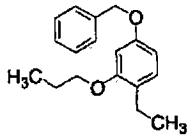


[1342] 碳酸钾 (54g,0.39mol) 继而为溴苄 (13.9mL,0.12mol) 被加入至一配于 DMF(180mL) 内的 2',4'- 二羟基苯乙酮 (20g,0.13mol) 溶液中。混合物被搅拌历时 5 小时，并继而被分配于 H_2O 和 EtOAc 之间。有机层以饱和的 $NaHCO_3$、1N HCl、盐水予

以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一透明油 (23.7g,81％)。^{1}H-NMR(400MHz, CDCl3)：δ 1.01(m,6H)，1.42-1.77(m,10H)，1.95(m,1H)，2.15(m,1H)，2.39-2.82(m,13H)，3.70-3.84(m,4H)，6.38(s,1H)，6.75(s,1H)，7.06(s,1H)，9.04(s,1H)，10.13(s,1H)。MS(ESI)：549.20$(M+H)^+$。

[1343] 步骤 2：4- 苄氧基 -1- 乙基 -2- 丙氧基 - 苯

[1344]

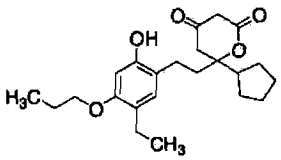


[1345] 碳酸钾 (5.14g,12.4mmol) 继而为 1- 碘丙烷 (1.33mL,13.6mmol) 被加入至一配于 DMF(30mL) 内的 1-(4- 苄氧基 -2- 羟基 - 苯基）乙酮 (3g,12.4mmol) 溶液中。混合物被搅拌历时 15 小时并继而被分配于 H_2O 和 EtOAc 之间。有机层以 1N HCl、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩至一粉红色油。通过快速柱层析法 (0％至 20％ EtOAc，配于己烷内）的纯化提供一白色固体 (3.5g,99％)。

[1346] 该固体被悬浮在三甘醇 (15mL) 内，并以 NaOH(1.23g,31mmol) 继而为肼单水合物 (1.79mL,37mmol) 予以处理。混合物被加热至 160 历时 16 小时。反应混合物被倒入至 1N HCl 内，并以 EtOAc 予以萃取。有机萃取物以盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一透明油 (23.7g,81％)。通过快速柱层析法 (0％至 10％ EtOAc，配于己烷内）的纯化提供有如透明油的标题化合物 (2.5g,76％)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ 1.04(t,J ＝ 7.3Hz,3H)，1.16(t,J ＝ 7.6Hz,3H)，1.80(m,2H)，2.58(q,J ＝ 7.6Hz,2H)，3.88(t,J ＝ 6.3Hz,2H)，5.03(s,2H)，6.48(dd, J ＝ 8.1,2.5Hz,1H)，6.51(d, J ＝ 2.3Hz,1H)，7.03(d, J ＝ 8.1Hz,1H)，7.30-7.44(m,5H)。

[1347] 步骤 3：6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -2- 羟基 -4- 丙氧基 - 苯基）乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮

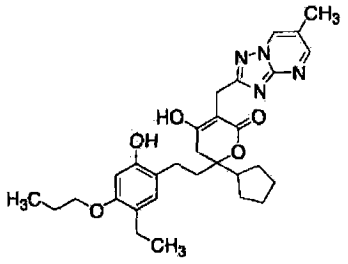
[1348]



[1349] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中 4- 苄氧基 -1- 乙基 -2- 丙氧基 - 苯被用来取代在那个实施例的步骤 3 中的 2- 苄氧基 -1- 乙基 -4- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$)：δ 1.03(t, J ＝ 7.6Hz,3H)，1.18(m,6H)，1.43-2.05(m,10H)，2.50-2.82(m,6H)，3.44(m,2H)，3.84(m,2H)，4.90(s,1H)，6.27(s,1H)，6.79(s,1H)。

[1350] 实施例 A(50)：6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -2- 羟基 -4- 丙氧基苯基）乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

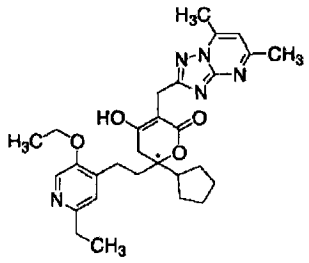
[1351]



[1352] 标题化合物是类似于实施例 A(4) 而被制备，其中得自实施例 A(49) 的步骤 3 中的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -2- 羟基 -4- 丙氧基 - 苯基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙基 -5- 甲氧基吡啶 -4- 基) 乙基]- 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二 酮。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :0.85(m,6H),1.25-1.62(m,10H),1.83(m,2H),2.19(s,3H),2.25-2.65(m,7H),3.61(m,2H),3.67(t, J = 7.6Hz,2H),6.23(s,1H),6.61(s,1H),8.53(s,1H),8.70(s,1H),8.90(s,1H),10.70(s,1H)。MS(ESI) :535.20(M+H)$^+$。

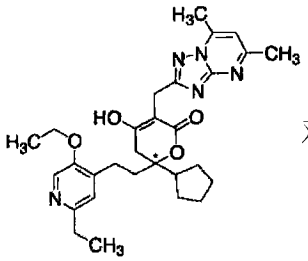
[1353] 实施例 A(51) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

[1354]



[1355] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [85mg，实施例 A(27)]，使用手性 HPLC(ChiralpakAD-H,140bar,30％ MeOH) 来予以分离。(22mg,5.38min 滞留时间,100％ ee)。

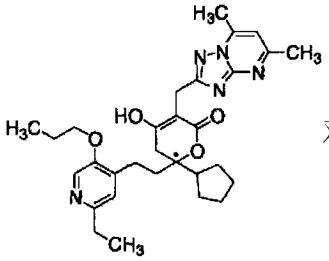
[1356] 实施例 A(52) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

[1357]  对映异构体 2

[1358] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [85mg，实施例 A(27)]，使用手性 HPLC(ChiralpakAD-H,140bar,30％ MeOH) 来予以分离。(16mg,7.21min 滞留时间,100％ ee)。

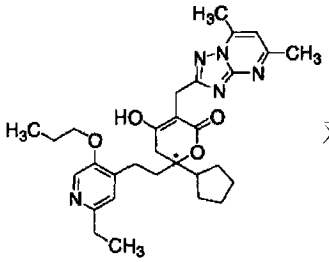
[1359] 实施例 A(53) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)

甲基]-6-[2-(2-乙基-5-丙氧基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮的对映异构体 1

[1360]  对映异构体 1

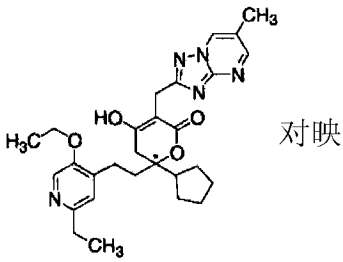
[1361] 标题化合物是从消旋性 6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-[2-(2-乙基-5-丙氧基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮[80mg,实施例 A(42)],使用手性 HPLC(ChiralpakAD-H,140bar,25% MeOH w/0.1%异丙胺)来予以分离。(27mg,6.91min 滞留时间,100% ee)。

[1362] 实施例 A(54):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-[2-(2-乙基-5-丙氧基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮的对映异构体 2

[1363]  对映异构体 2

[1364] 标题化合物是从消旋性 6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-[2-(2-乙基-5-丙氧基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮[80mg,实施例 A(42)],使用手性 HPLC(ChiralpakAD-H,140bar,25% MeOH w/0.1%异丙胺)来予以分离。(12.3mg,8.91min 滞留时间,100% ee)。

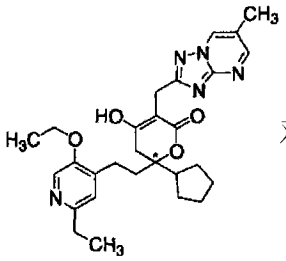
[1365] 实施例 A(55):6-环戊基-6-[2-(5-乙氧基-2-乙基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-3-[(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮的对映异构体 1

[1366]  对映异构体 1

[1367] 标题化合物是从消旋性 6-环戊基-6-[2-(5-乙氧基-2-乙基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-3-[(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮[33mg,实施例 A(43)],使用手性 HPLC(Chiralpak AD-H,140bar,30% MeOH)来予以分离。(9mg,5.49min 滞留时间,100% ee)。

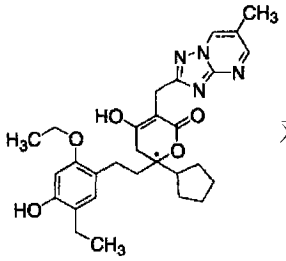
[1368] 实施例 A(56):6-环戊基-6-[2-(5-乙氧基-2-乙基吡啶-4-基)乙基]-4-羟基-3-[(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

的对映异构体 2

[1369]  对映异构体 2

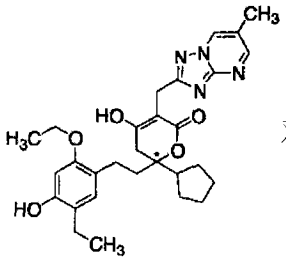
[1370] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [33mg,实施例 A(43)],使用手性 HPLC(Chiralpak AD-H,140bar,30% MeOH) 来予以分离。(9.5mg,6.79min 滞留时间,100% ee)。

[1371] 实施例 A(57) :6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

[1372]  对映异构体 1

[1373] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [70mg,实施例 A(26)],使用手性 HPLC(ChiralpakAD-H,140bar,40% MeOH w/0.1% 异丙基胺) 来予以分离。(26mg,1.73min 滞留时间,100% ee)。

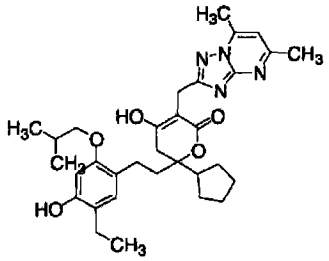
[1374] 实施例 A(58) :6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

[1375]  对映异构体 2

[1376] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -6-[2-(2- 乙氧基 -5- 乙基 -4- 羟基苯基) 乙基]-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [70mg,实施例 A(26)],使用手性 HPLC(ChiralpakAD-H,140bar,40% MeOH w/0.1% 异丙基胺) 来予以分离。(27mg,9.35min 滞留时间,100% ee)。

[1377] 实施例 A(59) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 异丁氧基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

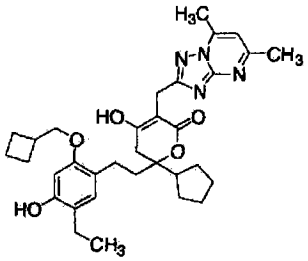
[1378]



[1379] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 1- 碘 -2- 甲基 - 丙烷被用来取代在那个实施例的步骤 1 中的 1- 碘丙烷。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) ：δ 1.00(d, J = 6.8Hz, 6H), 1.17(t, J = 7.6Hz, 3H), 1.35-1.78(m, 12H), 1.97(t, J = 8.5Hz, 2H), 2.07(m, 1H), 2.35-2.77(m, 10H), 3.61(d, J = 6.3Hz, 2H), 4.04(d, J = 15.4Hz, 1H), 4.13(d, J = 15.4Hz, 1H), 6.30(s, 1H), 6.82(s, 1H), 6.84(s, 1H), 10.72(s, 1H)。

[1380] 实施例 A(60) :6-{2-[2-(环丁基甲氧基)-5- 乙基 -4- 羟基苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

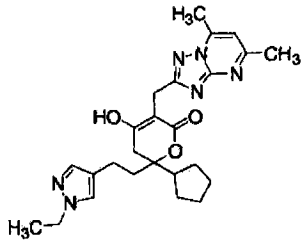
[1381]



[1382] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中碘甲基 - 环丁烷被用来取代在那个实施例的步骤 1 中的 1- 碘丙烷。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) ：δ 1.16(t, J = 7.6Hz, 3H), 1.35-2.45(m, 21H), 2.36-2.78(m, 10H), 3.83(d, J = 6.5Hz, 2H), 4.07(d, J = 15.4Hz, 1H), 4.12(d, J = 15.4Hz, 1H), 6.31(s, 1H), 6.81(s, 1H), 6.84(s, 1H), 10.72(s, 1H)。

[1383] 实施例 A(61) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(1- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

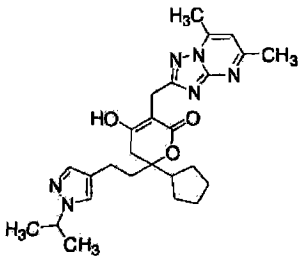
[1384]



[1385] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 1- 乙基 -4- 碘 -1H- 吡唑 (参考文献 :Trofimenko, S. J. Am. Chem. Soc 88,558,1966) 被用来取代在那个实施例的步骤 4 中的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :1.36(t, J = 7.4Hz, 3H), 1.57-1.69(m, 6H), 2.10-2.16(m, 2H), 2.39-2.79(m, 11H), 3.34(brm, 2H), 3.74(d, J = 16.5Hz, 1H), 3.85(d, J = 16.5Hz, 1H), 4.01-4.12(m, 1H), 7.02(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.59(s, 1H), 8.26(s, 1H), 10.76(s, 1H)。

[1386] 实施例 A(62) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-[2-(1- 异丙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 乙基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

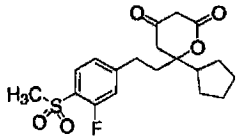
[1387]



[1388] 标题化合物是类似于实施例 A(1)b 而被制备,其中 4- 碘 -1- 异丙基 -1H- 吡唑 (参考文献 :Trofimenko, S. J. Am. Chem. Soc 88,558,1966) 被用来取代在那个实施例的步骤 4 的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ :1.39(d, J = 6.6Hz,6H),1.57-1.72(m,6H),2.10-2.17(m,3H),2.39-2.79(m,11H),3.74(d, J = 16.2Hz, 1H),3.86(d, J = 16.2Hz,1H),4.42-4.48(m,1H),7.00(s,1H),7.23(s,1H),7.56(s,1H), 8.23(s,1H),10.74(s,1H)。

[1389] 实施例 A(63) :6- 环戊基 -6-{2-[3- 氟 -4-(甲磺酰基) 苯基] 乙基 } 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮

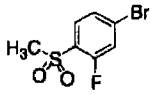
[1390]



[1391] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备,其中得自下面的步骤 1 中的 4- 溴 -2- 氟 -1- 甲磺酰基 - 苯被用来取代在那个实施例的步骤 6 中的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ 1.42-1.85(brm,8H),1.97(m,2H),2.29(t, J = 7.6Hz,1H), 2.79(m,4H),3.44(s,3H),3.45(s,2H),7.11(s,1H),7.44(m,2H)。

[1392] 步骤 1 :4- 溴 -2- 氟 -1- 甲磺酰基 - 苯

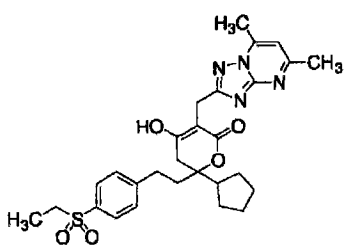
[1393]



[1394] 标题化合物是类似于实施例 B(2) 的步骤 1 而被制备,其中 4- 溴 -2- 氟苯磺酰氯被用来取代 4- 溴 -2- 氯苯磺酰氯。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 3.34(s,3H),7.57(d, J = 8.5Hz,2H),7.76(d, J = 8.5Hz,2H),8.14(s,1H)。

[1395] 实施例 A(64) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[4-(乙磺酰基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

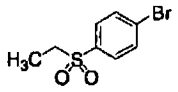
[1396]



[1397] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 1 中的 1- 溴 -4- 乙磺酰基 - 苯被用来取代在那个实施例的步骤 4 中的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) ：δ 1.37(t,J = 7.5Hz,3H),1.40-2.19(m,13H),2.58(s,3H),2.732.99(m,7H),3.02(q, J = 12.57Hz,2H),6.99(s,1H),7.36(dd, J = 3.56Hz,2H),7.70(dd, J = 3.06Hz,1H)。关于 $C_{28}H_{34}N_4O_5S$ 的分析计算值 :C,62.43 ;H,6.36,N,10.40。发现值 :C,62.25 ;H,6.40 ;N,10.34。

[1398] 步骤 1 :溴 -4- 乙磺酰基 - 苯

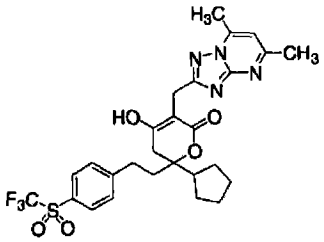
[1399]



[1400] 1- 溴 -4- 乙磺酰基 - 苯 (5.0g) 被溶解在乙酸内，而配于水 (8mL) 中的 3％过锰酸钾溶液被加入。反应混合物被加热至 90℃历时 3 小时，在这段时间之后反应被冷却至室温，并被分配于乙酸乙酯和 2N NaOH 溶液 (各为 500mL) 之间。有机物被分离并以水 (100mL) 予以清洗，于硫酸钠上予以干燥，并在 biotage 上以 90 ： 10 己烷 ： 乙酸乙酯洗提而被纯化，以提供有如透明油的标题化合物 (2.70g)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) ：δ 1.30(t,J = 7.85Hz,3H),3.02(q, J = 7.54Hz,2H),7.40(m,4H)。

[1401] 实施例 A(65) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-(2-{4-[(三氟甲基) 磺酰基] 苯基 }- 乙基)-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

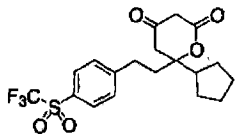
[1402]



[1403] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 6- 环戊基 -6-(2-{4-[(三氟甲基) 磺酰基] 苯基 }- 乙基)- 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮 [实施例 A(66)] 被用来取代在那个实施例中的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基] 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) ：δ 1.35-2.23(m,11H),2.58(s,3H),2.73-2.89(m,7H),3.03(t,J = 8.57Hz,2H),6.99(s,1H),7.78(d,J = 2.56Hz,2H),8.10(dd,J = 2.36Hz,2H)。关于 $C_{27}H_{29}N_4O_5S$ 的分析计算值 :C,56.04 ;H,5.05,N,9.68。发现值 :C,56.35 ;H,5.20 ;N,9.34。

[1404] 实施例 A(66) :6- 环戊基 -6-(2-{4-[(三氟甲基) 磺酰基] 苯基 }- 乙基)- 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮

[1405]

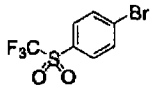


[1406] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自下面的步骤 1 中的 1- 溴 -4- 三氟甲磺酰基 - 苯被用来取代在那个实施例的步骤 6 中的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲

氧基－吡啶。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)：δ 1.35-2.33(m,11H),2.80-3.15(m,6H),7.75(d,J＝1.56Hz,2H),8.10(d,J＝1.56Hz,2H)。

[1407] 步骤 1：1-溴-4-三氟甲磺酰基－苯

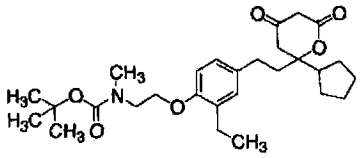
[1408]



[1409] 标题化合物是类似于从实施例 A(64) 的步骤 1 而被制备，其中 1-溴-4-三氟甲基硫烷基－苯被用来取代在那个实施例的步骤 1 中的 1-溴-4-乙磺酰基－苯。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)：δ 7.80-7.93(m,4H)。

[1410] 实施例 A(67)：2-{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-乙基苯氧基}乙基(甲基)氨基甲酸叔丁酯

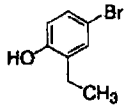
[1411]



[1412] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自下面的步骤 3 中的 [2-(4-溴-2-乙基－苯氧基)-乙基]-甲基－氨基甲酸叔丁酯被用来取代在那个实施例的步骤 6 中的 4-溴-2-乙基-5-甲氧基－吡啶。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)：δ 1.16(t,J＝7.56Hz,3H),1.40-2.25(m,20H),2.62-3.13(m,14H),3.42(q,J＝8.54Hz,2H),3.84(t,J＝7.54Hz,2H),6.58(d,J＝2.06Hz,1H),6.66(d,J＝1.58Hz,1H),6.94(s,1H)。

[1413] 步骤 1：4-溴-2-乙基－苯酚

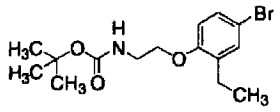
[1414]



[1415] 一配于 $CHCl_3$(100mL) 内的三溴化四丁基铵 (tetrabutyl ammoniumtribromide) (39.56g,0.08mol) 被加入至一被溶解在 $CHCl_3$(100mL) 内的 2-乙基－苯酚 (10.0g,0.08mol) 的搅拌溶液中。反应混合物被搅拌历时 2 小时，并继而以 5％的硫代硫酸钠溶液 (100mL) 予以骤冷。双相的混合物被搅拌历时 30 分钟，而继而该层被分离。有机层以 1N HCl、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一红色油。通过快速柱层析法 (0％至 15％ EtOAc，配于己烷内) 的纯化提供有如油的产物 (14g)。LCMS：APCI-VE ＝ 200M/E。

[1416] 步骤 2：[2-(4-溴-2-乙基－苯氧基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

[1417]

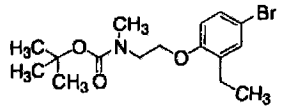


[1418] 得自上面的步骤 1 中的 4-溴-2-乙基－苯酚 (1.75g,8.70mmol) 被溶解在乙腈 (10mL) 内，加入碳酸铯 (2.83g,8.70mmol)，继而加入 (2-溴－乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.95g,8.70mmol)。反应在室温下被搅拌历时 18 小时。混合物被分配于乙酸乙酯 (200mL) 以及水 (200mL) 之间，有机物被分离，并于硫酸镁上予以干燥，并被浓缩至一油。通过快

速柱层析法 (0％至 30％ EtOAc，配于己烷内) 的纯化提供有如油的产物 (1.0g)。LCMS：APCI+VE ＝ 244M/E，质量 -BOC(mass-BOC)。

[1419] 步骤 3：[2-(4- 溴 -2- 乙基 - 苯氧基)- 乙基]- 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯

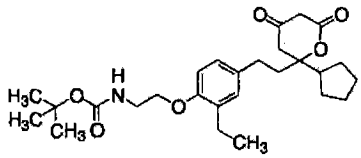
[1420]



[1421] [2-(4- 溴 -2- 乙基 - 苯氧基)- 乙基]- 氨基甲酸叔丁酯 (1.0g，2.90mmol) 被溶解在 THF(50mL) 内，加入 60％ NaH(128mg，3.19mmol)，继而加入碘甲烷 (0.2mL，3.19mmol)。反应在室温下被搅拌历时 18 小时。混合物被分配于乙酸乙酯 (100mL) 以及水 (100mL) 之间，有机物被分离，并于硫酸镁上予以干燥，且被浓缩至一透明油 (1.3g)。LCMS：电喷洒 (electrospray)+VE ＝ 380M/E，质量 + 钠 (mass+sodium)。

[1422] 实施例 A(68)：2-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 乙基苯氧基 } 乙基氨基甲酸叔丁酯

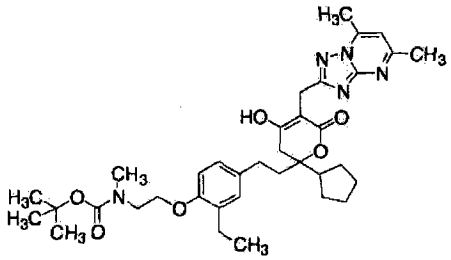
[1423]



[1424] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自实施例 A(67) 的步骤 2 中的 [2-(4- 溴 -2- 乙基 - 苯氧基)- 乙基]- 氨基甲酸叔丁酯被用来取代在那个实施例的步骤 6 中的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.16(t，J ＝ 7.56Hz，3H)，1.40-2.22(m，20H)，2.60-3.10(m，11H)，3.39(q，J ＝ 8.54Hz，2H)，3.84(t，J ＝ 7.54Hz，2H)，6.56(d，J ＝ 2.06Hz，1H)，6.64(d，J ＝ 1.58Hz，1H)，6.94(s，1H)。

[1425] 实施例 A(69)：2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯氧基] 乙基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯

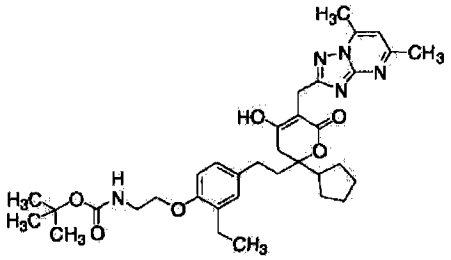
[1426]



[1427] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 2-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 乙基苯氧基 } 乙基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 [实施例 A(67)] 被用来取代在那个实施例中的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.20(t，J ＝ 8.56Hz，3H)，1.40-2.30(m，20H)，2.55-2.99(m，17H)，3.35(q，J ＝ 9.54Hz，2H)，3.90(t，J ＝ 7.54Hz，3H)，6.60(d，J ＝ 1.56Hz，1H)，6.67(d，J ＝ 1.58Hz，1H)，7.00(m，2H)。关于 $C_{36}H_{49}N_5O_6$ 的分析计算值：C，66.74；H，7.62，N，10.81。发现值：C，66.50；H，7.40；N，10.84。

[1428] 实施例 A(70) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯氧基] 乙基氨基甲酸叔丁酯

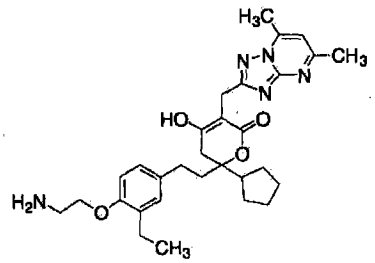
[1429]



[1430] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中 2-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 乙基苯氧基 } 乙基氨基甲酸叔丁酯 [实施例 A(68)] 被用来取代在那个实施例中的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 1.20(t, J = 8.56Hz,3H), 1.40-2.30(m,20H),2.55-2.99(m,15H),3.35(q,J = 9.54Hz,2H),3.90(t,J = 7.54Hz,3H), 6.60(d, J = 1.56Hz,1H),6.67(d, J = 1.58Hz,1H),7.00(m,2H)。关于 $C_{35}H_{47}N_5O_6$ 的分析计算值 :C,66.33 ;H,7.47, N,11.05。发现值 :C,66.30 ;H,7.40 ;N,11.10。

[1431] 实施例 A(71) :6-{2-[4-(2- 氨基乙氧基)-3- 乙基苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

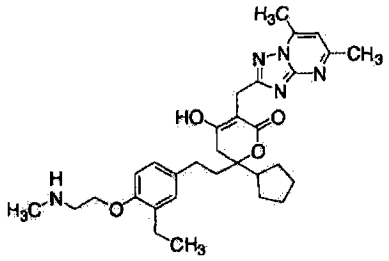
[1432]



[1433] 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯氧基] 乙基氨基甲酸叔丁酯 [实施例 A(70)] 被溶解在配于二噁烷内的 4N HCl(10mL) 中,并在室温下被搅拌历时 12 小时。一旦完成,混合物被浓缩,并以二氯甲烷予以共沸数次,以提供有如白色固体的标题化合物 (235mg)。^{1}H-NMR(300MHz,MeOD) :δ 1.18(t,J = 7.56Hz,3H),1.32-2.35(m, 11H),2.59-2.85(m,15H),2.92(dd, J = 16.54Hz,1H),4.05(t, J = 7.54Hz,2H),6.55(d, J = 1.56Hz,1H),6.65(d,J = 1.56Hz,1H),6.95(s,1H),6.99(s,1H)。

[1434] 实施例 A(72) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-(2-{3- 乙基 -4-[2-(甲基氨基) 乙氧基] 苯基 } 乙基)-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

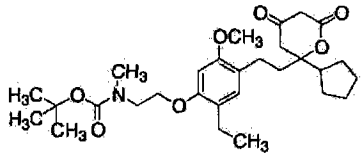
[1435]



[1436] 标题化合物是类似于实施例 A(71) 而被制备，其中 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯氧基] 乙基（甲基）氨基甲酸叔丁酯 [实施例 A(69)] 被用来取代在那个实施例中的 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯氧基] 乙基氨基甲酸叔丁酯。^{1}H-NMR(300MHz, MeOD) ：δ 1.16(t, J ＝ 8.54Hz,3H),1.32-2.35(m, 11H),2.40(s,3H),2.59-2.75(m,14H),2.92(t,J ＝ 16.54Hz,2H),3.84(t,J ＝ 7.54Hz,2H), 6.55(d, J ＝ 2.08Hz,1H),6.65(d, J ＝ 2.56Hz,1H),6.95(m,2H)。

[1437] 实施例 A(73) :2-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基）乙基]-2- 乙基 -5- 甲氧苯氧基 } 乙基（甲基）氨基甲酸叔丁酯

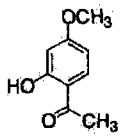
[1438]



[1439] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自下面的步骤 5 中的 [2-(4- 溴 -5- 甲氧基 -2- 乙基 - 苯氧基)- 乙基]- 氨基甲酸叔丁酯被用来取代在那个实施例的步骤 6 中的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) ：δ 1.16(t,J ＝ 7.56Hz,3H),1.40-2.25(m,20H),2.62-3.13(m,14H),3.42(q,J ＝ 8.54Hz,2H),3.84(t,J ＝ 7.54Hz,2H),4.00(s,1H),6.26(s,1H),6.96(s,1H)。

[1440] 步骤 1 :1-(4- 甲氧基 -2- 羟基 - 苯基)- 乙酮

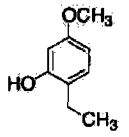
[1441]



[1442] 碳酸钾 (27.2g,197mmol) 继而为碘甲烷 (4.1mL,65.7mmol) 被加入至一配于 DMF(100mL) 内的 2',4'- 二羟基苯乙酮 (10.0g,65.7mmol) 溶液中。混合物被搅拌历时 4 小时，并继而被分配于 H_2O 和 EtOAc 之间。有机层以饱和的 $NaHCO_3$、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一透明油 (11.0g)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) ：δ 2.60-(s,3H),3.80(s, 3H),6.40(s,1H),6.51(d, J ＝ 2.45Hz,1H),7.62(d, J ＝ 8.67Hz,1H),12.90(s,1H)。

[1443] 步骤 2 :5- 甲氧基 -2- 乙基 - 苯酚

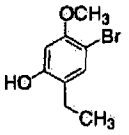
[1444]



[1445] 1-(4- 甲氧基 -2- 羟基 - 苯基)- 乙酮 (11.0g) 被溶解在 MeOH(100mL) 内，以 10wt% Pd/C(4.0g，Degussa 形式) 予以处理，并在一 H_2 气球下被搅拌历时 24 小时。反应混合物经由一硅藻土垫予以过滤以 EtOAc 清洗。滤液被浓缩以提供有如油的产物 (10.0g)。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.20(t，J ＝ 7.85Hz,3H)，2.60-(q，J ＝ 6.22Hz,2H)，3.75(s，3H)，6.40(dd，J ＝ 9.04Hz,2.64Hz,1H)，6.45(d，J ＝ 2.64Hz,1H)，7.00(d，J ＝ 8.29Hz,1H)，12.90(s,1H)。

[1446] 步骤 3：4- 溴 -5- 甲氧基 -2- 乙基 - 苯酚

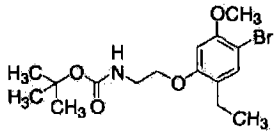
[1447]



[1448] 一配于 $CHCl_3$(100mL) 内的三溴化四丁基铵 (38.10g,79mmol) 溶液被加入至一被溶解在 $CHCl_3$(90mL) 的 5- 甲氧基 -2- 乙基 - 苯酚 (12.0g,79mmol) 的搅拌溶液中。反应混合物被搅拌历时 4 小时，并继而以 5%的硫代硫酸钠溶液 (90mL) 予以骤冷。双相的混合物被搅拌历时 30 分钟，并继而该层被分离。有机层以 1N HCl、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一红色油。通过快速柱层析法 (0%至 60% EtOAc 配于己烷) 的纯化提供有如油的产物 (19g)。LCMS：APCI-VE ＝ 230M/E。

[1449] 步骤 4：[2-(4- 溴 -5- 甲氧基 -2- 乙基 - 苯氧基)- 乙基]- 氨基甲酸叔丁酯

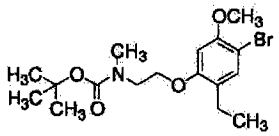
[1450]



[1451] 得自上面的步骤 3 中的 4- 溴 -5- 甲氧基 -2- 乙基 - 苯酚 (10.0g,43mmol) 被溶解在 DMF(100mL) 内，而碳酸铯 (21.17g,65mmol) 继而为 (2- 溴 - 乙基)- 氨基甲酸叔丁酯 (21.17g,65mmol) 被加入。反应在室温下被搅拌历时 18 小时。混合物被分配于乙酸乙酯 (200mL) 和 10%柠檬酸 (200mL) 之间，有机物被分离，并于硫酸镁上予以干燥，且被浓缩至一油。通过快速柱层析法 (0%至 30% EtOAc 配于己烷) 的纯化提供有如油的产物 (10.0g)。LCMS：APCI+VE ＝ 375M/E。

[1452] 步骤 5：[2-(4- 溴 -5- 甲氧基 -2- 乙基 - 苯氧基)- 乙基]- 甲基 - 氨基甲酸叔丁酯

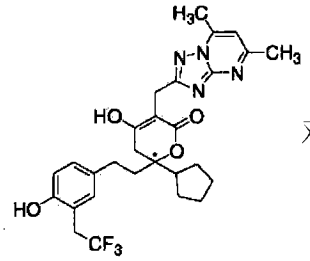
[1453]



[1454] [2-(4- 溴 -5- 甲氧基 -2- 乙基 - 苯氧基)- 乙基]- 氨基甲酸叔丁酯 (5.0g，13.4mmol) 被溶解在 THF(50mL) 内，加入 60% NaH(804mg,20.1mmol)，继而加入碘甲烷

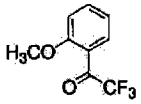
(1.3mL,20.1mmol)。反应在室温下被搅拌历时 18 小时。混合物被分配于乙酸乙酯 (100mL) 和 1N 柠檬酸 (100mL) 之间,有机物被分离,且于硫酸镁上予以干燥,并被浓缩至一透明油 (6.0g)。LCMS :APCI+VE = 389M/E。

[1455] 实施例 A(74) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -3-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

[1456]  对映异构体 1

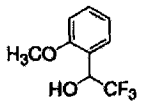
[1457] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -3-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 (100mg,得自下面的步骤 9),使用手性 HPLC(Chiralpak AS-H,100bar,30% MeOH) 来予以分离。(26mg,1.677min 滞留时间,100% ee)。

[1458] 步骤 1 :2,2,2- 三氟 -1-(甲氧基苯基) 乙酮

[1459] 

[1460] 2- 甲氧基苯基溴化镁 (2-methoxy phenyl magnesium bromide)(35mL) 在 -78℃ 下被缓慢地加入至一配于二乙醚 (100mL) 内的三氟乙酸甲酯 (5.0g) 溶液中。反应混合物被升温至室温超过 12 小时,并继而以饱和的氯化铵溶液 (100mL) 予以骤冷。混合物继而被分配于乙酸乙酯 (500mL) 和水 (250mL) 之间。有机物被分离,且于硫酸镁上予以干燥、过滤,并在真空下被浓缩。粗残余物通过在硅胶上的柱层析法被纯化,以 100% 己烷、90 : 10 与 80 : 20 的己烷 : 乙酸乙酯来洗提,以提供有如黄色油的标题化合物 (4.0g)。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ 3.57(s,3H),7.00(m,2H),7.35(m,1H),7.63(d,J = 2.54Hz,2H)。

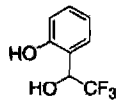
[1461] 步骤 2 :2,2,2- 三氟 -1-(2- 甲氧基苯基) 乙醇

[1462] 

[1463] 10% 钯 / 碳 (1.5g) 被加入至一配于甲醇 (50mL) 的 2,2,2- 三氟 -1-(2- 甲氧基苯基) 乙酮 (3.0g) 的溶液中。形成物在室温下予以脱水历时 12 小时。在这段时间之后,催化剂经由一硅藻土栓 (plug of celite) 被滤除,而溶剂在真空下被浓缩。粗产物通过在硅胶上的柱层析法被纯化,以 100% 己烷、80 : 20 的己烷 : 乙酸乙酯来洗提,以提供有如黄色油的标题化合物 (3.0g)。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ 3.75(d,J = 2.56Hz,1H),3.96(s,3H),5.35(m,1H),7.05(m,2H),7.50(m,2H)。

[1464] 步骤 3 :2-(2,2,2- 三氟 -1- 羟基乙基) 酚

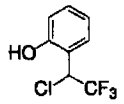
[1465]



[1466] 三溴化硼 (10mL)(1M 溶液，配于 DCM 内) 被加入至一配于二氯甲烷 (20mL) 的 2,2,2- 三氟 -1-(2- 甲氧基苯基) 乙醇 (1.5g) 的溶液中。反应混合物在室温下以及在一氮气的气氛下被搅拌历时 56hrs。混合物继而被分配于 DCM(100mL) 和 1N HCl(100mL) 之间，有机物以水 (100mL) 予以清洗，于硫酸镁上予以干燥、过滤，且溶剂在真空下被移除，以提供有如透明黄色油的标题化合物 (1.5g)。^{1}H-NMR($CDCl_3$) ：δ 3.50(bs,1H),5.25(m,2H),6.73(bs,1H),7.00(m,2H),7.32(d,J = 2.56Hz,1H),7.45(m,1H)。

[1467] 步骤 4 :2-(1- 氯 -2,2,2- 三氟乙基) 酚

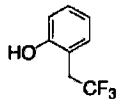
[1468]



[1469] 亚硫酰氯 (2.28mL) 被加入至一配于甲苯 (50mL) 内的 2-(2,2,2- 三氟 -1- 羟基乙基) 酚 (3.0g) 和吡啶 (1.23mL) 的溶液中。反应在室温下被搅拌历时 1 小时，在这段时间之后，甲苯在真空下被移除，而残余物被分配于乙酸乙酯 (100mL) 和 1N HCl(100mL) 之间。有机物被分离，并于硫酸镁上予以干燥、过滤，且溶剂在真空下被移除，以提供有如透明油的标题化合物 (3.0g)。^{1}H-NMR($CDCl_3$) ：δ 5.93(m,1H),6.90(d,J = 4.52Hz,1H),7.10(m,1H),7.35(m,1H),7.69(m,1H)。

[1470] 步骤 5 :2-(2,2,2- 三氟乙基) 苯酚

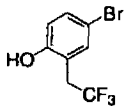
[1471]



[1472] 硼氢化钠 (0.930g) 被加入至一配于 THF(30mL) 内的 2-(1- 氯 -2,2,2- 三氟乙基) 苯酚 (2.6g) 的溶液中。反应混合物继而在室温下以及在氮气氛下被搅拌历时 14 小时，在这段时间之后，反应以 1N HCl(50mL) 予以骤冷，并被分配于 1N HCl(100mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 之间，有机物被分离并于硫酸镁上予以干燥、过滤，且溶剂在真空下被蒸发，以提供有如半固体的标题化合物 (2.4g)。^{1}H-NMR($CDCl_3$) ：δ 3.50(q,J = 21.06Hz,2H),6.80(m,1H),7.00(m,1H),7.25(m,2H)。

[1473] 步骤 6 :4- 溴 -2-(2,2,2- 三氟乙基) 苯酚

[1474]

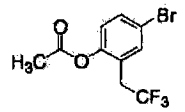


[1475] 三溴化四丁基铵 (6.56g) 被溶解在氯仿 (50mL) 内，并被逐滴地加入至一配于氯仿 (50mL) 内的 2-(2,2,2- 三氟乙基) 酚 (2.4g) 的溶液中。反应混合物在室温被搅拌历时 2 小时，在这段时间之后，5％硫代硫酸钠溶液 (100mL) 被加入，并予以搅拌历时 30 分钟。混合物继而被分配于二氯甲烷 (100mL) 和 1N HCl(200mL) 之间。有机物被分离并于硫酸镁上予以干燥。溶剂继而在真空下被移除，粗残余物继而通过在硅胶上的柱层析法被纯化，以 90 ： 10 的己烷：乙酸乙酯来洗提，以提供有如黄色油的标题化合物 (3.24g)。

^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 3.50(q,J＝21.48Hz,2H),6.70(d,J＝2.54Hz,1H),7.32(d,J＝2.54Hz,1H),7.45(s,1H)。

[1476] 步骤 7：醋酸 4- 溴 -2-(2,2,2- 三氟乙基)- 苯基酯

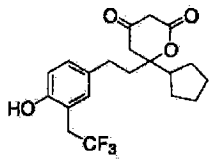
[1477]



[1478] 乙酰氯 (0.91mL,12.8mmol) 继而为三乙胺 (1.8mL,12.8mmol) 被加入至一被溶解在 CH_2Cl_2 内的 4- 溴 -2-(2,2,2- 三氟乙基) 酚 (2.55g,10.7mmol) 的搅拌溶液中。反应被搅拌历时 45 分钟，并继而被分配于 1N HCl 和 EtOAc 之间。有机层以饱和的 $NaHCO_3$、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩。通过快速柱层析法 (0％至 20％ EtOAc，配于己烷内) 的纯化提供有如透明油的产物 (2.50g)。LCMS：apci 297MH^+。

[1479] 步骤 8：6- 环戊基 -6-{2-[4- 羟基 -3-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }- 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮

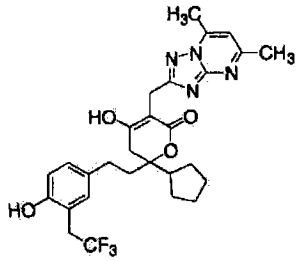
[1480]



[1481] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自上面的步骤 7 中的醋酸 4- 溴 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基) 苯基酯被用来取代在那个实施例的步骤 6 中的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 1.35-1.70(brm,6H),1.93(brm,2H),2.04-2.21(brm,3H),2.83-3.12(brm,8H),6.78(dd,J ＝ 2.81Hz,2H),6.99(s,1H)。MS(APCI)：385(M-H)。

[1482] 步骤 9：6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -3-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

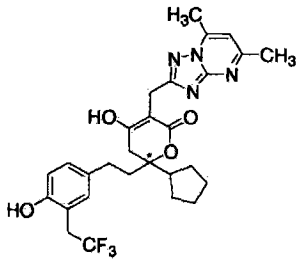
[1483]



[1484] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 6- 环戊基 -6-{2-[4- 羟基 -3-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }- 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮被用来取代在那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二 酮。^{1}H-NMR(DMSO)：δ 1.40-1.90(brm,8H),1.99-2.28(brm,3H),2.58(s,3H),2.73(m,5H),3.00(m,2H),3.10(m,2H),3.47(m,3H),6.79(m,2H),7.05(m,2H),8.83(bs,1H),10.0(bs,1H)。关于 $C_{28}H_{31}N_4F_3$ 的分析计算值：C,61.76，H,5.74，N,10.29。发现值：C,61.50；H,5.50；N,10.14.

[1485] 实施例 A(75) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -3-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

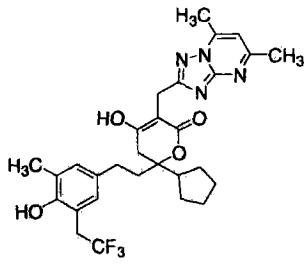
[1486]



[1487] 标题化合物是从消旋性 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -3-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 (100mg,从实施例 A(74) 的步骤 9),使用手性 HPLC(Chiralpak AS-H, 100bar,30% MeOH) 来予以分离。(27mg,3.566min 滞留时间,100% ee)。

[1488] 实施例 A(76) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -3- 甲基 -5-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

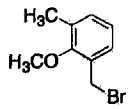
[1489]



[1490] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中得自下面的步骤 5 中的 2- 苄氧基 -5- 碘 -1- 甲基 -3-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯被用来取代在那个实施例的步骤 4 中的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 1.35-1.80(m, 8H),2.00-2.40(m,6H),2.58(s,3H),2.80(m,7H),3.10(t, J = 7.06Hz,2H),3.20(q, J = 10.47Hz,2H),6.52(s,1H),6.81(s,1H),6.99(s,1H),8.82(s,2H)。关于 $C_{29}H_{33}F_3N_4O_4$ 的分析计算值 :C,62.36,H,5.95,N,10.03。发现值 :C,62.30 ;H,5.83 ;N,10.16.

[1491] 步骤 1 :1- 溴甲基 -2- 甲氧基 -3- 甲基 - 苯

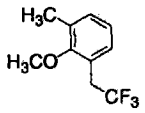
[1492]



[1493] 2-5- 二甲基甲氧苯 (10.0g,73mol) 被溶解在 CCl_4(100mL), 而 NBS(26.26g, 147mmol) 继而为苯甲酰过氧物 (884mg,5mol%) 被加入。反应被加热至回流并照此予以搅拌历时 48 小时,在这段时间之后,反应被冷却至室温,并予以过滤。滤液被浓缩,并通过快速柱层析法 (0% 至 30% EtOAc,配于己烷内) 纯化,以提供有如白色固体的产物 (19.3g)。LCMS :APCI-VE = 213。

[1494] 步骤 2 :2- 甲氧基 -1- 甲基 -3-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯

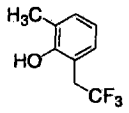
[1495]



[1496] 三甲基（三氟甲基）硅烷 (25.39mL,162.5mmol) 被加入至一含有配于 DMF(75mL) 和 NMP(75mL) 内的 1- 溴甲基 -2- 甲氧基 -3- 甲基 - 苯 (19g,65mmol)、KF(9.44g,162.5mmol)、CuI(37.10g,195mmol) 的搅拌混合物中。反应混合物在 N_2 下被加热至 55℃历时 15 小时。混合物被倒入至水中，以 1N NaOH 调成碱性，并以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩至一黑色油。快速柱层析法 (0％至 60％ EtOAc，配于己烷内）提供有如黄色油的产物 (12.0g)。LCMS :APCI-VE ＝ 203

[1497] 步骤 3 :2- 甲基 -6-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯酚

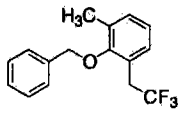
[1498]



[1499] 2- 甲氧基 -1- 甲基 -3-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯 (6.0g) 被溶解在二氯甲烷 (100mL) 内，而 BBr_3(100mL) 被加入。反应被容许在室温下搅拌历时 12 小时，在这段时间之后，它被缓慢地以 cHCl 予以骤冷。混合物继而以 2N NaOH 溶液调成碱性，而有机层被抛弃。水层以 1N HCl 予以酸化，而产物以乙酸乙酯予以萃取，以提供有如褐色油的标题化合物 (4.43g)。LCMS :APCI-VE ＝ 189

[1500] 步骤 4 :2- 苄氧基 -1- 甲基 -3-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯

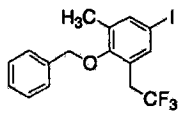
[1501]



[1502] 碳酸钾 (953mg,6.89mmol) 继而为溴化苯 (0.8mL,6.89mmol) 被加入至一配于 DMF(20mL) 内的 2- 甲基 -6-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯酚 (1.78g,6.89mmol) 的溶液中。混合物在室温下被搅拌历时 15 小时，并继而被分配于 H_2O 和 EtOAc 之间。有机层以 1N HCl、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩至一褐色油。通过快速柱层析法 (0％至 20％ EtOAc，配于己烷内）的纯化提供有如透明油 (2.1g) 的产物。LCMS :APCI-VE ＝ 279

[1503] 步骤 5 :2- 苄氧基 -5- 碘 -1- 甲基 -3-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯

[1504]

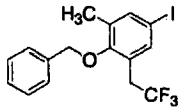


[1505] 一被溶解在 $CHCl_3$(80mL) 内的碘 (1.52g,6.0mmol) 的溶液被逐滴地加入至一含有配于 $CHCl_3$(20mL) 内的 2- 苄氧基 -1- 甲基 -3-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯 (2.1g,6.0mmol)、三氟醋酸银 (1.33g,6.0mmol) 的搅拌混合物中。在添加完全之后反应混合物被搅拌历时 1 小时。混合物经由一硅藻土垫予以过滤，以 CH_2Cl_2 予以清洗。滤液以饱和的 $Na_2S_2O_3$、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩至一淡黄色固体 (1.68g)。LCMS :APCI-VE ＝ 405

[1506] 实施例 A(77) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4- 羟基 -2- 丙氧基 -5-(2,2,2- 三氟乙基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二

氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

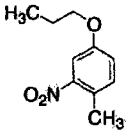
[1507]



[1508] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 4 中的 1- 苄氧基 -4- 碘 -5- 丙氧基 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯被用来取代在那个实施例的步骤 4 中的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) ：δ 0.98(t, J = 6.79Hz,3H),1.40-2.40(m,10H),2.50-2.75(m,10H),3.10(q, J = 10.06Hz,2H),3.78(t, J = 8.56Hz,2H),6.12(s,1H),6.99(m,2H),10.12(bs,1H)。关于 $C_{31}H_{37}F_3N_4O_5$ 的分析计算值：C,61.73,H,6.19,N,9.29。发现值 :C,61.60 ;H,6.24 ;N,9.39。

[1509] 步骤 1 :1- 甲基 -2- 硝基 -4- 丙氧基 - 苯

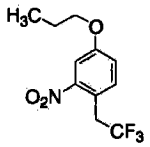
[1510]



[1511] 碳酸钾 (13.5g,0.098mmol) 继而为 1- 碘丙烷 (9.56mL,0.098mol) 被加入至一配于 DMF(100mL) 内的 4- 甲基 -3- 硝基 - 苯酚 (15g,0.098mmol) 溶液中。混合物被搅拌历时 5 小时，并继而被分配于 H_2O 和 EtOAc 之间。有机层以 1N $NaHCO_3$、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，且浓缩至透明的油 (17.5g)。

[1512] 步骤 2 :2- 硝基 -4- 丙氧基 -1-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯

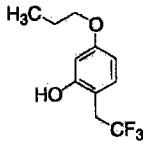
[1513]



[1514] 1- 甲基 -2- 硝基 -4- 丙氧基 - 苯 (17.0g,87mmol) 被溶解在 CCl_4(100mL) 内，而 NBS(15.58g,87mmol) 继而为过氧化苯甲酰基 (1.0mg,5mol％) 被加入。反应被加热至回流并照此被搅拌历时 24 小时，在这段时间之后反应被冷却至室温并予以过滤。滤液被浓缩并通过快速柱层析法 (0％至 5％ EtOAc，配于己烷内) 予以纯化以提供有如白色固体的溴化物 (7.0g)。三甲基 (三氟甲基) 硅烷 (4.8mL,31.9mmol) 被加入至一配于 DMF(50mL) 和 NMP(50mL) 的溴化物 (7.0g,25.5mmol)、KF(1.85g,31.90mmol)、CuI(7.28g,38.25mmol) 的搅拌混合物中。反应混合物在 N_2 下被加热至 55℃历时 15 小时。混合物被倒入至水中，以 1N NaOH 调成碱性并以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩至一黑色油，且通过快速柱层析法 (0％至 10％ EtOAc，配于己烷内) 予以纯化，以提供有如黄色油的产物 (3.0g)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) ：δ 1.06(t, J = 6.79Hz,3H),1.80(m, 2H),3.68(q, J = 10.47Hz,2H),3.78(t, J = 8.56Hz,2H),6.76(d, J = 2.33Hz,1H),7.33(d, J = 2.33Hz,1H),7.69(s,1H)。

[1515] 步骤 3 :5- 丙氧基 -2-(2,2,2- 三氟 - 乙基)- 苯酚

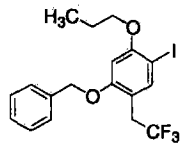
[1516]



[1517] 2-硝基-4-丙氧基-1-(2,2,2-三氟-乙基)-苯(3.0g)被溶解在乙醇(50mL)内,而10%钯/碳(1.0g)被加入。混合物通过使用气球予以氢化历时5小时,在这段时间之后催化剂经由一硅藻土栓予以滤除。滤液被浓缩并通过快速柱层析法(0%至60% EtOAc,配于己烷内)予以纯化,以提供有如黄色油的苯胺(2.5g)。这个苯胺被悬浮于H_2SO_4(2.05mL,配于5mL的水中)并被冷却至-5℃。亚硝酸钠(814mg,配于5mL的水中)被逐滴地加入。混合物在0℃下再被搅拌30分钟,而继而混合物被加入至一硫酸的溶液(19mL,配于100mL的水中)。混合物被加热至80℃历时1小时。反应混合物被冷却至室温,而产物使用乙酸乙酯予以萃取。有机物被分离并在硫酸镁上予以干燥,且溶剂被浓缩。残余物通过快速柱层析法(0%至60% EtOAc,配于己烷内)予以纯化,以提供有如红色固体的产物(500mg)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.06(t,J=6.79Hz,3H),1.80(m,2H),3.46(q,J=10.33Hz,2H),3.92(t,J=8.86Hz,2H),6.26(d,J=2.33Hz,1H),6.48(s,1H),7.10(d,J=2.33Hz,1H),8.40(bs,1H)。

[1518] 步骤4:1-苄氧基-4-碘-5-丙氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯

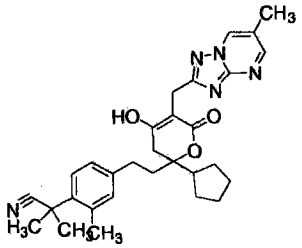
[1519]



[1520] 标题化合物是类似于实施例A(76)而被制备,其中得自上面的步骤3的5-丙氧基-2-(2,2,2-三氟-乙基)-苯酚被用来取代在那个实施例的步骤4的2-甲基-6-(2,2,2-三氟-乙基)-苯酚。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.06(t,J=6.79Hz,3H),1.80(m,2H),3.46(q,J=10.56Hz,2H),4.00(t,J=8.56Hz,2H),4.99(s,2H),6.65(s,1H),7.26-7.42(m,6H)。

[1521] 实施例A(78):2-[4-(2-{2-环戊基-4-羟基-5-[(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-甲基苯基]-2-甲基丙腈

[1522]

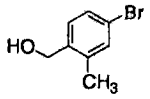


[1523] 6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醛(0.11g,0.7mmol)被加入至一配于MeOH(4mL)内的2-{4-[2-(2-环戊基-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)-乙基]-2-甲基-苯基}-2-甲基-丙腈(0.16g,0.5mmol,得自下面的步骤5)的溶液中。反应混合物被搅拌历时15分钟,并继而以硼烷-二甲胺复合物(34mg,0.6mmol)予以处理。在15小时以后反应混合物经由一玻璃熔块予以过滤以MeOH清洗。滤液被浓缩至一黄色油。通过

制备型HPLC的纯化提供有如白色粉末(32mg,14%产率)的产物。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ1.35-1.46(2H,m),1.75(6H,s),1.77-1.81(2H,m),1.93-2.04(3H,m),2.35-2.46(2H,m),2.48(3H,s),2.52-2.56(2H,m),2.59(3H,s),2.61-2.78(4H,m),4.10(2H,d,J=8.08Hz),6.96-7.02(2H,m),7.15-7.23(1H,m),8.57-8.63(1H,m),8.69(1H,d,J=2.53Hz)。MS(ESI):512(M-H)。

[1524] 步骤1:(4-溴-2-甲基-苯基)-甲醇

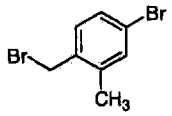
[1525]



[1526] 4-溴-2-甲基-苯甲酸(9.88g,45.9mmol)被溶解在THF(100mL)内,且溶液被冷却至0℃。1M BH_3THF(91.89mL,91.89mmol)的溶液在0℃下被加入至这个溶液,且溶液在室温下被强力搅拌历时3小时。反应混合物以冷水(20mL)予以稀释,以一饱和的$NaHCO_3$溶液予以清洗,继而以醚予以萃取3次(300mL)。被合并的有机醚以盐水(250mL)予以清洗,于$MgSO_4$上予以干燥,并在真空予以浓缩。残余物经由快速柱层析法(25%至55% EtOAc,配于己烷内)予以纯化以提供白色固体(8.24g,90%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ2.32(2H,s),4.64(1H,d,J=5.81Hz,),7.20-7.26(2H,m),7.30-7.36(1H,m)。

[1527] 步骤2:4-溴-1-溴甲基-2-甲基-苯

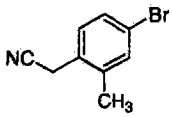
[1528]



[1529] 三苯膦(11.35g,43.27mmol)继而为四溴化碳(14.35g,43.27mmol)被加入至一配于CH_2Cl_2(200mL)内的(4-溴-2-甲基-苯基)-甲醇(7.25g,36mmol)的溶液中。混合物在室温被搅拌历时5小时。溶液被浓缩至15mL。残余物通过快速柱层析法(1%至10% EtOAc,配于己烷内)予以纯化被提供有如褐色油的产物(9.25g,81%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ2.39(3H,s),4.45(2H,s),7.17(1H,d,J=8.08Hz),7.29(2H,m),7.30(1H,dd,J=8.08,2.02Hz),7.34(1H,s)。

[1530] 步骤3:(4-溴-2-甲基-苯基)-乙腈

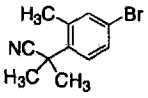
[1531]



[1532] 将氰化钠(0.85g,17.25mmol)和水(1.8mL)加入至一被溶解在DMF(16mL)内的4-溴-1-溴甲基-2-甲基-苯(3.96g,15mmol)的溶液中。反应在室温被搅拌过夜。将100mL水、80mL饱和的$NaHCO_3$以及100mLEtOAc加入至反应。该层被分离,而水层以3×100mL EtOAc予以萃取。被合并的有机物以100mL水予以清洗,并继而于$NaHCO_3$上予以干燥。在过滤出固体之后,母液通过旋转蒸发被浓缩至所欲的产物(2.92g,92.7%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ2.23(2H,s),3.62(1H,s),7.20-7.27(1H,m),7.32-7.41(1H,m)。

[1533] 步骤4:2-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-甲基-丙腈

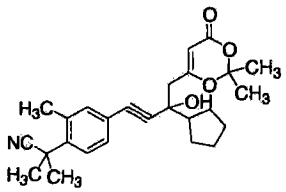
[1534]



[1535] 加入一叔丁氧化钾(potassium t-butoxide)(1.62g,14.4mmol)至一配于DMF(15mL)内并被冷却至-10℃的得自上面的步骤3所得到的(4-溴-2-甲基-苯基)-乙腈(1.26g,6mmol)的溶液中。反应被搅拌历时15分钟,碘甲烷(0.86mL,13.8mmol)被缓慢地加入。反应被搅拌历时2小时继而以HOAc(0.51mL,9mmol)予以骤冷。反应混合物被搅拌历时20分钟并以IPE(250mL)和水(200mL)予以混合。该层被分离,而水层以3×100mL IPE予以萃取。有机物以200mL水予以清洗,并继而于$MgSO_4$上予以干燥。在过滤出固体之后,母液通过转动蒸发被浓缩至粗产物。残余物通过快速柱层析法(0%至75% EtOAc,配于己烷内)予以纯化以提供所欲的产物。产率:1.28g,89%。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ1.77(6H,s),2.62(3H,s),7.16(1H,d,J=8.59Hz),7.31-7.40(2H,m)。

[1536] 步骤5:2-(4-{2-[2-环戊基-4-羟基-5-(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基甲基)-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基]乙基}-2-甲基-苯基)-2-甲基-丙腈

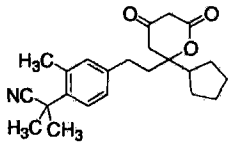
[1537]



[1538] 一配于二异丙胺(4mL)和DMF(8mL)内的2-(4-溴-2-甲基-苯基)-2-甲基-丙腈(1.24g,5.2mmol)、6-(2-环戊基-2-羟基丁-3-炔基)-2,2-二甲基-4H-1,3-二噁烯-4-酮(1.37g,5.2mmol)、$PdCl_2(PPh_3)_2$(0.13g,4mol%)以及CuI(7.9mg,8mol%)的混合物在90℃下被加热历时40分钟。反应混合物被冷却至室温并以EtOAc(250mL)予以稀释,继而以水性NH_4Cl、盐水予以清洗并于Na_2SO_4上予以干燥。溶剂在真空下被移除,而残余物通过快速柱层析法予以纯化以提供所欲的产物。产率:1.28g,57%。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:1.38-1.40(1H,m),1.52-1.62(6H,m),1.65-1.71(7H,m),1.92-1.99(2H,m),2.33-2.42(2H,m),2.53(3H,s),2.56-2.67(3H,m),5.43(1H,s),6.95-7.04(2H,m),7.22(1H,d,J=8.08Hz)。MS(ESI):420(M-H)。

[1539] 步骤6:6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮

[1540]

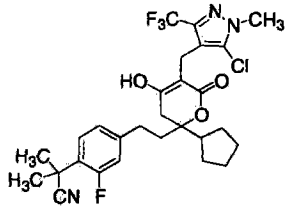


[1541] 2-{4-[3-环戊基-4-(2,2-二甲基-6-氧代-6H-[1,3]二噁烯-4-基)3-羟基-丁-1-炔基]-2-甲基-苯基}-2-甲基-丙腈(1.28g,3.0mmol,得自上面的步骤5)被溶解并以$Pd(OH)_2$(0.38g,20wt% Degussa形式)予以处理。混合物在一氢的气球下被搅拌过夜。反应混合物经由一硅藻土垫子予以过滤,继而以EtOAc清洗。滤液被浓缩至一淡黄色固体。该固体被溶解在NaOH(0.3M配于MeOH内,15mL,4.5mmol)内。反应在室温下被搅

拌历时 3 小时，继而以 75mL 饱和的 NH_4Cl 和 3mL 1N HCl 予以骤冷。加入 100mL CH_2Cl_2 至这个溶液，而该层被分离。水层以 2×75mL CH_2Cl_2 予以萃取且有机层被混合。在 $MgSO_4$ 干燥有机层并过滤以移除固体之后，溶剂通过旋转蒸发予以移除。剩下的油通过快速柱层析法予以纯化以产生所欲的产物 (0.52g，47％产率)。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$) ：δ ：1.38-1.40(1H，m)，1.52-1.62(6H，m)，1.65-1.71(7H，m)，1.92-1.99(2H，m)，2.33-2.42(2H，m)，2.53(3H，s)，2.56-2.67(3H，m)，5.43(1H，s)，6.95-7.04(2H，m)，7.22(1H，d，J ＝ 8.08Hz)。MS(ESI) ：366(M-H)。

[1542] 实施例 A(79) ：2-[4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟 -5- 羟基苯基]-2- 甲基丙腈

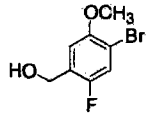
[1543]



[1544] 配于 CH_2Cl_2 的得自下面的步骤 2 的 2-(4-{2-[1- 环戊基 -3- 羟基 -4-(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基甲基)-5- 氧代 - 环己 -3- 烯基] 乙基 }-2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯基)-2- 甲基 - 丙腈 (168mg，0.3mmol) 被冷却至 -78℃。1M 三溴化硼 (3.06mL，3.1mmol) 在 -78℃被缓慢地加入。反应混合物继而在 -78℃被搅拌历时 0.5 小时，且在室温历时一额外的 2.5 小时，冰水 (6mL) 继而浓缩的 HCl(0.5mL) 被缓慢地加入至反应混合物。所形成的混合物被搅拌历时另外的 0.5 小时继而以 CH_2Cl_2(3×75mL) 予以萃取 3 次。被合并的有机 CH_2Cl_2 层以盐水 (75mL) 予以清洗，于 $MgSO_4$ 上予以干燥，并在真空下予以浓缩。残余物经通过快速柱层析法予以纯化以提供所欲的产物 (25mg，15％产率)。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$) δ ：1.69-1.79(10H，m)，1.90-1.98(3H，m)，2.33-2.43(2H，m)，2.45-2.53(6H，m)，2.58-2.69(4H，m)，4.02-4.16(2H，m)，6.78(1H，d，J ＝ 11.87Hz)，6.91(1H，d，J ＝ 6.82Hz)，8.62(1H，s)，8.70(1H，s)。MS(ESI) ：532(M-H)。

[1545] 步骤 1 ：(4- 溴 -2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯基)- 甲醇

[1546]

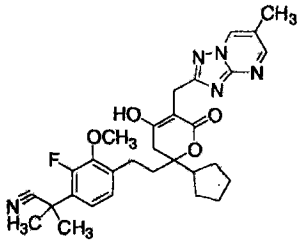


[1547] 溴 (15mL，0.3mol) 被缓慢地加入至一配于氯仿 (500mL) 内的 2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯甲醛 (23.1g，0.15mol) 的溶液中，而混合物在室温被搅拌历时 5 天。混合物被倒入至水 (200mL) 中，并以氯仿 (2×200mL) 予以萃取。有机物以水、盐水予以清洗，于 $MgSO_4$ 上予以干燥，过滤并浓缩。残余物通过快速柱层析法 (2-16％ EtOAc，配于己烷内) 予以纯化以提供 4- 溴 2- 氟 - 甲氧基 - 苯甲醛 (20.7g，60％)。在 0℃下将 $NaBH_4$(0.65g，17.3mmol) 加入至一配于 MeOH 的 4- 溴 2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯甲醛 (4.0g，17.3mmol) 的溶液中。在反应混合物在 0℃下被搅拌历时 2 小时之后，它被容许回温至室温。有机层在乙酸乙酯被收取，以水予以清洗并于 $MgSO_4$ 上予以干燥，过滤并浓缩。残余物通过闪蒸层析法 (25-45％ EtOAc 配于

己烷）予以纯化以提供产物 (3.9g,99％)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)：δ 3.90(s,3H),4.74(d,J＝6.02Hz,2H),6.82(q,J＝6.1Hz,1H),7.29(d,J＝10.58Hz,1H)。

[1548] 步骤 2：2-(4-{2-[2- 环戊基 -4- 羟基 -5-(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基甲基)-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基]- 乙基 }-2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯基)-2- 甲基 - 丙腈

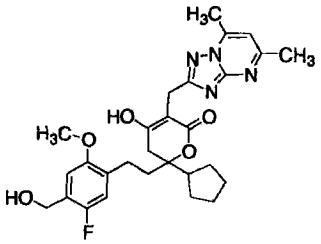
[1549]



[1550] 标题化合物是类似于实施例 A(78) 而被制备，其中 (4- 溴 -2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯基)- 甲醇被用来取代在那个实施例的步骤 1 的 (4- 溴 -2- 甲基 - 苯基)- 甲醇。MS(ESI)：546(M-1)。

[1551] 实施例 A(80)：6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[5- 氟 -4-(羟基甲基)-2- 甲氧基苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

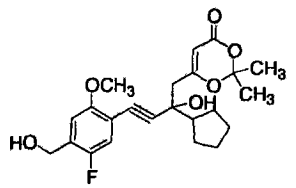
[1552]



[1553] 所欲的产物是类似于实施例 A(1) 而被制备，以得自下面的步骤 2 的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 氟 -4- 羟基甲基 -2- 甲氧基 - 苯基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮 (364mg,1.0mmol) 来取代 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。产率：52mg,12％。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ：1.53-1.57(2H,m),1.92-2.00(3H,m),2.56-2.75(12H,m),2.79(3H,s),3.78(3H,s),4.12(2H,s),4.68-4.72(3H,m),6.76(1H,d,J ＝ 10.11Hz),6.81(1H,d,J ＝ 5.81Hz),9.93(1H,s)。MS(ESI)：523(M-H)。

[1554] 步骤 1：6-[2- 环戊基 -4-(5- 氟 -4- 羟基甲基 -2- 甲氧基 - 苯基)-2- 羟基 - 丁 -3- 炔基]-2,2- 二甲基 -[1,3] 二噁烯 -4- 酮

[1555]

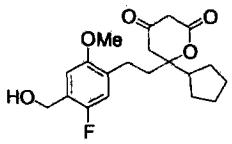


[1556] 所欲的产物是类似于实施例 A(78) 的步骤 5 而被制备，以得自 A(79) 的步骤 1 中的 (4- 溴 -2- 氟 -5- 甲氧基 - 苯基)- 甲醇 (2.35g,10.0mmol) 来取代 2-(4- 溴 -2- 甲基 - 苯

基)-2-甲基-丙腈。产率:4.4g,98%。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ :1.33-1.45(1H, m), 1.52-1.64(3H,m),1.65-1.76(6H,m),1.76-1.85(2H,m),2.18-2.27(1H,m),2.37-2.49(1H, m),2.55-2.66(3H,m),3.82(3H,s),4.73(2H,s),5.53(1H,s),6.91-7.01(2H,m)。MS(ESI):417(M-H)。

[1557] 步骤2:6-环戊基-6-[2-(5-氟-4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基)乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮

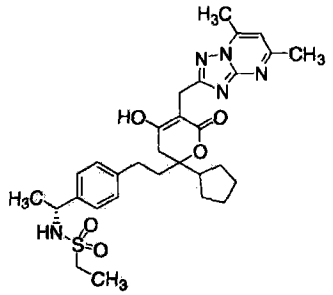
[1558]



[1559] 所欲的产物是类似于实施例A(2)而被制备,其中6-[2-环戊基-4-(5-氟-4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基)-2-羟基-丁-3-炔基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁烯-4-酮(1.28g,3.03mmol)被用来取代6-[2-环戊基-4-(2-乙基-5-甲氧基-吡啶-4-基)-2-羟基-丁-3-炔基]-2,2-二甲基-[1,3]二噁烯-4-酮。产率:1.4g,38%。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ :1.37-1.49(1H, m),1.53-1.97(9H, m),2.53-2.6(1H, m),2.64-2.7(1H, m), 2.75(2H, s),3.41(2H, s),3.79(3H, s),4.71(2H, s),6.79(1H, d, J = 9.85Hz),6.87(1H, d, J = 5.81Hz)。MS(ESI):363(M-H)。

[1560] 实施例A(81):N-{(1R)-1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)苯基]乙基}乙磺酰胺

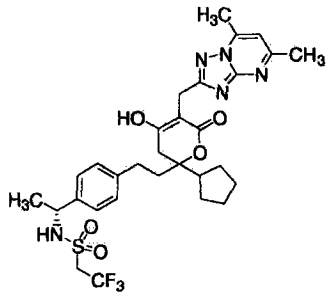
[1561]



[1562] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中N-((1R)-1-{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯基}乙基)乙磺酰胺(实施例A(87))被用来取代在那个实施例的6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)-乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ 1.07(t,J = 7.3Hz,3H),1.4(d, J = 6.9Hz,3H),1.5-1.8(m,9H),2.11-2.16(m,2H),12.48-2.59(m,7H),2.78-2.83(m,3H), 3.71(d, J = 16Hz,1H),3.85(d, J = 16Hz,1H),4.03(t, J = 14,7.3Hz,2H),4.39-4.45(m, 1H),7.06(s,1H),7.21-7.31(m,4H),7.66(d, J = 8.3Hz,1H),10.9(s,1H)。关于$C_{30}H_{39}N_5O_5S$的分析计算值:C,61.94;H,6.76,N,12.04。发现值:C,61.80;H,6.87;N,12.20。ESIMS(MH^+):582。

[1563] 实施例A(82):N-{(1R)-1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)苯基]乙基}-2,2,2-三氟乙磺酰胺

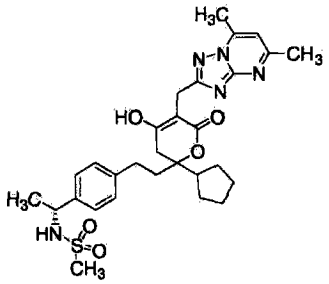
[1564]



[1565] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 N-((1R)-1-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基] 苯基 } 乙基)-2,2,2- 三氟乙磺酰胺 (实施例 A(88)) 被用来取代在那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6) ：δ 1.46(t,J = 6.6Hz,3H)，1.55-1.81(m,11H)，2.16-2.20(m,2H)，2.52-2.63(m,7H)，2.81(d, J = 17Hz,1H)，3.77(d, J = 16Hz,1H)，3.9(d, J = 16Hz,1H)，4.22-4.33(m,2H)，4.56-4.63(m,1H)，7.09(s,1H)，7.27-7.34(m,4H)，8.41(t, J = 8.3Hz,1H)，11(s,1H)。关于 $C_{30}H_{36}F_3N_5O_5S.0.5H_20$ 的分析计算值 :C,55.89 ;H,5.78 ;N,10.86。发现值 :C,56.01 ;H,5.80 ;N,10.94。ESIMS(MH^+) :636。

[1566] 实施例 A(83) :N-{(1R)-1-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 苯基] 乙基 } 甲磺酰胺

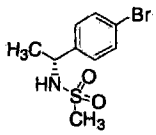
[1567]



[1568] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 2 的 N-(1-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基] 苯基 } 乙基)- 甲磺酰胺被用来取代在那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6) ：δ 1.4(d,J = 6.8Hz,3H)，1.5-1.8(m,9H)，2.10-2.13(m,2H)，2.48-2.64(m,10H)，2.82(d, J = 17Hz,1H)，3.35(s,2H)，3.71-3.88(m,2H)，4.43-4.48(m,1H)，7.06(s,1H)，7.22-7.31(m,4H)，7.64(d, J = 8.3Hz,1H)，10.88(s,1H)。关于 $C_{29}H_{37}N_5O_5S$ 的分析计算值 :C,61.36 ;H,6.57 ;N,12.34。发现值 :C,61.47 ;H,6.80 ;N,12.30。

[1569] 步骤 1 :(R)N-[1-(4- 溴 - 苯基)- 乙基] 甲磺酰胺

[1570]

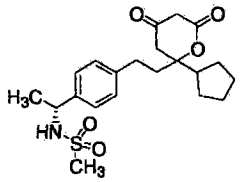


[1571] 在氩气下加入甲磺酰氯 (0.23mL,2.99mmol) 和吡啶 (0.30mL,3.73mmol) 至一配于

无水 CH_2Cl_2(5mL) 的 (R)-(+)-1-(4- 溴苯基) 乙胺 (0.5g,2.49mmol) 的搅拌溶液。所形成的溶液在 25℃下被搅拌历时 3 小时。反应混合物以 1N HCl 予以骤冷并以 EtOAc(30mL) 予以萃取。有机层以盐水 (50mL) 予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并被蒸发。残余物通过快速柱层析法 (80% EtOAc 配于己烷) 予以纯化以提供有如白色固体的产物 (0.40g,58%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ 1.52(d, J = 6.8Hz,3H),2.67(s,3H),4.61-4.72(m,2H),7.24(d, J = 8.3Hz,2H),7.51(d, J = 8.3Hz,2H)。ESIMS(MH+) :279。

[1572] 步骤 2 :N-(1-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基] 苯基 } 乙基)- 甲磺酰胺

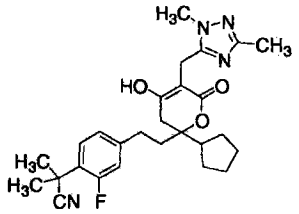
[1573]



[1574] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备,其中得自上面的步骤 1 的 N-[1-(4- 溴 - 苯基)- 乙基] 甲磺酰胺被用来取代在那个实施例的步骤 6 的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(300MHz, CDCl3) :δ 1.52(d, J = 7.2Hz,3H),1.58-1.72(m,8H),1.93-2.05(m,2H),2.27-2.30(m,2H),2.66(s,3H),2.45-2.46(m,1H),2.78(s,2H),3.42(d, J = 2.7Hz,2H),4.54(d, J = 3.0Hz,1H),4.60-4.65(m,1H),7.15(d, J = 8.3Hz,2H),7.26(d,J = 8.3Hz,2H)。关于 $C_{21}H_{29}NO_5S$ 的分析计算值 :C,61.89 ;H,7.17 ;N,3.44。发现值 :C,61.94 ;H,7.40 ;N,3.59。ESIMS(MH-) :406。

[1575] 实施例 A(84) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1,3- 二甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈

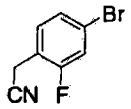
[1576]



[1577] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中得自下面的步骤 3 的 2-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟 - 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈被用来取代 6-[2-(3- 氯 -5- 乙基 -4- 甲氧基 - 苯基)- 乙基]-6- 环戊基 - 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮且 2,5- 二甲基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛被用来取代在那个实施例的 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6) :δ 1.49-1.69(m,8H),1.72(s,6H),2.06(s,3H),2.11(s,3H),2.12-2.13(m,2H),2.34-2.42(m,1H),2.55-2.66(m,3H),2.80(d, J = 17Hz,1H),3.42-3.65(m,2H),7.08-7.18(m,2H),7.35-7.40(m,1H)。关于 $C_{27}H_{33}FN_4O_3 \cdot 0.25H_2O$ 的分析计算值 :C,66.85 ;H,6.96 ;N,11.55。发现值 :C,66.88 ;H,6.99 ;N,11.60。ESIMS(MH^+) :481。

[1578] 步骤 1 :(4- 溴 -2- 氟 - 苯基)- 乙腈

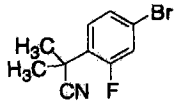
[1579]



[1580] 将氰化钠 (2.24g,45.6mmol) 和水 (2mL) 加入至一被溶解在 DMF(16mL) 的 4- 溴 -1- 溴甲基 -2- 氟 - 苯 (8.15g,30.4mmol) 的溶液中。反应在 70℃被搅拌历时 1 小时。130mL 水、120mL 饱和的 $NaHCO_3$ 以及 10mLEtOAc 加入至反应。该层被分离,而水层以 3×100mL EtOAc 予以萃取。被合并的有机层以 100mL 水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥。在过滤出固体之后,母液通过旋转蒸发予以浓缩至所欲的产物 (6.5g,99% 产率)。MS(APCI) :240(M+H),242(M+2+H)。

[1581] 步骤 2 :2-(4- 溴 -2- 氟 - 苯基)-2- 甲基 - 丙腈

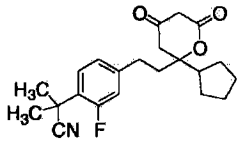
[1582]



[1583] 将一溶解在 THF(10mL) 内的得自上面的步骤 1 的 (4- 溴 -2- 氟 - 苯基)- 乙腈 (2.0g,9.35mmol) 的溶液加入至一配于 DMF(20mL) 内的被冷却至 0℃的氢化钠 (60% 分散在矿物油,0.82g,20.6mmol) 的淤浆中。反应被搅拌直到气体发展停止,而继而碘甲烷 (1.3mL,20.6mmol) 被缓慢地加入。反应被搅拌历时 30 分钟,并继而以 100mL EtOAc 予以稀释。固体通过过滤予以移除,而有机层以 100mL 水予以清洗。有机层于 $MgSO_4$ 上予以干燥,并继而被过滤。母液通过旋转蒸发被浓缩,而产物在高真空 (0.3torr,45℃) 下予以蒸馏。产率 :2.25g,99%。%。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ 2.81(s,3H),2.88(s,3H),7.20-7.25(m,3H)。

[1584] 步骤 3 :2-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟 - 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈

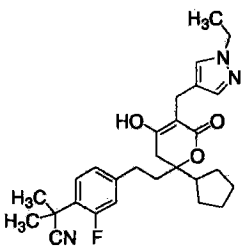
[1585]



[1586] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备,其中得自上面的步骤 2 的 2-(4- 溴 -2- 氟 - 苯基)-2- 甲基 - 丙腈被用来取代在那个实施例的步骤 6 的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ 1.60-1.73(m,6H),1.92-1.98(m,2H),2.22-2.30(m,1H),2.65-2.71(m,2H),2.75-2.80(m,2H),6.88-6.96(m,2H),7.37-7.43(m,1H)。

[1587] 实施例 A(85) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈

[1588]

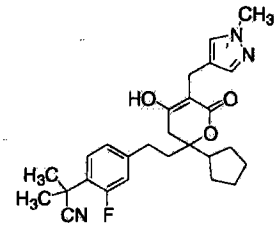


[1589] 标题化合物是类似于实施例 A(84) 而被制备,其中 1- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛

被用来取代在那个实施例的 2,5- 二甲基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) :δ 1.19(t, J = 7.4Hz,3H),1.31-1.52(m,8H),1.70(s,6H),1.77-1.98(m,2H),2.55-2.72(m,4H),3.15-3.19(m,2H),3.84(m,2H),3.98-4.07(m,2H),6.66-6.91(m,2H),7.15-7.34(m,3H)。关于 $C_{28}H_{34}FN_3O_3 \cdot 0.75H_2O$ 的分析计算值 :C,68.20 ;H,7.26 ;N,8.52。发现值 :C,67.87 ;H,6.96 ;N,8.47。ESIMS(MH+) :480。

[1590] 实施例 A(86) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈

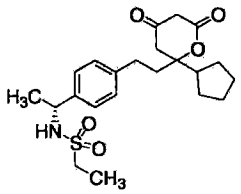
[1591]



[1592] 标题化合物是类似于实施例 A(84) 而被制备,其中 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛被用来取代在那个实施例的 2,5- 二甲基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6) :δ 1.44-1.62(m,8H),1.72(s,6H),1.86-1.91(m,2H),2.30-2.36(m,2H),2.54-2.62(m,3H),2.72(d, J = 17Hz,1H),3.29-3.30(m,2H),3.73(s,3H),6.99-7.17(m,4H),7.33-7.45(m,1H)。关于 $C_{27}H_{32}FN_3O_3 \cdot 1.0H_2O$ 的分析计算值 :C,67.06 ;H,7.09 ;N,8.69。发现值 :C,67.20 ;H,6.76 ;N,8.65。ESIMS(MH+) :466。

[1593] 实施例 A(87) :N-((1R)-1-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基] 苯基 } 乙基) 乙磺酰胺

[1594]



[1595] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备,其中得自下面的步骤 1 的 (R)- 乙磺酸 [1-(4- 溴 - 苯基)- 乙基]- 酰胺被用来取代在那个实施例的步骤 6 的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 1.22(t, J = 7.5Hz,3H),1.53(d, J = 6.9Hz,3H),1.54-1.6(m,8H),1.93-2.05(m,2H),2.27-2.30(m,2H),2.46-2.48(m,1H),2.65-2.72(m,4H),2.77(s,2H),2.83(d, J = 17Hz,1H),4.57-4.64(m,1H),7.13-7.15(m,2H),7.24-7.26(m,2H)。ESIMS(NH-) :420.

[1596] 步骤 1 :(R)- 乙磺酸 [1-(4- 溴 - 苯基)- 乙基]- 酰胺

[1597]

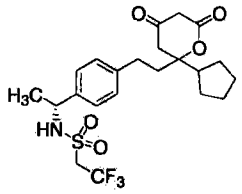


[1598] 在氩气下将乙磺酰氯 (0.57mL,5.99mmol) 和吡啶 (0.30mL,7.5mmol) 加入至一配于无水 CH_2Cl_2(10mL) 的 (R)-(+)-1-(4- 溴苯基) 乙胺 (1g,5mmol) 的搅拌溶液中。所形成的

溶液在25℃下被搅拌历时3小时。反应混合物以1N HCl予以骤冷，并以EtOAc(3×10mL)予以萃取。有机相以盐水(50mL)予以清洗，在Na_2SO_4上予以干燥并被蒸发。残余物通过快速柱层析法(80% EtOAc，配于己烷内)予以纯化以提供有如白色固体的产物(0.40g，58%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 1.23(t，J = 7.5Hz，3H)，1.52(d，J = 6.8Hz，3H)，2.77(q，J = 14，7.5Hz，2H)，4.61-4.72(m，2H)，7.24(d，J = 8.3Hz，2H)，7.51(d，J = 8.3Hz，2H)。ESIMS(MH+)：293。

[1599] 实施例A(88)：N-((1R)-1-{4-[2-(2-环戊基-4，6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯基}乙基)-2，2，2-三氟乙磺酰胺

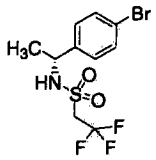
[1600]



[1601] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备，其中得自下面的步骤1的(R)2，2，2-三氟-乙磺酸[1-(4-溴-苯基)-乙基]-酰胺被用来取代在那个实施例的步骤4的1-苄氧基-2-乙基-4-碘-5-丙氧基-苯。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.17-1.21(m，3H)，1.51-1.6(m，8H)，1.93-2.0(m，2H)，2.27-2.30(m，2H)，2.67-2.70(m，2H)，2.77(s，2H)，3.71-3.74(m，2H)，3.80-3.83(m，1H)，4.63-4.72(m，1H)，7.16-7.29(m，5H)。ESIMS(MH-)：474。

[1602] 步骤1：(R)2，2，2-三氟-乙磺酸[1-(4-溴-苯基)-乙基]-酰胺

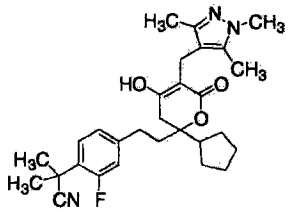
[1603]



[1604] 标题化合物是类似于从实施例A(81)的步骤1而被制备，其中2，2，2'-三氟乙磺酰氯被用来取代在那个实施例的乙磺酰氯。^{1}H-NMR($CDCl_3$)：δ 1.53(d，J = 6.8Hz，3H)，2.70-2.8(m，2H)，4.61-4.72(m，2H)，7.24(d，J = 8.3Hz，2H)，7.51(d，J = 8.3Hz，2H)。ESIMS(MH+)：345

[1605] 实施例A(89)：2-[4-(2-{2-环戊基-4-羟基-6-氧代-5-[(1，3，5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-3，6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈

[1606]

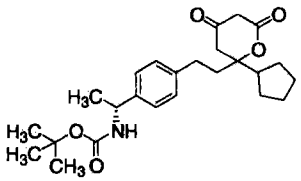


[1607] 标题化合物是类似于实施例A(84)而被制备，其中1，3，5-三甲基-1H-吡唑-4-甲醛被用来取代在那个实施例的2，5-二甲基-2H-[1，2，4]三唑-3-甲醛。^{1}H-NMR(300MHz，$DMSO-d_6$)：δ 1.45-1.69(m，8H)，1.72(s，6H)，1.82-1.88(m，2H)，2.03(s，3H)，2.12(s，3H)，2.26-2.31(m，1H)，2.49-2.58(m，3H)，2.71(d，J = 17Hz，1H)，3.12(d，J = 14Hz，1H)，

3.24(d,J = 14Hz,1H),3.54(s,3H),6.94(dd,J = 8.4,1.6Hz,1H),7.04(dd,J = 13,1.6Hz,1H),7.36(t,J = 8.4Hz,1H),10.68(s,1H)。关于 $C_{29}H_{36}FN_3O_3$ 的分析计算值:C,70.56;H,7.35;N,8.51。发现值:C,70.70;H,7.45;N,8.50。ESIMS(MH^+):494。

[1608] 实施例 A(90):(1R)-1-{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯基}乙基氨基甲酸叔丁酯

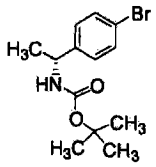
[1609]



[1610] 标题化合物是类似于实施例 A(2)而被制备,其中得自下面的步骤 1 的(R)-[1-(4-溴-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯被用来取代在那个实施例的步骤 6 的 4-溴-2-乙基-5-甲氧基-吡啶。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ 1.18(d,J = 6.6Hz,3H),1.35-1.69(m,17H),1.94-1.98(m,2H),2.27-2.31(m,1H),2.63-2.69(m,2H),2.77(s,2H),3.42(s,2H),3.81-3.88(m,1H),4.76(brs,1H),7.10(d,J = 8.1Hz,2H),7.23(d,J = 8.1Hz,2H)。ESIMS(MH+):430.

[1611] 步骤 1:(R)-[1-(4-溴-苯基)-乙基]-氨基甲酸叔丁酯

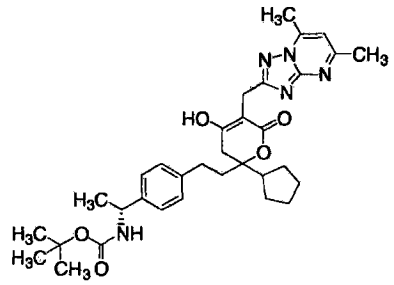
[1612]



[1613] 在氩气下将二碳酸二叔丁酯(6g,27.5mmol)和 NaOH 0.5M(50mL)加入至一配于二噁烷(50mL)内的(R)-(+)-1-(4-溴苯基)乙胺(5g,24.99mmol)的搅拌溶液中。所形成的溶液在 25℃下被搅拌过夜。反应混合物被分配于乙酸乙酯和 10%柠檬酸之间,并以乙酸乙酯(3×100mL)予以萃取。有机相以盐水(50mL)予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并被蒸发。残余物被固化至一白色固体,且被使用而未作进一步纯化。(7g,93%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ 1.32-1.34(m,12H),4.68-4.71(m,2H),7.29-7.12(m,2H),7.36-7.39(m,2H)。ESIMS(MH+):302。

[1614] 实施例 A(91):(1R)-1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)苯基]乙基氨基甲酸叔丁酯

[1615]

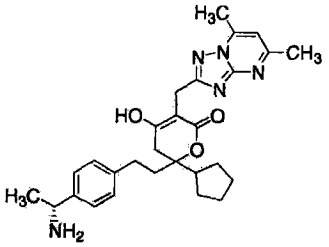


[1616] 标题化合物是类似于实施例 A(1)而被制备,其中(1R)-1-{4-[2-(2-环戊基-4,

6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基）乙基］苯基｝乙基氨基甲酸叔丁酯（实施例A(90)）被用来取代在那个实施例的6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)-乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6)：δ 1.24-1.66(m,21H),2.06-2.08(m,2H),2.42-2.61(m,9H),2.77(d, J = 16Hz,1H),3.73(d, J = 16Hz,1H),3.82(d, J = 16Hz,1H),4.33-4.55(m,1H),7.05-7.08(m,1H),7.29-7.40(m,4H),8.35(s,1H),11(s,1H)。ESIMS(MH+)：590.

[1617] 实施例A(92)：6-(2-{4-[(1R)-1-氨基乙基］苯基｝乙基)-6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基）甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

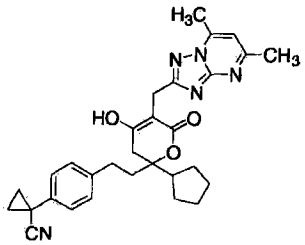
[1618]



[1619] 在氩气下将一配于二噁烷（2mL）内的4N HCl溶液加入至一配于二噁烷（2mL）内的(1R)-1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基）甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基｝乙基）苯基］乙基氨基甲酸叔丁酯[0.58g,0.98mmol,实施例A(91)]的搅拌溶液中。所形成的溶液在25℃下被搅拌历时30分钟。溶剂完全地被蒸发,而所形成的白色固体从乙酸乙酯予以再结晶,以提供有如白色固体的产物（0.4g,80％）。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)：δ 1.56-1.77(m,11H),2.14-2.18(m,2H),2.57-2.86(m,10H),3.77-3.94(m,2H),4.40-4.43(m,1H),6.6(brs,2H),7.21(s,1H),7.38(d, J = 7.9Hz,2H),7.48(d, J = 7.9Hz,2H),8.56(s,1H),11.2(s,1H)。关于$C_{28}H_{35}N_5O_3$.1.0HCl.1.1H_2O的分析计算值：C,63.74；H,7.26；N,13.27。发现值：C,63.60；H,7.48；N,13.20。ESIMS(MH^+)：527。

[1620] 实施例A(93)：1-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基）甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基｝乙基）苯基］环丙烷腈

[1621]

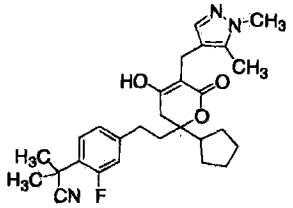


[1622] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中1-(4-溴苯基）环丙烷腈被用来取代在那个实施例的步骤4的1-苄氧基-2-乙基-4-碘-5-丙氧基-苯。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6)：δ 1.44-1.48(m,2H),1.5-1.7(m,8H),1.73-1.77(m,2H),2.10-2.15(m,2H),2.50-2.60(m,11H),2.82(d,J = 16Hz,1H),3.73(d,J = 16Hz,1H),3.85(d,J = 16Hz,1H),7.08(s,1H),7.23-7.32(m,4H),10.87(s,1H)。ESIMS(MH+)：512.

[1623] 实施例A(94)：2-[4-(2-{2-环戊基-5-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基）甲

基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈

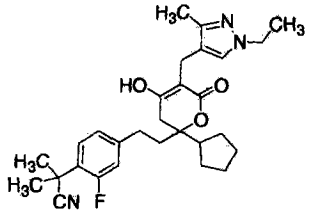
[1624]



[1625] 标题化合物是类似于实施例A(84)而被制备,其中1,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛被用来取代在那个实施例的2,5-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-甲醛。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ 1.47-1.66(m,8H),1.72(s,6H),1.82-1.89(m,2H),2.11(s,3H),2.18(s,3H),2.29-2.32(m,1H),2.49-2.56(m,3H),2.70(d,J = 16Hz,1H),3.16-3.28(m,2H),6.96-7.09(m,3H),7.33-7.39(m,1H),10.7(s,1H)。关于$C_{28}H_{34}FN_3O_3.0.5H_2O$的分析计算值:C,68.83;H,7.22;N,8.60。发现值:C,68.96;H,7.23;N,8.60。ESIMS(MH+):480。

[1626] 实施例A(95):2-[4-(2-{2-环戊基-5-[(1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈

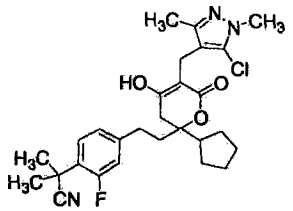
[1627]



[1628] 标题化合物是类似于实施例A(84)而被制备,其中1-乙基-3-甲基-1H-吡唑-4-甲醛被用来取代在那个实施例的2,5-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-甲醛。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ 1.22(t,J = 7.2Hz,3H),1.45-1.67(m,8H),1.72(s,6H),1.88-1.93(m,2H),2.10(s,3H),2.19-2.31(m,1H),2.53-2.61(m,2H),2.72(d,J = 16Hz,1H),3.17(d,J = 17Hz,1H),3.25(d,J = 17Hz,1H),3.90(q,J = 14,7.2Hz,2H),6.98-7.01(m,1H),7.00(dd,J = 8,1.6Hz,1H),7.10(dd,J = 13,1.6Hz,1H),7.16(s,1H),7.36(t,J = 8Hz,1H),10.8(s,1H)。关于$C_{29}H_{36}FN_3O_3.0.5H_2O$的分析计算值:C,69.30;H,7.42;N,8.36。发现值:C,69.38;H,7.43;N,8.39。ESIMS(MH+):494。

[1629] 实施例A(96):2-[4-(2-{5-[(5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-环戊基-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈

[1630]

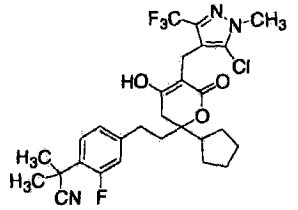


[1631] 标题化合物是类似于实施例A(84)而被制备,其中5-氯-1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛被用来取代在那个实施例的2,5-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-甲醛。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ 1.42-1.67(m,8H),1.73(s,6H),1.88-1.93(m,2H),2.08(s,3H),2.11(s,3H),2.28-2.31(m,1H),2.51-2.61(m,3H),2.70(d,J = 17Hz,1H),3.20(d,J =

14Hz,1H),3.28(d,J = 14Hz,1H),7.00(dd,J = 8.2,1.7Hz,1H),7.08(dd,J = 13,1.7Hz,1H),7.36(t,J = 8.2Hz,1H),10.8(s,1H)。关于 $C_{28}H_{33}FClN_3O_{3.}0.25H_2O$ 的分析计算值:C,64.86;H,6.51;N,8.10。发现值:C,64.73;H,6.42;N,8.08。ESIMS(MH^+):515。

[1632] 实施例 A(97):2-{4-[2-(5-{[5-氯-1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基}-2-环戊基-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯基}-2-甲基丙腈

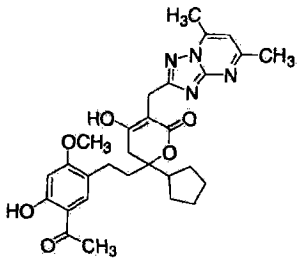
[1633]



[1634] 标题化合物是类似于实施例 A(84)而被制备,其中 5-氯-1-甲基-3-三氟甲基-1H-吡唑-4-甲醛被用来取代在那个实施例的 2,5-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-甲醛。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ 1.48-1.67(m,8H),1.76(s,6H),1.95-1.98(m,2H),2.38-2.40(s,1H),2.56-2.72(m,4H),3.39-3.48(m,2H),3.86(s,3H),7.06-7.16(m,2H),7.37-7.43(m,1H),11(s,1H)。关于 $C_{28}H_{30}F_4ClN_3O_3$ 的分析计算值:C,59.21;H,5.32;N,7.40。发现值:C,59.04;H,5.31;N,7.32。ESIMS(MH+):569。

[1635] 实施例 A(98):6-[2-(5-乙酰基-4-羟基-2-甲氧基苯基)乙基]-6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

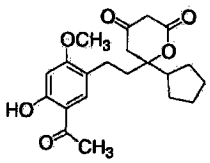
[1636]



[1637] 标题化合物是类似于实施例 A(1)而被制备,其中 6-[2-(5-乙酰基-4-羟基-2-甲氧基苯基)乙基]-6-环戊基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(实施例 A(99))被用来取代在那个实施例的 6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)-乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ 1.34-1.66(m,8H),1.8-2.06(m,3H),2.32-2.49(m,12H),2.65(d,J = 17Hz,1H),3.57-3.72(m,6H),6.31(s,1H),6.90(s,1H),7.46(s,1H),12.52(s,1H)。关于 $C_{29}H_{34}N_4O_{6.}0.25H_2O$ 的分析计算值:C,64.61;H,6.45;N,10.39。发现值:C,64.57;H,6.39;N,10.22。ESIMS(MH+):535。

[1638] 实施例 A(99):6-[2-(5-乙酰基-4-羟基-2-甲氧基苯基)乙基]-6-环戊基二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮

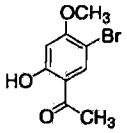
[1639]



[1640] 标题化合物是类似于实施例A(2)而被制备，其中得自下面的步骤1的1-(5-溴-2-羟基-4-甲氧基-苯基)-乙醇被用来取代在那个实施例步骤6的4-溴-2-乙基-5-甲氧基-吡啶。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.51-1.54(m,8H)，1.80-1.95(m,2H)，2.29-2.36(m,1H)，2.57(s,3H)，2.57-2.67(m,2H)，2.75(s,2H)，3.41(s,2H)，3.74(s,3H)，6.45(s,1H)，7.87(s,1H)，12.60(s,1H)。ESIMS(MH-)：374。

[1641] 步骤1：1-(5-溴-2-羟基-4-甲氧基-苯基)-乙醇

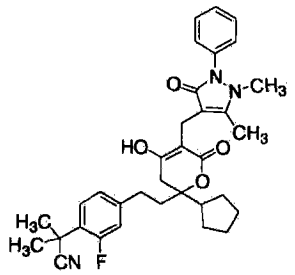
[1642]



[1643] 标题化合物是类似于从实施例A(22)的步骤3而被制备，其中2'-羟基-4'-甲氧苯乙酮被用来取代在那个实施例的5-乙氧基-2-乙基-苯酚。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 2.56(s,3H)，3.93(s,3H)，6.46(s,1H)，7.87(s,1H)，12.67(s,1H)。ESIMS(MH-)：244。

[1644] 实施例A(100)：2-[4-(2-{2-环戊基-5-[(1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈

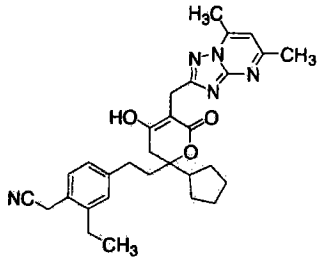
[1645]



[1646] 标题化合物是类似于实施例A(84)而被制备，其中1,5-二甲基-3-氧代-2-苯基-2,3-二氢-1H-吡唑-4-甲醛被用来取代在那个实施例的2,5-二甲基-2H-[1,2,4]三唑-3-甲醛。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ 1.45-1.67(m,8H)，1.71(s,6H)，1.88-1.94(m,2H)，2.27-2.30(m,1H)，2.37(s,3H)，2.53-2.65(m,4H)，3.12(s,3H)，3.13-3.18(m,2H)，7.05-7.17(m,2H)，7.34-7.41(m,5H)，7.51-7.56(m,1H)，12.3(s,1H)。ESIMS(MH+)：572。

[1647] 实施例A(101)：[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苯基]乙腈

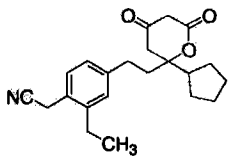
[1648]



[1649] 在室温将5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]-嘧啶-2-甲醛(120mg,0.68mmol)加入至一配于无水MeOH(6mL)内的{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-乙基苯基}乙腈[200mg,0.57mmol,实施例A(102)]的溶液中。在硼烷-二甲基胺复合物(37mg,0.62mmol)被加入之前,混合物被搅拌历时5分钟。在反应通过添加1.0N HCl予以骤冷之前,在那个温度下搅拌历时15小时。溶剂被移除,而残余物通过HPLC予以纯化以获得所欲的产物(60mg,21%产率)。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6):δ1.03(t,J=7.5Hz,3H),1.32-1.64(m,8H),2.06(m,2H),2.36-2.55(m,12H),2.73(d,J=17.9Hz,1H),3.64(d,J=16.1Hz,1H),3.77(d,J=16.4Hz,1H),3.89(s,2H),6.95(s,1H),7.00(s,1H),7.04(d,J=7.7Hz,1H),7.17(d,J=7.7Hz,1H),10.81(s,1H)。

[1650] 实施例A(102):{4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-乙基苯基}乙腈

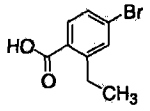
[1651]



[1652] 标题化合物是类似于实施例A(2)而被制备,其中(4-溴-2-乙基-苯基)-乙腈(下面的步骤4)被用来取代4-溴-2-乙基-5-甲氧基-吡啶(步骤6)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ1.25(t,J=7.5Hz,3H),1.41-1.83(m,8H),1.97(m,2H),2.27(m,1H),2.65(m,4H),2.78(s,2H),3.43(s,2H),3.67(s,2H),7.01(m,2H),7.29(d,J=8.3Hz,1H)。

[1653] 步骤1:4-溴-2-乙基-苯甲酸(4641-144)

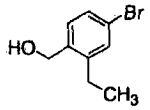
[1654]



[1655] 标题化合物是依据下列文献的操作程序而被制备:J.Med.Chem.,1997,40,2017-2034。

[1656] 步骤2:(4-溴-2-乙基-苯基)-甲醇

[1657]

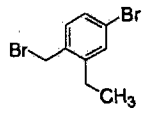


[1658] 在0℃下将BH_3.THF复合物(1.0N溶液,配于THF内,230mL)加入至一配于无水THF(380mL)内的4-溴-2-乙基-苯甲酸(115mmol)的溶液中超过30分钟。所形成的混合物被缓慢地回温至室温,并继而被搅拌历时15小时。反应小心地以水的缓慢加入予以

骤冷。溶剂被移除，而残余物被收取在 EtOAc。有机层以 1.0N HCl、H_2O、盐水予以清洗并于 $MgSO_4$ 上予以干燥。溶剂被移除以提供所欲的产物。(22g，89％产率)。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.23(t，J = 7.5Hz，3H)，2.64-3.01(m，2H)，4.68(s，2H)，7.24-7.26(m，1H)，7.32-7.36(m，2H)。

[1659] 步骤 3：4- 溴 -1- 溴甲基 -2- 乙基 - 苯

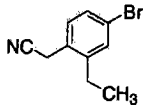
[1660]



[1661] 将 PBr_3(4.2mL，44.1mmol) 加入至一配于无水 $CHCl_3$(122mL) 内的 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)- 甲醇 (7.9g，36.7mmol) 的溶液中。所形成的混合物在室温被搅拌历时 2 小时，在它通过水的加入予以骤冷之前。有机层以 $NaHCO_3$、盐水予以清洗，并于 $MgSO_4$ 上予以干燥。溶剂在真空予以移除，而残余物经由一硅胶垫以配于己烷内的 20％ EtOAc 予以过滤。溶剂在真空予以移除以提供所欲的产物 (8.4g，83％)。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.29(t，J = 7.5Hz，3H)，2.71-2.78(m，2H)，4.48(s，2H)，7.17-7.20(m，1H)，7.29-7.32(m，1H)，7.36-7.38(m，1H)。

[1662] 步骤 4：(4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)- 乙腈

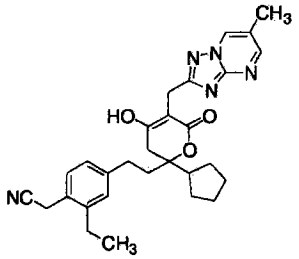
[1663]



[1664] 将氰化钾 (471mg，7.25mmol) 加入至一配于 DMF/H_2O(30mL/6mL) 内的 4- 溴 -1- 溴甲基 -2- 乙基 - 苯 (2.0g，7.25mmol) 的溶液中。反应混合物被加热至 45℃历时 3 小时，在它被冷却至室温之前。混合物以 Et_2O 予以稀释，且以 H_2O、盐水予以清洗，并于 $MgSO_4$ 上予以干燥。溶剂在真空予以移除以获得所欲的产物 (1.33g，80％) 产率。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.26(t，J = 7.5Hz，3H)，2.60-2.67(m，2H)，3.66(s，2H)，7.23-7.26(m，1H)，7.35-7.36(m，1H)，7.38-7.40(m，1H)。

[1665] 实施例 A(103)：[4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(6- 甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 氧代 -3，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基} 乙基)-2- 乙基苯基] 乙腈

[1666]

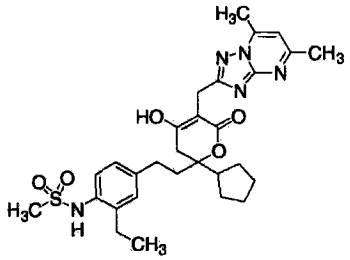


[1667] 标题化合物是类似于实施例 A(101) 而被制备，其中 6- 甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 甲醛被用来取代 5，7- 二甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a]- 嘧啶 -2- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ 1.15(t，J = 7.5Hz，3H)，1.38-1.71(m，8H)，2.11(m，2H)，2.38(s，3H)，2.42-2.66(m，6H)，2.82(d，J = 18.2Hz，1H)，3.76(d，J = 16.2Hz，1H)，3.84(d，J = 16.1Hz，1H)，3.98(s，2H)，7.11(m，2H)，7.27(d，J = 8.3Hz，1H)，8.71(s，1H)，8.96(s，

1H),10.88(s,1H)。

[1668] 实施例 A(104):N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 甲磺酰胺

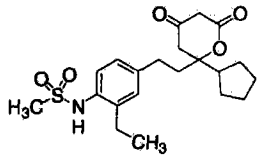
[1669]



[1670] 标题化合物是类似于实施例 A(101) 而被制备,其中 N-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 乙基 - 苯基 } 甲磺酰胺被用来取代 {4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 乙基苯基 } 乙腈。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6):δ 1.11(t, J = 7.5Hz,3H),1.41-174(m,8H),2.13(m,2H),2.47(s,3H),2.51-2.70(m,9H),2.83(d,J = 17.7Hz,1H),2.98(s,3H),3.74(d,J = 16.4Hz,1H),3.85(d,J = 16.2Hz,1H),7.04(s,1H),7.11(m,2H),7.20(d,J = 8.6Hz,1H),8.94(s,1H),10.86(s,1H)。

[1671] 实施例 A(105):N-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 乙基苯基 } 甲磺酰胺

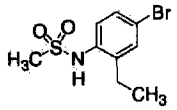
[1672]



[1673] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备,其中 N-(4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)- 甲磺酰胺被用来取代 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶 (步骤 6)。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6):δ 1.07(t, J = 7.5Hz,3H),1.46-1.70(m,8H),1.89-1.95(m,2H),2.27-2.38(m,1H),2.56-2.73(m,4H),2.96(s,3H),3.42-3.49(m,4H),4.99(s,1H),7.00-7.03(m,1H),7.09-7.11(m,1H),7.17-7.19(m,1H)。ES(ESI)(M+Na^+):就 $C_{21}H_{29}NO_5S$ 的计算值 :430,发现值 430。

[1674] 步骤 1:N-(4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)- 甲磺酰胺

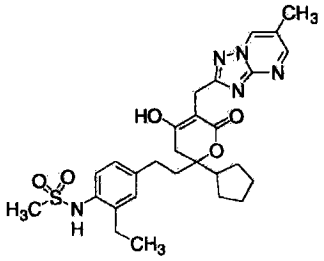
[1675]



[1676] 在室温下以甲磺酰氯 (1.3mL,16.8mmol) 来处理被溶解在无水吡啶 (35mL) 内的 4- 溴 -2- 乙基 - 苯胺 (2mL,14mmol)。反应在以 EtOAc 予以稀释之前,在那个温度下被搅拌历时 15 小时。混合物以 H_2O、盐水予以清洗,并于 $MgSO_4$ 上予以干燥。溶剂在真空予以移除,而残余物通过闪蒸层析法 (SiO_2,5-30% EtOAc,配于己烷内) 予以纯化以提供所欲的产物 (3.1g,81% 产率)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$):δ 1.25(t, J = 7.5Hz,3H),2.61-2.68(m,2H),3.02(s,3H),6.36(s,1H),7.36-7.39(m,3H)。

[1677] 实施例 A(106) :N-[4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 甲磺酰胺

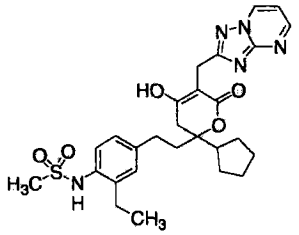
[1678]



[1679] 标题化合物是类似于实施例 A(104) 而被制备,其中 6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a]- 嘧啶 -2- 甲醛被用来取代 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a]- 嘧啶 -2- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) :δ 0.93(t, J = 7.3Hz,3H),1.19-1.54(m,8H),1.88(m,2H),2.189s,3H),2.28-2.55(m,6H),2.62(d,J = 17.0Hz,1H),2.79(s,3H),3.56(d,J = 15.8Hz,1H),3.65(d, J = 16.1Hz,1H),6.90(d, J = 7.54Hz,1H),6.93(s,1H),7.01(d, J = 7.9Hz,1H),8.51(d,J = 2.4Hz,1H),8.75(s,1H),6.79(s,1H),10.69(s,1H)。

[1680] 实施例 A(107) :N-(4-{2-[2- 环戊基 -4- 羟基 -6- 氧代 -5-([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基甲基)-3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基] 乙基 }-2- 乙基苯基) 甲磺酰胺

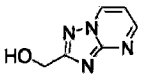
[1681]



[1682] 标题化合物是类似于实施例 A(104) 而被制备,其中得自下面的步骤 2 的 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a]- 嘧啶 -2- 甲醛被用来取代 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a]- 嘧啶 -2- 甲 醛。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) :δ 1.08(t, J = 7.2Hz,3H),1.27-1.71(m,8H),2.11(m,2H),2.48-2.75(m,6H),2.83(d,J = 17.1Hz,1H),2.99(s,3H),3.78(d,J = 15.8Hz,1H),3.87(d, J = 16.2Hz,1H),7.08(d, J = 6.2Hz,1H),7.13(s,1H),7.21(d, J = 8.3Hz,1H),7.27(dd,J = 6.6,4.3Hz,1H),8.81(d,J = 4.3,1.9Hz,1H),8.95(s,1H),9.07(dd,J = 6.8,1.9Hz,1H),10.9(s,1H)。

[1683] 步骤 1 :[1,2,4] 三唑并 [1,5-a]- 嘧啶 -2- 基甲醇

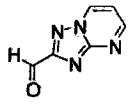
[1684]



[1685] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 的步骤 7 而被制备,其中丙二醛双 (二甲基缩醛) 被用来取代 2,4- 戊二酮。

[1686] 步骤 2 :[1,2,4] 三唑并 [1,5-a]- 嘧啶 -2- 甲醛

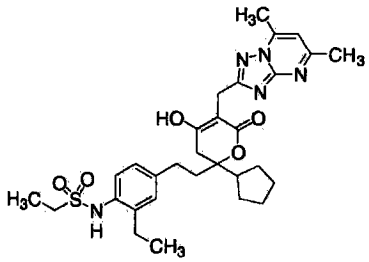
[1687]



[1688] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 的步骤 8 而被制备，其中 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基甲醇被用来取代 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)- 甲醇。

[1689] 实施例 A(108) :N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 乙磺酰胺

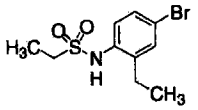
[1690]



[1691] 标题化合物是类似于实施例 A(104) 而被制备，其中乙磺酸 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基) 酰胺被用来取代甲磺酸 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基) 酰胺。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6) :δ 1.02(t, J = 7.5Hz,3H),1.05(t,J = 7.5Hz,3H),1.29-1.67(m,9H),2.02-2.09(m,2H),2.38(s,3H), 2.48(s,3H),2.51-2.56(m,2H),2.57-2.64(m,2H),2.71-2.77(m,1H),2.95-3.02(m,2H), 3.62-3.80(m,4H),6.95-6.96(m,1H),7.00-7.04(m,2H),7.06-7.09(m,1H)。

[1692] 步骤 1 :乙磺酸 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基) 酰胺

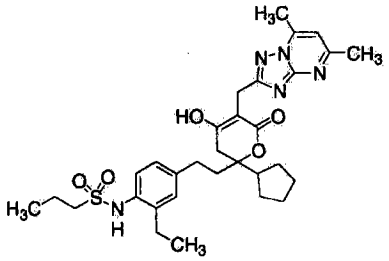
[1693]



[1694] 标题化合物是类似于实施例 A(105) 的步骤 1 而被制备，其中乙磺酰氯被用来取代甲磺酰氯。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.26(t, J = 8.0Hz,3H),1.39(t, J = 8.0Hz,3H), 2.60-2.66(m,2H),3.12-3.18(m,2H),7.32-7.37(m,3H)。

[1695] 实施例 A(109) :N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 丙烷 -1- 磺酰胺

[1696]

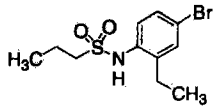


[1697] 标题化合物是类似于实施例 A(104) 而被制备，其中丙磺酸 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基) 酰胺被用来取代甲磺酸 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基) 酰胺。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) : δ 1.00(t, J = 7.5Hz,3H),1.11(t, J = 7.5Hz,3H),1.55-1.81(m,11H),2.11-2.17(m,2H),

2.47(s,3H),2.57(s,3H),2.62-2.72(m,6H),3.02-3.07(m,2H),3.71-3.88(m,2H),7.04(s,1H),7.10-7.18(m,3H)。

[1698] 步骤 1 :丙烷 -1- 磺酸 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基) 酰胺

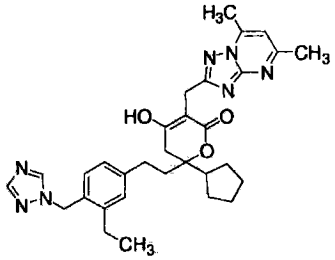
[1699]



[1700] 标题化合物是类似于实施例 A(105) 的步骤 1 而被制备,其中丙烷 -1- 磺酰氯被用来取代甲磺酰氯。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.04(t, J = 8.0Hz,3H),1.25(t, J = 8.0Hz,3H),1.81-1.91(m,2H),2.60-2.66(m,2H),3.07-3.10(m,2H),6.29(s,1H),7.32-7.37(m,3H)。

[1701] 实施例 A(110) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(1H-1,2,4- 三唑 -1- 基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

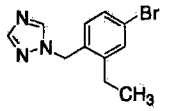
[1702]



[1703] 标题化合物是类似于实施例 A(101) 而被制备,其中 1-(4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)-1H-[1,2,4] 三唑被用来取代 {4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧 - 四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 乙基 - 苯基 } 乙腈。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) :δ 0.95(t, J = 7.5Hz,3H),1.31-1.62(m,8H),2.03(m,2H),2.31(s,3H),2.35-2.62(m,9H),2.74(d, J = 19.8Hz,1H),3.64(d, J = 16.6Hz,1H),3.76(d, J = 17.5Hz,1H),5.33(s,2H),6.92(d, J = 8.5Hz,1H),6.94(s,1H),6.98(s,1H),6.99(d, J = 9.2Hz,1H),7.93(s,1H),8.54(s,1H),10.77(s,1H)。

[1704] 步骤 1 :1-(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)-1H-[1,2,4] 三唑

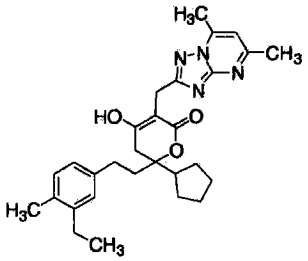
[1705]



[1706] 被溶解在无水 DMF(15mL) 的三唑 (275mg,3.99mmol) 以 NaH(60%,153mg) 予以处理。在 5 分钟之后,4- 溴 -1- 溴甲基 -2- 乙基 - 苯被加入。在反应混合物被冷却至室温之前,被加热至 75℃历时 5 小时。混合物以 Et_2O 予以稀释并以 H_2O、盐水予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥。溶剂在真空予以移除以提供所欲的产物 (580mg,55% 产率)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 1.10(t, J = 7.5Hz,3H),2.68-2.73(m,2H),5.46(s,2H),7.01-7.04(m,1H),7.38-7.46(m,2H),7.97-8.01(m,2H)。

[1707] 实施例 A(111) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-[2-(3- 乙基 -4- 甲基苯基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

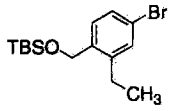
[1708]



[1709] 将 K_2CO_3(1.07g,7.75mmol) 加入至一 6-[2- 环戊基 -4-(3- 乙基 -4- 甲基 - 苯基)-2- 羟基 - 丁基]-2,2- 二甲基 -[1,3]- 二噁烯 -4- 酮 (1.0g,1.94mmol) 的溶液中。在混合物被冷却至室温之前,被加热至 45℃历时 45 分钟。反应以 H_2O 予以稀释并以异丙醚予以清洗。水相以 1.0N HCl 予以酸化至 pH 1 并以 EtOAc 予以萃取。有机层以 H_2O、盐水予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥,并在减压下被浓缩以提供所欲的产物。(0.63g,71% 产率)。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) :δ 0.98(t, J = 7.5Hz,3H),1.32-1.64(m,8H),2.04(m,2H),2.12(s,3H),2.33-2.51(m,12H),2.71(d, J = 17.5Hz,1H),3.64(d, J = 16.0Hz,1H),3.74(d, J = 16.2Hz,1H),6.83(d, J = 7.7Hz,1H),6.84(s,1H),6.92(d, J = 7.3Hz,1H),6.96(s,1H),10.75(s,1H)。

[1710] 步骤 1 :(4- 溴 -2- 乙基 - 苄氧基)- 叔丁基 - 二甲基 - 硅烷

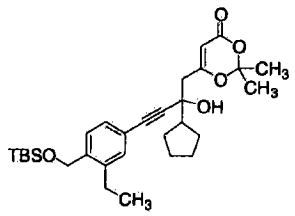
[1711]



[1712] 将 TBSCI(1.5 当量) 和咪唑 (1.5 当量) 加入至一配于无水 DMF 的 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)- 甲醇的溶液中。混合物在那个温度被搅拌历时 12 小时,在它以水予以稀释之前。混合物以 Et_2O 予以萃取且混合得有机层以 H_2O、盐水予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥。溶剂在真空下被移除以提供所欲的产物。(93% 产率)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 0.09(s,6H),0.92(s,9H),1.20(t, J = 7.5Hz,3H),2.57(q, J = 7.5Hz,2H),4.67(s,2H),7.29(s,3H)。

[1713] 步骤 2 :6-{4-[4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷基氧基甲基)-3- 乙基 - 苯基]-2- 环戊基 -2- 羟基 - 丁 -3- 炔基 }-2,2- 二甲基 -[1,3]- 二噁烯 -4- 酮

[1714]

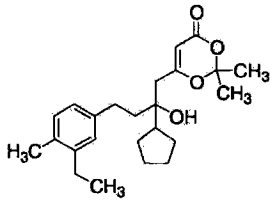


[1715] 将 $PdCl_2(PPh_3)_2$(71mg,4mol %) 和 CuI(14mg,3mol %) 加入至一配于二异丙胺 (7mL) 和 DMF(7mL) 内的 (4- 溴 -2- 乙基 - 苄氧基)- 叔丁基 - 二甲基 - 硅烷 (1.0g,3.05mmol) 和 6-(2- 环戊基 -2- 羟基丁 -3- 炔基)-2,2- 二甲基 -4H-1,3- 二噁烯 -4- 酮 (671mg,2.54mmol) 的溶液。混合物被通以 Ar,并在其被冷却至室温之前被加热至 90℃历时 30 分钟。反应以 H_2O 予以稀释并以 EtOAc 予以萃取。被合并的有机层以 H_2O、盐水予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥并在真空予以浓缩。残余物通过柱快速层析法 (SiO_2,5-30% EtOAc, 配于己烷内) 予以纯化以提供所欲的产物 (1.0g,60% 产率)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ -0.10(s,

3H),0.00(s,3H),0.83(s,9H),1.11(t, J = 7.5Hz,3H),1.49-1.74(m,8H),1.62(s,3H),1.64(s,3H),2.11-2.18(m,1H),2.44-2.62(m,4H),4.63(s,2H),5.37(s,1H),7.08-7.13(m,2H),7.28-7.31(m,1H)。

[1716] 步骤 3 :6-[2- 环戊基 -4-(3- 乙基 -4- 甲基 - 苯基)-2- 羟基 - 丁基]-2,2- 二甲基 -[1,3]- 二噁烯 -4- 酮

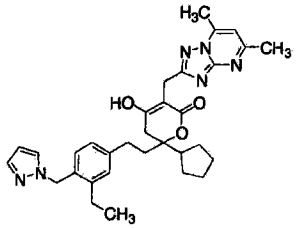
[1717]



[1718] 加入 $Pd(OH)_2$(20wt%,100mg) 至一配于 EtOH(50mL) 的 6-{4-[4-(叔丁基 - 二甲基 - 硅烷基氧基甲基)-3- 乙基 - 苯基]-2- 环戊基 -2- 羟基 - 丁 -3- 炔基 }-2,2- 二甲基 -[1,3]- 二噁烯 -4- 酮 (1.0g) 的溶液。反应在 H_2 气氛下历时 15 小时。反应经由一硅藻土垫予以过滤,而溶剂在减压下予以移除以提供所欲的产物。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.19(t,J = 7.5Hz,3H),1.43-1.69(m,8H),1.71(s,6H),1.79-1.85(m,2H),2.05-2.16(m,1H),2.27(s,3H),2.44-2.66(m,6H),5.37(s,1H),6.89-6.95(m,2H),7.04-7.08(m,1H)。

[1719] 实施例 A(112) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(1H- 吡唑 -1- 基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

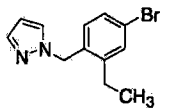
[1720]



[1721] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中得自下面的步骤 1 的 1-(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)-1H- 吡唑被用来取代在那个实施例的步骤 4 的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘 基 -5- 丙 氧 基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) :δ 1.11(t, J = 7.3Hz,3H),1.48-1.80(m,8H),2.18(m,2H),2.46(s,3H),2.51-2.74(m,9H),2.89(d, J = 17.4Hz,1H),3.81(d, J = 15.9Hz,1H),3.92(d, J = 16.1Hz,1H),5.41(s,2H),6.36(t, J = 2.0Hz,1H),6.98(d, J = 8.3Hz,1H),7.11(m,3H),7.56(s,1H),7.79(d, J = 2.1Hz,1H),10.95(s,1H)。

[1722] 步骤 1 :1-(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)-1H- 吡唑

[1723]

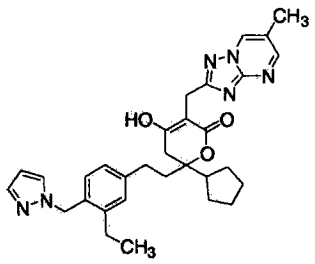


[1724] 一配于无水 DMF(30mL) 内的吡唑 (616mg,9.1mmol) 的溶液以 NaH(60%,362mg) 予以处理。4- 溴 -1- 溴甲基 -2- 乙基 - 苯 (2.5g,9.1mmol) 被加入且所形成的溶液,在 80℃下被搅拌历时 13 小时,然后冷却至室温。混合物以 H_2O 予以稀释,以 Et_2O 予以萃取。合并的有机萃取物以 H_2O、盐水予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥并在减压下予以浓缩。残余

物通过快速柱层析法予以纯化以提供所欲的产物 (1.92g,80％产率)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 1.15(t, J = 7.5Hz,3H),2.59-2.66(m,2H),5.30(s,2H),6.26-6.28(m,1H), 6.86-6.88(m,1H),7.29-7.32(m,2H),7.37-7.38(m,1H),7.54-7.55(m,1H)。

[1725] 实施例 A(113) :6- 环戊基 -6-{2-[3- 乙基 -4-(1H- 吡唑 -1- 基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

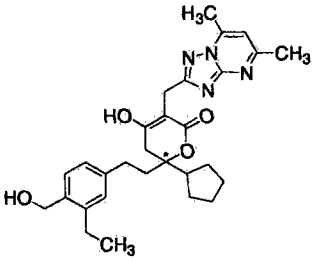
[1726]



[1727] 标题化合物是类相似于实施例 A(112) 而被制备,其中 6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛被用来取代 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) :δ 0.89(t, J = 7.6Hz,3H),1.41-1.54(m,8H),1.89(m,2H), 2.21(s,3H),2.27-2.52(m,6H),2.64(d,J = 17.7Hz,1H),3.59(d,J = 15.9Hz,1H),3.67(d, J = 15.6Hz,1H),5.17(s,2H),6.12(t,J = 15.9Hz,1H),6.74(d,J = 7.6Hz,1H),6.87(d,J = 7.8Hz,1H),6.90(d,1H),7.31(s,1H),7.54(d, J = 2.2Hz,1H),8.53(d, J = 2.2Hz,1H), 8.80(s,1H),10.72(s,1H)。

[1728] 实施例 A(114) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(羟基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

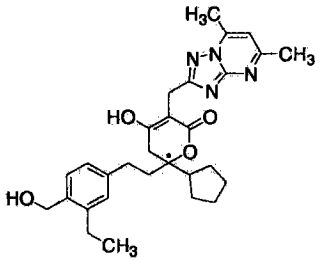
[1729]



[1730] 标题化合物从消旋的 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(羟基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 (实施例 B(33)) 予以分离 (通过手性 HPLC(Chiralpac OJ-H,100bar,30％ MeOH)。r.t. = 2.7min,100％ ee。

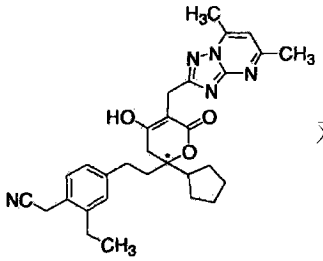
[1731] 实施例 A(115) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(羟基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

[1732]



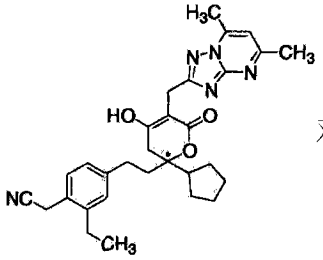
[1733] 标题化合物是从消旋的 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-（羟基甲基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮（实施例 B(33)）予以分离（通过手性 HPLC(Chiralpac OJ-H,100bar,30％ MeOH)。r.t. ＝ 3.9min,100％ ee。

[1734] 实施例 A(116) :[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 乙腈的对映异构体 1

[1735]  对映异构体 1

[1736] 标题化合物从消旋的 [4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 乙腈（实施例 A(101)）通过手性 HPLC(Chiralpac AD-H,140bar,50％ MeOH) 来予以分离。r.t. ＝ 3.4min,100％ ee。

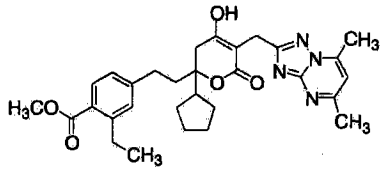
[1737] 实施例 A(117) :[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 乙腈的对映异构体 2

[1738]  对映异构体 2

[1739] 标题化合物从消旋的 [4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯基] 乙腈 [实施例 A(101)] 通过手性 HPLC(Chiralpac AD-H,140bar,50％ MeOH) 来予以分离。r.t. ＝ 4.7min,100％ ee。

[1740] 实施例 A(118) :4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苯甲酸甲酯

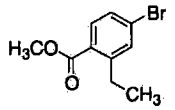
[1741]



[1742] 标题化合物是类相似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 1 的 4- 溴 -2- 乙基 - 苯甲酸甲酯被用来取代在那个实施例的步骤 4 的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘基 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) ：δ 1.18(t,J = 7.5Hz,3H)，1.38(s,1H)，1.63(m,10H)，2.00(m,2H)，2.37(m,1H)，2.66(s,3H)，2.72(m,2H)，2.78(s,3H)，2.92(q，J = 7.4Hz,2H)，3.85(s,3H)，4.08(d，J = 2.8Hz,2H)，6.83(s,1H)，7.00(m,2H)，7.75(d，J = 7.7Hz,1H)。就 $C_{30}H_{36}N_4O_5$ 被计算的 HRMS(M+H)$^+$:533.2759，发现值 :533.2774.

[1743] 步骤 1 :4- 溴 -2- 乙基 - 苯甲酸甲酯

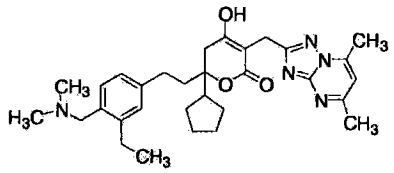
[1744]



[1745] 将 H_2SO_4(1 滴) 加入至一配于 MeOH(40mL) 内的 4- 溴 -2- 乙基 - 苯甲酸 (1.35g,5.89mmol) 的溶液中。混合物在 90℃下被搅拌历时 48 小时，在这段时间挥发物在真空下被移除。残余物被溶解在 Et_2O，以饱和的 $NaHCO_3$ 和盐水予以清洗，于 $MgSO_4$ 上予以干燥，并被浓缩至一透明的油。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$) ：δ 1.22(t，J = 7.5Hz,3H)，2.95(q，J = 7.5Hz,2H)，3.87(s,3H)，7.36(dd，J = 8.3,2.1Hz,1H)，7.42(d，J = 2.1Hz,1H)，7.72(d，J = 8.3Hz,1H)。

[1746] 实施例 A(119) :6- 环戊基 -6-(2-{4-[(二甲基氨基) 甲基]-3- 乙基苯基 } 乙基)-3-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

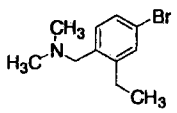
[1747]



[1748] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 1 的 (4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 二甲基 - 胺被用来取代在那个实施例的步骤 4 的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘基 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$) ：δ 1.09(t，J = 7.5Hz,3H)，1.38(s,1H)，1.55(s,5H)，1.69(s,2H)，2.10(s,2H)，2.49(m,7H)，2.54(s,3H)，2.65(dd，J = 15.7,8.2Hz,4H)，2.74(s,3H)，2.76(s,3H)，3.74(q，J = 14.8Hz,2H)，4.27(d，J = 5.5Hz,2H)，7.04(s,1H)，7.19(m,2H)，7.35(d,J = 7.7Hz,1H)。关于 $C_{31}H_{41}N_5O_3 \cdot 2.7TFA$ 的分析计算值 :C,52.07 ;H,5.25 ;N,8.34。发现值 :C,51.73 ;H,5.56 ;N,8.20.

[1749] 步骤 1 :(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 二甲基 - 胺

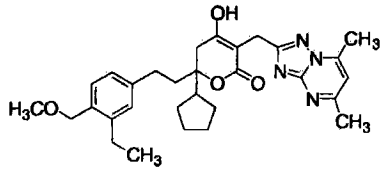
[1750]



[1751] 将二甲胺 (2.5mL,40％溶液配于水）加入至一配于 MeOH 内的 4- 溴 -1- 溴甲基 -2- 乙基 - 苯 (1.12g,4.03mmol) 的溶液中。混合物被搅拌历时 1 小时，在这段时间挥发物在真空下被移除。残余物被溶解在 EtOAc，以 H_2O 予以清洗，于 $MgSO_4$ 上予以干燥，并被浓缩至一透明油 (0.910g,93％）。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)：δ 1.19(t,J = 7.5Hz,3H),2.21(s,6H),2.69(q,J = 7.5Hz,2H),3.32(s,2H),7.14(m,1H),7.28(m,2H)。

[1752] 实施例 A(120)：6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-（甲氧基甲基）苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

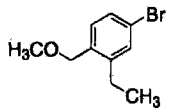
[1753]



[1754] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 1 的 4- 溴 -2- 乙基 -1- 甲氧基甲基 - 苯被用来取代在那个实施例的步骤 4 的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘基 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO)：δ 1.15(t, J = 7.5Hz,3H),1.45(s,1H),1.63(s,5H),1.78(s,2H),2.05(s,6H),2.60(m,10H),3.35(s,3H),3.88(q, J = 16.2Hz,2H),4.44(s,2H),5.82(s,1H),7.09(d, J = 8.1Hz,2H),7.24(d, J = 7.7Hz,1H)。关于 $C_{30}H_{38}N_4O_4$ •0.2TFA 的分析计算值：C,67.43；H,7.11；N,10.35。发现值：C,67.73；H,7.18；N,10.46。

[1755] 步骤 1：4- 溴 -2- 乙基 -1- 甲氧基甲基 - 苯

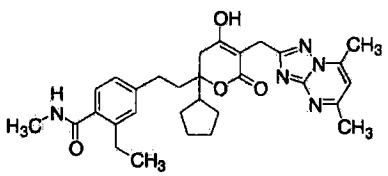
[1756]



[1757] 将 NaH(0.156,60％分散在矿物油，3.90mmol) 继而为 MeI(0.22mL,3.58mmol) 加入至一配于 DMF(30mL) 内的 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)- 甲醇 (0.700g,3.25mmol) 的溶液中。混合物被搅拌历时 16 小时，并继而被分配在 H_2O 和 EtOAc 之间。水层以 EtOAc 予以萃取，且有机层以盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，并被浓缩至一黄色油。通过快速柱层析法 (0％至 4％ EtOAc，配于己烷内）的纯化提供有如透明的油 (0.51g,69％）的产物。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$)：δ 1.15(t, J = 7.6Hz,3H),2.58(q, J = 7.5Hz,2H),3.32(s,3H),4.35(s,2H),7.12(m,1H),7.24(m,1H),7.27(d,J = 2.1Hz,1H)。

[1758] 实施例 A(121)：4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基 -N- 甲基苯甲酰胺

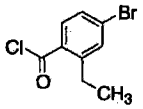
[1759]



[1760] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中得自下面的步骤2的4-溴-2-乙基-N-甲基-苯甲酰胺被用来取代在那个实施例的步骤4的1-苄氧基-2-乙基-4-碘基-5-丙氧基-苯。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO):δ 1.09(t,J=7.4Hz,3H),1.41(s,1H),1.58(s,6H),1.72(s,2H),2.12(d,J = 7.0Hz,2H),2.48(m,2H),2.55(s,3H),2.65(m,5H),2.75(d,J = 4.3Hz,3H),2.82(m,1H),3.18(s,2H),3.80(q,J = 17.3Hz,2H),7.05(s,1H),7.11(m,2H),7.21(m,1H),8.10(d,J=4.5Hz,1H)。关于$C_{30}H_{37}N_5O_4$•1.5TFA的分析计算值:C,56.40;H,5.52;N,9.97。发现值:C,56.68;H,5.57;N,9.97。

[1761] 步骤1:4-溴-2-乙基-苯甲酰氯

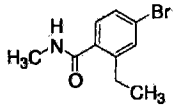
[1762]



[1763] 一配于$SOCl_2$(50mL)内的4-溴-2-乙基-苯甲酸(1.72g,7.51mmol)的溶液被加热至90℃并被搅拌历时2小时。挥发物在真空下被移除以产生一褐色固体(1.80g,96%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.22(t,J = 7.4Hz,3H),2.89(q,J = 7.5Hz,2H),7.49(m,2H),8.03(d,J = 9.0Hz,1H)。

[1764] 步骤2:4-溴-2-乙基-N-甲基-苯甲酰胺

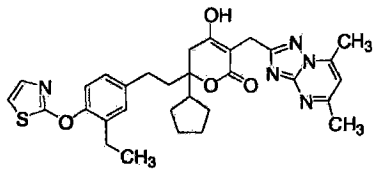
[1765]



[1766] 将甲胺(0.70mL,配于水中的40%溶液,8.08mmol)加入至一配于CH_2Cl_2(20mL)内的4-溴-2-乙基-苯甲酰氯(1.00g,4.04mmol)的溶液中。混合物被搅拌历时3小时,在这段时间下,挥发物在真空下被移除。残余物被溶解在EtOAc内,以H_2O予以清洗,于$MgSO_4$上予以干燥,并被浓缩至一褐色油(0.857g,88%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.21(t,J = 7.4Hz,3H),2.75(q,J = 7.5Hz,2H),2.97(d,J = 4.9Hz,3H),5.74(s,1H),7.17(d,J = 8.1Hz,1H),7.32(d,J = 8.1Hz,1H),7.39(s,1H)。

[1767] 实施例A(122):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[3-乙基-4-(1,3-噻唑-2-基氧基)苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

[1768]

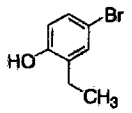


[1769] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中得自下面的步骤2的2-(4-溴-2-乙基-苯氧基)-噻唑被用来取代在那个实施例的步骤4的1-苄氧基-2-乙基-4-碘基-5-丙氧基-苯。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO):δ 1.06(t,J = 7.4Hz,3H),1.38(s,1H),1.56(m,J = 3.40Hz,5H),1.70(s,2H),2.15(dd,J = 11.2,5.0Hz,2H),2.50(m,10H),2.64(m,3H),2.81(m,1H),3.79(q,J = 7.4Hz,2H),7.04(s,1H),7.19(m,5H)。关于$C_{31}H_{35}N_4O_4S$•1.4TFA的分析计算值:C,55.36;H,5.00;N,9.55。发现值:C,55.12;H,5.11;N,

9.39。

[1770] 步骤 1 :4- 溴 -2- 乙基 - 苯酚

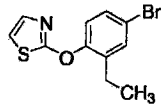
[1771]



[1772] 将 $TBABr_3$(7.91g,16.4mmol) 加入至一配于 $CHCl_3$(60mL) 内的 2- 乙基酚 (2.00g,16.4mmol) 的溶液中。混合物被搅拌历时 20 分钟,在这段时间下,$NaHCO_3$ 和饱和的 $Na_2O_3S_2$ 被加入。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩。经由 SiO 栓 (SiOplug)(100% CH_2Cl_2) 的过滤而提供有如透明油的产物 (2.3g,72%)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 1.22(t, J = 7.5Hz,3H),2.60(q, J = 7.5Hz,2H),4.71(s,1H),6.64(d, J = 8.5Hz,1H),7.17(dd, J = 8.5,2.4Hz,1H),7.25(m,1H)。

[1773] 步骤 2 :2-(4- 溴 -2- 乙基 - 苯氧基)- 噻唑

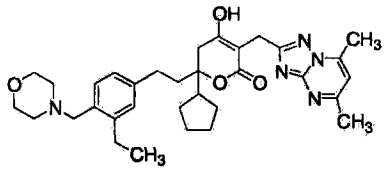
[1774]



[1775] 将 2- 溴噻唑 (0.341mL,3.82mmol) 以及被细致粉碎的 K_2CO_3(3.17g,22.9mmol) 加入至一配于 DMF(40mL) 内的 4- 溴 -2- 乙基 - 苯酚 (1.00g,4.97mmol) 的溶液中。混合物在 150℃下被搅拌历时 15 小时,在这段时间下,热溶液经由滤纸予以过滤。滤液以 CH_2Cl_2 和 H_2O 予以稀释,并继而以 6.0N HCl 予以恢复 pH 6.0。水层以 CH_2Cl_2 予以萃取,而有机层以 H_2O 和盐水予以清洗。有机层在 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩以产生一黄色油 (1.0g,92%)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 1.19(t, J = 7.6Hz,3H),2.62(q, J = 7.5Hz,2H),6.79(d, J = 3.8Hz,1H),7.10(d,J = 8.5Hz,1H),7.19(d,J = 3.8Hz,1H),7.35(dd,J = 8.7,2.4Hz,1H),7.43(d,J = 2.4Hz,1H)。

[1776] 实施例 A(123) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(吗啉 -4- 基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

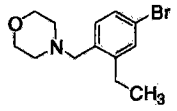
[1777]



[1778] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中得自下面的步骤 1 的 4-(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 吗啉被用来取代在那个实施例的步骤 4 的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘基 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO) :δ 1.09(t, J = 7.4Hz,3H),1.39(s,1H),1.55(s,5H),1.69(s,2H),2.10(m,2H),2.49(s,7H),2.54(s,3H),2.63(s,2H),2.75(m,3H),3.25(s,4H),3.65(s,1H),3.74(m,2H),3.94(d, J = 10.9Hz,2H),4.33(s,2H),7.04(s,1H),7.19(m,2H),7.39(d,J = 7.7Hz,1H)。关于 $C_{33}H_{43}N_5O_4$ •2.2TFA 的分析计算值 :C,54.47 ;H,5.53 ;N,8.49。发现值 :C,54.45 ;H,5.67 ;N,8.46。

[1779] 步骤 1 :4-(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 吗啉

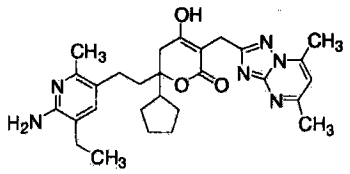
[1780]



[1781] 将三乙胺(2.76mL,19.8mmol)和吗啉(1.38mL,15.8mmol)加入至一配于CH_3CN(66mL)内的4-溴-1-溴甲基-2-乙基-苯(3.67g,13.2mmol)溶液中。混合物被搅拌历时1.5小时,在这段时间挥发物在真空下被移除以产生一淡黄色固体(3.7g,97%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.19(t,J = 7.5Hz,3H),2.40(m,4H),2.68(q,J = 7.7Hz,2H),3.40(s,2H),3.65(m,4H),7.13(m,1H),7.22(d,J = 2.1Hz,1H),7.30(d,J = 2.1Hz,1H)。

[1782] 实施例A(124):6-[2-(6-氨基-5-乙基-2-甲基吡啶-3-基)乙基]-6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

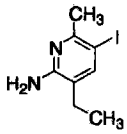
[1783]



[1784] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中得自下面的步骤1的3-乙基-5-碘基-6-甲基-吡啶-2-基胺被用来取代在那个实施例的步骤4的1-苄氧基-2-乙基-4-碘基-5-丙氧基-苯。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO):δ 1.06(t,J = 7.3Hz,3H),1.36(s,1H),1.56(s,5H),1.72(s,2H),2.03(m,2H),2.27(s,3H),2.49(m,8H),2.52(d,J = 1.5Hz,6H),3.73(q,J = 16.2Hz,2H),7.04(s,1H),7.46(s,2H),7.62(s,1H)。就$C_{28}H_{36}N_6O_3$被计算的HRMS(M+H)$^+$:505.2922,发现值505.2936。

[1785] 步骤1:3-乙基-5-碘基-6-甲基-吡啶-2-基胺

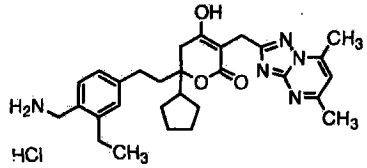
[1786]



[1787] 将N-碘琥珀酰亚胺(4.88g,21.6mmol)加入至一配于DMF(100mL)内的2-氨基-3-乙基-6-甲基吡啶(3.00g,21.6mmol)的溶液中。混合物在黑暗中被搅拌历时15小时,并继而被分配在Et_2O和H_2O之间。有机层以盐水予以清洗,于$MgSO_4$上予以干燥,并被浓缩以产生一褐色固体(4.6g,79%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.19(t,J = 7.5Hz,3H),2.35(q,J = 7.4Hz,2H),2.49(s,3H),4.44(s,2H),7.52(s,1H)。

[1788] 实施例A(125):6-{2-[4-(氨基甲基)-3-乙基苯基]乙基}-6-环戊基-3-[(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮氯化氢

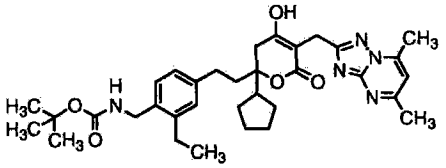
[1789]



[1790] 4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苄基氨基甲酸叔丁酯[35mg,0.06mmol,实施例A(126)]被溶解在二氯甲烷(1mL)以及配于二噁烷内的4N HCl(0.5mL)中,并在室温被搅拌2小时。溶液被浓缩以提供一灰白色固体(30mg,96%)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$):δ 1.14(t, J = 7.54Hz,3H),1.37-1.49(m,1H),1.52-1.66(m,6H),1.67-1.77(m,2H),2.05-2.16(m,2H),2.58(s,4H),2.60-2.70(m,6H),2.74-2.80(m,1H),3.80(d, J = 14.51Hz,2H),4.02(q, J = 5.78Hz,2H),7.07(s,1H),7.13(s,1H),7.16-7.21(m,1H),7.32(d,J = 7.72Hz,1H),8.15(s,3H)。MS(ESI):504$(M+H)^+$。

[1791] 实施例A(126):4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苄基氨基甲酸叔丁酯

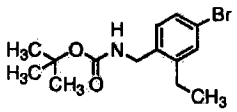
[1792]



[1793] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中得自下面的步骤1的(4-溴-2-乙基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯被用来取代在那个实施例的1-苄氧基-2-乙基-4-碘基-5-丙氧基-苯,除了在后处理阶段,HCl(aq)处理剂是被稀释的(0.1N)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$):δ ppm 1.20(t,3H)1.40(d, J = 6.78Hz,2H)1.45(s,9H)1.59(d, J = 3.20Hz,2H)1.60-1.71(m,10H)1.88-1.99(m,2H)2.27(d, J = 3.20Hz,2H)2.57-2.69(m,4H)2.72-2.80(m,2H)3.39-3.50(m,2H)4.30(d, J = 4.52Hz,2H)4.59-4.73(m,1H)6.88-7.01(m,3H)7.16(d,J = 5.84Hz,1H).MS(ESI):582$(M+H)^+$。

[1794] 步骤1:(4-溴-2-乙基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

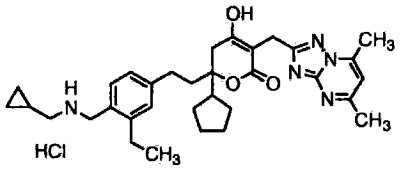
[1795]



[1796] 在室温下将二-叔丁基碳酸氢酯(1.26g,5.8mmol)加入至一配于THF(5mL)内的4-溴-2-乙基-苄胺[830mg,3.9mmol,得自实施例A(131)的步骤2]以及三乙胺(815μL,5.8mmol)溶液中。溶液被搅拌3小时,被稀释在水中并以乙酸乙酯予以萃取。有机层以饱和的碳酸氢纳,继而饱和的氯化钠予以清洗、干燥(Na_2SO_4)、过滤,并在真空下被浓缩至粗灰白色固体(1.4g)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$):δ ppm 1.22(t, J = 7.63Hz,3H),1.45(s,9H),2.64(q,J = 7.54Hz,2H),4.29(d,J = 5.65Hz,2H),4.67(s,1H),7.12(d,J = 8.10Hz,1H),7.28-7.32(m,1H),7.33(d,J = 1.88Hz,1H)。

[1797] 实施例A(127):6-环戊基-6-[2-(4-{[(环丙基甲基)氨基]甲基}-3-乙基苯基)乙基]-3-[(5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

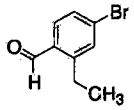
[1798]



[1799] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面的步骤 2 中的 (4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 环丙基甲基 - 氨基甲酸叔丁酯被用来取代在那个实施例中的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘基 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(300MHz,MeOH) ：δ ppm 0.40-0.48(m,2H)，0.70-0.78(m,2H)，1.22(t，J ＝ 7.54Hz,3H)，1.45-1.57(m，J ＝ 7.35Hz,1H)，1.58-1.70(m，5H)，1.73-1.80(m，J ＝ 12.06,4.14Hz,2H)，2.0-2.18(m,2H)，2.50(s,1H)，2.69-2.78(m，12H)，3.00(d，J ＝ 7.54Hz,2H)，3.61-3.68(m,1H)，4.02(d，J ＝ 3.20Hz,2H)，4.24(s,2H)，7.13-7.20(m,2H)，7.36(d，J ＝ 7.91Hz,1H)，7.42(s,1H)。MS(ESI) ：558(M+H)$^+$。

[1800] 步骤 1 ：4- 溴 -2- 乙基 - 苯甲醛

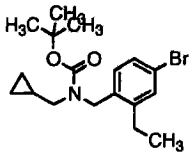
[1801]



[1802] 在 N_2 气氛下吗啉 -N- 氧化物 (5.0g,43mmol) 在具有 3A 筛的二氯甲烷 (30mL) 中被搅拌 30 分钟。予以加入 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)- 甲醇 (3.1g,14.4mmol)，继而为过钌酸四丙铵 (tetrapropylammoniumperruthenate)(250mg,0.72mmol)。溶液被搅拌历时 2 小时，继而经由一硅胶栓予以过滤。硅胶以配于己烷内的 30％乙酸乙酯予以清洗，而有机物被集中。溶液在真空下被浓缩以提供一淡黄色油 (3.4g)。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$) ：δ ppm 1.28(t,J ＝ 7.54Hz,3H)，3.04(q,J ＝ 7.54Hz,2H)，7.47(d,J ＝ 1.70Hz,1H)，7.49-7.53(m，1H)，7.69(d，J ＝ 8.29Hz,1H)，10.23(s,1H)。

[1803] 步骤 2 ：(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 环丙基甲基 - 氨基甲酸叔丁酯

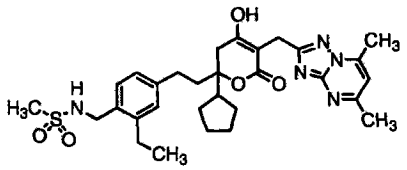
[1804]



[1805] 将硫酸镁 (无水，200mg) 继而为氰基氢硼化钠 (2.2g,35mmol) 加入至一配于二氯甲烷 (150mL) 内的 4- 溴 -2- 乙基 - 苯甲醛 (3.0g,13.4mmol) 和环戊基甲基胺 (1.0g，14.1mmol) 溶液中。混合物在室温下被搅拌历时 16 小时。混合物用水稀释并分层。有机层以饱和的氯化钠予以清洗、干燥 ($MgSO_4$)、过滤，并在真空下被浓缩至一粗无色油 (3.44g)。残余物再次被溶于二氯甲烷 (100mL) 和三乙胺 (3.6mL,26mmol) 中，继而二碳酸二叔丁酯 (3.5g,16.25mmol) 被加入。溶液在室温下被搅拌历时 2 小时，继而被水稀释并以乙酸乙酯予以萃取。有机层以饱和的碳酸氢纳，继而饱和的氯化钠予以清洗，干燥 (Na_2SO_4)、过滤，并在真空下被浓缩以提供有如粗油的 (4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 环丙基甲基 - 氨基甲酸叔丁酯 (3.6g)。

[1806] 实施例 A(128) ：N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 甲磺酰胺

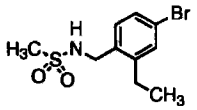
[1807]



[1808] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备，其中得自下面的步骤1的N-(4-溴-2-乙基-苄基)-甲磺酰胺被用来取代在那个实施例的1-苄氧基-2-乙基-4-碘基-5-丙氧基-苯。^{1}H-MR(300MHz,$CDCl_3$)：δ ppm 1.21(t,J＝7.54Hz,3H),1.36-1.46(m,1H),1.52-1.67(m,7H),1.96-2.06(m,2H),2.38(s,1H),2.48-2.57(m,1H),2.62-2.73(m,8H),2.79(s,3H),2.89(s,3H),4.02-4.15(m,2H),4.27-4.32(m,2H),4.32-4.40(m,1H),5.30(s,1H),6.85(s,1H),6.96-7.03(m,2H),7.19(d,J＝7.72Hz,1H)。MS(ESI)：582$(M+H)^+$。

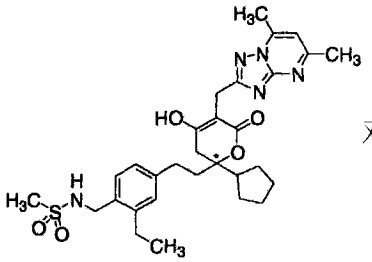
[1809] 步骤1：N-(4-溴-2-乙基-苄基)-甲磺酰胺

[1810]



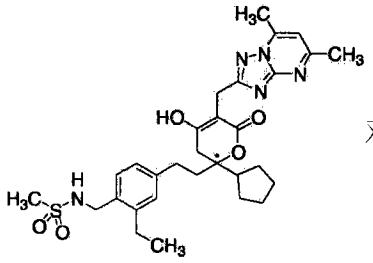
[1811] 在室温下将甲磺酰氯(283μL,3.6mmol)加入至一配于二氯甲烷(5mL)内的4-溴-2-乙基-苄胺(650mg,3mmol)和三乙胺(500μL,3.6mmol)溶液中。溶液被搅拌1小时，被稀释在水中并以乙酸乙酯予以萃取。有机层以饱和的碳酸氢钠，继而饱和的氯化钠予以清洗、干燥(Na_2SO_4)、过滤，并在真空下被浓缩至一灰白色固体(880mg,100％)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$)：δ ppm 1.25(t,J＝7.54Hz,3H),2.69(q,J＝7.54Hz,2H),2.90(s,3H),4.27-4.31(m,2H),4.40-4.50(m,1H),7.21(d,J＝8.10Hz,1H),7.32-7.40(m,2H)。

[1812] 实施例A(129)：N-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苄基]甲磺酰胺的对映异构体1

[1813]  对映异构体1

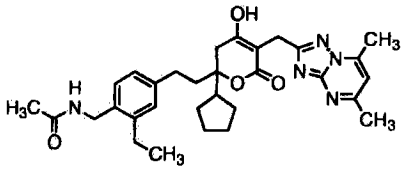
[1814] 标题化合物是从消旋的N-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苄基]甲磺酰胺[实施例A(128)]，使用手性HPLC(ChiralpakOJ-H,120bar,25％ MeOH)来予以分离。(4.619min滞留时间,100％ ee)。

[1815] 实施例A(130)：N-[4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-乙基苄基]甲磺酰胺的对映异构体2

[1816]  对映异构体 2

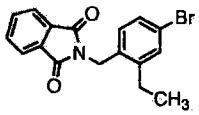
[1817] 标题化合物是从消旋的 N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 甲磺酰胺 [实施例 A(128)],使用手性 HPLC(ChiralpakOJ-H,120bar,25% MeOH) 来予以分离。(6.413min 滞留时间,100% ee)。

[1818] 实施例 A(131) :N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 乙酰胺

[1819] 

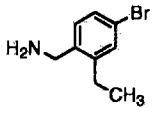
[1820] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中得自下面的步骤 3 的 N-(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 乙酰胺被用来取代在那个实施例的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘基 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ ppm 1.18(t, J = 7.54Hz,3H),1.40(dd, J = 8.19,6.12Hz,1H),1.51-1.67(m,7H),1.97-2.05(m,6H),2.32-2.44(m,1H),2.56(d, J = 3.58Hz,1H),2.58-2.73(m,8H),2.79(s,3H),4.02-4.15(m,2H),4.40(d, J = 5.09Hz,2H), 5.51(s,1H),6.85(s,1H),6.94-7.02(m,2H),7.12(d,J = 7.72Hz,1H)。MS(ESI) :546$(M+H)^+$。

[1821] 步骤 1 :2-(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 异吲哚 -1,3- 二酮

[1822] 

[1823] 在室温下将邻苯二甲酰胺钾 (2.9g,15.6mmol) 加入至一配于二甲基甲酰胺 (100mL) 内的 4- 溴 -1- 溴甲基 -2- 乙基 - 苯 (4.0g,14.2mmol) 溶液中,且溶液在 80℃下被加热历时 5 小时。溶液被冷却至室温并被倒入水中。水性溶液以乙酸乙酯予以萃取。集中的有机物以饱和的氯化钠予以清洗、干燥 (Na_2SO_4)、过滤,并在真空下被浓缩至一黄色固体 (4.0g,82 %)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ ppm 1.27(t, J = 7.54Hz,3H),2.85(q, J = 7.60Hz,2H),4.84(s,2H),7.14-7.18(m,1H),7.24-7.27(m,1H),7.34(d, J = 2.07Hz,1H), 7.73(dd, J = 5.46,3.01Hz,2H),7.86(dd, J = 5.56,3.11Hz,2H)。

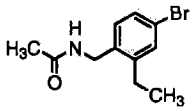
[1824] 步骤 2 :4- 溴 -2- 乙基 - 苄胺

[1825] 

[1826] 配于氯仿：乙醇（1 ： 1.5，250mL）内的 2-(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 异吲哚 -1，3- 二酮（4g，11.7mmol）和肼（1.8mL，58.3mmol）予以回流历时 4 小时。混合物被冷却至室温且经由一硅藻土垫予以过滤。溶液被稀释在水中并分层。有机层以水、饱和的碳酸氢钠，继而饱和的氯化钠予以清洗、干燥（Na_2SO_4）、过滤，且继而在真空下被浓缩至一黄色油（2.2g，88％）。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ ppm 1.23(t，J ＝ 7.54Hz，3H)，1.65(s，2H)，2.66(q，J ＝ 7.60Hz，2H)，3.84(s，2H)，7.19-7.23(m，1H)，7.30-7.34(m，2H)。

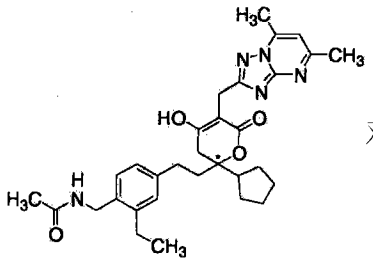
[1827] 步骤 3 :N-(4- 溴 -2- 乙基 - 苄基)- 乙酰胺

[1828]



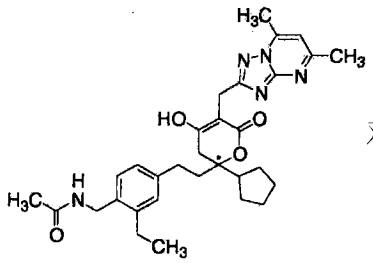
[1829] 在室温下将乙酰氯（310μL，4.5mmol）加入至一配于二氯甲烷（5mL）内的 4- 溴 -2- 乙基 - 苄胺（700mg，3.3mmol）和三乙胺（600μL，4.3mmol）溶液中。溶液被搅拌历时 1 小时，被稀释于水中，并以乙酸乙酯予以萃取。有机层以饱和的碳酸氢钠，继而饱和的氯化钠予以清洗、干燥（Na_2SO_4）、过滤，并在真空下被浓缩至一灰白色的固体（820mg，97 ％）。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.20(t，J ＝ 7.54Hz，3H)，2.00(s，3H)，2.62(q，J ＝ 7.54Hz，2H)，4.38(d，J ＝ 5.46Hz，2H)，5.59(s，1H)，7.09(d，J ＝ 8.10Hz，1H)，7.26-7.31(m，1H)，7.34(d，J ＝ 1.88Hz，1H)。

[1830] 实施例 A(132) :N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5，7- 二甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 乙酰胺的对映异构体 1

[1831]  对映异构体 1

[1832] 标题化合物是从消旋的 N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5，7- 二甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 乙酰胺 [实施例 A(131)]，使用手性 HPLC(ChiralpakAS-H，140bar，50％ MeOH) 来予以分离。(4.924min 滞留时间，100％ ee)。

[1833] 实施例 A(133) :N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5，7- 二甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 乙酰胺的对映异构体 2

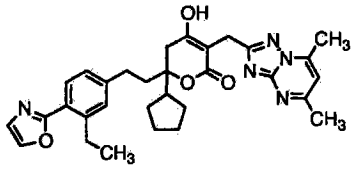
[1834]  对映异构体 2

[1835] 标题化合物是从消旋的 N-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5，7- 二甲基 [1，2，4] 三唑并

[1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 乙基苄基] 乙酰胺 [实施例 A(131)], 使用手性 HPLC(ChiralpakAS-H,140bar,50% MeOH) 来予以分离。(6.947min 滞留时间,100% ee)。

[1836] 实施例 A(134) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(1,3- 噁唑 -2- 基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

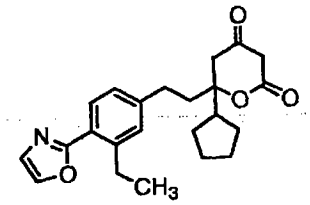
[1837]



[1838] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备, 其中 6- 环戊基 -6-{2-[3- 乙基 -4-(1,3- 噁唑 -2- 基) 苯基] 乙基 } 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮 (实施例 A(135)) 被用来取代在那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。产率 (35mg,8%)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ ppm 1.19(t, J = 7.44Hz,3H),1.50-1.57(m,3H),1.57-1.64(m, J = 8.29,2H),1.65-1.77(m,3H),1.99-2.07(m, J = 17.33Hz,1H),2.33-2.44(m,1H),2.51-2.59(m,1H),2.65(s,3H),2.68-2.80(m,7H),3.03(q, J = 7.41Hz,2H),4.09(s,2H),6.83(s,1H),7.03-7.09(m,2H),7.23(s,1H),7.69(s,1H),7.80(d, J = 7.91Hz,1H)。MS(ESI) :542(M+H)$^+$。

[1839] 实施例 A(135) :6- 环戊基 -6-{2-[3- 乙基 -4-(1,3- 噁唑 -2- 基) 苯基] 乙基 } 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮

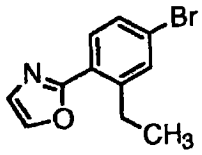
[1840]



[1841] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备, 其中得自下面的步骤 1 的 2-(4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)- 噁唑被用来取代在那个实施例的步骤 6 的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧 基 - 吡 啶。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 1.21(t, J = 7.44Hz,3H),1.42-1.57(m,2H),1.58-1.74(m,6H),1.96-2.04(m,1H),2.14-2.22(m,1H),2.24-2.35(m,1H),2.67-2.78(m,2H),2.80(s,2H),2.89-2.98(m,2H),3.46(s,2H),7.11-7.17(m,2H),7.44-7.53(m,1H),7.77(d, J = 8.29Hz,1H),7.84(s,1H)。MS(ESI) :382(M+H)$^+$。

[1842] 步骤 1 :2-(4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)- 噁唑

[1843]

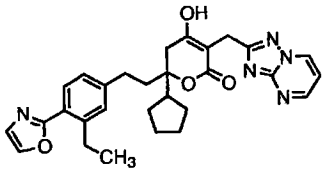


[1844] 一配于 2 : 1 二氯甲烷 / 二甲基甲酰胺 (120mL) 内的 4- 溴 -2- 乙基 - 苯甲酸 (6.8g,30mmol)、二异丙基乙胺 (7.8mL,44.7mmol)、O-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-N,N,N',

N'-四甲基-六氟磷酸盐(HATU,14g,37mmol)以及氨基乙醛二甲基醚(4mL,37mmol)在室温下5小时。溶液以数个部分的水,继而为1N $HCl_{(aq)}$以及饱和的氯化钠予以清洗、干燥(Na_2SO_4)、过滤,并在真空下被浓缩至一粗淡黄色油。残余物被覆溶在Eaton's试剂(配于甲磺酸内的P_2O_5,100mL),且溶液在135℃下以及在氩气下被加热历时6小时。溶液被冷却至室温并小心地被倒入至冰中。混合物以二氯甲烷予以萃取,且有机层以饱和的氯化钠予以后洗,、干燥(Na_2SO_4)、过滤,并在真空下被浓缩至一粗油。残余物被覆溶在乙酸乙酯并以饱和的碳酸氢钠,继而饱和的氯化钠予以清洗、干燥(Na_2SO_4)、过滤,并在真空下被浓缩至纯的褐色液体(3.16g,44%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 1.24(t,J=7.54Hz,3H),3.09(q,J=7.54Hz,2H),7.27(s,1H),7.42(dd,J=8.38,1.98Hz,1H),7.48(d,J=2.07Hz,1H),7.74(s,1H),7.81(d,J=8.48Hz,1H)。

[1845] 实施例A(136):6-环戊基-6-{2-[3-乙基-4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]乙基}-4-羟基-3-([1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基甲基)-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

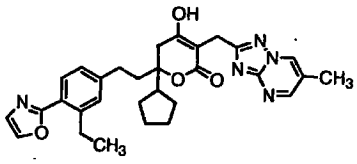
[1846]



[1847] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中6-环戊基-6-{2-[3-乙基-4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]乙基}二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(实施例A(135))被用来取代在那个实施例的6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)-乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮且甲氧基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基-甲醇被用来取代5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醛。产率(57mg,11%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 1.20(t,J=7.44Hz,3H),1.53-1.67(m,8H),2.00-2.11(m,2H),2.35-2.47(m,1H),2.51-2.63(m,1H),2.65-2.72(m,2H),2.72-2.83(m,2H),3.04(q,J=7.54Hz,2H),4.14(d,J=3.77Hz,1H),7.04-7.10(m,2H),7.14-7.20(m,1H),7.25(s,1H),7.71(s,1H),7.82(d,J=7.91Hz,1H),8.84(d,J=5.46Hz,2H)。MS(ESI):514$(M+H)^+$。

[1848] 实施例A(137):6-环戊基-6-{2-[3-乙基-4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]乙基}-4-羟基-3-[(6-甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

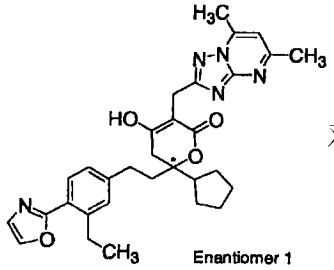
[1849]



[1850] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中6-环戊基-6-{2-[3-乙基-4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]乙基}二氢-2H-吡喃-2,4(3H)-二酮(实施例A(135))被用来取代在那个实施例的6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)-乙基]-二氢-吡喃-2,4-二酮且6-甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醛被用来取代5,7-二甲基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醛。产率(58mg,11%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δppm 1.19(t,J=7.44Hz,3H),1.40(d,J=4.33Hz,1H),1.53-1.67(m,8H),

2.01-2.10(m,2H),2.39(s,1H),2.45-2.49(m,3H),2.54-2.64(m,1H),2.71(dd,J = 11.87,5.46Hz,2H),2.76-2.85(m,1H),3.01(q,J = 7.47Hz,2H),4.10(s,2H),7.05-7.11(m,2H),7.29(s,1H),7.73(s,1H),7.78(d,J = 7.91Hz,1H),8.61(s,1H),8.68(d,J = 2.07Hz,1H)。MS(ESI):528$(M+H)^+$。

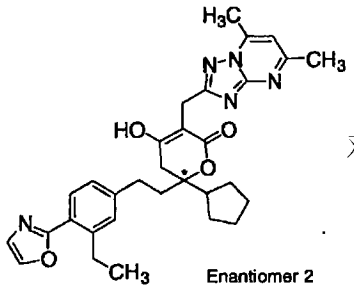
[1851] 实施例A(138):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[3-乙基-4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮的对映异构体1

[1852] 

对映异构体1

[1853] 标题化合物是从消旋的6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[3-乙基-4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮[实施例A(134)],使用手性的HPLC(ChiralpakAS-H,140bar,50%MeOH)来予以分离。(1.968min滞留时间,100% ee)。

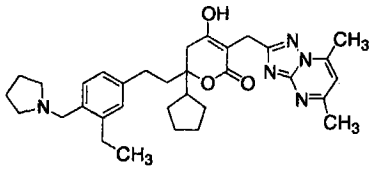
[1854] 实施例A(139):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[3-乙基-4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮的对映异构体2

[1855] 

对映异构体2

[1856] 标题化合物是从消旋的6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[3-乙基-4-(1,3-噁唑-2-基)苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮(实施例A(134))使用手性的HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,50%MeOH)来予以分离。(3.537min滞留时间,95% ee)。

[1857] 实施例A(140):6-环戊基-3-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-6-{2-[3-乙基-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基]乙基}-4-羟基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮

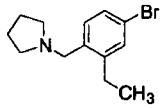
[1858] 

[1859] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中得自下面步骤1的1-(4-溴-2-乙基-苄基)-吡咯烷被用来取代在那个实施例的步骤4的1-苄氧基-2-乙

基-4-碘基-5-丙氧基-苯。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO)：δ ppm1.05(t，J = 7.3Hz，3H)，1.34(s，1H)，1.50(s，5H)，1.66(m，2H)，1.81(m，2H)，2.02(m，4H)，2.44(m，7H)，2.62(m，7H)，3.07(m，2H)，3.37(m，2H)，3.75(q，J = 16.2Hz，2H)，4.30(d，J = 5.3Hz，2H)，6.99(s，1H)，7.12(m，2H)，7.33(d，J = 7.7Hz，1H)。就$C_{33}H_{43}N_5O_3$被计算的HRMS(M+H)$^+$：558.3439，发现值：558.3446。

[1860] 步骤1：1-(4-溴-2-乙基-苄基)-吡咯烷

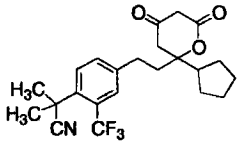
[1861]



[1862] 将吡咯烷(1.19mL，14.4mmol)逐滴地加入至一配于$CH_2Cl_2$30mL)内的4-溴-1溴甲基-2-乙基-苯(2.00g，7.19mmol)的溶液中。混合物被搅拌历时15小时，并继而被分配在Et_2O和H_2O之间。有机层以盐水予以清洗，于$MgSO_4$上予以干燥，并被浓缩以产生一黄色油(1.3g，68％)。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.19(t，J = 7.5Hz，3H)，1.76(m，4H)，2.47(m，4H)，2.69(q，J = 7.5Hz，2H)，3.54(s，2H)，7.19(m，1H)，7.25(m，1H)，7.29(d，J = 1.9Hz，1H)。

[1863] 实施例A(141)：2-[4-[2-(2-环戊基-4，6-二氧四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-(三氟甲基)苯基]-2-甲基丙腈

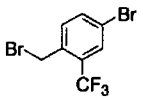
[1864]



[1865] 标题化合物是类似于实施例A(2)而被制备，其中得自下面步骤3的2-(4-溴-2-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙腈被用来取代在那个实施例步骤6的4-溴-2-乙基-5-甲氧基-吡啶。^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ 1.50-1.86(m，14H)，1.94-1.98(m，2H)，2.27-2.30(m，1H)，2.73-2.80(m，4H)，3.44(d，J = 4.3Hz，2H)，7.36(dd，J = 8.2，1.6Hz，1H)，7.54(d，J = 1.6Hz，1H)，7.65(d，J = 8.2Hz，1H)。(M+H)$^+$MS(ESI)：422(M+H)$^+$。

[1866] 步骤1：4-溴-1-溴甲基-2-三氟甲基-苯

[1867]

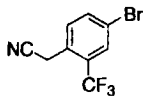


[1868] 一配于CCl_4(35mL)内的4-甲基-3-三氟溴苯(25g，104.59mmol)、N-溴琥珀酰亚胺(18.62g，104.59mmol)和苯甲酰过氧化物(1.27g，5.23mmol)的混合物在90℃下被加热历时4小时。反应混合物被冷却至0℃并继而经由一玻璃熔块予以过滤以CH_2Cl_2清洗。滤液被浓缩并继而通过快速柱层析法(0％至5％ EtOAc配于己烷)予以纯化以提供一在静置时会结晶的如透明油(33.26g，100％)的产物。

[1869] ^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ 4.57(s，2H)，7.46(d，J = 8.3Hz，1H)，7.67(d，J = 8.3Hz，1H)，7.78(s，1H)。

[1870] 步骤2：(4-溴-2-三氟甲基-苯基)-乙腈

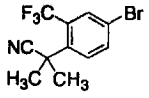
[1871]



[1872] 一配于 CH_2Cl_2/H_2O 1 ：1(300mL) 内的得自上面步骤 1 中的 4- 甲基 -3- 三氟溴苯 (33.26g,104.261mmol)、KCN(20.43g,313.67mmol) 以及溴化四丁基铵 (3.37g,10.45mmol) 的混合物在室温被搅拌历时 4 小时。该层被分离，而有机层以 H_2O(100mL)、1N HCl(100mL)，盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上被干燥并继而被浓缩至一褐色油，其通过快速柱层析法 (0％至 20％ EtOAc，配于己烷内) 予以纯化以提供有如透明油的产物 (14.9g,54％)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) ：δ 3.91(s,2H)，7.57(d,J ＝ 8.3Hz,1H)，7.75(dd,J ＝ 8.3,2Hz,1H)，7.84(d,J ＝ 2Hz,1H)。

[1873] 步骤 3 ：2-(4- 溴 -2- 三氟甲基 - 苯基)-2- 甲基 - 丙腈

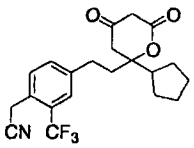
[1874]



[1875] NaH 95％ (2.28g,94.7mmol) 被悬浮在 DMF(25mL) 内，并被冷却至 0℃。得自上面步骤 2 中的 (4- 溴 -2- 三氟甲基 - 苯基)- 乙腈 (5g,18.94mmol) 被溶解在 THF(35mL) 内，并缓慢地经由套管 (cannula) 被加入至该 NaH 悬浮液中。反应混合物被搅拌历时 20 分钟。碘甲烷 (11.79mL,189.36mmol) 被加入，而所形成的混合物在室温被搅拌过夜。反应以 H_2O(100mL) 予以骤冷。溶剂在真空被移除，而残余物被分配在 EtOAc 和 1N HCl(100mL) 之间。有机相于 Na_2SO_4 上予以干燥并被蒸发。粗有机产物通过快速柱层析法 (5％ EtOAc 配于己烷) 予以纯化以提供有如透明油的产物 (4.14g,75％)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) ：δ 1.6(s,6H),7.46(d,J ＝ 8.3Hz,1H),7.67(d,J ＝ 8.3Hz,1H),7.78(s,1H)。

[1876] 实施例 A(142) ：[4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基] 乙腈

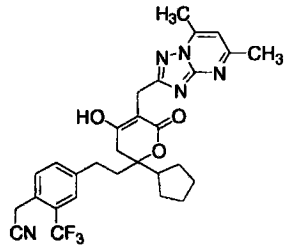
[1877]



[1878] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自实施例 A(141) 的步骤 2 的 4- 溴 -1- 溴甲基 -2- 三氟甲基 - 苯被用来取代在那个实施例的步骤 6 的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) ：δ 1.48-1.82(br m,8H),1.94-1.97(m,2H),2.24-2.30(m,1H),2.69-2.84(m,4H),3.44(d, J ＝ 4.04Hz,2H),3.92(s,2H),7.40(d, J ＝ 8.08Hz,1H),7.47(s,1H),7.60-7.62(m,1H)。MS(ESI) ：394(M+H)$^+$。

[1879] 实施例 A(143) ：[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基] 乙腈

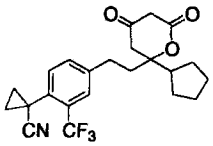
[1880]



[1881] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 [4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基] 乙腈 (实施例 A(142)) 被用来取代那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) ：δ 1.38-1.74(br m,10H),2.13-2.23(m,1H),2.49-2.58(m,7H),2.73-2.87(m,3H),3.76(d, J = 16Hz,1H),3.85(d, J = 16Hz,1H),4.16(s,2H),7.06(s,1H),7.64-7.77(m,3H),10.87(s,1H)。 关于 $C_{29}H_{30}F_3N_5O_3.0.5H_2O$ 的分析计算值 :C,61.91 ;H,5.55 ;N,12.45 ; 发现值 :C,62.00 ;H,5.85 ;N,12.65.MS(ESI) ：554.1(M+H)$^+$。

[1882] 实施例 A(144) :1-[4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基] 环丙烷腈

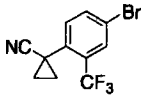
[1883]



[1884] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自下面步骤 1 的 1-(4- 溴 -2- 三氟甲基 - 苯基)- 环丙烷腈被用来取代在那个实施例的步骤 6 的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) ：δ 1.41-1.43(m,2H),1.53-1.77(m,10H),1.93-1.97(m,2H),2.25-2.30(m,1H),2.72-2.80(m,4H),3.44(d, J = 4.8Hz,2H),7.33-7.35(m,1H),7.47-7.49(m,2H)。MS(ESI) :420(M+H)$^+$。

[1885] 步骤 1 :1-(4- 溴 -2- 三氟甲基 - 苯基)- 环丙烷腈

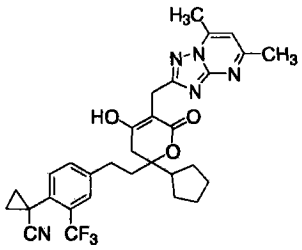
[1886]



[1887] 逐滴地加入一 NaOH 40 % (3mL) 的溶液至一得自实施例 A(141) 的步骤 2 的 (4- 溴 -2- 三氟甲基 - 苯基)- 乙腈 (3.33g,12.61mmol)、苄基三乙基铵氯化物 (benzyltriethylammoniym chloride)(0.057g,0.25mmol) 以及 1- 溴 -2- 氯乙烷 (1.57g,10.94mmol) 的搅拌溶液。反应混合物在 50℃被搅拌历时 6 小时。在这个时间之后，反应以 1N HCl(30mL) 予以骤冷并以 EtOAc(3×30mL) 予以萃取。有机相于 Na_2SO_4 上予以干燥并被蒸发。粗有机产物通过快速柱层析法 (10% EtOAc 配于己烷) 予以纯化以提供有如透明油的产物 (3.1g,86%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) ：δ 1.4-1.44(m,2H),1.76-1.80(m,2H),7.44(d,J = 8.3Hz,1H),7.69(dd,J = 8.3,2Hz,1H),7.84(d,J = 2Hz,1H)。

[1888] 实施例 A(145) :1-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基] 环丙烷腈

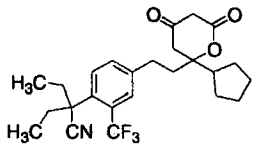
[1889]



[1890] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 1-[4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基] 环丙烷腈 (实施例 A(144)) 被用来取代那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) ：δ 0.86-0.90(m,2H),1.27-1.79(m,12H),2.11-2.16(m,1H),2.48-2.59(m,7H),2.76-2.80(m,3H),3.75(d, J = 16Hz,1H),3.86(d, J = 16Hz,1H),7.07(s,1H),7.65-7.70(m,3H),10.87(s,1H)。 关于 $C_{31}H_{32}F_3N_5O_3$.1.0H_2O 的分析计算值 :C,62.30 ;H,5.73 ;N,11.72 ; 发现值 :C,62.40 ;H,5.85 ;N,11.90.MS(ESI) ：580.1(M+H)$^+$。

[1891] 实施例 A(146) :2-[4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 乙基丁腈

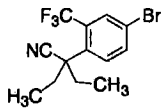
[1892]



[1893] 标题化合物是类似于实施例 A(2) 而被制备，其中得自下面步骤 1 的 2-(4- 溴 -2- 三氟甲基 - 苯基)-2- 乙基 - 丁腈被用来取代在那个实施例的步骤 6 的 4- 溴 -2- 乙基 -5- 甲氧基 - 吡啶。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) ：δ 0.95(t, J = 7.2Hz, 6H),1.45-1.78(m,8H),1.96-2.31(m,7H),2.74-2.80(m,4H),3.44(d, J = 3.03Hz,2H),7.35(dd, J = 8.08,1.77Hz,1H),7.56(s,1H),7.70(d, J = 8.08Hz,1H)。MS(ESI) ：450(M+H)$^+$。

[1894] 步骤 1 :2-(4- 溴 -2- 三氟甲基 - 苯基)-2- 乙基 - 丁腈

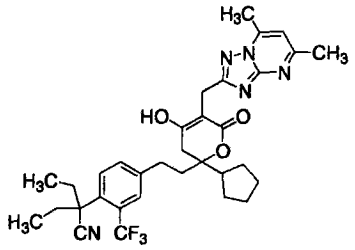
[1895]



[1896] 标题化合物是类似于实施例 A(141) 的步骤 3 而被制备，其中碘乙烷被用来取代在那个实施例的碘甲烷。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) ：δ 0.75(t,J = 7.2Hz,6H),1.3-1.4(m,4H),7.46(d,J = 8.3Hz,1H),7.67(d,J = 8.3Hz,1H),7.78(s,1H)。

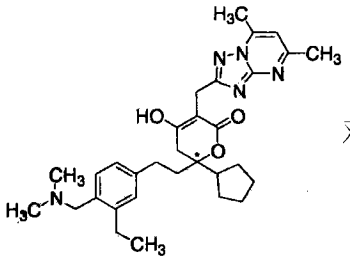
[1897] 实施例 A(147) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 乙基丁腈

[1898]



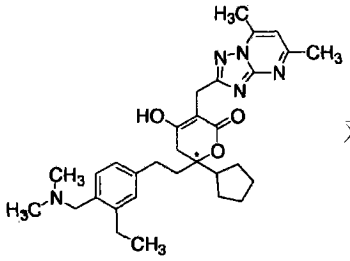
[1899] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 2-[4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基）乙基]-2-（三氟甲基）苯基]-2- 乙基丁腈（实施例 A(146)）被用来取代那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)：δ 0.77(t,J = 7.2Hz,6H),1.28-1.62(m,10H),1.90-2.10(m,5H),2.36-2.50(m,7H),2.58-2.74(m,3H),3.62(d,J = 16Hz,1H),3.74(d,J = 16Hz,1H),6.97(s,1H),7.58-7.67(m,3H),10.77(s,1H)。MS(ESI)：610$(M+H)^+$。

[1900] 实施例 A(148)：6- 环戊基 -6-(2-{4-[（二甲基氨基）甲基]-3- 乙基苯基 } 乙基)-3-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

[1901]  对映异构体 1

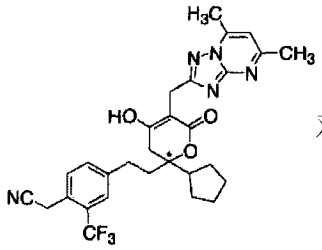
[1902] 标题化合物是从消旋的 6- 环戊基 -6-(2-{4-[（二甲基氨基）甲基]-3- 乙基苯基 } 乙基)-3-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [238mg，实施例 A(119)]，使用手性的 HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,35% MeOH w/0.1% 三乙胺）来予以分离。(31.7mg,2.108min 滞留时间，100% ee)。

[1903] 实施例 A(149)：6- 环戊基 -6-(2-{4-[（二甲基氨基）甲基]-3- 乙基苯基 } 乙基)-3-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

[1904]  对映异构体 2

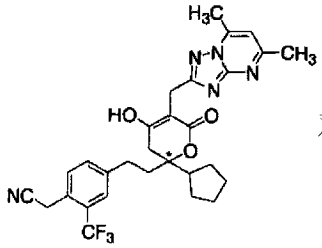
[1905] 标题化合物是从消旋的 6- 环戊基 -6-(2-{4-[（二甲基氨基）甲基]-3- 乙基苯基 } 乙基)-3-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [238mg，实施例 A(119)]，使用手性的 HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,35% MeOH w/0.1% 三乙胺）来予以分离。(20.7mg,3.754min 滞留时间，100% ee)。

[1906] 实施例 A(150)：[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-（三氟甲基）苯基] 乙腈的对映异构体 1

[1907]  对映异构体 1

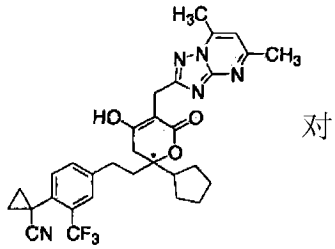
[1908] 标题化合物是从消旋的 [4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基] 乙腈 [490mg, 实施例 A(143)], 使用手性的 HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,50% MeOH) 来予以分离。(100mg,1.64min 滞留时间,100% ee)。

[1909] 实施例 A(151) :[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基] 乙腈的对映异构体 2

[1910]  对映异构体 2

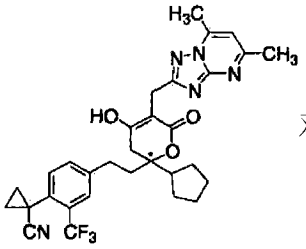
[1911] 标题化合物是从消旋的 [4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基] 乙腈 [490mg, 实施例 A(143)], 使用手性的 HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,50% MeOH) 来予以分离。(75mg,3.67min 滞留时间,100% ee)。

[1912] 实施例 A(152) :1-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基] 环丙烷腈的对映异构体 1

[1913]  对映异构体 1

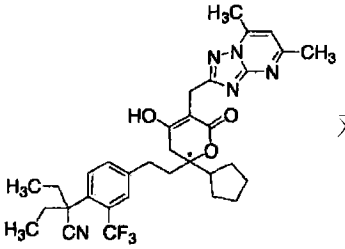
[1914] 标题化合物是从消旋的 1-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基] 环丙烷腈 [250mg, 实施例 A(145)], 使用手性的 HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,50% MeOH) 来予以分离。(95mg,1.66min 滞留时间,100% ee)。

[1915] 实施例 A(153) :1-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基] 环丙烷腈的对映异构体 2

[1916]  对映异构体 2

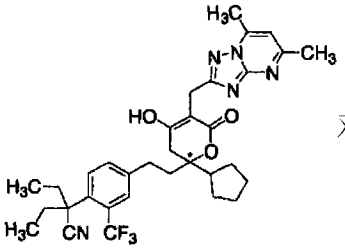
[1917] 标题化合物是从消旋的 1-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基] 环丙烷腈 [250mg, 实施例 A(145)], 使用手性的 HPLC(Chiralpak AS-H, 140bar,50% MeOH) 来予以分离。(67mg,5.36min 滞留时间,100% ee)。

[1918] 实施例 A(154) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 乙基丁腈的对映异构体 1

[1919]  对映异构体 1

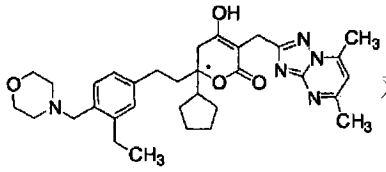
[1920] 标题化合物是从消旋的 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 乙基丁腈 [180mg, 实施例 A(147)], 使用手性的 HPLC(Chiralpak AS-H, 140bar,30% MeOH) 来予以分离。(62.27mg,2.47min 滞留时间,100% ee)。

[1921] 实施例 A(155) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 乙基丁腈的对映异构体 2

[1922]  对映异构体 2

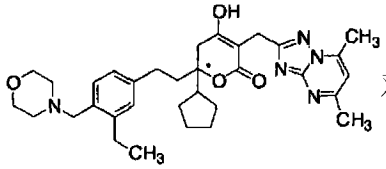
[1923] 标题化合物是从消旋的 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 乙基丁腈 [180mg, 实施例 A(147)], 使用手性的 HPLC(Chiralpak AS-H, 140bar,30% MeOH) 来予以分离。(180mg,7.57min 滞留时间,100% ee)。

[1924] 实施例 A(156) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(吗啉 -4- 基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 1

[1925]  对映异构体 1

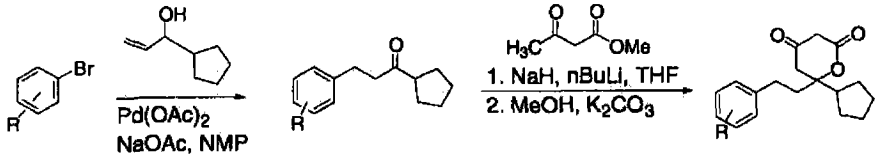
[1926] 标题化合物是从消旋的 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(吗啉 -4- 基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [151mg, 实施例 A(123)], 使用手性的 HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,40% MeOH) 来予以分离。(32mg,3.302min 滞留时间,100% ee)。

[1927] 实施例 A(157) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(吗啉 -4- 基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮的对映异构体 2

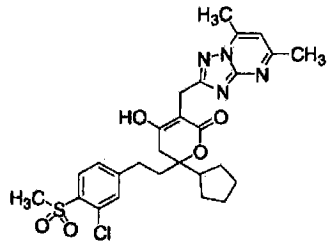
[1928]  对映异构体 2

[1929] 标题化合物是从消旋的 6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(吗啉 -4- 基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮 [151mg, 实施例 A(123)], 使用手性的 HPLC(Chiralpak AS-H,140bar,40% MeOH) 来予以分离。(34mg,9.004min 滞留时间,100% ee)。

[1930] 合成途径 2 :Heck 途径

[1931] 

[1932] 实施例 B(1) :6-{2-[3- 氯 -4-(甲磺酰基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

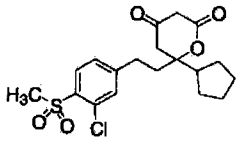
[1933] 

[1934] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备, 其中 6-{2-[3- 氯 -4-(甲磺酰基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮 (实施例 B(2)) 被用来取代那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.45-2.22(m,11H),2.56(s,3H),2.70-2.99(m,7H),3.02(m,2H),3.26(s,3H),6.99(s,1H),7.01(s,1H),7.25(s,1H),7.36(m,2H)。关于 $C_{27}H_{31}N_4O_5S$ 的分析计算值 :C,58.01 ;H,5.59 ;N,10.02。发现值 :C,58.05 ;H,5.50 ;N,9.89。

[1935] 实施例 B(2) :6-{2-[3- 氯 -4-(甲磺酰基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基二氢 -2H- 吡

喃 -2,4(3H)- 二酮

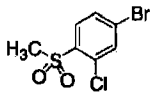
[1936]



[1937] 乙酰乙酸甲酯 (1.03mL,9.5mmol) 被加入至一配于 THF(30mL) 内的被冷却至 0℃的 NaH(0.38g,9.5mmol,60％分散在矿物油) 的悬浮液中。在 15 分钟之后,n-BuLi(3.8mL,9.5mmol,2.5M 配于己烷) 被加入。所形成的二价阴离子被搅拌历时一额外的 30 分钟,并继而以配于 THF(20mL) 内的 3-(3- 氯 -4- 甲磺酰基 - 苯基)-1- 环戊基 - 丙烷 -1- 酮 (1.0g,3.18mmol,得自下面的步骤 2) 予以处理。在 0℃下并搅拌历时 30 分钟,而继而在室温历时 2 小时之后,反应混合物以 1N HCl 予以骤冷,并以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一可被使用而无需进一步纯化的黄色油。油被溶解在甲醇 (100mL) 内,以碳酸钾 (1.0g,7.2mmol) 予以处理,并在 N_2 下予以回流历时 60 分钟。反应混合物被分配在 H_2O 和 IPE 之间。水层以 1N HCl 调成酸性,并以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩以提供产物 (0.9g,71％产率)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.25-2.30(m,11H),2.75-3.16(m,6H),3.26(s,3H),7.21(s,1H),7.40(m,2H)。

[1938] 步骤 1 :4- 溴 -2- 氯 -1- 甲磺酰基 - 苯

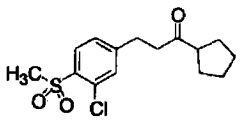
[1939]



[1940] 肼单水合物 (1.51mL,48mmol) 被加入至一被溶解在 THF(50mL) 内的被冷却至 0℃的 4- 溴 -2- 氯苯磺酰氯 (5g,17.2mmol) 的溶液中。反应在室温被搅拌历时 2 小时,而继而溶剂在真空被移除以提供一白色固体。固体被溶解在 EtOH(100mL) 内,并以醋酸钠 (6.56g,80mmol) 继而为碘甲烷 (4.9mL,79mmol) 予以处理。反应混合物予以回流历时 18 小时。溶剂在真空被移除以提供一被分配在 1N HCl 和 EtOAc 之间的残余物。有机层于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩。粗混合物通过快速柱层析法予以纯化以提供产物 (1.5g,32％)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 3.26(s,3H),7.63(dd, J = 8.5,1.9Hz,2H),7.74(d, J = 1.9Hz,1H),8.02(d, J = 8.5Hz,1H)。

[1941] 步骤 2 :3-(3- 氯 -4- 甲磺酰基 - 苯基)-1- 环戊基 - 丙烷 -1- 酮

[1942]

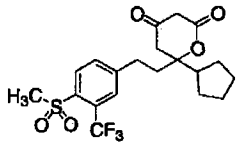


[1943] 一配于 DMAC(20mL) 内的 4- 溴 -2- 氯 -1- 甲磺酰基 - 苯 (1.5g,5.6mmol)、1- 环戊基 -2- 丙烷 -1- 醇 (0.88g,6.96mmol) 以及醋酸钠 (0.57g,6.9mmol) 的混合物以 N_2 予以清洗历时 30 分钟。醋酸钯 (II)(25mg,0.11mmol) 被加入,而混合物在 N_2 下被加热至 90℃历时 16 小时。反应混合物被分配在 1N HCl 和 EtOAc 之间。有机层以饱和的 $NaHCO_3$、盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并被浓缩至一褐色油。通过快速柱层析法 (0％至 20％ EtOAc 配于己烷) 的纯化提供所欲的产物 (1.2g,69％)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.56-1.85(br

m,8H),2.83(m,3H),2.96(t, J = 7.5Hz,2H),3.25(s,3H),7.29(dd, J = 8.1,1.5Hz,1H),7.39(d, J = 1.5Hz,1H),8.04(d, J = 8.1Hz,1H)。

[1944] 实施例 B(3) :6- 环戊基 -6-{2-[4-(甲磺酰基)-3-(三氟甲基) 苯基] 乙基 } 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮

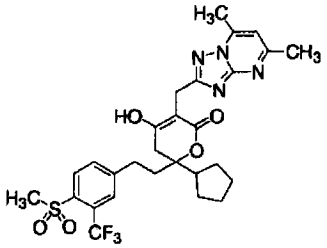
[1945]



[1946] 标题化合物是类似于实施例 B(2) 而被制备,其中 4- 溴 -1- 甲磺酰基 -2- 三氯甲基 - 苯被用来取代在那个实施例的步骤 1 的 4- 溴 -2- 氯苯磺酰氯。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.50-2.40(m,11H),2.80-3.46(m,9H),7.52(d, J = 1.56Hz,1H),7.78(s,1H),7.90(d, J = 1.08Hz,1H)。

[1947] 实施例 B(4) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4-(甲磺酰基)-3-(三氟甲基) 苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

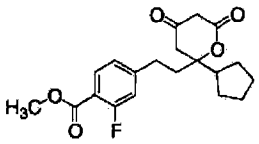
[1948]



[1949] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中 6- 环戊基 -6-{2-[4-(甲磺酰基)-3-(三氟甲基) 苯基] 乙基 } 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮 (实施例 B(3)) 被用来取代在那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 - 丙氧基 - 苯基) 乙基] 二氢 - 吡喃 -2,4- 二 酮。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.35-2.19(m,11H),2.40(m,5H),2.73(m,5H),3.04(t,J = 12.57Hz,2H),3.13(s,3H),7.03(s,1H),7.52(d,J = 1.52Hz,1H),7.80(s,1H),7.90(d, J = 2.56Hz,1H)。关于 $C_{28}H_{31}N_4O_5SF_3$ 的分析计算值 :C,56.74 ;H,5.27 ;N,9.45。发现值 :C,56.50 ;H,5.40 ;N,9.04。

[1950] 实施例 B(5) :4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟苯甲酸甲酯

[1951]

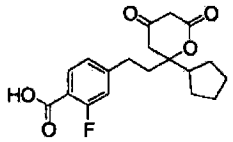


[1952] 标题化合物是类似于实施例 B(2) 而被制备,其中 4- 溴 -2- 氟 - 苯甲酸甲酯被用来取代在那个实施例步骤 1 的 4- 溴 -2- 氯苯磺酰氯。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.38-2.30(m,11H),2.80-3.15(m,6H),3.88(s,3H),6.91(d, J = 7.91Hz,1H),7.17(m,1H),7.93(d, J = 7.56Hz,1H)。

[1953] 实施例 B(6) :4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟

苯甲酸

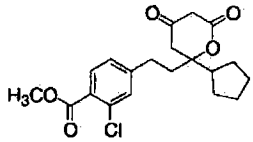
[1954]



[1955] 4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯甲酸甲酯[实施例B(5)](300mg)以4N NaOH(10mL)予以处理,并在室温被搅拌历时4小时。混合物继而以1N HCl(20mL)予以酸化,且产物以乙酸乙酯(2×20mL)予以萃取。被合并的有机层于硫酸镁上予以干燥,并被浓缩至一固体。该固体从二乙醚被再结晶而出,以提供有如白色固体的标题化合物(120mg)。^{1}H-NMR(300MHz,MeOD):δ 1.38-2.30(m,11H),2.80-3.12(m,6H),6.91(d,J = 7.19Hz,1H),7.17(m,1H),7.86(d,J = 719Hz,1H)。

[1956] 实施例B(7):2-氯-4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯甲酸甲酯

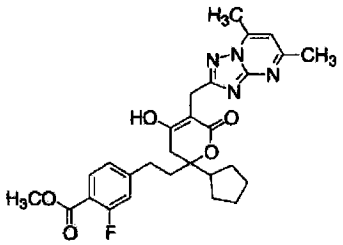
[1957]



[1958] 标题化合物是类似于实施例B(2)而被制备,其中4-溴-2-氯-苯甲酸甲酯被用来取代在那个实施例的步骤1的4-溴-2-氯苯磺酰氯。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.38-2.30(m,11H),2.78-3.15(m,6H),3.98(s,3H),7.10(s,1H),7.19(d,J = 1.58Hz,1H),7.62(d,J = 1.56Hz,1H)。

[1959] 实施例B(8):4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯甲酸甲酯

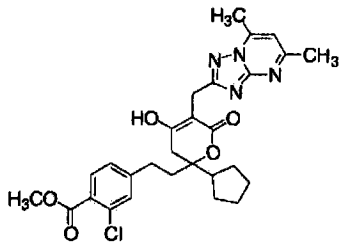
[1960]



[1961] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备,其中4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯甲酸甲酯(实施例B(5))被用来取代在那个实施例的6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)乙基]二氢-吡喃-2,4-二酮。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.25-1.85(m,8H),2.01-1.10(m,3H),2.58-2.80(m,10H),3.10(t,J = 12.57Hz,1H),3.88(s,3H),6.91(d,J = 2.57Hz,1H),6.99(s,1H),7.15(d,J = 1.58Hz,1H),7.92(m,1H)。关于$C_{28}H_{31}N_4O_5F$的分析计算值:C,64.36;H,5.98;N,10.72。发现值:C,64.50;H,5.40;N,10.70。

[1962] 实施例B(9):2-氯-4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)苯甲酸甲酯

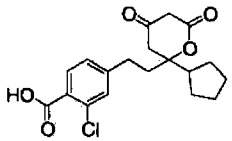
[1963]



[1964] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备，其中2-氯-4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯甲酸甲酯(实施例B(7))被用来取代在那个实施例的6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)乙基]二氢-吡喃-2,4-二酮。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$)：δ 1.25-1.85(m,8H),2.01-1.10(m,3H),2.58-2.80(m,10H),3.10(t,J＝12.57Hz,1H),3.88(s,3H),6.91(d,J＝2.57Hz,1H),6.99(s,1H),7.10(s,1H),7.19(d,J＝1.8Hz,1H),7.62(d,J＝1.56Hz,1H)。

[1965] 实施例B(10)：2-氯-4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯甲酸

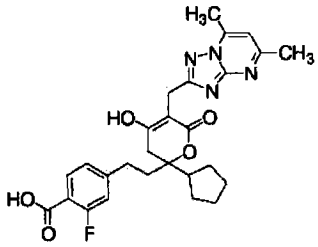
[1966]



[1967] 标题化合物是类似于实施例B(6)而被制备，其中2-氯-4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]苯甲酸甲酯(实施例B(7))被用来取代在那个实施例的4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯甲酸甲酯。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$)：δ 1.38-2.30(m,11H),2.78-3.15(m,6H),7.10(s,3H),7.19(d,J＝1.58Hz,1H),7.62(d,J＝1.56Hz,1H),12.30(s,1H)。

[1968] 实施例B(11)：4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯甲酸

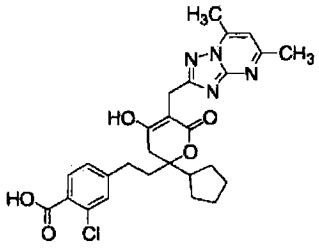
[1969]



[1970] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备，其中4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代四氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯甲酸(实施例B(6))被用来取代在那个实施例的6-环戊基-6-[2-(5-乙基-4-羟基-2-丙氧基-苯基)乙基]二氢-吡喃-2,4-二酮。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$)：δ 1.25-1.85(m,8H),2.01-1.10(m,3H),2.58-2.80(m,10H),3.10(t,J＝12.57Hz,1H),6.94(d,J＝2.57Hz,1H),6.99(s,1H),7.20(d,J＝8.29Hz,1H),7.90(m,1H)。

[1971] 实施例B(12)：2-氯-4-(2-{2-环戊基-5-[(5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)苯甲酸

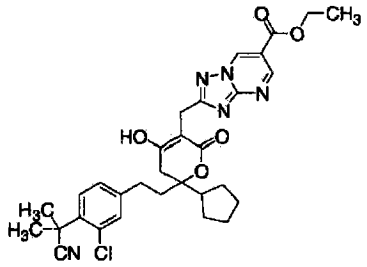
[1972]



[1973] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 2- 氯 -4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基] 苯甲酸 (实施例 B(10)) 被用来取代在那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基] 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) ：δ 1.25-1.85(m,8H),2.01-1.10(m,3H),2.58-2.80(m,10H),3.10(t,J = 12.57Hz,1H),6.99(s,1H),7.10(s,1H),7.22(d,J = 7.26Hz,1H),7.60(d,J = 7.56Hz,1H)。

[1974] 实施例 B(13) :2-[(6-{2-[3- 氯 -4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -4- 羟基 -2- 氧代 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -3- 基) 甲基][1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -6- 羧酸乙酯

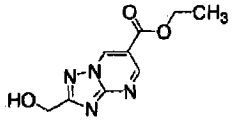
[1975]



[1976] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自实施例 B(22) 的步骤 5 中的 2-{2- 氯 -4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基] 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基] 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮，以及得自下面步骤 2 的 2- 甲酰基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -6- 羧酸乙酯被用来取代在那个实施例的 2,5- 二甲基 -2H-[1,2,4] 三唑并 -3- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) ：δ 1.36(t, J = 7.56Hz,3H),1.42-1.68(m,8H),1.85(s,6H),2.00-2.25(m,5H),3.24-3.48(m,5H),4.24(q, J = 12.06Hz,2H),6.89-7.39(m,5H)。关于 $C_{31}H_{34}ClN_5O_5$ 的分析计算值 :C,62.89 ;H,5.79 ;N,11.83。发现值 :C,62.94 ;H,5.73 ;N,11.46。

[1977] 步骤 1 :2- 羟基甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -6- 羧酸乙酯

[1978]

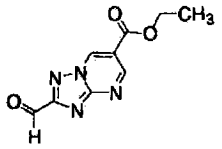


[1979] 5- 氨基 -1H-[1,2,4] 三唑 -3- 基)- 甲醇 (Bru-Magniez et al US(1995) US5387747A19950207)(7.9g,41.6mmol) 与 2- 甲酰基 -3- 氧代 - 丙酸乙酯 (Torri Sigeri et al Synthesis(1986)5pg 400-402)(6.0g,41.6mmol) 于醋酸 (30mL) 内被混合。反应混合物被加热至 60℃历时 18 小时。在这段时间之后，混合物被冷却至室温并以二乙醚 (200mL) 予以稀释。产物从溶液取出。固体继而被过滤并以二乙醚 (200mL) 予以清洗，产物在真空

烘箱内予以干燥历时 5 小时以提供有如白色固体 (8.0g) 的标题化合物。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 1.47(t, J = 6.97Hz,3H),3.00(bs,1H),4.53(q, J = 7.16Hz,2H),5.00(s,2H), 9.40(d, J = 2.07Hz,1H),9.50(d, J = 2.07Hz,1H)。

[1980] 步骤 2 :2- 甲酰基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -6- 羧酸乙酯

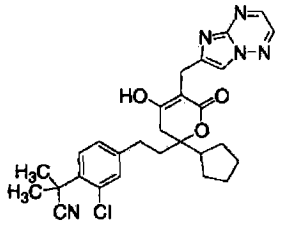
[1981]



[1982] 2- 羟基甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -6- 羧酸乙酯 (1.0g,4.5mmol) 与 TEMPO(75mg,7.5% by wt) 和 $PhI(OAc)_2$(1.59g,4.95mmol) 于二氯甲烷 (7.5mL) 被混合。反应在室温被搅拌历时 18 小时,在这段时间之后,反应通过快速柱层析法 (0% 至 700% EtOAc 配于己烷) 予以纯化提供有如白色固体 (800mg) 的产物。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.42(t, J = 6.97Hz,3H),4.48(q,J = 6.97Hz,2H),5.00(s,2H),9.39(d,J = 2.26Hz,1H),10.12(d, J = 2.26Hz,1H),10.20(s,1H)。

[1983] 实施例 B(14) :2-(2- 氯 -4-{2-[2- 环戊基 -4- 羟基 -5-(咪唑 [1,2-b][1,2,4] 三嗪 -6- 基甲基)-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基] 乙基 } 苯基)-2- 甲基丙腈

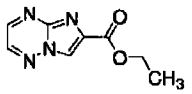
[1984]



[1985] 类似于实施例 A(1) 来予以制备,其中以咪唑 [1,2-b][1,2,4] 三嗪 -6- 甲醛 (47mg,0.34mmol,得自下面步骤 2) 来取代 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛,以及以 2-{2- 氯 -4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基] 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈 (87mg,0.22mmol,得自实施例 B(22) 的步骤 5) 来取代 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。产率 :10mg,8.7 %。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.24-1.74(m,8H),1.83(s,6H),1.98-2.02(m, 2H),2.39(t, J = 8.84Hz,1H),2.50(d, J = 17.68Hz,1H),2.63-2.71(m,2H),2.76(d, J = 17.94Hz,1H),4.02(d, J = 3.03Hz,2H),7.06(dd, J = 8.08,1.77Hz,1H),7.20(d, J = 1.77Hz,1H),7.34(d,J = 8.08Hz,1H),7.89(s,1H),8.44(dd,J = 21.73,2.02Hz,2H)。

[1986] 步骤 1 :咪唑 [1,2-b][1,2,4] 三嗪 -6- 羧酸乙酯

[1987]



[1988] 一配于乙醇 (50mL) 内的 3- 氨基 -1,2,4- 三嗪 (5.0g,52mmol) 和溴丙酮酸乙酯 (11mL,88mmol) 溶液被加热回流历时 20 分钟。反应被冷却至室温,并继而被分配在 200mL 的 EtOAc 和 200mL 的水之间。层被分离,有机层于 $MgSO_4$ 上予以干燥。固体通过过滤予以移除,而继而溶剂通过转动蒸发器予以移除。残余物通过层析法 (90g SiO_2,50 至 70% EtOAc

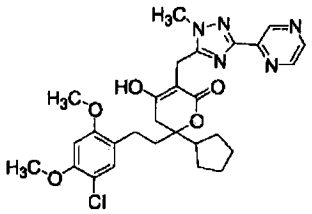
配于己烷）予以纯化以提供所欲的产物（181mg，1.8％）。MS(ESI)：192.4$(M+H)^+$。

[1989] 步骤 2：咪唑 [1,2-b][1,2,4] 三嗪 -6- 甲醛

[1990] 将氢化二异丁基铝（2.6mL，1.5M 配于甲苯）加入至一配于 CH_2Cl_2(15mL) 的咪唑 [1,2-b][1,2,4] 三嗪 -6- 羧酸乙酯（500mg，2.6mmol，得自上面的步骤 1）的溶液中，并予以冷却至 -78℃。反应被搅拌历时 1 小时，而继而额外的氢化二异丁基铝（1mL，1.5M）被加入。在 20 多分钟之后，冷却的反应以 EtOAc(10mL) 继而为 MeOH(10mL) 予以骤冷。在反应已被回温至室温之后，30mL 的 0.3M HCl 被加入。该层被分离。水层以 10mL 的 CH_2Cl_2 予以萃取三次。在有机层被混合并于 $MgSO_4$ 上予以干燥之后，固体通过过滤予以移除。有机液体通过转动蒸发器予以浓缩，且所形成的油予以层析（40g SiO_2，50 至 100％ EtOAc 配于己烷）以提供所欲的产物（47mg，12％）。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ 8.48(s，2H)，8.62(d，J ＝ 1.77Hz，1H)，10.25(s，1H)。

[1991] 实施例 B(15)：6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基苯基）乙基]-6- 环戊基 -4- 羟基 -3-[(1- 甲基 -3- 吡嗪 -2- 基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 基）甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

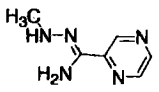
[1992]



[1993] 一配于热异丙醇（5mL）内的 6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基 - 苯基）乙基]-6- 环戊基 - 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮（0.300g，0.78mmol，得自下面的步骤 6）的溶液被处理以 $(CH_3)_2NHBH_3$(48mg，0.815mmol，1.04 当量），继而为一配于三乙胺（0.230mL，2 当量）内的异丙醇（3mL）的 2- 甲基 -5- 吡嗪 -2- 基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛二氯化氢单水合物（229mg，0.819mmol，1.05 当量，得自下面的步骤 3）的溶液。反应混合物在室温被搅拌，在 1 小时之后形成完全转化。混合物以 1M 水性 HCl 予以酸化至 pH 值为 2，予以搅拌历时 10 分钟，并在真空下予以浓缩以提供一树脂。这个树脂以水予以稀释并以含有 10％甲醇的二氯甲烷（3×15mL）予以萃取。萃取物于 Na_2SO_4 上予以干燥、过滤，并被浓缩，提供粗产物（410mg）。这个物质从热的二氯甲烷 / 醚予以再结晶，继而所形成的固体以含有石油醚的丙酮予以研制、过滤，并干燥，提供标题产物（107mg，24％）。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ 1.26-1.75(m，8H)，1.78-2.13(m，2H)，2.37(m，1H)，2.45-2.50(m，2H，与 DMSO-d_5 交迭），2.65(d，J ＝ 17.9Hz，1H)，2.73(d，J ＝ 17.9Hz，1H)，3.73(s，m 交 迭，5H)，3.80(s，3H)，3.95(s，3H)，6.63(s，1H)，7.05(s，1H)，8.6(m，交迭，2H)，8.93(s，1H)，11.07(br s，1H)。就 $C_{28}H_{32}ClN_5O_5$ 被计算的 LC-MS(APCI)：553.21，发现值 $(M+H)^+$：554.4m/z。

[1994] 步骤 1：N' - 甲基吡嗪 -2- 甲脒酰胺 (carbohydrazonamide)

[1995]

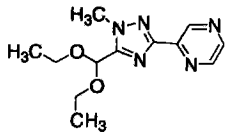


[1996] 一个 2-L 烧瓶被装填以熔融的 2- 氰基吡嗪（50.0g，0.48mol）、甲肼（80.0g，1.7mol，3.6 当量）以及乙醇（300mL）。反应在室温在氮气下被搅拌历时 3 小时，当这段时间反应通过 LC/MS 完整的被呈现。已被结晶的黄色针状物被过滤并以庚烷予以清洗以移除

无被反应的甲肼。滤液在真空被浓缩至一小体积，以造成额外的沉淀的形成。过滤、清洗以及浓缩的过程被重复三次，以提供额外的批次产物。被合并的批次被悬浮在庚烷 (400mL) 内，搅拌历时 1 小时、过滤、以庚烷予以清洗，以及在真空在 50℃予以干燥过夜，提供标题氨基脲 (amidrazone)(55.4g,76％)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) ：δ 3.01(s,6H),3.80(br s,1H),5.04(br s,2H),8.41(s,1H),8.48(s,1H),9.32(s,1H)。就 $C_6H_9N_5$ 被计算的 MS(APCI) ：151.09，发现值 $(M+H)^+$:152.1。

[1997] 步骤 2 :2-(5- 二乙氧基甲基 -1- 甲基 -1H- 三唑 -3- 基)- 吡嗪

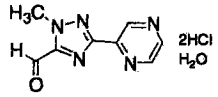
[1998]



[1999] 一个 1-L 烧瓶被装填以二甲氧基乙腈 (25.0g,0.19mol)、一配于甲醇内的甲醇钠溶液 (4.32g 的 25wt％溶液,0.02mol,10mol％) 以及甲醇 (200mL)。混合物在室温被搅拌历时 20 小时，以提供一含有亚氨酸酯 (imidateester)、2,2- 二乙氧基 - 乙亚氨酸甲酯的溶液。反应混合物以得自步骤 1 的该氨基脲、N' - 甲基吡嗪 -2- 甲脒酰胺 (28.7g,0.19mol,1 当量) 以及醋酸 (18.0g,0.30mol,1.5 当量) 予以处理。混合物在室温下被搅拌历时 3 小时，在这段时间下，反应通过 LC/MS 而完成。挥发物在真空下予以移除，以提供一黏性的油。这个油以 20％ Na_2CO_3(100mL) 以及饱和的 $NaHCO_3$(200mL) 予以碱化，并以醚 (全部 2L) 予以萃取数次。醚相以水 (1×200mL) 予以清洗，于 Na_2SO_4 上被干燥、过滤，并被蒸发，而提供有如黄色油 (44.6g,89％) 的标题缩醛。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) ：δ 1.24(t, J = 6Hz,6H),3.62(5- 线式样, J = 6Hz,2H),3.79(5- 线式样, J = 6Hz,2H),4.08(s,3H),5.68(s,1H),8.56(m,1H),8.63(m,1H),9.34(s,1H)。就 $C_{12}H_{17}N_5O_2$ 被计算的 MS(APCI) :263.14，发现值 $(M+H)^+$:264.1。

[2000] 步骤 3 :2- 甲基 -5- 吡嗪 -2- 基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛二氯化氢单水合物

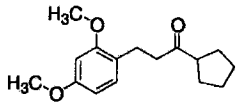
[2001]



[2002] 得自步骤 2 的缩醛、2-[5-(二乙氧基甲基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -3- 基]- 吡嗪 (44.5g,0.17mol) 被溶解在水 (150mL) 以及浓 HCl(30.0mL 的 12M,0.36mol,～ 2 当量) 内。溶液以氮气予以脱气历时 2 分钟，并在浴温为 60℃的油浴内被加热历时 2 小时，而造成缩醛基团的完全水解。挥发物在真空下被移除，而提供一黄色固体 (49.8g)。这个固体被悬浮在二氯甲烷 (1L) 内，在氮气下回流历时 1 小时，继而予以过滤同时仍然热的。滤饼以二氯甲烷予以清洗，并在真空下以及 50℃下予以干燥历时 4 小时，而提供有如吸湿性黄色固体的标题产物 (41.0g,81％)。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) ：δ 4.21(s,3H),8.50(br s,4H),8.75(m,2H),9.27(s,1H),10.01(s,1H)。就 $C_8H_7N_5O$ 被计算的 MS(APCI) :189.07，发现值 $(M+H^+)$:190.1,208.1(水合物) ；关于 $C_8H_{11}Cl_2N_5O_2$ 的分析计算值 :C,34.30 ;H,3.96 ;N,25.00 ;0,11.42 ;Cl,25.31。发现值 :C,33.43 ;H,3.98 ;N,24.70 ;0,11.17 ;Cl,25.44。

[2003] 步骤 4 :1- 环戊基 -3-(2,4- 二甲氧基 - 苯基)- 丙烷 -1- 酮

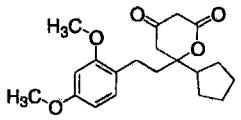
[2004]



[2005] 一配于无水乙醇 (81mL) 内的 2,4- 二甲氧基苯甲醛 (10.27g,45mmol) 和甲基环戊酮 (6.06g,54mmol) 的溶液以 5M NaOH(aq)(18mL,90mmol) 予以处理,而混合物在室温被搅拌历时 18 小时。挥发物在真空予以移除。残余物以醚 (100mL) 予以萃取,而萃取物以水 (3×60mL) 继而为盐水予以清洗。醚的溶液于 $MgSO_4$ 上予以干燥、过滤,并在真空被浓缩,而提供呈一为 14.63g 的粗产率的中间物查耳酮。粗制的中间物 (14.52g) 被溶解在 110mL 乙酸乙酯内,以氧化铂 (5mol%) 予以处理,并在一个 H_2 的气氛下以及在室温下搅拌过夜。Pt 经由一细密的多孔漏斗 (finefritted fummel) 予以过滤,而黑色残余物以乙酸乙酯予以清洗。滤液在真空予以浓缩以供一微黄的树脂。树脂使用硅胶以及 6 : 1 的己烷 / 乙酸乙酯予以层析,而生成 6.02g(41%) 的有如无色油的酮。^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ 1.48-1.81(m,8H), 2.67(m,2H),2.80(m,3H),3.76(s,3H),3.75(s,3H),6.37(dd, J = 8.1,2.1Hz,1H),6.41(d, J = 2.1Hz,1H),7.00(d, J = 8.1Hz,1H)。就 $C_{16}H_{22}O_3$ 被计算的 MS(APCI) :262.2 ;发现值 $(M+H)^+$:263.1。

[2006] 步骤 5 :6- 环戊基 -6-[2-(2,4- 二甲氧基 - 苯基)- 乙基]- 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮

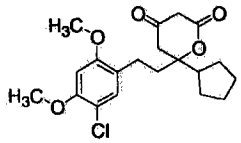
[2007]



[2008] 乙酰乙酸甲酯 (1.63mL,15.1mmol) 被溶解在无水的 THF(42mL) 内,并被冷却至 0℃。NaH(60%,配于矿物油内,0.604g,15.1mol) 被小心地加入,而反应混合物被搅拌历时 20 分钟。一配于己烷内的 BuLi 溶液 (1.6M,9.44mL,15.1mmol) 被逐滴地加入,而所形成的混合物被搅拌一额外的 20 分钟。一配于 THF(37mL) 内的得自上面步骤 4 的 3-(2,4- 二甲氧基苯基)-1- 环戊基丙烷 -1- 酮 (2.33g,7.55mmol) 溶液被逐滴地加入。在搅拌 1 小时之后,反应混合物以饱和的水性 NH_4Cl(100mL) 予以骤冷,并以 Et_2O(600mL) 予以萃取。有机相于 $MgSO_4$ 上予以干燥并被蒸发。残余物继而在一含 0.1M NaOH(370mL) 以及 THF(37mL) 的混合物中被搅拌过夜。在 10% 水性 $KHSO_4$(50mL) 的溶液的加入之后,所形成的混合物被搅拌 30 分钟,并继而以 Et_2O(600mL) 予以萃取。有机相以盐水予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥并被蒸发。残余物通过快速柱层析法 (50% EtOAc,配于己烷内) 予以纯化,以提供有如白色泡沫的产物 (1.54g,52%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$) : δ 1.43(m,2H),1.78(m,8H),2.33(m,1H),2.58(m, 2H),2.78(s,2H),3.43(s,2H),3.78(s,6H),6.37(s,1H),6.47(s,1H),6.93(d, J = 7.93Hz, 1H)。就 $C_{20}H_{26}O_5$ 被计算的 MS(APCI) :346.2 ;发现值 (M+1) :347.0。

[2009] 步骤 6 :6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基 - 苯基) 乙基]-6- 环戊基 - 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮

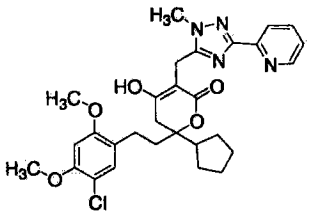
[2010]



[2011] 一配于 CH_2Cl_2(20mL) 内的 6-[2-(2,4- 二甲氧基苯基)- 乙基]-6- 环戊基二氢 -2H- 吡喃 -2,4- 二酮 (得自上面的步骤 5)(4.50g,13mmol) 的溶液被冷却至 -5℃,并以一配于 CH_2Cl_2(10mL) 内的 SO_2Cl_2(1.94g,14.3mmol) 的溶液逐滴地在氮气下予以处理。反应混合物在 -5℃下被搅拌历时一额外的 15 分钟,继而容许逐渐地回温至室温。在一总计 2 小时的反应时间之后,一个 $NaHCO_3$(5wt%) 的水性溶液被加入,以在水层达成一为 8 的 pH 值。挥发物在真空下被移除。残余物以水予以处理,并以乙酸乙酯 (3×25mL) 予以萃取。被合并的乙酸乙酯萃取物使用 2N HCl 予以酸化至 pH 值为 2,继而以水予以清洗。有机相于 Na_2SO_4 上予以干燥、过滤,并被浓缩至一微黄色固体。出自醚的再结晶提供有如白色固体的标题产物 (2.18g,44%)。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ 1.74(m,8H),2.32(m,1H),2.58(m,2H),2.78(s,2H),3.43(s,2H),3.82(s,3H),3.92(s,3H),6.44(s,1H),7.07(s,1H)。HRMS for $C_{20}H_{25}O_5Cl$ $(M+H)^+$:381.1469,发现值 (M+1) :381.1475。

[2012] 实施例 B(16) :6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基苯基) 乙基]-6- 环戊基 -4- 羟基 -3-[(1- 甲基 -3- 吡啶 -2- 基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

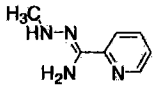
[2013]



[2014] 标题化合物是类似于实施例 B(15) 而被制备,使用得自下面步骤 3 的 2- 甲基 -5- 吡啶 -2- 基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛来代替 2- 甲基 -5- 吡嗪 -2- 基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛二氯化氢单水合物,并省略三乙胺。在水性后处理 (425mg) 之后被获得的粗物质在硅胶上被层析,使用一含有 1% 甲醇至 15% 甲醇的乙酸乙酯的梯度。含有产物的分离部分被浓缩,而所形成的固体从热的二氯甲烷 / 醚被再结晶出,而提供 43mg(10%) 的有如被水合的氯化氢盐的标题产物。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6) :δ 1.15-1.6(m,8H),1.6-1.9(m,2H),2.05(m,1H),2.15-2.45(m,4H, 交迭),3.6-3.75(s, m 交迭,5H),3.80(s,3H),3.95(s,3H),6.67(s,1H),6.92(s,1H),7.3(brm,1H),7.85(br m,2H),8.92(br m,1H)。就 $C_{29}H_{33}ClN_4O_5$ 被计算的 LC-MS(APCI) :552.21,发现值 $(M+H^+)$:553.4m/z。关于 $C_{29}H_{36}Cl_2N_4O_6$ 的分析计算值 :C,57.33 ;H,5.97 ;N,9.22 ;发现值 :C,57.46 ;H,5.41 ;N,8.12。

[2015] 步骤 1 :N' - 甲基吡啶 -2- 甲脒酰胺

[2016]

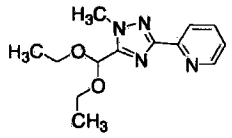


[2017] 这个化合物的制备是通过一个被报导的操作程序 (J.Het Chem.1975,12,855) 的一个修饰 :一个 2-L 的 3- 颈圆底烧瓶被装填以 2- 氰基吡啶 (40g,0.384mol)、甲肼 (93.7g,5.3 当量,2.035mol) 以及乙醇 (200mL)。反应在 N_2 下被搅拌,在室温过夜。一额外当量的肼被加入 (6.3 当量,在反应混合物中的累积总量),并在室温下被搅拌历时一额外的 2-3 小时。EtOH 和过量的肼在真空下被蒸馏除去,以提供一黄色结晶固体。黄色固体以苯予以研制,而提供一白色结晶的淤浆。结晶被过滤,以一最小量的苯予以清洗,并在一真空烘箱内以及在 50℃下予以干燥过夜。反应产生 41.33g(71.6%) 的如白色结晶

的产物。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 2.97(s,3H),4.02(br s,1H),5.30(br s,1H),7.20(m,1H),7.66(m,1H),8.08(m,1H),8.45(m,1H)。就 $C_7H_{10}N_4$ 被计算的 MS(APCI) :150.09,发现值 $(M+H)^+$:151.3。

[2018] 步骤 2 :2-(5- 二甲氧基甲基 -1- 甲基 -1H-[1,2,4] 三唑 -3- 基)- 吡啶

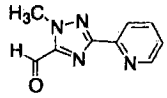
[2019]



[2020] 一个 1-L 的 3- 颈圆底烧瓶被装填以一从配于无水甲醇 (150mL) 内的甲醇钠 (9.41g,0.174mol,0.9 当量) 而被制得的溶液。一配于无水甲醇 (70mL) 内的二乙氧基乙腈 (25g,0.193mol) 的溶液,缓慢地,超过 15 分钟,经由一添加漏斗而被加入至甲氧化物溶液中。反应继而在室温下被搅拌过夜,而过量的甲醇在真空下被蒸发。所形成的油以水予以稀释并以乙酸乙酯 (2×250mL) 继而为 CH_2Cl_2(2×250) 予以萃取。有机相被合并,并于 Na_2SO_4 上予以干燥,过滤并在真空下被浓缩,以提供 9g(29%) 的通过 1H NMR 而具有一为 80-85% 纯度的粗 2,2- 二乙氧基乙亚氨酸甲酯。这个化合物被使用在下个步骤而无需进一步纯化。一个 500-mL 圆底烧瓶被装填以一配于甲醇 (75mL) 内的得自步骤 1 的氨基脲、N'- 甲基吡啶 -2- 甲脒酰胺 (22g,0.0548mol) 的溶液,还有一个配于甲醇 (75mL) 内的粗亚氨酸酯 (8.84g,0.0548mol) 的溶液。混合物以冰醋酸 (4.75mL,1.5 当量) 予以处理,并在室温下被搅拌过夜,同时通过 LC/MS 来监测氨基脲的消失。甲醇在真空下被蒸发,而所形成的油以饱和的水性 $NaHSO_3$ 予以中和。产物以乙酸乙酯 (3×150mL) 予以萃取,而有机相于 Na_2SO_4 上予以干燥、过滤并被浓缩,以提供一被使用在下个步骤而不用纯化的缩醛中间物的黄色油 (11.06g,76% 粗产率)。

[2021] 步骤 3 :2- 甲基 -5- 吡啶 -2- 基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛

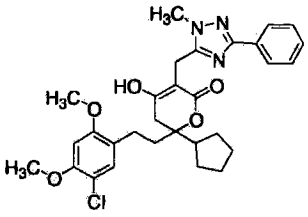
[2022]



[2023] 得自步骤 2 的缩醛,2-[5-(二甲氧基甲基)-1- 甲基 -1H-[1,2,4] 三唑 -3- 基]- 吡啶 (11.06g,0.042mol) 被溶解在 1.5 当量的 2N HCl(aq) 内,并在 40-50℃被搅拌过夜。混合物被浓缩,而产生一黏性的油,继而使用水性饱和的水性 Na_2CO_3 予以碱化至 pH 10。混合物继而使用乙酸乙酯 (4×200mL) 予以萃取,有机层于 Na_2SO_4 上予以干燥、过滤并被浓缩至一黄色固体。该固体被溶解于最小量的热的乙酸乙酯内,刮取,并以己烷予以稀释以再结晶出产物,而提供 3.6g(45%) 的有如黄色粉末的所欲的醛。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 4.28(s,3H),7.46(m,1H),7.82(m,1H),8.15(m,1H),8.78(m,1H),10.08(s,1H)。就 $C_9H_8N_4O$ 被计算的 MS(APCI) :188.07,发现值 $(M+H^+)$:189.3。

[2024] 实施例 B(17) :6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基苯基) 乙基]-6- 环戊基 -4- 羟基 -3-[(1- 甲基 -3- 苯基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

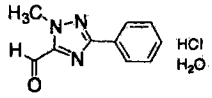
[2025]



[2026] 标题化合物是类似于实施例 B(15) 而被制备，使用得自下面步骤 1 的 2- 甲基 -5- 苯基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛氯化氢水合物来代替 2- 甲基 -5- 吡嗪 -2- 基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛二氯化氢单水合物，并使用 1 当量的三乙胺来取代 2 当量。产率：100mg(23 %)。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ 1.30-1.77(m,8H)，1.88(m,1H)，2.1(m,1H)，2.35(m,1H)，2.45-2.55(m,2H，与 DMSO-d_5 交迭)，2.68(d，J = 17.6Hz,1H)，2.73(d，J = 17.6Hz,1H)，3.65-3.7(s，与 ABQ 交迭，J = 16.7Hz，总共 5H)，3.82(s,3H)，3.86(s,3H)，6.65(s,1H)，7.12(s,1H)，7.28(m,3H)，7.71(d，J = 8Hz,2H)，10.98(br S,1H)。 就 $C_{30}H_{34}ClN_3O_5$ 被计算的 LC-MS(APCI)：551.22，发现值 ($M+H^+$)：552.4m/z。

[2027] 步骤 1：2- 甲基 -5- 苯基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛氯化氢水合物

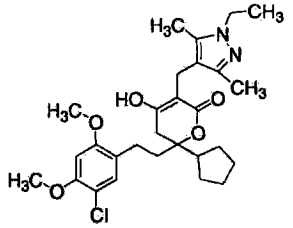
[2028]



[2029] 标题化合物是类似于实施例 B(15) 的步骤 3 而被制备，使用 N'- 甲基苯 - 甲脒酰胺（被报导在：Metz，H.J.；Neunhoeffer，H.Chem.Ber.1982,115,2807 中的氨基脲的自由碱）来取代在那个实施例步骤 2 中的 N'- 甲基吡嗪 - 甲脒酰胺。^{1}H-NMR(300MHz,DMSO-d_6)：δ 4.17(s,3H)，7.30(br m,3H)，7.48(m,3H)，8.02(d,J = 9Hz,2H)，9.99(s,1H)。就 $C_{10}H_9N_3O$ 被计算的 MS(APCI)：187.07，发现值 ($M+H^+$)：188.3。

[2030] 实施例 B(18)：6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基苯基）乙基]-6- 环戊基 -3-[(1- 乙基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

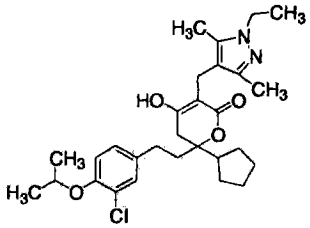
[2031]



[2032] 标题化合物是类似于实施例 B(15) 而被制备，使用 1- 乙基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛来代替 2- 甲基 -5- 吡嗪 -2- 基 -2H-[1,2,4] 三唑 -3- 甲醛二氯化氢单水合物，并省略三乙胺。在水性后处理之后，产物从一热乙酸乙酯、甲醇和醚的混合物被再结晶而出，而提供 242mg(60％) 的标题产物。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ 1.14(t，J = 7Hz,3H)，1.23-1.8(m，交迭,10H)，2.01(s,3H)，2.10(s,3H)，2.23(m,1H)，2.38(m,2H)，2.5(d,1H，与 DMSO-d_5 波峰交迭)，2.67(d，J = 17.9Hz,1H)，3.15(ABQ，J = 15.2Hz,2H)，3.74(s,3H)，3.82(s，q 交迭，总共 5H)，6.7(s,1H)，7.0(s,1H)，10.58(br s,1H)。就 $C_{28}H_{37}ClN_2O_5$ 被计算的 LC-MS(APCI)：516.24，发现值 ($M+H^+$)：517.4m/z。

[2033] 实施例 B(19)：6-[2-(3- 氯 -4- 异丙氧基苯基）乙基]-6- 环戊基 -3-[(1- 乙基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

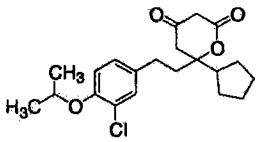
[2034]



[2035] 一配于甲醇内的 6-[2-(3- 氯 -4- 异丙氧 - 苯基) 乙基]-6- 环戊基 - 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮 (379mg ;1.0mmol, 得自下面的步骤 1) 以及 1- 乙基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基 - 甲醛 (152mg ;1.1mmol) 的溶液在 40 ℃下被加热过夜。反应混合物以 $(CH_3)_2NHBH_3$(65mg, 1.1 当量) 予以处理, 并再次在 40℃下被加热过夜。反应被分配于 EtOAc 和 H_2O 之间。EtOAc 层以 Na_2SO_4 予以干燥、浓缩, 并通过逆相 HPLC, 使用配于 H_2O 的 0.1% HOAc 和 CH_3CN 来予以纯化。(柱 :Water's Bondapak,C18,, 粒径 :37-55 微米 (micron) ;柱尺寸 :47×300mm ;流速 :70mL/min ;检测器 :被设定在 254nm ;缓冲液 A :0.1% HOAc, 配于 H_2O 内 ;缓冲液 B :0.1% HOAc, 配于 CH_3CN 内)。柱于 A 内被平衡历时 20 分钟。样品被溶解在 5mL 的 DMSO 内, 过滤, 并注入至柱内。梯度被控制在 75% A/25% 历时 5 分钟, 并继而线性地增加至 55% A/45% B 历时另外 25 分钟。所欲的产物在 28 分钟被洗提出)。含有产物的分离部分被冷冻干燥, 以提供有如粉末 (196.2mg,40%) 的标题化合物。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) :δ 1.13(t,3H),1.26(d,m 交迭,8H),1.35-1.63(m,6H),1.75(m,2H),2.02(s,3H),2.10(s,3H),2.21(m,1H),2.39(m, 交迭,3H),2.61(d, J = 16.4Hz,1H),3.1(m,2H, 与 H_2O 波峰交迭),3.81(q,2H),4.56(7 线式样,1H),6.90(d, J = 8.8Hz,1H),7.00(d, J = 8.8Hz,1H),7.11(s,1H)。就 $C_{29}H_{39}ClN_2O_4$ 被计算的 LC-MS(APCI) :514.26, 发现值 $(M+H^+)$:515.3m/z。

[2036] 步骤 1 :6-[2-(3- 氯 -4- 异丙氧基 - 苯基) 乙基]-6- 环戊基 - 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮

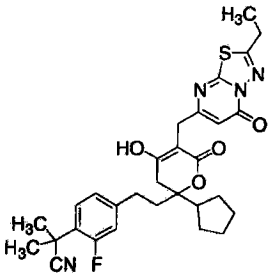
[2037]



[2038] 标题化合物是类似于实施例 B(2) 而被制备, 其中 4- 溴 -2- 氯 -1- 异丙氧基 - 苯被用来取代在那个实施例的步骤 2 的 4- 溴 -2- 氯 -1- 甲磺酰基 - 苯。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ 1.36(d, J = 6.0Hz,6H),1.52-1.82(brm,8H),1.94(m,2H),2.27(m,1H),2.60(t, J = 7.9Hz,2H),2.76(s,2H),3.43(s,2H),4.50(m,1H),6.86(d, J = 8.5Hz,1H),6.94(d, J = 8.5Hz,1H),7.14(s,2H)(m,1H)。关于 $C_{21}H_{27}ClO_4$ 的分析计算值 :C,66.57 ;H,7.18。发现值 :C,66.33 ;H,6.96。

[2039] 实施例 B(20) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(2- 乙基 -5- 氧代 -5H-[1,3,4] 噻二唑并 [3,2-a] 嘧啶 -7- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈

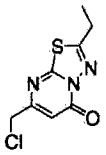
[2040]



[2041] 标题化合物是类似于实施例 B(19)，在一 0.5mmol 规模下被制备，惟独使用得自实施例 A(84) 的步骤 3 中的 2-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟 - 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈来取代 6-[2-(3- 氯 -4- 异丙氧基 - 苯基) 乙基]-6- 环戊基 - 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮以及得自下面步骤 2 的 2- 乙基 -5- 氧代 -5H-[1,3,4] 噻二唑并 [3,2-a] 嘧啶 -7- 基 - 甲醛来取代 1- 乙基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛。产率：10mg(4％)。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) ：δ 1.29(t,3H)，1.35-1.7(s，m 交迭，14H)，1.99(m，2H)，2.38(m,1H)，2.63(m，交 迭，3H)，2.75(d,1H)，3.03(q,2H)3.48(ABq,2H)，6.06(s,1H)，7.10(m，交 迭，2H)，7.35(m,1H)，10.98(s,1H)。 就 $C_{30}H_{33}FN_2O_4S$ 被 计 算 的 LC-MS(APCI) ：564.22，发现值 ($M+H^+$) ：565.2m/z。

[2042] 步骤 1 ：7- 氯甲基 -2- 乙基 -[1,3,4] 噻二唑并 [3,2-a] 嘧啶 -5- 酮

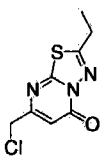
[2043]



[2044] 标题化合物是通过一个描述类似物的操作程序 (J.Het Chem.1975,12,855) 的一个修饰而被制备。一个具有顶部搅拌的 3 颈的 3-L 烧瓶被装填以温的聚磷酸 (大约 250g)、2- 氨基 -5- 乙基 -1,2,4- 噻二唑 (45.2g,0.35mol) 以及 4- 氯乙酰乙酸乙酯 (86.4g，0.525mol,1.5 当量)。反应被加热至 110℃并予以剧烈搅拌。在 30 分钟之后，有放热反应发生，这导致一温度至 140℃的增加，一黏性的增加以及一较深颜色的外观。加热被停止，反应混合物被冷却至 80℃，继而以水 (300mL) 经由一添加漏斗缓慢地予以处理。所形成的混合物被移转至一个 3-L 烧杯，在一冰浴内被冷却，并使用水性 NaOH(10％) 予以中和至 pH 6 至 7。被沉淀出的固体被过滤出，以水、醚以及石油醚予以清洗，继而在真空下予以干燥，而提供 66.4g(83％) 的有如沙色般的结晶固体的标题产物。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) ：δ 1.46(t，J ＝ 7.5Hz,3H)，3.09(q,J ＝ 7.5Hz,2H)，4.42(s,2H)，6.61(s,1H)。就 $C_8H_8ClN_3OS$ 被计算的 MS(APCI) ：229.01，发现值 ($M+H^+$) ：230.0。

[2045] 步骤 2 ：2- 乙基 -5- 氧代 -5H-[1,3,4] 噻二唑并 [3,2-a] 嘧啶 -7- 基 - 甲醛

[2046]

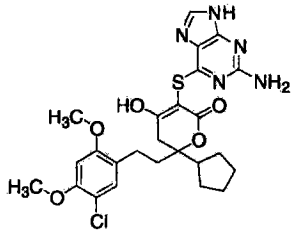


[2047] 一含有 7- 氯甲基 -2- 乙基 -[1,3,4] 噻二唑并 [3,2-a] 嘧啶 -5- 酮 (11.48g，50mmol)、碘化钠 (15g,100mmol,2 当量)、碳酸氢钠 (12.6g,150mmol,3 当量)、水 (25mL) 以及 DMSO(250mL) 的混合物被搅拌，并在 80℃被加热历时 18 小时。挥发物主要是旋转蒸发

器上被移除，继而残余物以乙酸乙酯予以萃取以沉淀出盐类，而混合物予以过滤。滤液予以冷冻干燥并在硅胶上予以层析，使用一由乙酸乙酯至配于乙酸乙酯的 3％乙醇所构成的梯度，而提供 2- 乙基 -7- 羟基甲基 -[1,3,4] 噻二唑并 [3,2-a] 嘧啶 -5- 酮 (4.24g，40％)。这个醇被溶解在丙酮 (150mL) 内，并与一总数为 15 当量的 MnO_2 回流历时 3 天 (于这段时间内呈 3- 当量部分来予以加入)，而提供完全转化至对应的醛。反应混合物经由硅藻土予以过滤，饼块以丙酮 (3×100mL) 予以清洗，滤液在真空下被浓缩，而提供标题产物 (2.84g，67％)。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$) ：δ 1.55(t,3H)，3.10(q,2H)，6.98(s,1H)，9.90(s,1H)。就 $C_8H_7ClN_3O_2S$ 被计算的 MS(APCI) ：209.03，发现值 ($M+H^+$) ：210.2。

[2048] 实施例 B(21) ：3-[(2- 氨基 -7H- 嘌呤 -6- 基) 硫代]-6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基苯基) 乙基]-6- 环戊基二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮

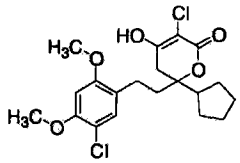
[2049]



[2050] 一含有配于 DMF(3mL) 内的 3- 氯 -6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基 - 苯基)- 乙基]-6- 环戊基 -4- 羟基 -5,6- 二氢 - 吡喃 -2- 酮 (190mg，0.46mmol，得自下面的步骤 1)、2- 氨基 -9H- 嘌呤 -6- 硫醇 (90mg，0.5mmol) 以及三乙胺 (1 当量) 的混合物在 50℃下被加热过夜。反应混合物被分配于水和乙酸乙酯之间。有机相被浓缩，而产物通过逆相 HPLC 予以分离，而生成 38mg(14％)。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6) ：δ 1.35-1.75(m,8H)，2.0(m,1H)，2.18(m,1H)，2.35-2.55(m,3H，与 DMSO-d_5 交迭)，2.73(d，J ＝ 17.3Hz,1H)，2.83(d，J ＝ 17.3Hz,1H)，3.77(s,3H)，3.85(s,3H)，5.75(br s,2H)，6.71(s,1H)，7.15(s,1H)，7.81(s,1H)。就 $C_{25}H_{28}ClN_5O_5S$ 被计算的 LC-MS(APCI) ：545.15，发现值 ($M+H^+$) ：546.1m/z。

[2051] 步骤 1 ：3- 氯 -6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基 - 苯基)- 乙基]-6- 环戊基 -4- 羟基 -5,6- 二氢 - 吡喃 -2- 酮

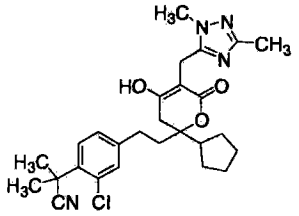
[2052]



[2053] 标题化合物是通过得自实施例 B(15) 的步骤 6 中的 6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基 - 苯基) 乙基]-6- 环戊基 - 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮与硫酰氯在二氯甲烷内以及室温下的氯化而被制得。^{1}H-NMR($CDCl_3$) ：δ 1.51(m,8H)，1.79(m,1H)，2.06(m,2H)，2.45(m,2H)，2.60(m,1H)，2.67(d，J ＝ 17.75Hz,1H)，2.92(d，J ＝ 17.75Hz,1H)，3.82(s,3H)，3.92(s,3H)，6.44(s,1H)，7.06(s,1H)。就 $C_{20}H_{24}O_5Cl$ ($M+H^+$) 被计算的 HRMS ：415.1079，发现值 ：415.1063。

[2054] 实施例 B(22) ：2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1,3- 二甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)- 苯基]-2- 甲基丙腈

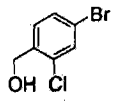
[2055]



[2056] 标题化合物是类似于实施例A(1)而被制备，其中得自下面步骤5的2-{2-氯-4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代-四氢-吡喃-2-基)乙基]-苯基}-2-甲基-丙腈被用来取代6-[2-(3-氯-5-乙基-4-甲氧基-苯基)-乙基]-6-环戊基-二氢-吡喃-2,4-二酮以及2,5-二甲基-2H-[1,2,4]三唑并-3-甲醛被用来取代在那个实施例5,7-二甲基[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶-2-甲醛。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6)：δ1.47-1.74(m,8H)，1.79(s,6H)，2.01-2.11(m,8H)，2.36-2.42(m,1H)，2.56(d，J＝16Hz，1H)，2.60-2.66(m,2H)，2.77(d，J＝16Hz,1H)，3.53(d，J＝16Hz,1H)，3.62(d，J＝16Hz，1H)，7.25(dd，J＝8.2,1.8Hz,1H)，7.4(d，J＝1.8Hz,1H)，7.45(d，J＝8.2Hz,1H)。关于$C_{27}H_{33}ClN_4O_3 \cdot 0.25H_2O$的分析计算值：C,64.66；H,6.73；N,11.17。发现值：C,64.88；H,6.74；N,10.86。ESIMS(MH^+)：498。

[2057] 步骤1：(4-溴-2-氯-苯基)-甲醇

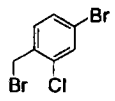
[2058]



[2059] 4-溴-2-氯苯甲酸(5g,21.23mmol)被溶解在无水的THF(100mL)内，并被冷却至0℃。一配于THF(31.85mL,31.85mmol)内的1MBH_3.THF溶液被缓慢地加入。反应被搅拌过夜，容许它逐渐地到达室温。K_2CO_3固体(1g)和H_2O(100mL)被加入，而反应被搅拌历时30分钟。THF被蒸发，而残余物以EtOAc(30mL)予以萃取。有机相以1N HCl(3×50mL)、盐水(3×50mL)予以清洗，于Na_2SO_4上予以干燥并被蒸发。残余物通过快速柱层析法(30％EtOAc配于己烷)予以纯化以提供有如无色油的产物(2.80g,50％)。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ4.73(d,J＝5.8Hz,2H)，7.37(d,J＝8.1Hz,1H)，7.42(dd,J＝8.1Hz,1.7)，7.52(d,J＝1.7Hz,1H)。

[2060] 步骤2：4-溴-1-溴甲基-2-氯-苯

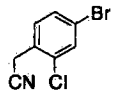
[2061]



[2062] 在氩气下以及在0℃下将四溴化碳(4.41g,13.30mmol)继而为三苯膦(3.48g,13.30mmol)加入至一配于CH_2Cl_2(60.0mL)内的得自上面步骤1的(4-溴-2-氯-苯基)-甲醇(2.80g,12.67mmol)的被磁性地搅拌的溶液中。所形成的混合物在室温被搅拌历时4小时。所形成的反应混合物在真空下被浓缩，而粗残余物通过快速柱层析法(10％EtOAc配于己烷)予以纯化，以产生有如透明油(3.59g,100％)的中间溴化物。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)：δ4.53(s,2H)，7.29(d,J＝8.2Hz,1H)，7.39(dd,J＝8.2,1.9Hz,1H)，7.56(d,J＝1.9Hz,1H)。

[2063] 步骤 3 :(4- 溴 -2- 氯 - 苯基)- 乙腈

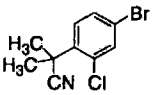
[2064]



[2065] 将一配于 H_2O(30mL) 内的 KCN(2.48g,38.01mmol) 溶液加入至一含有配于 CH_2Cl_2/H_2O 1 : 1(60.0mL) 内的得自上面步骤 2 的 4- 溴 -1- 溴甲基 -2- 氯 - 苯 (3.59g,12.67mmol) 以及溴化四丁基铵 (0.41g,1.27mmol) 的被磁性地搅拌的溶液中。所形成的有机混合物在室温被搅拌历时 3 小时。所形成的反应混合物的层被分离,而有机层以 $NaHCO_3$ 饱和溶液 (3×50mL) 予以清洗,继而于 Na_2SO_4 上予以干燥、过滤,并在真空下被浓缩。粗残余物通过快速柱层析法 (30% EtOAc,配于己烷内) 予以纯化,以产生有如透明油的中间物 (3.59g,100%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 3.79(s,2H),7.37-7.60(m,3H)。

[2066] 步骤 4 :2-(4- 溴 -2- 氯 - 苯基)-2- 甲基 - 丙腈

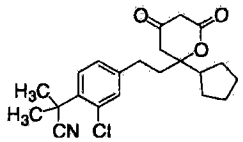
[2067]



[2068] NaH(95%,1.18g,49.35mmol) 被悬浮在 DMF(25mL) 内并被冷却至 0℃。得自上面步骤 3 的 (4- 溴 -2- 氯 - 苯基)- 乙腈 (2.27g,9.87mmol) 被溶解在 TMF(10mL) 内,并经由套管被缓慢地加入,而反应混合物被搅拌历时 20 分钟。MeI(6.10mL,98MMOL) 被加入,而所形成的混合物在室温下被搅拌过夜。反应以 H_2O(50mL) 予以骤冷。溶剂在真空下被移除,而残余物被分配于 EtOAc 和 1N HCl(50mL) 之间。有机相于 Na_2SO_4 上予以干燥并被蒸发。粗有机产物通过快速柱层析法 (5% EtOAc 配于己烷) 予以纯化,以提供有如透明油的产物 (2.23g,87%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 7.34(d,J = 8.4Hz,1H),7.43(dd,J = 8.4,2.0Hz,1H),7.61(d,J = 1.8Hz,1H)。

[2069] 步骤 5 :2-{2- 氯 -4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基]- 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈

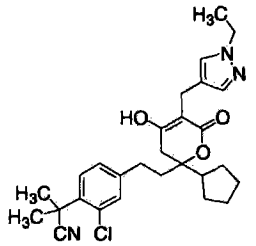
[2070]



[2071] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中得自上面步骤 4 的 2-(4- 溴 -2- 氯 - 苯基)-2- 甲基 - 丙腈被用来取代在那个实施例的步骤 4 的 1- 苄氧基 -2- 乙基 -4- 碘基 -5- 丙氧基 - 苯。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.39-1.71(m,8H),1.81-1.87(m,8H),2.10-2.15(m,1H),2.59-2.68(m,2H),3.51(s,2H),3.75(s,2H),7.11(dd,J = 8.1Hz,1.8H),7.27(d,J = 1.8Hz,1H),7.37(d,J = 8.1Hz,1H)。MS(ESI) :388($M+H^+$)。

[2072] 实施例 B(23) :2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)- 苯基]-2- 甲基丙腈

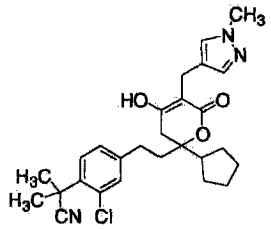
[2073]



[2074] 标题化合物是类似于实施例 B(22) 而被制备，其中 1- 乙基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛被用来取代在那个实施例的 2,5- 二甲基 -2H-[1,2,4] 三唑并 -3- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) ：δ 1.43(t, J = 7.2Hz,3H)，1.4-1.76(m,8H)，1.78(s,6H)，2.04-2.28(m,4H)，2.63-2.65(m,2H)，3.64-3.74(m,3H)，4.06-4.08(m,2H)，6.91-7.6(m,5H)，9.90(s,1H)。关于 $C_{28}H_{34}ClN_3O_3$ □ 0.25H_2O 的分析计算值 :C,67.19 ;H,6.95 ;N,8.39。发现值 :C,67.30 ;H,6.99 ;N,8.50。ESIMS(MH$^+$) :497。

[2075] 实施例 B(24) :2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)- 苯基]-2- 甲基丙腈

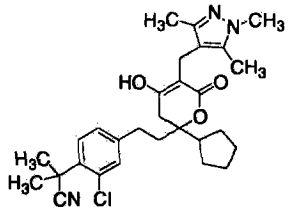
[2076]



[2077] 标题化合物是类似于实施例 B(22) 而被制备，其中 1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛被用来取代在那个实施例的 2,5- 二甲基 -2H-[1,2,4] 三唑并 -3- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) ：δ 1.42-1.68(m,8H)，1.85(s,6H)，2.29-2.79(m,5H)，3.24-3.48(m,3H)，3.61(s,2H)，3.82(s,2H)，6.89-7.39(m,5H)，7.33-7.45(m,1H)。关于 $C_{27}H_{32}ClN_3O_3$ •0.5H_2O 的分析计算值 :C,66.04 ;H,6.77 ;N,8.56。发现值 :C,65.94 ;H,6.73 ;N,8.46。ESIMS(MH+) :483。

[2078] 实施例 B(25) :2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -6- 氧代 -5-[(1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)- 苯基]-2- 甲基丙腈

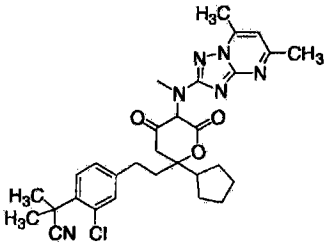
[2079]



[2080] 标题化合物是类似于实施例 B(22) 而被制备，其中 1,3,5- 三甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛被用来取代在那个实施例的 2,5- 二甲基 -2H-[1,2,4] 三唑并 -3- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) ：δ 1.40-1.67(m,8H)，1.75(s,6H)，1.70-1.83(m,2H)，1.99(s,3H)，2.08(s,3H)，2.21-2.25(m,1H)，2.49-2.52(m,3H)，2.64(d, J = 16Hz,1H)，3.08(d, J = 14Hz,1H)，3.20(d,J = 14Hz,1H)，3.50(s,3H)，7.05(dd,J = 8.2,1.8Hz,1H)，7.27(d,J = 1.8Hz,1H)，7.39(d,J = 8.2Hz,1H)，10.7(s,1H)。关于 $C_{29}H_{36}ClN_3O_3$ • 0.25H_2O 的分析计算值 :C,67.69 ;H,7.15 ;N,8.17。发现值 :C,67.72 ;H,7.11 ;N,8.02。ESIMS(MH+) :511。

[2081] 实施例 B(26) :2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)(甲基) 氨基]-4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 苯基]-2- 甲基丙腈

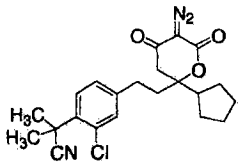
[2082]



[2083] 一含有配于六氟苯 (7mL) 内的 2-{2- 氯 -4-[2-(2- 环戊基 -5- 亚氨基 -4,6- 二氧代 - 四氢 - 吡喃 -2- 基)- 乙基]- 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈 (0.63g,1.53mmol,得自下面的步骤 1)、N- 甲基 -4H-1,2,4- 三唑 -3,5- 二胺 (0.27g,1.53mmol,得自下面的步骤 3) 以及 $Rh_2(OAC)_2$(0.00041g,0.00092mmol) 的搅拌悬浮物在氩气下以及在 80℃下被加热历时 8 小时。反应被倒入至水 (10mL) 中,并以 EtOAc(3×5mL) 予以萃取。有机层被合并,并以饱和的 NaCl 予以清洗,且于 Na_2SO_4 上予以干燥。溶剂被移除,而残余物通过快速柱层析法 [30-80％％ EtOAc(配于己烷内),继而为 2-4％ MeOH/CH_2Cl_2] 予以纯化,以提供有如黄色固体 (0.086g,6％) 的产物。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) :δ 1.37-2.01(m,16H),2.26-2.33(m,1H),2.41-2.69(m,8H),3.32(s,2H),3.43(d, J = 2.5Hz,3H),5.26-5.39(m,1H),7.20-7.21(m,1H),7.29-7.32(m,1H),7.42-7.47(m,2H)。ESIMS(MH+) :563。

[2084] 步骤 1 :2-{2- 氯 -4-[2-(2- 环戊基 -5- 亚氨基 -4,6- 二氧代 - 四氢 - 吡喃 -2- 基)- 乙基]- 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈

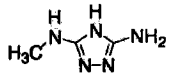
[2085]



[2086] 在氩气下将 TEA(0.54mL,3.87mmol) 加入至一含有配于 THF(4mL) 内的得自实施例 B(22) 的步骤 5 中的 2-{2- 氯 -4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基] 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈 (0.5g,1.29mmol) 以及 p- 乙酰胺苯磺酰基叠氮化合物 (p-acetamidobenzenesulfonyl azide)(0.46g,1.94mmol) 的搅拌溶液中。所形成的溶液在 25℃下被搅拌过夜。溶剂被移除,而残余物通过快速柱层析法 (25-60％％ EtOAc,配于己烷内) 予以纯化,以提供有如黄色油的产物。ESIMS(MH+) :414。

[2087] 步骤 2 :N- 甲基 -4H-1,2,4- 三唑 -3,5- 二胺

[2088]

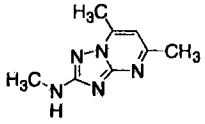


[2089] 一配于 EtOH(380mL) 内的 N- 氰基 -N',S- 二甲基异硫 (100g,0.77mol) 以及 85％ 肼单水合物 (91.2g,1.55mol) 的混合物被回流历时 2 小时。在反应期间内,甲硫醇被解放。一旦反应完全 (通过 TLC 监测 :CH_2Cl_2/MeOH = 20/1),反应混合物被蒸发至干。石油醚被加入,而固体被过滤并以石油醚予以清洗,以提供有如粉红色固体的产物 (77g,88％)。

^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) :δ 2.59(s,3H),4.52-6.20(br m,3H),10.67(s,1H)。

[2090] 步骤 3 :N- 甲基 -4H-1,2,4- 三唑 -3,5- 二胺

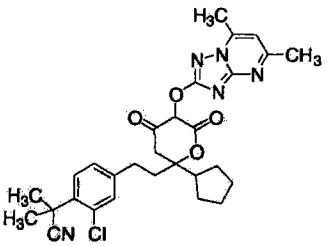
[2091]



[2092] 将戊烷 2,4- 二酮 (66g,0.66mol) 加入至一含有配于冰醋酸 (375mL) 内的 N- 甲基 -4H-1,2,4- 三唑 -3,5- 二胺 (75g,0.66mol,从步骤 2) 的溶液中,而混合物予以回流历时 8 小时。反应混合物在减压下予以浓缩。残余物被收取至 CH_2Cl_2(1000mL)。溶液以稀释的氢氧化钠水溶液以及水予以清洗。被合并的水层以 CH_2Cl_2(1000mL) 予以萃取。被合并的有机相于 Na_2SO_4 上予以干燥。在减压下移除 CH_2Cl_2,一黄色的沉淀被过滤,并以石油醚予以清洗,以提供产物 (64g,55%)。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) :δ 2.43(s,3H),2.56(s,3H),2.80(s,3H),6.64(s,1H),6.80(s,1H)。

[2093] 实施例 B(27) :2-[2- 氯 -4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 氧基]-4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 苯基]-2- 甲基丙腈

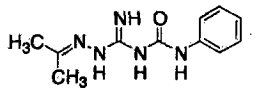
[2094]



[2095] 标题化合物是类似于实施例 B(26) 而被制备,其中得自下面步骤 3 的 5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 醇被用来取代在那个实施例的 (5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)- 甲基 - 胺。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) :δ 1.61-1.84(m,10H),1.889s,6H),2.12-2.18(m,1H),2.41-2.78(m,8H),3.43(s,2H),3.25-5.30(m,1H),6.53-6.54(m,1H),7.4-7.54(m,1H),7.55-7.57(m,1H),7.63(s,1H)。ESIMS(MH+) :551。

[2096] 步骤 1 :N-(苯氨基羰基)-2-(1- 甲基亚乙基) 肼羧亚胺酰胺 (hydrazinecarboximidamide)

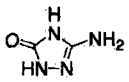
[2097]



[2098] 将胺胍氢氯酸 (100g,0.91mol) 分成数部分地加入至一配于丙酮 (1000mL) 内的钠 (19g,0.82mol) 的悬浮液中。混合物予以回流历时 6 小时。热浴被移除,而异氰酸苯酯 (78.4g,0.65mol) 在 30 分钟的期间内被逐滴地加入。混合物被回流历时另外的 30 分钟。混合物被倒入至冰水 (2.5L) 中。油在室温下搅拌过夜而固化。该固体被过滤,并以石油醚予以清洗,以提供有如黄色固体的产物 (150g,70%)。

[2099] 步骤 2 :5- 氨基 -2,4- 二氢 -3H-1,2,4- 三唑 -3- 酮

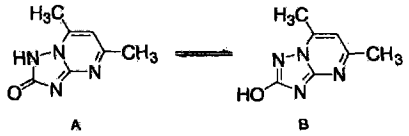
[2100]



[2101] 一配于 2N 氢氯酸 (200mL) 内的 N-(苯胺羰基)-2-(1- 甲基亚乙基) 肼羧亚胺酰胺 (150g,0.64mol) 的溶液被回流历时 30 分钟。溶液通过 1N 氢氧化钠水溶液调成至 pH = 9。混合物被浓缩直到一沉淀被形成。所形成的混合物被冷却至室温并保持在冰箱内过夜。沉淀物被过滤以提供产物 (29g,45%)。

[2102] 步骤 3 :5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 醇

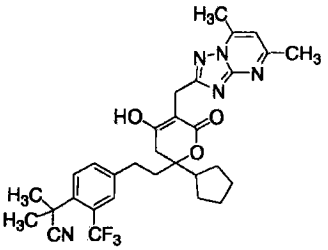
[2103]



[2104] 将戊烷 2,4- 二酮 (29g,0.29mol) 加入至一配于冰醋酸 (140mL) 内的 5- 氨基 -2,4- 二氢 -3H-1,2,4- 三唑 -3- 酮 (29g,0.29mol) 的溶液中,而该溶液予以回流 8 小时。反应混合物在减压下被浓缩以提供一黄色固体。该固体被过滤并以乙醇 (200mL) 予以清洗以提供产物 (42g,80%)。

[2105] 实施例 B(28) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 甲基丙腈

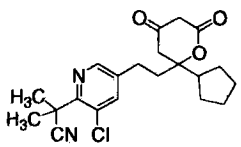
[2106]



[2107] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中 2-[4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2-(三氟甲基) 苯基]-2- 甲基丙腈 (实施例 A(141)) 被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基] 二氢 - 吡喃 -2,4- 二 酮。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) :δ 1.44-1.76(br m,8H),1.87(s,6H),2.23(m,2H),2.48-2.61(m,8H),2.80(m,3H),3.76(d,J = 16.2Hz,1H),3.89(d,J = 16.2Hz,1H),7.10(s,1H),7.72(s,1H),7.77(m,2H),10.01(s,1H)。MS(ESI) :582.20($M+H^+$)。

[2108] 实施例 B(29) :2-{3- 氯 -5-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基] 吡啶 -2- 基 }-2- 甲基丙腈

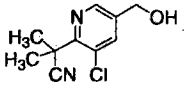
[2109]



[2110] 标题化合物是类似于实施例 B(2) 而被制备,其中得自下面步骤 7 的 2-[3- 氯 -5-(3- 环戊基 -3- 氧 - 丙基)- 吡啶 -2- 基]-2- 甲基 - 丙腈是被取代来代替那个实施例的 3-(3- 氯 -4- 甲磺酰基 - 苯基)-1- 环戊基 - 丙烷 -1- 酮。^{1}H-NMR($CDCl_3$) :δ 1.43-1.79(m,8H),1.84(s,6H),1.93-1.98(m,2H),2.25-2.30(m,1H),2.69-2.84(m,4H),3.39-3.59(m,2H),7.55(s,1H),8.29(s,1H)。

[2111] 步骤 1 :2-(3- 氯 -5- 羟基甲基 - 吡啶 -2- 基)-2- 甲基 - 丙腈

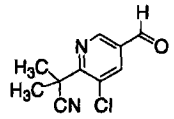
[2112]



[2113] 将异丁腈 (6.37mL,69.66mmol) 继而为六甲基二硅叠氮钾 (potassium hexamethyldisilazide,0.5M,配于甲苯,70mL) 加入至一配于 THF(70.0mL) 内的 5,6 二氯烟碱酸 (2.7g,14.06mmol) 的被磁性地搅拌的溶液中。所形成的有机混合物在 60℃被搅拌过夜。溶剂被移除,而残余物被分配于乙酸乙酯 (100mL) 和 1N HCl(100mL) 之间。所形成的反应混合物的层被分离,而水层以乙酸乙酯再予以萃取 3 次。有机层被合并,并于 Na_2SO_4 上予以干燥、过滤,并在真空被浓缩至一黄色固体 (3.34g)。粗残余物被溶解在 THF(80mL) 内,而反应被冷却至 0℃。一配于 THF(22.30mL) 内的 BH_3.THF 1M 溶液被加入,而反应在 0℃被搅拌历时 4 小时,继而在室温下过夜。固体 K_2CO_3(2g) 以及水 (100mL) 被加入,而水层以乙酸乙酯再予以萃取 3 次。有机物被合并,于 Na_2SO_4 上予以干燥、过滤,并在真空被浓缩至一透明油,该油通过硅胶层析法 (己烷) 予以纯化以提供有如白色固体 (0.95g,32%) 的标题化合物。ESIMS(MH+) :210。

[2114] 步骤 2 :2-(3- 氯 -5- 甲酰基 - 吡啶 -2- 基)-2- 甲基 - 丙腈

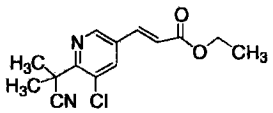
[2115]



[2116] 一配于无水的 CH_2Cl_2(11mL) 内的草酰氯 (0.45mL,5.21mmol) 溶液被冷却至 -50℃。二甲亚砜 (0.76g,10.87mmol) 在一快速的速率被逐滴地加入。在 5 分钟之后,经由套管予以加入配于无水的 CH_2Cl_2(5mL) 内的得自上面步骤 1 的 2-(3- 氯 -5- 羟基甲基 - 吡啶 -2- 基)-2- 甲基 - 丙腈 (0.95g,4.53mmol),继而为三乙胺 (3.16g,22.65mmol)。反应在 -50℃下被搅拌历时额外的 30 分钟,并继而被允许达到室温。反应被倒入至水 (150mL) 中,并以 EtOAc(2×50mL) 予以萃取。被合并的有机物以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,过滤并被浓缩。残余物通过快速柱层析法 (0-20% EtOAc,配于己烷内) 予以纯化以提供有如透明油的产物 (0.58g,62% 产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.90(s,6H),8.20(s,1H),8.93(s,1H),10.12(s,1H)。ESIMS(MH+) :209。

[2117] 步骤 3 :3-[5- 氯 -6-(氰基 - 二甲基 - 甲基)- 吡啶 -3- 基]- 丙烯酸乙酯

[2118]

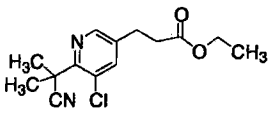


[2119] 一含有配于 THF(12mL) 内的得自上面步骤 3 中的 2-(3- 氯 -5- 甲酰基 - 吡啶 -2- 基)-2- 甲基 - 丙腈 (0.58g,2.78mmol) 和 (乙氧羰亚甲基) 三苯基磷烷 (1.26g,3.61mmol) 的溶液被加热至 55℃,并保持在这个温度过夜。溶剂被移除,而残余物通过快速柱层析法 (0-20% EtOAc 配于己烷) 予以纯化以提供有如白色固体的产物 (0.74g,96%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.35(t,J = 7.7Hz,3H),1.87(s,6H),4.29(q,J = 14,7.7Hz,2H),6.53(d,J = 16Hz,1H),7.65(d,J = 16Hz,1H),7.87(d,J = 2Hz,1H),8.58(d,J = 2Hz,1H)。

ESIMS(MH+) :279。

[2120] 步骤 4 :3-[5- 氯 -6-(氰基 - 二甲基 - 甲基)- 吡啶 -3- 基]- 丙酸乙酯

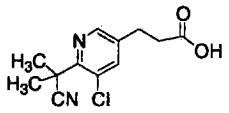
[2121]



[2122] 将乙醇 (10mL) 和 $Pd(OH)_2/C$(0.37g) 加入至一含有得自上面步骤 3 的 3-[5- 氯 -6-(氰基 - 二甲基 - 甲基)- 吡啶 -3- 基]- 丙烯酸乙酯 (0.74g,2.65mmol) 的溶液中。反应被放置在一氢气的气氛下,使用一填满氢气球。淤浆被有力地搅拌历时 1 小时。反应被过滤以移除所有的固体,而液体被浓缩至一白色固体,它被使用在下个反应而未进一步纯化。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.25(t, J = 7.7Hz,3H),1.85(s,6H),2.62-2.66(m,2H),2.92-2.98(m,2H),4.15(q,J = 14,7.7Hz,2H),7.61(d,J = 2Hz,1H),8.3(d,J = 2Hz,1H)。ESIMS(MH+) :289。

[2123] 步骤 5 :3-[5- 氯 -6-(氰基 - 二甲基 - 甲基)- 吡啶 -3- 基]- 丙酸

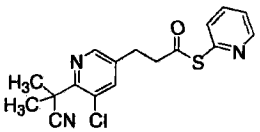
[2124]



[2125] 将 2N NaOH(2.43mL) 加入至一含有配于 1 : 1THF/H_2O(4mL) 内的得自上面步骤 4 的 3-[5- 氯 -6-(氰基 - 二甲基 - 甲基)- 吡啶 -3- 基]- 丙酸乙酯的搅拌溶液中。所形成的溶液在 60℃下被搅拌历时 1 小时。溶剂被移除,而残余物被分配在乙酸乙酯和 10% 柠檬酸之间并予以萃取。有机相以盐水 (50mL) 予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并被蒸发。残余物被固化至一白色固体并被使用而未进一步纯化。(0.39g,64%) 如一白色固体。ESIMS(MH-) :251。

[2126] 步骤 6 :3- 环己基 - 硫丙酸 S- 吡啶 -2- 基酯

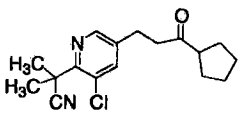
[2127]



[2128] 得自上面步骤 5 的 3-[5- 氯 -6-(氰基 - 二甲基 - 甲基)- 吡啶 -3- 基]- 丙酸 (0.39g,1.54mmol)、三苯基膦 (0.53g,2.01mmol) 以及 2',2' - 二吡啶基二硫化物 (0.44g,2.01mmol) 在 CH_2Cl_2(7mL) 内被依序地合并。反应混合物被搅拌 4 小时。溶剂被移除,而残余物通过快速柱层析法 (0-50% EtOAc 配于己烷) 予以纯化,以提供有如白色固体的产物。ESIMS(MH+) :346。

[2129] 步骤 7 :2-[3- 氯 -5-(3- 环戊基 -3- 氧 - 丙基)- 吡啶 -2- 基]-2- 甲基 - 丙腈

[2130]

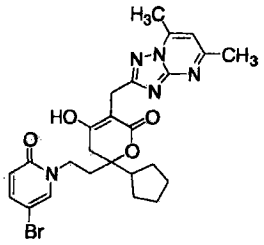


[2131] 配于醚内的溴化环戊基镁 2.M 溶液 (0.54mL,1.10mmol) 被加入至一被溶解在 THF 内的得自上面步骤 6 的 3- 环己基 - 硫丙酸 S- 吡啶 -2- 基酯 (0.38g,1.10mmol) 的被冷却

至 -78℃的溶液中。反应混合物在 -78℃下被搅拌历时 2 分钟，并继而被回温至室温。反应以 1N HCl 予以骤冷，并以 EtOAc 予以萃取。有机层以饱和的 $NaHCO_3$ 予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩。残余物通过硅胶层析法 (0％至 30％ EtOAc，配于己烷内) 予以纯化以提供有如透明油的标题化合物 (0.25g，76％)。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$) ：δ 1.62-1.8(m，9H)，1.84(s，6H)，2.78-2.92(m，4H)，7.58(s，1H)，8.31(s，1H)。ESIMS(MH+) ：305。

[2132] 实施例 B(30) ：5- 溴 -1-(2-{2- 环戊基 -5-[(5，7- 二甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 吡啶 -2(1H)- 酮

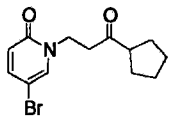
[2133]



[2134] 标题化合物是类似于实施例 A(101) 而被制备，其中 5- 溴 1-[2-(2- 环戊基 -4- 羟基 -6- 氧代 -3，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基)- 乙基]-1H- 吡啶 -2- 酮被用来取代 {4-[2-(2- 环戊基 -4，6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 乙基 - 苯基 } 乙腈。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6) ：δ 1.33-1.70(m，9H)，2.07-2.25(m，2H)，2.53(s，3H)，2.56(s，3H)，2.69(s，1H)，3.68-3.82(m，2H)，3.82-4.00(m，2H)，6.32-6.35(m，1H)，7.01(s，1H)，7.47-7.51(m，1H)，8.01-8.02(m，1H)。关于 $C_{25}H_{28}BrN_5O_4 \cdot 1.2H_2O$ 的分析计算值 ：C，53.23 ；H，5.43 ；N，12.42。发现值 ：C，53.30 ；H，5.32 ；N，12.03.

[2135] 步骤 1 ：5- 溴 -1-(3- 环戊基 -3- 氧代 - 丙基)-1- 吡啶 -2- 酮

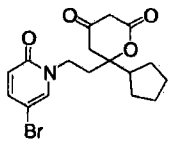
[2136]



[2137] 将 CsF(46mg，0.3mmol) 加入至一含有配于无水的乙腈 /DMF(10mL/5mL) 内的 5- 溴 -1H- 吡啶 -2- 酮 (0.53g，3mmol) 以及 1- 环戊基 - 丙烯酮 (0.38g，3mmol) 的溶液中。反应在室温下被搅拌历时 4.5 小时。溶剂在真空下被移除，而混合物通过快速柱层析法 (SiO_2，EtOAc，配于己烷内) 予以纯化以提供所欲的产物 (400mg，45％产率)。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$) ：δ 1.56-1.80(m，9H)，2.98-3.02(m，2H)，4.11-4.15(m，2H)，6.44-6.47(m，1H)，7.32-7.36(m，1H)，7.61-7.62(m，1H)。

[2138] 步骤 2 ：5- 溴 -1-[2-(2- 环戊基 -4- 羟基 -6- 氧代 -3，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基)- 乙基]-1H- 吡啶 -2- 酮

[2139]

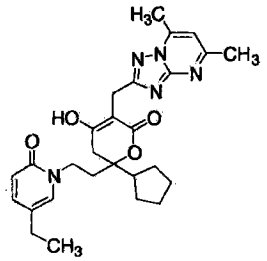


[2140] 被溶解在 THF 内的乙酰乙酸甲酯 (0.44mL，4.04mmol) 在 0℃下以 NaH(60％，162mg) 予以处理，并在那个温度被搅拌历时 10 分钟，然后进一步冷却至 -40℃。n-BuLi(2.5M，配于己烷内，1.6mL) 被缓慢地加入，而搅拌被持续历时 10 分钟，然后加入配

于 THF 内的 5- 溴 -1-[2-(2- 环戊基 -4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基)- 乙基]-1H- 吡啶 -2- 酮 (400mg,1.35mmol) 溶液。溶液被缓慢地回温至室温并被搅拌历时额外的 2 小时,然后通过加入 H_2O 而骤冷。混合物以 EtOAc 予以萃取,而有机相以盐水予以清洗并于 $MgSO_4$ 上予以干燥。溶剂在真空下被移除,而粗产物被直接地取出至下个步骤。得自前个步骤的粗产物被溶解在 THF 内,并以 0.1N NaOH(5mL) 予以处理历时 15 小时。反应以 1.0N HCl 予以酸化至 pH 1,并以 EtOAc 予以萃取。有机相以盐水予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥,并在真空下被浓缩,以提供所欲的产物 (220mg,43%,就两个步骤而言)。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 1.39-1.82(m,9H),2.10-2.24(m,2H),2.77-2.89(m,2H),3.41-3.57(m,2H),3.92-4.15(m,2H),6.46-6.49(m,1H),7.35-7.40(m,2H)。

[2141] 实施例 B(31) :1-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 }- 乙基)-5- 乙基吡啶 -2(1H)- 酮

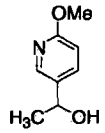
[2142]



[2143] 标题化合物是类似于实施例 B(30) 而被制备,其中 5- 乙基 -1H- 吡啶 -2- 酮被用来取代 5- 溴 -1H- 吡啶 -2- 酮。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) :δ 1.38(t, J = 7.5Hz, 3H),1.61-1.97(m,9H),2.31-2.42(m,2H),2.53-2.63(m,2H),2.77(s,3H),2.79(s,3H),2.88-3.01(m,2H),3.93-4.01(m,2H),4.25(s,1H),6.54-6.57(m,1H),7.29(s,1H),7.55-7.59(m,1H),7.70-7.71(m,1H)。

[2144] 步骤 1 :1-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙醇

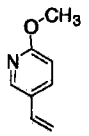
[2145]



[2146] 在 -78℃下将 n-BuLi(2.5M 配于己烷,50mL) 加入至一配于无水的 Et_2O(200mL) 内的 5- 溴 -2- 甲氧基 - 吡啶 (19.3g,193mmol) 的溶液中超过 30 分钟。所形成的混合物在那个温度被搅拌历时额外的 30 分钟,然后加入乙醛 (5mL)。反应被缓慢地回温至室温,而溶剂在真空下被移除。残余物通过快速柱层析法予以纯化以提供所欲的产物 (14.3g,91% 产率)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.50(d, J = 8.0Hz,3H),(m,9H),3.93(s,3H),4.87-4.92(m,1H),6.75(d, J = 8.0Hz,3H),7.63-7.66(m,1H),8.12-8.14(m,1H)。

[2147] 步骤 2 :2- 甲氧基 -5- 乙烯基 - 吡啶

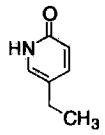
[2148]



[2149] 将三乙胺 (32.3mL) 继而为 MsCl(8.6mL,112mmol) 加入至一配于无水的 THF 内的 1-(6- 甲氧基 - 吡啶 -3- 基)- 乙醇 (14.3g,93.5mmol) 的溶液中。混合物在室温下被搅拌历时 15 小时,在它经由一硅藻土垫予以过滤之前。滤液在真空下浓缩,而残物通过快速柱层析法予以纯化以提供所欲的产物 (4.7g,37%产率)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 3.94(s,3H),5.20-5.23(m,1H),5.61-5.67(m,1H),6.60-6.78(m,2H),7.67-7.72(m,1H),8.12(s,1H)。

[2150] 步骤 3 :5- 乙基 -1H- 吡啶 -2- 酮

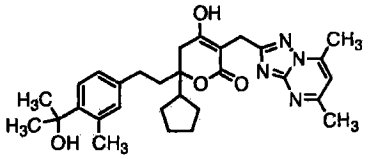
[2151]



[2152] 将 Pd/C(10wt%,100mg) 加入至一配于无水的 MeOH 内的 2- 甲氧基 -5- 乙烯基 - 吡啶 (2g) 的溶液中。混合物在 H_2 气氛下被搅拌历时 5 小时,然后经由硅藻土垫予以过滤。溶剂在真空被移除,而残余物直接地被取出至下个步骤而未进一步纯化。得自前个步骤的粗产物被溶解在无水的 MeCN 内。将 NaI(3.3g,21.9mmol) 以及 TMSCI(2.8mL,21.9mmol) 加入至这个溶液中。所形成的混合物被加热至 65℃历时 5 小时,然后经由硅藻土垫予以过滤。滤液在真空下被浓缩,且残余物通过快速柱层析法予以纯化以提供所欲的产物 (1.5g,83%产率)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.17(t,J = 7.5Hz,3H),2.39-2.49(m,2H),6.50-6.58(m,1H),7.15(s,1H),7.35-7.45(m,1H)。

[2153] 实施例 B(32) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-{2-[4-(1- 羟基 -1- 甲基乙基)-3- 甲基苯基] 乙基 }-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

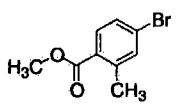
[2154]



[2155] 标题化合物是类似于实施例 B(1) 而被制备,其中 2-(4- 溴 -2- 甲基 - 苯基)- 丙烷 -2- 醇被用来取代在实施例 B(2) 的步骤 2 的溴化物。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.51-1.60(m, J = 11.31,5.94,5.75Hz,6H),1.61(s,6H),1.63-1.65(m,2H),1.97-2.03(m, J = 6.95,5.31,5.18Hz,2H),2.34-2.40(m,1H),2.52(s,3H),2.55(d, J = 7.83Hz,1H),2.61(dd, J = 11.62,5.81Hz,3H),2.66(s,3H),2.78(s,3H),4.03-4.12(m,2H),6.83(s,1H),6.90-6.94(m,2H),7.31(d, J = 7.83Hz,2H)。MS(ESI) :501$(M+H-H_2O)^+$。

[2156] 步骤 1 :4- 溴 -2- 甲基 - 苯甲酸甲酯

[2157]

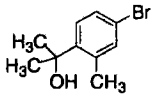


[2158] 在室温下将硫酸 (浓的,1mL) 逐滴地加入至一配于甲醇 (100mL) 内的 4- 溴 -2- 甲基 - 苯甲酸 (10.0g,46.5mmol) 溶液中。溶液被加热回流历时 16 小时。溶液被移除加热,而硫酸 (浓的,0.5mL) 被加入。溶液被加热回流 2 小时,继而被冷却至室温并在真空下被浓

缩。残余物被溶解在乙酸乙酯内，并以饱和的碳酸氢钠继而为饱和的氯化钠予以清洗。溶液被干燥 ($MgSO_4$)、过滤，并在真空下被浓缩至一粗无色油。闪蒸层析法 (SiO_2，5％乙酸乙酯 / 己烷）提供有如无色油的标题化合物 (9.2mg，87％）。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ ppm 2.58(s，3H)，3.88(s，3H)，7.38(dd，J ＝ 8.46，1.89Hz，H)，7.42(d，J ＝ 1.52Hz，1H)，7.78(d，J ＝ 8.34Hz，1H)。

[2159] 步骤 2：2-(4- 溴 -2- 甲基 - 苯基)- 丙烷 -2- 醇

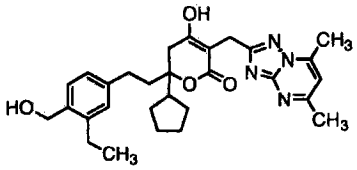
[2160]



[2161] 在 0℃下以及在 N_2 下将配于二乙醚 (21mL，63mmol) 内的 3N 溴化甲基镁加入至一配于二乙醚 (10mL) 内的 4- 溴 -2- 甲基 - 苯甲酸甲酯 (3.7g，15.9mmol) 中。混合物在室温下被搅拌 16 小时。混合物被倒入至 1N 氢氯酸 (aq，10mL) 内，并以乙酸乙酯予以萃取。有机层以饱和的氯化钠予以清洗，干燥 ($MgSO_4$)，过滤，并在真空下被浓缩至一粗无色油。闪蒸层析法 (SiO_2，5％乙酸乙酯 / 己烷）提供有如无色油的标题化合物 (2.6g，72％）。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ ppm 1.63(s，6H)，2.56(s，3H)，7.26-7.34(m，3H)。

[2162] 实施例 B(33)：6- 环戊基 -3-[(5，7- 二甲基 -[1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6-{2-[3- 乙基 -4-(羟基甲基) 苯基] 乙基 }-4- 羟基 -5，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

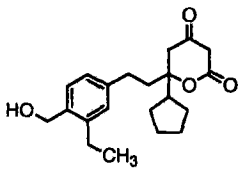
[2163]



[2164] 标题化合物是类似于实施例 B(1) 而被制备，其中 6- 环戊基 -6-{2-[3- 乙基 -4-(羟基甲基) 苯基] 乙基 } 二氢 -2H- 吡喃 -2，4(3H)- 二酮 (实施例 B(34)) 被用来取代在那个实施例的 6-{2-[3- 氯 -4-(甲磺酰基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基 - 二氢 - 吡喃 -2，4- 二酮。产率 (50mg，23％）。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ ppm 1.24(t，J ＝ 7.25Hz，3H)，1.53-1.64(m，8H)，1.96-2.02(m，2H)，2.32-2.42(m，1H)，2.49-2.58(m，2H)，2.65(s，3H)，2.67-2.73(m，6H)，2.78(s，3H)，4.06(s，1H)，4.66(s，2H)，6.83(s，1H)，6.94-7.01(m，2H)，7.22(d，J ＝ 7.54Hz，1H)。MS(ESI)：505$(M+H)^+$。

[2165] 实施例 B(34)：6- 环戊基 -6-{2-[3- 乙基 -4-(羟基甲基) 苯基] 乙基 } 二氢 -2H- 吡喃 -2，4(3H)- 二酮

[2166]

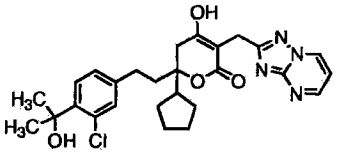


[2167] 标题化合物是类似于实施例 B(2) 而被制备，其中 (4- 溴 -2- 乙基 - 苯基)- 甲醇被用来取代在那个实施例的溴化物。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ ppm 1.22(t，J ＝ 7.54Hz，3H)，1.60-1.75(m，8H)，1.91-2.04(m，3H)，2.22-2.33(m，1H)，2.61-2.73(m，4H)，2.76(s，2H)，3.41(s，2H)，4.68(s，2H)，6.96-7.00(m，2H)，7.28(d，J ＝ 8.29Hz，1H)。MS(ESI)：

367(M+Na)$^+$。

[2168] 实施例 B(35) :6-{2-[3- 氯 -4-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -4- 羟基 -3-([1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基甲基)-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

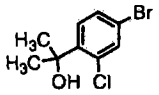
[2169]



[2170] 标题化合物是类似于实施例 B(1) 而被制备,其中 2-(4- 溴 -2- 氯 - 苯基)- 丙烷 -2- 醇被用来取代在实施例 B(2) 的步骤 2 的溴化物以及甲氧基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基 - 甲醇被用来取代在实施例 A(1) 的 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ ppm 1.58(d,J = 9.04Hz,8H),1.68(s,6H),1.94-2.05(m,2H),2.33-3.44(m,1H),2.46-2.55(m,1H),2.60-2.68(m,2H),2.70-2.80(m,1H),4.11(d, J = 2.45Hz,2H),7.01(dd, J = 8.19,1.79Hz,1H),7.12(d, J = 1.70Hz,8H),7.14-7.21(m,1H),7.51(d,J = 8.10Hz,1H),8.81-8.85(m,2H)。MS(ESI) :533(M+Na)$^+$。

[2171] 步骤 1 :2-(4- 溴 -2- 氯 - 苯基)- 丙烷 -2- 醇

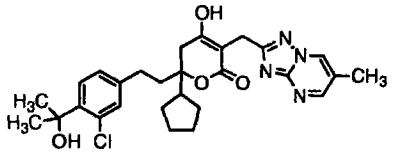
[2172]



[2173] 标题化合物是类似于实施例 B(32)(步骤 2) 而被制备,其中 4- 溴 -2- 氯 - 苯甲酸被用来取代 4- 溴 -2- 甲基 - 苯甲酸。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ ppm 1.71(s,6H),7.36-7.40(m,1H),7.52(m,1H),7.57-7.60(m,1H)。

[2174] 实施例 B(36) :6-{2-[3- 氯 -4-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -4- 羟基 -3-[(6- 甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

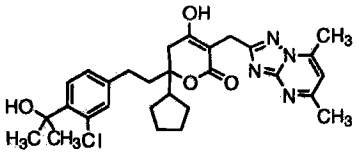
[2175]



[2176] 标题化合物是类似于实施例 B(35) 而被制备,其中 6- 甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛被用来取代在那个实施例的甲氧基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基 - 甲 醇。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ ppm 1.57(m,6H),1.62(s,3H),1.68(s,3H),1.70(d, J = 3.28Hz,3H),1.94-2.03(m,2H),2.34-2.43(m,1H),2.47(s,3H),2.59-2.67(m,2H),2.74(d,J = 17.94Hz,1H),4.08(d,J = 2.78Hz,1H),7.01(dd,J = 7.96,1.64Hz,1H),7.12(d,J = 1.77Hz,1H),7.50(d,J = 8.08Hz,1H),8.60(d,J = 1.26Hz,1H),8.68(d,J = 2.27Hz,1H)。MS(ESI) :547(M+Na)$^+$。

[2177] 实施例 B(37) :6-{2-[3- 氯 -4-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 乙基 }-6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

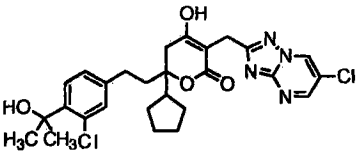
[2178]



[2179] 标题化合物是类似于实施例 B(1) 而被制备，其中 2-(4- 溴 -2- 氯 - 苯基)- 丙烷 -2- 醇被用来取代在实施例 B(2) 的步骤 2 的溴化物。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) ：δ ppm 1.55(s,1H)，1.64-1.71(m,12H)，1.94-2.03(m,2H)，2.30-2.43(m,2H)，2.50(d, J = 17.90Hz,2H)，2.58-2.64(m,2H)，2.64-2.72(m,5H)，2.78(s,3H)，4.07(s,2H)，6.83(s,1H)，6.98-7.04(m,1H)，7.11(d, J = 1.13Hz,1H)，7.50(d, J = 8.10Hz,1H)。MS(ESI) ：561$(M+Na)^+$。关于 $C_{29}H_{35}ClN_4O_4$:1.5AcOH 的分析计算值 :C,61.09 ;H,6.57 ;N,8.91。发现值 :C,61.22 ;H,6.50 ;N,8.65。

[2180] 实施例 B(38) :6-{2-[3- 氯 -4-(1- 羟基 -1- 甲基乙基) 苯基] 乙基 }-3-[(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-6- 环戊基 -4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

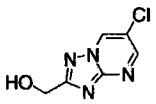
[2181]



[2182] 标题化合物是类似于实施例 B(35) 而被制备，其中得自下面步骤 2 的 6- 氯 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛被用来取代在那个实施例的甲氧基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基 - 甲醇。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) ：δ ppm 1.34(s,1H)，1.48-1.59(m,10H)，1.63-1.70(m,2H)，2.03(d,J = 19.96Hz,2H)，2.34-2.44(m,J = 8.84Hz,1H)，2.52-2.61(m,J = 16.42Hz,3H)，2.76(d,J = 17.43Hz,1H)，3.29-3.41(m,3H)，3.73-3.83(m,1H)，5.19(s,1H)，7.16(dd, J = 3.92,2.40Hz,2H)，7.70(d, J = 8.59Hz,1H)，8.85(d, J = 2.53Hz,1H)，9.57(d,J = 2.53Hz,1H)。关于 $C_{27}H_{30}Cl_2N_4O_4$:H_2O 的分析计算值 :C,57.55 ;H,5.72 ;N,9.94。发现值 :C,57.57 ;H,5.81 ;N,9.72。

[2183] 步骤 1 :(6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲醇

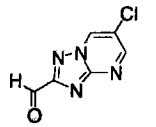
[2184]



[2185] 将氯丙二醛 (16g,150mmol) 加入至一含有配于醋酸内的 (5- 氨基 -1H-[1,2,4] 三唑 -3- 基)- 甲醇 (28.5g,150mmol，得自实施例 A(1) 的步骤 6) 的淤浆中。混合物被加热至 80℃历时 4 小时。在冷却反应时，产物被结晶出有如白色固体 (25.5g,92%)。^{1}H-NMR(300MHz, DMSO-d_6) ：δ 4.67(s,2H)，5.62(s,1H)，8.94(d, J = 2.45Hz,1H)，9.81(d, J = 2.45Hz,1H)。

[2186] 步骤 2 :6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛

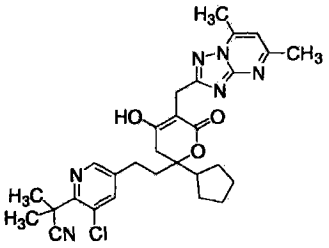
[2187]



[2188] 一含有配于 CH_2Cl_2(30mL) 内的 (6- 氯 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲醇 (9.86g,53.4mmol)、TEMPO(626mg,7.2mmol)、二乙酸碘苯 (18.9g,59mmol) 的混合物在室温被搅拌历时 2 小时。一旦反应被认为完全,甲基 - 叔丁基醚 (50mL) 被缓慢地加入,以沉淀出有如白色固体 (8.72g,90％) 的产物。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 8.93(d, J = 2.45Hz, 1H),8.99(d, J = 2.64Hz,1H),10.25(s,1H)。MS(APCI) :183.0,195.0$(M+H)^+$。

[2189] 实施例 B(39) :2-[3- 氯 -5-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 }- 乙基) 吡啶 -2- 基]-2- 甲基丙腈

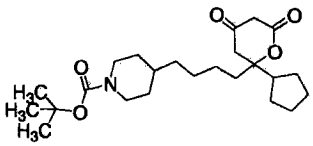
[2190]



[2191] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中 2-{3- 氯 -5-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基] 吡啶 -2- 基 }-2- 甲基丙腈 (实施例 B(29)) 被用来取代在那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基] 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) :δ 1.22-1.54(m,10H),1.59(s,6H),1.90-2.02(m,1H),2.30-2.35(m,8H),2.37-2.59(m,2H),3.54(d, J = 16Hz,1H),3.64(d, J = 16Hz,1H),6.85(s,1H),7.74(s,1H),8.27(s,1H),11(s,1H)。ESIMS(MH+) :549。

[2192] 实施例 B(40) :4-[4-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 丁基] 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

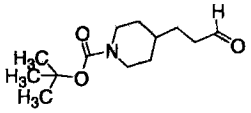
[2193]



[2194] 标题化合物是类似于实施例 B(2) 而被制备,其中得自下面步骤 6 的 4-(5- 环戊基 -5- 氧代 - 戊基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯被用来取代那个实施例的 3-(3- 氯 -4- 甲磺酰基 - 苯基)-1- 环戊基 - 丙烷 -1- 酮。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.06-1.69(m,29H),2.05-2.22(m,2H),2.58-2.78(m,4H),3.40(s,2H),4.0-4.11(m,2H)。ESIMS(MH+) :422。

[2195] 步骤 1 :4-(3- 氧代 - 丙基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

[2196]

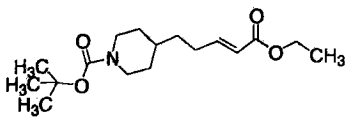


[2197] 标题化合物是类似于实施例 B(29) 的步骤 2 而被制备,其中 4-(3- 羟基 - 丙基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯被用来取代在那个实施例的 2-(3- 氯 -5- 羟基甲基 - 吡啶 -2- 基)-2- 甲基 - 丙腈。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.07-1.17(m,2H),1.34-1.43(m,1H),1.45(s,9H),1.55-1.67(m,4H),2.45-2.50(m,2H),2.62-2.71(m,2H),4.09-4.14(m,

2H),9.78(s,1H)。ESIMS(MH+) :242。

[2198] 步骤 2 :4-(4- 乙氧基羰基 - 丁 -3- 烯基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

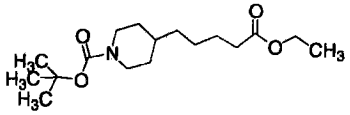
[2199]



[2200] 标题化合物是类似于实施例 B(29) 的步骤 3 而被制备,其中得自上面步骤 1 的 4-(3- 氧代 - 丙基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯被用来取代那个实施例的 2-(3- 氯 -5- 甲酰基 - 吡啶 -2- 基)-2- 甲基 - 丙腈。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 0.95-1.08(m,2H),1.21(t, J = 7.2Hz,3H),1.32-1.35(m,3H),1.38(s,9H),1.56-1.60(m,2H),2.09-2.19(m,2H), 2.5-2.63(m,2H),3.97-3.99(m,2H),4.11(q,J = 7.2Hz,2H),5.74(t,J = 15.6,1.5Hz,1H), 6.82-6.93(m,1H)。ESIMS(MH+) :312。

[2201] 步骤 3 :4-(4- 乙氧基羰基 - 丁基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

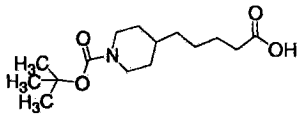
[2202]



[2203] 标题化合物是类似于实施例 B(29) 的步骤 4 而被制备,其中得自上面步骤 2 的 4-(4- 乙氧基羰基 - 丁 -3- 烯基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯被用来取代那个实施例的 3-[5- 氯 -6-(氰基 - 二甲基 - 甲基)- 吡啶 -3- 基]- 丙烯酸乙酯。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) : δ 0.99-1.12(m,2H),1.23-1.40(m,8H),1.45(s,9H),1.56-1.66(m,4H),2.27-2.32(m,2H), 2.61-2.70(m,2H),4.04-4.16(m,4H)。ESIMS(MH+) :314。

[2204] 步骤 4 :4-(4- 羰基 - 丁基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

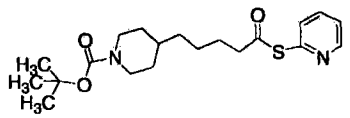
[2205]



[2206] 标题化合物是类似于实施例 B(29) 的步骤 5 而被制备,其中得自上面步骤 3 的 4-(4- 乙氧基羰基 - 丁基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯被用来取代在那个实施例的 3-[5- 氯 -6-(氰基 - 二甲基 - 甲基)- 吡啶 -3- 基]- 丙酸乙酯。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) : δ 1.07-1.39(m,2H),1.45(s,9H),1.59-1.70(m,4H),2.33-2.38(m,2H),2.64-2.68(m,2H), 4.09-4.12(m,2H)。ESIMS(MH-) :284。

[2207] 步骤 5 :4-[4-(吡啶 -2- 基硫烷基羧基)- 丁基]- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

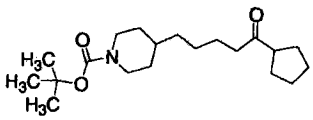
[2208]



[2209] 标题化合物是类似于实施例 B(29) 的步骤 6 而被制备,其中得自上面步骤 4 的 4-(4- 羰基 - 丁基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯被用来取代那个实施例的 3-[5- 氯 -6-(氰基 - 二甲基 - 甲基)- 吡啶 -3- 基]- 丙酸。ESIMS(MH+) :379。

[2210] 步骤 6 :4-(5- 环戊基 -5- 氧代 - 戊基)- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

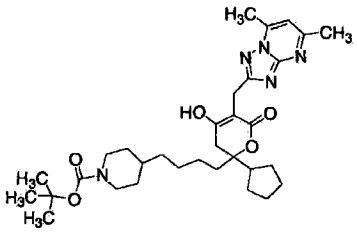
[2211]



[2212] 标题化合物是类似于实施例 B(29) 的步骤 7 而被制备，其中得自上面步骤 5 的 4-[4-(吡啶 -2- 基硫烷基羧基)- 丁基]- 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯被用来取代在那个实施例的 3- 环己基 - 硫丙酸 S- 吡啶 -2- 基酯。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) ：δ 1-1.42(m,8H)，1.45(s,9H)，1.50-1.84(m,14H)，2.42-2.46(m,2H)，2.62-2.7(m,2H)，2.82-2.87(m,1H)。ESIMS(MH+) ：337。

[2213] 实施例 B(41) ：4-(4-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 丁基) 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯

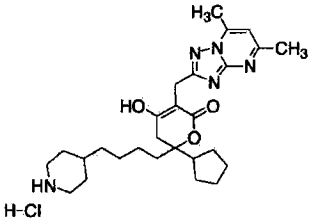
[2214]



[2215] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中 4-[4-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 丁基] 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 [实施例 B(40)] 被用来取代那个实施例的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基] 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) ：δ 0.76-1.50(m,29H)，1.90-1.94(m,4H)，2.27-2.6(m,8H)，3.54-3.74(m,4H)，6.92(s,1H)，10.62(s,1H)。ESIMS(MH+) ：582。

[2216] 实施例 B(42) ：6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6-(4- 哌啶 -4- 基丁基)-5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

[2217]

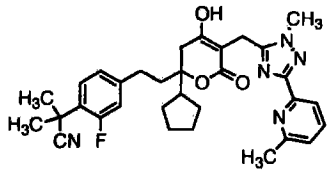


[2218] 4-(4-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 丁基) 哌啶 -1- 羧酸叔丁酯 [实施例 B(41)](0.47g,0.8mmol) 被溶解于二噁烷 (1mL) 以及配于二噁烷 (1mL) 内的 4N HCl 中。反应在室温被搅拌过夜。溶剂被移除，而残余物使用一 Dionex 系统 [30-70% CH_3CN/H_2O(0.1% AcOH)] 予以纯化。H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) ：δ 1.37-1.70(m,20H)，2.63-2.85(m,12H)，3.69-3.95(m,4H)，7.98(s,1H)，11.2(s,1H)。关于 $C_{27}H_{39}N_5O_3$ □ 1.0HCl.1.5H_2O 的分析计算值 :C,59.49 ;H,7.95 ;N,12.85 ;发现值 :C,59.60 ;H,8.04 ;N,12.95。ESIMS(MH^+) :482。

[2219] 实施例 B(43) ：2-{4-[2-(2- 环戊基 -4- 羟基 -5-{[1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 基] 甲基 }-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙

基]-2- 氟苯基}-2- 甲基丙腈

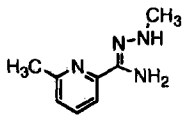
[2220]



[2221] 对于一配于热 (50℃) 异丙醇 (7mL) 内的 2-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟 - 苯基}-2- 甲基 - 丙腈 [1.0g,2.70mmol,得自实施例 A(84) 的步骤 3] 的溶液,以 $(CH_3)_2NHBH_3$(175mg,2.97mmol,1.1 当量),继而以一配于含有三乙胺 (301mg,2.97mmol,1.1 当量) 的异丙醇 (4mL) 内的 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛氯化氢水合物 (762mg,2.97mmol,1.1 当量,得自下面的步骤 4) 的溶液予以处理。反应混合物被搅拌、在 47-50℃下被加热历时 18 小时。反应混合物以 1.1 当量的 1M 水性 HCl 予以处理,并在真空被浓缩,以提供一油性树酯。这个树脂以水予以稀释,并以含有 10% 甲醇的二氯甲烷 (3×30mL) 予以萃取。萃取物于 Na_2SO_4 上予以干燥,过滤,并浓缩。残余物以热的乙酸乙酯 / 二氯甲烷予以研制,以冷的醚予以清洗并予以干燥,而提供 584mg(38%) 的标题产物。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) :δ 1.36-1.71(m,14H),2.05(m,2H),2.48(m,1H),2.46(s,3H),2.63(m,3H),2.78(d,J = 17.9Hz,1H),3.67(d,J = 15.7Hz,1H),3.74(d,J = 15.7Hz,1H),3.91(s,3H),6.99(d,J = 8.1Hz,1H),7.10-7.20(m,3H),7.57(m,2H),11.22(s,1H)。就 $C_{32}H_{36}FN_5O_3$ 被计算的 LC-MS(APCI) :557.28,发现值 ($M+H^+$) :558.40m/z。

[2222] 步骤 1 :N',6- 二甲基吡啶 -2- 甲脒酰胺

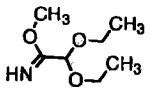
[2223]



[2224] 6- 甲基吡啶 -2- 羰腈 (45.3g,0.384mol) 以及甲肼 (94mL,5.30mol) 被混合以乙醇 (200mL)。混合物在室温被搅拌过夜,而继而一额外部分的甲肼 (18mL,1.00mol) 被加入,且混合物被搅拌历时一另外的 16 小时。混合物继而被蒸发,以提供 58.0g 的被使用于下一个合成步骤而无额外纯化的粗 N',6- 二甲基吡啶 -2- 甲脒酰胺 (～ 92% 产率)。

[2225] 步骤 2 :2,2- 二乙氧基乙亚氨酸甲酯

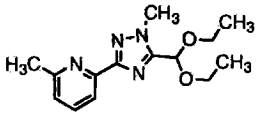
[2226]



[2227] 一配于甲醇 (210mL) 内的二乙氧基乙腈 (75g,0.579mol) 的溶液在室温下被加入至一配于甲醇 (450mL) 的甲醇钠 (28.3g,0.522mol) 溶液中。混合物被搅拌过夜,而继而甲醇被小心地蒸发 (挥发产物)。残余物以二氯甲烷 (200mL) 以及水 (300mL) 予以稀释。有机层被分离,而水层以二氯甲烷 (2×150mL) 予以萃取。被合并的有机层于 Na_2SO_4 上予以干燥并被蒸发,以提供 83g 的粗 2,2- 二乙氧基乙亚氨酸甲酯 (～ 90% 产率)。

[2228] 步骤 3 :2-[5-(二乙氧基甲基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -3- 基]-6- 甲基吡啶

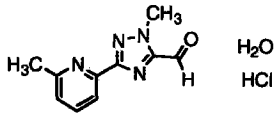
[2229]



[2230] 2,2-二乙氧基乙亚氨酸甲酯(42g,0.26mol)被溶解在甲醇(200mL)内,以及一配于甲醇(200mL)内的化合物N'-,6-二甲基吡啶-2-甲脒酰胺(43g,0.25mol),同时以一水浴来冷却,继而加入醋酸(22mL,0.37mol)。混合物在室温被搅拌历时3小时,而继而K_2CO_3(10g,0.071mol)被加入。混合物被搅拌历时10分钟,而继而甲醇被蒸发。残余物与一配于水(200mL)的K_2CO_3(20g)的溶液被搅拌,并以醚(2×150mL)予以萃取。有机层以水且继而饱和的NaCl溶液予以洗涤,于Na_2SO_4上予以干燥并被蒸发。残余物(62g)通过层析法在一硅胶柱予以纯化以提供39.5g(57%)的标题产物。

[2231] 步骤4:1-甲基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醛氯化氢水合物

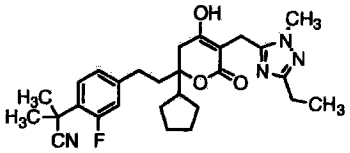
[2232]



[2233] 一含有2-[5-(二乙氧基甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基]-6-甲基吡啶(38g,0.1377mol)、水(92mL)以及浓HCl(23mL,0.276mol)的混合物在70-80℃下被加热历时2小时。所形成的溶液使用水泵抽真空(wateraspirator vacuum)而与水被共-蒸发处理4次,继而在60℃下以及真空下被干燥,以提供33.5g(94.5%)的被共价地结合水合物的标题产物。满意的C,H,N-分析被获得。^1H NMR(400MHz,D_2O+TFA):δ 2.90(s,3H),4.13(s,3H),6.38(s,1H),7.94(d,J = 8Hz,1H),8.37(d,J = 8Hz,1H),8.56(T,J = 8Hz,1H)。就$C_{10}H_{10}N_4O$被计算的LC-MS(API-ES):202.09,发现值($M+H^+$):203.1;($M+18+H^+$)221.1m/z。

[2234] 实施例B(44):2-[4-(2-{2-环戊基-5-[(3-乙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈

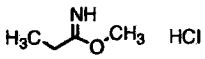
[2235]



[2236] 标题化合物是类似于实施例B(43)而被制备,其中3-乙基-1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-甲醛氯化氢水合物(下面步骤4)被用来取代1-甲基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醛。产物通过与醚的研制而被分离。产率552mg,41%。^1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ 1.03(d,J = 7.6Hz,3H),1.34-1.76(m,14H),2.06(m,2H),2.38(m,3H),2.60(m,3H),2.76(d,J = 17.6Hz,1H),3.53(d,J = 15.9Hz,1H),3.61(d,J = 15.9Hz,1H),3.73(s,3H),7.07(d,J = 8.6Hz,1H),7.13(d,J = 13.1Hz,1H),7.35(t,J = 8.6Hz,1H)。就$C_{28}H_{35}FN_4O_3$被计算的LC-MS(APCI):492.27,发现值($M+H^+$):495.40m/z。

[2237] 步骤1:丙亚氨酸甲酯氯化氢

[2238]

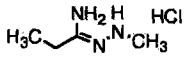


[2239] 丙腈(propiononitrile)(176mL,2.5mol)在0℃下被加入至配于二噁烷的4M

HCl(690mL) 内。绝对甲醇 (112mL) 在 0℃下被逐滴地加入，而混合物在这个温度下保持静置历时 1 小时，并继而在一冰箱内过夜。所形成的结晶淤浆以醚 (700mL) 予以处理。结晶沉淀通过过滤予以分离，以醚予以清洗以移除残余的 HCl，并予以干燥以提供标题产物。产率 :226g(73％)。

[2240] 步骤 2 :N' - 甲基丙烷脒酰胺氯化氢

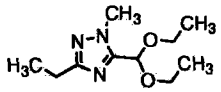
[2241]



[2242] 在室温将一甲肼 (47mL,0.883mol) 的溶液逐滴地加入至一丙亚氨酸甲酯氯化氢 (100g,0.803mol) 的悬浮液中。溶液被容许在室温静置历时 2 天，继而予以蒸发。所形成的油以 THF(3×150mL) 予以清洗，并被干燥以提供 84.1g(61％) 的粗标题产物。

[2243] 步骤 3 :5-(二乙氧基甲基)-3- 乙基 -1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑

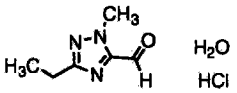
[2244]



[2245] 一配于甲醇 (100mL) 内的甲醇钠 (3.30g,0.0611mol) 溶液在室温下被加入至一配于甲醇 (600mL) 内的二乙氧基乙腈 (78.9g,0.611mol) 溶液中。所形成的混合物在室温被搅拌过夜，而一配于甲醇 (200mL) 内的得自上面步骤 2 中的粗 N' - 甲基丙烷脒酰胺氯化氢 (84.1g,～ 0.60mol) 溶液 (200mL) 被加入。无水醋酸钠 (50.0g,0.61mol) 被加入，而所形成的混合物在 Ar 气氛下被回流历时 20 小时。继而甲醇被蒸发，而深色油性残余物以醚 (3×250mL) 予以萃取。醚溶液被通经一硅胶层，而滤液被蒸发。残余物在真空下被蒸馏以提供 35.0g(27％) 的标题产物 (bp 68℃在 0.1mm Hg)。注意 :这里有一个较高 - 沸腾的第二分离部分 (15g,bp 120℃在 0.1mm Hg)，它是一个含有两个缩醛基团的三唑杂质。

[2246] 步骤 4 :3- 乙基 -1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛氯化氢水合物

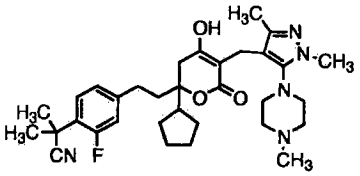
[2247]



[2248] 一含有配于 3.6M HCl(150mL) 内的得自步骤 3 的 5-(二乙氧基甲基)-3- 乙基 -1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 (35.6g,0.167mol) 的溶液被加热 (60℃) 历时 10 小时，继而被蒸发至干燥。残余的油以 THF(3×100mL) 予以清洗，继而以无水的丙酮 (200mL) 予以处理以造成结晶。产物被过滤和干燥，而提供 18.8g(59％) 的标题产物。满意的 C，H，N- 分析被获得。化合物通过 ^{1}H NMR 被观察分别地是一为 60 ： 40 的非 - 共价水合物 (自由醛与共价水合物的混合物。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) :δ 1.22(m,交迭,3H),2.67(q,J ＝ 7.8Hz,0.6×2H),2.79(q, J ＝ 7.8Hz,0.4×2H),3.96(s,0.4×3H),4.04(s,0.6×3H),6.21(s,0.4×1H),8.35(br s,3H),9.87(s,0.6×1H)。就 $C_6H_9N_3O$ 被计算的 LC-MS(APCI) :139.07，发现值 ($M+H^+$) :140.1 ;($M+18+H^+$)158.1m/z。

[2249] 实施例 B(45) :2-{4-[2-(2- 环戊基 -5-{[1,3- 二甲基 -5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 吡唑 -4- 基] 甲基 }-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟苯基 }-2- 甲基丙腈

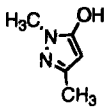
[2250]



[2251] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备，其中 1,3- 二甲基 -5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 吡唑 -4- 甲醛 (下面步骤 3) 被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛。产物通过与醚研制而被分离。产率 1.0g(64％)。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) ：δ 1.31-1.70(m,14H),1.90(m,2H),1.95(s,3H),2.25(s,3H),2.32(m,1H),2.43(m,4H),2.57(m,3H),2.67(d, J ＝ 17.4Hz,1H),3.06(m,4H),3.25(d, J ＝ 14.8Hz,1H),3.32(d, J ＝ 14.6Hz,1H),3.48(s,3H),6.99(d, J ＝ 8.1Hz,1H),7.08(d, J ＝ 13.1Hz,1H),7.35(t,J ＝ 8.3Hz,1H)。就 $C_{33}H_{44}FN_5O_3$ 被计算的 LC-MS(APCI) ：577.34，发现值 ($M+H^+$) ：578.40m/z。

[2252] 步骤 1 ：1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -5- 醇

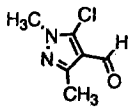
[2253]



[2254] 将一配于甲醇 (20mL) 内的甲肼 (17.5g.0.38mol) 溶液逐滴地加入至一配于甲醇 (280mL) 内的乙酰乙酸乙酯 (50g,0.3846mol) 溶液中超过 20 分钟，造成一温度至 45℃的增加。反应混合物在室温下被搅拌过夜。甲醇在真空下于一旋转蒸发器上被移除，以提供 50g 的被使用在下一个步骤而未纯化的粗标题吡唑酮。

[2255] 步骤 2 ：5- 氯 -1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛

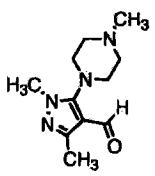
[2256]



[2257] 在 0 ℃下小心地将 $POCl_3$(134.16g,81.5mL,0.874mol) 加入至 DMF(33.29mL,0.456mol) 内。反应混合物以 1,2- 二氯乙烷 (100mL) 予以稀释，继而在 0℃下以及在持续搅拌下以一配于二氯乙烷 (100mL) 内的粗 1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -5- 醇 (50g，得自步骤 1) 的溶液予以处理。混合物予以回流历时 3 小时，继而予以留在室温下搅拌过夜。为了分解甲酰化试剂，在 0℃下逐滴地加入一配于水 (200mL) 内的氢氧化钠 (91.2g,2.28mol) 溶液至反应混合物中。反应混合物以水予以稀释，并以二氯甲烷 (3×250mL) 予以萃取。有机萃取物以水予以清洗至中性 pH 值，以水予以清洗，继而以硫酸钠予以干燥。溶剂在真空下被移除，以提供有如黄色结晶物质的标题产物 (31.1g，全部 51％从甲肼计算)。

[2258] 步骤 3 ：1,3- 二甲基 -5-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-1H- 吡唑 -4- 甲醛

[2259]

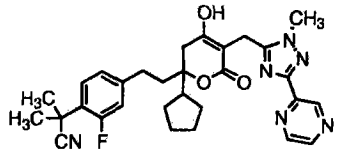


[2260] 将 1- 甲基哌嗪 (40g,0.4mol,2.5 当量) 加入至一配于 HMPA(25mL) 和水 (25mL)

内的 5- 氯 -1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛 (25.4g,0.16mol) 的溶液中，而混合物在 120-125℃下被加热历时 25 小时。当反应完全，反应混合物被倒入至水 (500mL) 中，而碳酸钾被加入以使介质形成强碱性。混合物以二氯甲烷予以萃取 (5×100mL)。被合并的有机萃取物以水予以清洗两次，并以硫酸钠予以干燥，且溶剂被蒸发。残余物在硅胶上被层析地纯化，使用从二氯甲烷至甲醇的梯度来洗提，而提供 10.2g(29％) 的标题产物。满意的 C，H，N- 分析被获得。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) ：δ 2.23(s,3H)，2.26(s,3H)，2.44(m,4H)，3.16(m,4H)，3.59(s,3H)，9.88(s,1H)。就 $C_{11}H_{18}N_4O$ 被计算的 LC-MS(API-ES) ：222.15，发现值 ($M+H^+$) ：223.1m/z。

[2261] 实施例 B(46) ：2-[4-(2-{2- 环戊基 -4- 羟基 -5-[(1- 甲基 -3- 吡嗪 -2- 基 -1H-1，2,4- 三唑 -5- 基) 甲基]-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈

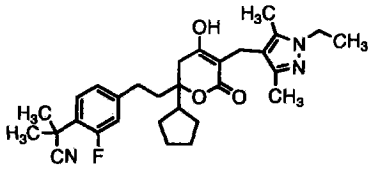
[2262]



[2263] 标题化合物是类似于实施例 B(15) 而被制备，其中 2-{4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代 - 四氢 - 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟 - 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈 (从 A(84) 的步骤 3) 被用来取代 6-[2-(5- 氯 -2,4- 二甲氧基 - 苯基) 乙基]-6- 环戊基 - 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。产物在硅胶上层析并以醚予以研制。产率＝ 201mg(13％)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) ：δ 1.35-1.71(m,14H)，2.02(m,2H)，2.39(s,1H)，2.59(m,3H)，2.75(d，J ＝ 17.4Hz,1H)，3.69(d，J ＝ 17.1Hz,1H)，3.76(d，J ＝ 17.1Hz,1H)，3.94(s,3H)，6.99(d，J ＝ 8.1Hz,1H)，7.08(d，J ＝ 13.1Hz,1H)，7.20(t，J ＝ 8.3Hz,1H)，8.60(s,1H)，8.64(s,1H)，8.97(s,1H)。就 $C_{30}H_{33}FN_6O_3$ 被计算的 LC-MS(APCI) ：544.63，发现值 ($M+H^+$) ：545.30m/z。

[2264] 实施例 B(47) ：2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1- 乙基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈

[2265]

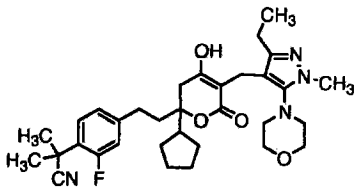


[2266] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备，其中 1- 甲基 -3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛，且三乙胺被省略。产物通过在硅胶上的层析法被纯化，并以醚予以研制。产率 ：795mg(58％)。^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6) ：δ 1.14(t，J ＝ 7.1Hz,3H)，1.28-1.62(m,8H)，1.70(s,6H)，1.82(m,2H)，2.04(s,3H)，2.11(s,3H)，2.26(m,1H)，2.48-2.55(m,3H)，2.69(d，J ＝ 17.6Hz,1H)，3.11(d，J ＝ 14.6Hz,1H)，3.22(d，J ＝ 14.6Hz,1H)，3.84(q，J ＝ 7.3Hz,2H)，6.93(d，J ＝ 9.6Hz,1H)，7.04(d，J ＝ 11.6Hz,1H)，7.34(t，J ＝ 8.6Hz,1H)，10.65(s,1H)。就 $C_{30}H_{38}FN_3O_3$ 被计算的 LC-MS(APCI) ：507.29，发现值 ($M+H^+$) ：508.40m/z。

[2267] 实施例 B(48) ：2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(3- 乙基 -1- 甲基 -5- 吗啉 -4- 基 -1H- 吡

唑-4-基）甲基]-4-羟基-6-氧代-3,6-二氢-2H-吡喃-2-基}乙基)-2-氟苯基]-2-甲基丙腈

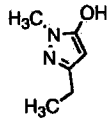
[2268]



[2269] 标题化合物是类似于实施例B(43)而被制备，其中3-乙基-1-甲基-5-吗啉-4-基-1H-吡唑-4-甲醛（步骤3，下面）被用来取代1-甲基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-甲醛，且三乙胺被省略。产物通过在硅胶上的层析法而被纯化，从乙酸乙酯/醚被结晶出。产率：486mg(31%)。^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ 1.01(t，J = 7.6Hz,3H)，1.32-1.64(m,8H)，1.70(s,6H)，1.89(m,2H)，2.36(m,2H)，2.58(m,2H)，2.67(d，J = 17.6Hz,1H)，3.05(s,4H)，3.26-3.41(m,4H)，3.54(s,3H)，3.63(m,4H)，6.99(d，J = 9.3Hz,1H)，7.09(d，J = 14.3Hz,1H)，7.35(t，J = 8.3Hz,1H)，10.70(s,1H)。就$C_{33}H_{43}FN_4O_4$被计算的LC-MS(APCI)：578.33，发现值($M+H^+$)：579.40m/z。

[2270] 步骤1：3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-醇

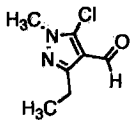
[2271]



[2272] 配于甲醇(100mL)内的甲肼(31.6g,0.687mol)被逐滴地加入至一配于甲醇(280mL)内的3-氧代戊酸乙酯(100g,0.694mol)超过一段45分钟的期间，在那段时间中，温度增加至45℃。反应混合物继而被容许在室温下搅拌过夜并继而被蒸发，而提供84.5g(97%)的粗标题产物。

[2273] 步骤2：5-氯-3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-4-甲醛

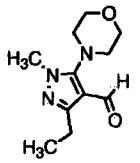
[2274]



[2275] $POCl_3$(236.88g,1.543mol,144mL)在0℃下被逐滴地加入至DMF(59g,0.808mol)内。反应混合物继而以二氯甲烷(200mL)予以稀释，且：3-乙基-1-甲基-1H-吡唑-5-醇(84.5g，得自步骤1)被加入，同时在0℃下进行搅拌。混合物被回流历时3小时，并继而在室温下被搅拌过夜。在这之后，冰-冷水(500mL)在0℃下被快速地加入至这个反应混合物中，以分解甲酰化试剂。有机层被分离，而水相以氯仿予以萃取数次。有机层继而以K_2CO_3溶液予以清洗以获得一弱碱性介质，且以氯仿予以萃取。被合并的萃取物被浓缩，而残余物通过在一硅胶上的层析法（二氯甲烷）予以纯化，以提供71.3g(62%)的标题化合物。

[2276] 步骤3：3-乙基-1-甲基-5-吗啉-4-基-1H-吡唑-4-甲醛

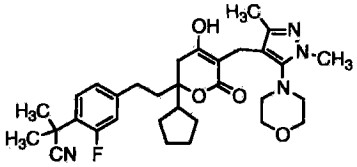
[2277]



[2278] 吗啉 (35.15g,0.4mol) 和水 (30mL) 在室温下以及在搅拌下被加入至一含有配于 HMPA(30mL) 内的得自步骤 2 的 5- 氯 -3- 乙基 -1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛 (35g,0.202mol) 的混合物中。反应混合物在 90℃下被加热历时 8 小时,继而以水稀释,并以乙酸乙酯 (3×100mL) 予以萃取。有机萃取物以水予以清洗,以获得一弱碱性介质,于 Na_2SO_4 上予以干燥并蒸发。残余物通过在一硅胶上的层析法 (己烷 / 乙酸乙酯) 予以纯化,以提供 37.2g(82.6%) 的标题产物。满意的 C, H, N- 分析被获得。^1H NMR(400MHz, DMSO-d_6) :δ 1.14(t, J = 7.6Hz,3H),2.71(q, J = 7.6Hz,2H),3.16(m,4H),3.65(s,3H),3.72(m,4H),9.91(s,1H)。就 $C_{11}H_{17}N_3O_2$ 被计算的 LC-MS(API-ES) :223.13,发现值 ($M+H^+$) :224.1m/z。

[2279] 实施例 B(49) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1,3- 二甲基 -5- 吗啉 -4- 基 -1H- 吡唑 -4- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈

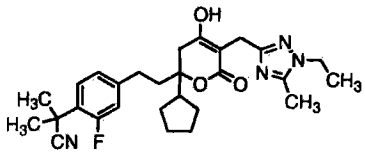
[2280]



[2281] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备,其中 1,3- 二甲基 -5- 吗啉 -4- 基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛。产率 :448(29%)。^1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) :δ 1.32-1.64(m,8H),1.70(s,6H),1.90(m,2H),1.95(s,3H),2.32(m,1H),2.58(m,3H),2.68(d, J = 17.6Hz,1H),3.04(m,4H),3.27(d, J = 14.9Hz,1H),3.30(d, J = 14.9Hz,1H),3.52(s,3H),3.62(m,4H),6.99(d, J = 9.3Hz,1H),7.09(d, J = 14.3Hz,1H),7.35(t, J = 8.3Hz,1H),10.73(s,1H)。就 $C_{32}H_{41}FN_4O_4$ 被计算的 LC-MS(APCI) :564.31,发现值 ($M+H^+$) :565.40m/z。

[2282] 实施例 B(50) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(1- 乙基 -5- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -3- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈

[2283]

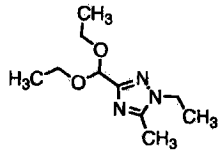


[2284] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备,其中 1- 乙基 -5- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -3- 甲醛 (步骤 2,下面) 被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛,且三乙胺被省略。产率= 195mg(14%)。^1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) :δ 1.15(t, J = 8.3Hz,1H),1.37-1.71(m,14H),2.11(m,2H),2.24(s,3H),2.40(m,1H),2.64(m,3H),2.74(d, J = 17.4Hz,1H),3.42(d, J = 15.8Hz,1H),3.52(d, J = 15.6Hz,1H),3.99(q, J = 7.3Hz,2H),7.11(m,1H),7.35(t, J = 8.3Hz,1H),10.81(s,1H)。就 $C_{28}H_{35}FN_4O_3$ 被计算的

LC-MS(APCI)：494.27，发现值 ($M+H^+$)：495.30m/z。

[2285] 步骤 1：3- 二乙氧基甲基 -1- 乙基 -5- 甲基 -1H-[1,2,4]- 三唑

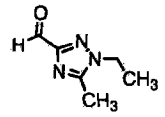
[2286]



[2287] 将二乙氧基乙腈 (310g,2.40mol) 加入至一配于 MeOH(2.4L) 内的 NaOMe(24mL，25％ wt，配于 MeOH 内，0.105mol，4.3mol％）溶液中，而反应混合物在室温下被搅拌历时 24 小时。溶剂在真空 (300mbar，44℃）下被移除，而褐色油性残余物被溶解于 Et_2O(2.4L) 内。有机溶液以水 (3×500mL) 以及盐水 (1×400mL) 予以清洗，并于 Na_2SO_4 上予以干燥。溶剂在真空下以及在 0℃下被移除，以产生有如透明液体的甲基 2,2- 乙亚氨酸二乙氧酯 (333.32g,86％）。将乙基肼草酸酯 (150.14g,1mol) 加入至一由 NaOMe(25％ wt，配于 MeOH 内，424g,2mol) 和 MeOH(2L) 所构成的溶液中，而混合物被搅拌历时 10 分钟。甲基 2,2- 乙亚氨酸二乙氧酯 (161.2g,1mol) 被加入，而混合物在室温下以及在一氮气覆盖区 (ablanket of nitrogen) 下被搅拌历时 3 小时。该产物，(1Z)-2,2- 二乙氧基 -N- 乙基乙脒酰胺 (ethylethanehydrazonamide) 在原位被使用。粗 (1Z)-2,2- 二乙氧基 -N- 乙基乙脒酰胺以亚氨逐乙酸酯盐酸盐 (acetimidatehydrochloride)(109.6g,1mol) 以及冰醋酸 (90g,1.5mol) 予以处理，而混合物在室温下以及在氮气下被搅拌历时 24 小时。LCMS 指出：在 24 小时之后应已无反应发生。溶剂在真空下从反应混合物被移除，而残余物被储存在冷冻库。在 8 天之后，残余物从冷冻库取出，被回温至室温，并以来自一新瓶子的 MeOH(1.5L)、醋酸 (85.7mL) 以及亚氨逐乙酸酯 HCl(98g,0.89mol) 予以处理，而这个混合物在室温下被搅拌历时 24 小时。LCMS 指出：起始物已被用尽，而一些所欲的产物是存在的。溶剂在真空下被移除，而 H_2O(1.5L) 被加入至残余物内。混合物以 DCM(5×1L) 予以萃取，而被合并的有机层于 Na_2SO_4 上予以干燥。溶剂在真空下被移除，以提供一为 163g 的粗红色油。产物通过闪蒸层析法，使用 2％ MeOH/DMC 作为洗提剂 (RF ＝ 0.3)，而提供 56.86g(23％）的有如红色油的 3-（二乙氧基甲基）-1- 乙基 -5- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑，它通过 ^1H-NMR 而有 96％的纯度。

[2288] 步骤 2：1- 乙基 -5- 甲基 -1H-[1,2,4]- 三唑 -3- 甲醛

[2289]

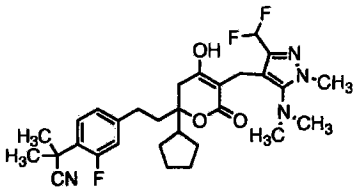


[2290] 一含有得自步骤 1 的 3-（二乙氧基甲基）-1- 乙基 -5- 甲基 -1H-[1,2,4]- 三唑 (56.86g,0.267mol) 以及 H_2O(300mL) 的混合物缓慢地以 35％ HCl 水溶液 (55.61g，0.534mol) 予以处理，而反应在室温下被搅拌历时 24 小时。混合物以 DCM(2×200mL) 予以清洗。水层以 NaOH 予以碱化至 pH 13，并以 DCM(3×200mL) 予以清洗。被合并的 DCM 萃取物被抛弃。水相以 HCl 予以中和至 pH 7，并以 DCM(3×200mL) 予以萃取。来自最后萃取的有机相（含有产物）于 Na_2SO_4 上予以干燥，而溶剂在真空下被移除，以提供 9.8g(26％）的 1- 乙基 -5- 甲基 -1H-[1,2,4]- 三唑 -3- 甲醛，它通过 NMR 是有 96％纯度。^1H-NMR(500MHz，

$CDCl_3$)：δ 1.49(t，J ＝ 7.5Hz，3H)，2.51(s，3H)，4.20(q，J ＝ 7.5Hz，2H)，9.91(s，1H)。^{13}C-NMR(125MHz，$CDCl_3$)：δ 12.1，14.9，44.4，154.0，159.2，184.0。就 $C_6H_9N_3O$ 被计算的 LC-MS(APCI)：139.07，发现值 ($M+H^+$)：140.1m/z。关于 $C_6H_9N_3O$ 的分析计算值：C，51.79；H，6.52；N，30.20。发现值：C，51.5；H，6.38；N，29.98。

[2291] 实施例 B(51)：2-{4-[2-(2- 环戊基 -5-{[3- 二氟甲基 -5-(二甲基氨基 -1- 甲基)-1H- 吡唑 -4- 基]甲基}-4- 羟基 -6- 氧代 -3，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基)乙基]-2- 氟苯基}-2- 甲基丙腈

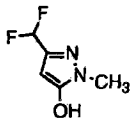
[2292]



[2293] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备，其中 3-(二氟甲基)-5-(二甲基氨基)-1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛(步骤 3，下面)被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1，2，4- 三唑 -5- 甲醛，且三乙胺被省略。产率＝ 142mg(9％)。^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ 1.31-1.63(m，8H)，1.70(s，6H)，1.89(m，2H)，2.32(m，1H)，2.57(m，3H)，2.67(m，2H)，2.74(s，6H)，3.40(d，J ＝ 15.1Hz，1H)，3.44(d，J ＝ 15.1Hz，1H)，3.61(s，3H)，6.98(d，J ＝ 9.3Hz，1H)，7.06(d，J ＝ 13.1Hz，1H)，7.34(t，J ＝ 8.3Hz，1H)，10.92(s，1H)。就 $C_{30}H_{37}F_3N_4O_3$ 被计算的 LC-MS(APCI)：558.28，发现值 ($M+H^+$)：559.30m/z。

[2294] 步骤 1：3-(二氟甲基)-1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 醇

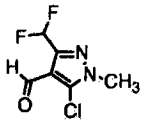
[2295]



[2296] 将甲肼 (20.5mL，0.38mol) 加入至一配于甲醇 (500mL) 内的 4，4- 二氟 -3- 氧代丁酸甲酯 (64g，0.38mol) 的溶液中。反应混合物被留在室温下搅拌过夜。挥发物在真空下被移除，甲苯 (400mL) 被加入，混合物再次被蒸发，而这个操作程序被重复。所形成的固体残余物在硅胶上使用乙酸乙酯 / 二氯甲烷混合物 (1 ： 2，R_f ＝ 0.35) 被层析地纯化。所形成的油从醚 (200mL) 被结晶而出，并在隔膜泵 (10mm Hg) 的真空下被干燥历时 3 小时，以提供 28g(49.8％) 的标题产物。

[2297] 步骤 2：5- 氯 -3-(二氟甲基)-1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛

[2298]

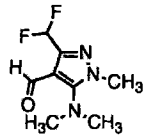


[2299] 在 0℃下将 $POCl_3$(104.4mL，1.12mol) 加入至 DMF(40.84g，0.56mol) 内。在 30 分钟后，将得自上面步骤 1 的 3-(二氟甲基)-1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 醇 (69.1g，0.46mol) 加入至所形成的 Vilsmier 试剂内，而混合物在 80℃下被加热历时 16 小时。继而反应在 0℃下以二氯甲烷 (400mL) 予以稀释，并以一配于水 (2L) 内的碳酸钾 (780g) 溶液予以处理。有机层被分离，而水层以二氯甲烷 (3×100mL) 予以萃取。被合并的有机萃取物以水 (500mL)

予以清洗，被通过一硅胶层（10×10cm），并予以蒸发。残余物从醚（100mL）和己烷（100mL）被结晶而出，以提供 69g(77％）的标题产物。

[2300] 步骤 3：3-（二氟甲基）-5-（二甲基氨基）-1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛

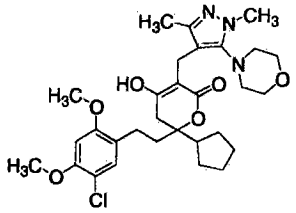
[2301]



[2302] 将一 40％二甲胺的水性溶液（66.3mL）加入至 5- 氯 -3-（二氟甲基）-1- 甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛（34g，0.17mol）和 HMPA(50mL) 的混合物中。反应混合物在 50℃下被搅拌历时 12 小时，以水（1L）予以稀释，而产物以二氯甲烷（2×100mL）予以萃取。被合并的有机层以硫酸钠予以干燥并被蒸发。液体残余物在硅胶上使用二氯甲烷 / 乙酸乙酯作为洗提剂（1 ： 3，R_f ＝ 0.25）而被层析地纯化，以提供 17.81g(51.6％）的标题产物。满意的 C，H，N- 分析被获得。^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6）：δ 2.93(s,6H)，3.72(s,6H)，7.07(t，J ＝ 56Hz，1H)，9.94(s,1H)。就 $C_8H_{11}F_2N_3O$ 被计算的 GC-MS(APCI)：203.09，发现值（M^+）：203m/z。

[2303] 实施例 B(52)：6-[2-(5- 氯 -2，4- 二甲氧基苯基）乙基]-6- 环戊基 -3-[(1，3- 二甲基 -5- 吗啉 -4- 基 -1H- 吡唑 -4- 基）甲基]-4- 羟基 -5，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

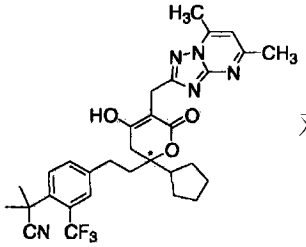
[2304]



[2305] 标题化合物是类似于实施例 B(15) 而被制备，使用 1，3- 二甲基 -5- 吗啉 -4- 基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛来代替 2- 甲基 -5- 吡嗪 -2- 基 -2H-[1，2，4] 三唑 -3- 甲醛一水合二氯化氢，并省略三乙胺。在一为 0.78-mmol 等级下被获得的产率是 34mg(7％）。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$）：δ 1.18-1.83(m,8H)，2.19(s,3H)，2.28(m,1H)，2.47(m,3H)，2.68(m,1H)，3.07(m,2H)，3.21(s,3H)，3.36(s,2H)，3.69-3.81(m,14H)，6.38(s,1H)，6.94(s,1H)。就 $C_{30}H_{40}ClN_3O_6$ 被计算的 LC-MS(APCI)：573.26，发现值（M+H$^+$）：574.20，576.20m/z。

[2306] 实施例 B(53)：2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5，7- 二甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基）-2-（三氟甲基）苯基]-2- 甲基丙腈的对映异构体 1

[2307]

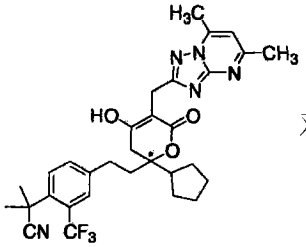


对映异构体 1

[2308] 标题化合物是从消旋的 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5，7- 二甲基 [1，2，4] 三唑并 [1，5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3，6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基）-2-（三

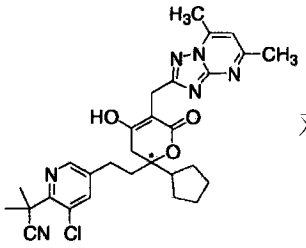
氟甲基）苯基]-2- 甲基丙腈 [338mg，实施例 B(28)]，使用手性 HPLC(Chiralpak AS-H，140bar，50％ MeOH) 来予以分离。(151.32mg，1.84min 滞留时间，100％ ee)。

[2309] 实施例 B(54) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基} 乙基)-2-(三氟甲基）苯基]-2- 甲基丙腈的对映异构体 2

[2310]  对映异构体 2

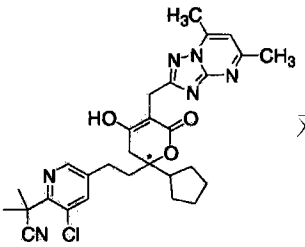
[2311] 标题化合物是从消旋的 2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基} 乙基)-2-(三氟甲基）苯基]-2- 甲基丙腈 [338mg，实施例 B(28)]，使用手性 HPLC(Chiralpak AS-H，140bar，50％ MeOH) 来予以分离。(239.86mg，4.94min 滞留时间，100％ ee)。

[2312] 实施例 B(55) :2-[3- 氯 -5-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基}- 乙基）吡啶 -2- 基]-2- 甲基丙腈的对映异构体 1

[2313]  对映异构体 1

[2314] 标题化合物是从消旋的 2-[3- 氯 -5-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基}- 乙基）吡啶 -2- 基]-2- 甲基丙腈 [75mg，实施例 B(39)]，使用手性 HPLC(Chiralpak AS-H，140bar，55％ MeOH) 来予以分离。(11.37mg，1.93min 滞留时间，91％ ee)。

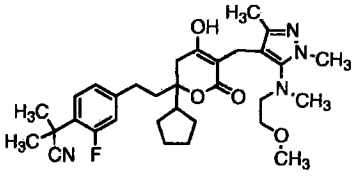
[2315] 实施例 B(56) :2-[3- 氯 -5-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基}- 乙基）吡啶 -2- 基]-2- 甲基丙腈的对映异构体 2

[2316]  对映异构体 2

[2317] 标题化合物是从消旋的 2-[3- 氯 -5-(2-{2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基}- 乙基）吡啶 -2- 基]-2- 甲基丙腈 [75mg，实施例 B(39)]，使用手性 HPLC(Chiralpak AS-H，140bar，55％ MeOH) 来予以分离。(9.59mg，4.32min 滞留时间，96％ ee)。

[2318] 实施例 B(57) :2-(4-{2-[2- 环戊基 -4- 羟基 -5-({5-[(2- 甲氧基乙基)(甲基)氨基]-1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基} 甲基)-6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基] 乙基}-2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈

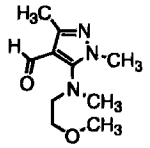
[2319]



[2320] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备,其中 5-[(2- 甲氧基乙基)(甲基)氨基]-1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛 (步骤 1,下面) 被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛,且三乙胺被省略。产率 = 132mg(8 %)。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) :δ 1.31-1.70(m,14H),1.90(m,2H),1.95(s,3H),2.32(m,1H),2.57(m,3H),2.67(d, J = 17.6Hz,1H),2.72(s,3H),3.14(m,2H),3.21(s,3H),3.25(d, J = 5.5Hz,1H),3.31(m,3H),3.49(s,3H),6.99(dd, J = 8.2,1.5Hz,1H),7.09(dd, J = 13.1,1.5Hz,1H),7.35(t, J = 8.4Hz,1H),10.67(s,1H)。就 $C_{32}H_{43}FN_4O_4$ 被计算的 LC-MS(APCI) :566.71,发现值 ($M+H^+$) :567.40m/z。

[2321] 步骤 1 :5-[(2- 甲氧基乙基)(甲基)氨基]-1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛

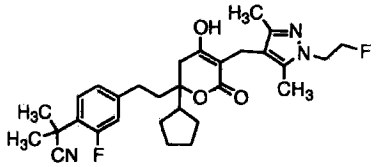
[2322]



[2323] 一含有 2-(甲氧基乙基) 甲基胺 (32.93g,40mL,0.37mol)、5- 氯 -1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛 [实施例 B(45) 的步骤 2](29.28g,0.185mol)、HMPA(25mL) 以及水 (25mL) 的混合物在 120-125℃下被加热历时 17 小时。反应混合物被倒入至水 (500mL) 中,而所形成的混合物以碳酸钾予以碱化。混合物以乙酸乙酯 (5×100mL) 予以萃取。被合并的有机萃取物以水予以清洗两次,以硫酸钠予以干燥,过滤,且溶剂在真空被移除。残余物在硅胶上使用己烷 / 乙酸乙酯混合物作为洗提剂而被层析地纯化,以提供 35.35g(90%) 的标题产物。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) :δ 2.27(s,3H),2.87(s,3H),3.20(s,3H),3.26(m,2H),3.39(m,2H),3.59(s,3H),9.82(s,1H)。就 $C_{10}H_{17}N_3O_2$ 被计算的 GC-MS(APCI) :211.13,发现值 (M^+) :212.1m/z。

[2324] 实施例 B(58) :2-{4-[2-(2- 环戊基 -5-{[1-(2- 氟乙基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基] 甲基}-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟苯基}-2- 甲基丙腈

[2325]

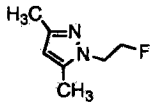


[2326] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备,其中 1-(2- 氟乙基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛 (步骤 2,下面) 被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,

2,4- 三唑 -5- 甲醛，且三乙胺被省略。产物通过硅胶层析法在一 Biotage 系统予以纯化。产率＝ 843mg(59％)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) ：δ 1.30-1.62(m,8H)，1.70(s,6H)，1.84(m,2H)，2.05(s,3H)，2.13(s,3H)，2.27(m,1H)，2.54(m,3H)，2.68(d，J ＝ 19.8Hz,1H)，3.14(d，J ＝ 14.3Hz,1H)，3.23(d，J ＝ 14.3Hz,1H)，4.15(d，J ＝ 27.4Hz,2H)，4.61(d，J ＝ 47.3Hz,2H)，6.94(d，J ＝ 8.0Hz,1H)，7.05(d，J ＝ 11.5Hz,1H)，7.34(t，J ＝ 8.0Hz,1H)，10.67(s,1H)。就 $C_{30}H_{37}F_2N_3O_3$ 被计算的 LC-MS(APCI) ：525.28，发现值 ($M+H^+$) ：526.30m/z。

[2327] 步骤 1 ：1-(2- 氟乙基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑

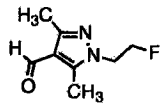
[2328]



[2329] 将 3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 (120g,1.25mol) 加入至一配于 DMF(350mL) 内的氢化钠 (1.37mol,60％，配于油内) 的悬浮液中。在这之后，反应混合物在室温下被搅拌历时 1 小时并以配于 DMF(200mL) 内的 1- 溴 -2- 氟乙烷 (175g,1.37mol) 予以处理。反应混合物被留下搅拌过夜，以水 (2L) 予以稀释，而产物以乙酸乙酯 (3×300mL) 予以萃取。被合并的有机萃取物以水 (1L) 予以清洗，以硫酸钠予以干燥，并被蒸发。液体残余物 (120g) 在一“Biotage”装置上以一硅胶使用乙酸乙酯 / 己烷 (1 ： 5) 作为洗提剂 (R_f ＝ 0.3) 来予以层析，以提供 88g(49.7％) 的标题产物。

[2330] 步骤 2 ：1-(2- 氟乙基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛

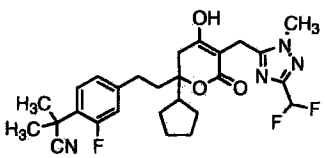
[2331]



[2332] 在 0℃下将 $POCl_3$(74.55mL 0.8mol) 加入至 DMF(56g,0.75mol) 内。在 30 分钟后，将 1-(2- 氟乙基)-3,5- 二甲基 -1H- 吡唑 (88g,0.62mol) 加入至所形成的 Vilsmaier 试剂内，而反应混合物在 80℃下被加热历时 16 小时。反应混合物在 0℃下以二氯甲烷 (400mL) 予以稀释，并以配于水 (2L) 内的碳酸钾 (600g) 予以处理。有机层被分离，被通过硅胶 (10×10cm)，并被蒸发。液体残余物从一含有己烷 (100mL) 和醚 (200mL) 的混合物被结晶而出，通过过滤予以分离，并在使用油泵的真空下予以干燥，以提供 26.3g(24.9％) 的标题产物。满意的 C，H，N- 分析被获得。^{1}H NMR(400MHz，DMSO-d_6) ：δ 2.33(s,3H)，2.48(s,3H)，4.36(dt，J ＝ 28Hz，J ＝ 5Hz,2H)，4.74(dt，J ＝ 44Hz，J ＝ 5Hz,2H)，9.85(s,1H)。就 $C_8H_{11}FN_2O$ 被计算的 GC-MS ：170.09，发现值 (M^+) ：170m/z。

[2333] 实施例 B(59) ：2-{4-[2-(2- 环戊基 -5-{[3-(二氟甲基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 基] 甲基 }-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟苯基 }-2- 甲基丙腈

[2334]

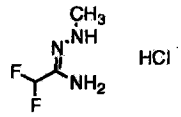


[2335] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备，其中 3-(二氟甲基)-1- 甲基 -1H-1,

2,4- 三唑 -5- 甲醛（步骤 3，下面）被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛，且三乙胺被省略。产物通过硅胶层析法在一 Biotage 系统予以纯化。产率＝ 335mg(24％)。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) ：δ 1.30-1.70(m,14H),1.91(m,2H),2.27(m,1H),2.65(m,4H),3.62(m,2H),3.85(s,3H),5.70(t, J ＝ 28Hz,1H),6.99-7.08(m,2H),7.33(t,J＝8.3Hz,1H)。就 $C_{27}H_{31}F_3N_4O_3$ 被计算的 LC-MS(APCI) ：516.23，发现值 ($M+H^+$) ：517.30m/z。

[2336] 步骤 1 ：2,2- 二氟 -N' - 甲基乙脒酰胺氯化氢

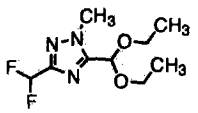
[2337]



[2338] 一干燥的氨气气流被通过一配于醚 (1.7L) 内并被冷却至 -5℃的二氟乙酰氯 (157g,1.37mol) 的溶液，以获得一碱性介质。反应混合物继而经由一个 4-cm 硅胶层予以过滤，以醚（～ 2.5L) 来洗提。醚被蒸发，而提供 111.4g(85.5％) 的有如结晶固体的 2,2- 二氟乙酰胺。在冰冷却之下，2,2- 二氟乙酰胺 (111.4g,1.172mol) 与五氧化二磷 (183g,1.289mol) 被混合于一个 2-L 烧瓶内。该烧瓶被装备以一回流冷却器，并于一油浴上被加热至 195℃，使用一以干冰 / 丙酮混合物予以冷却的阱 (trap)，以收集 82.8g(1.075mol,91.7％) 的 2,2- 二氟乙腈。所形成的 2,2- 二氟乙腈被冷却至 -78℃，并被加入至一被冷却至 -78℃的配于醚 (400mL) 内的甲醇 (44.5mL,1.1mol) 溶液中。混合物在搅拌下被缓慢地加入至一以干冰 / 丙酮予以冷却的配于醚内的 HCl(1.183mol) 的溶液中，而混合物被保持在 -78℃下历时 2 小时，继而在 -20℃历时 24 小时，以及在那之后在 0℃下历时 24 小时。被沉淀的晶体通过过滤予以分离，以醚 (2×500mL) 予以清洗并予以真空 - 干燥，以提供 93.5g(59.8％) 的 2,2- 二氟乙亚氨酸甲酯盐酸盐。甲肼 (34.5mL,0.649mol) 在 Ar 气氛下被加入至一配于甲醇 (300mL) 内的 2,2- 二氟乙亚氨酸甲酯盐酸盐 (93.5g,0.6425mol) 的溶液中，而混合物在室温下被搅拌 4 天。反应混合物继而以乙酸乙酯予以稀释，造成氯化氢盐部分结晶。该结晶 (12g) 通过过滤予以分离，而母液予以蒸发以提供一额外数量的产物。粗 2,2- 二氟 -N' - 甲基乙脒酰胺氯化氢的合并的产率是为 104.9g 产率 (0.6208mol,96.6％)。化合物通过 LC/MS 而被发现是 83％面积％纯质的，且被使用而未进一步纯化。

[2339] 步骤 2 ：5-(二乙氧基甲基)-3-(二氟甲基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑

[2340]

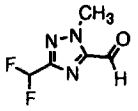


[2341] 一配于甲醇 (210mL) 内的二乙氧基乙腈 (75g,0.579mol) 的溶液在室温下被加入至一配于甲醇 (450mL) 内的甲醇钠 (28.3g,0.522mol) 溶液中。混合物被搅拌过夜，而继而甲醇被蒸发。残余物以二氯甲烷 (200mL) 和水 (300mL) 予以稀释。有机层被分离，而水层以二氯甲烷 (2×150mL) 予以萃取。被合并的有机层于 Na_2SO_4 上予以干燥并蒸发，以提供 83g 的粗 2,2- 二乙氧基乙酰亚氨酸甲酯（～ 90％产率）。一配于甲醇 (300mL) 内的上面所制备的 2,2- 二乙氧基乙酰亚氨酸甲酯 (0.6208mol,125.1g 的 80％纯度) 溶液被加入至一配于甲醇 (700mL) 内的 2,2- 二氟 -N' - 甲基乙脒酰胺氯化氢 (0.6208mol，在步骤 1 被获得)

溶液中。无水醋酸钠 (61.1g,0.745mol) 被加入,而混合物在 30℃下被搅拌历时 3 天。反应混合物继而被蒸发,而残余物在一硅胶柱被进行层析 (乙酸乙酯 / 己烷 1 ： 4 → 1 ： 1),继而真空蒸馏,以提供 47.6g(32.6％) 的 5-(二乙氧基甲基)-3-(二氟甲基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑。

[2342] 步骤 3 :3-(二氟甲基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛

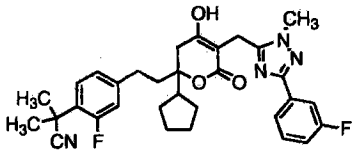
[2343]



[2344] 水 (190mL) 被加入至 5-(二乙氧基甲基)-3-(二氟甲基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 (47.6g,0.2024mol,得自步骤 2) 中,而混合物被脱气。继而浓 HCl(73mL,0.81mol,11.1M) 被加入,混合物在 55-60℃下被搅拌历时 24 小时。在这之后,反应混合物被蒸发,而残余物与 THF 被重复地 (8-10 次) 蒸发直到水和 HCl 被完全地移除。最终的残余物在真空下被蒸馏以提供,依据 LC-MS 数据,一个含有 7％的二聚合副产物的粗标题产物 (bp 46-50℃,在 0.04mm Hg)。在一硅胶 (乙酸乙酯 / 己烷 1 ： 3) 上的进一步纯化产生 18.37g(56.3％) 的 3-(二氟甲基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛。满意的 C, H, N- 分析被获得。^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 4.25(s,3H),6.74(d, J ＝ 56Hz,1H),10.01(s,1H)。就 $C_5H_5F_2N_3O$ 被计算的 LC-MS(API-ES) :161.04,发现值 ($M+H^+$) :162.1 ;(M+18+H+) :180.1m/z。

[2345] 实施例 B(60) :2-{4-[2-(2- 环戊基 -5-{[3-(3- 三氟苯基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 基] 甲基 }-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟苯基 }-2- 甲基丙腈

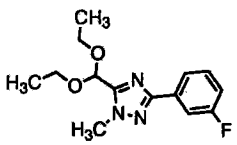
[2346]



[2347] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备,其中 3-(3- 三氟苯基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛 (步骤 2, 下面) 被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛。产物在一 Biotage 系统上通过硅胶层析法而被纯化。产率 :260mg(17 ％)。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) :δ 1.38-1.70(m,14H),2.04(m,2H),2.42(m,1H),2.63(m,3H),2.75(d, J ＝ 19.8Hz,1H),3.65(d, J ＝ 15.8Hz,1H),3.74(d, J ＝ 9.8Hz,1H),3.89(s,3H),6.99(d, J ＝ 7.8Hz,1H),7.09-7.20(m,3H),7.35(m,1H),7.48(d, J ＝ 9.8Hz,1H),7.64(d,J ＝ 8.1Hz,1H),11.18(s,1H)。就 $C_{32}H_{34}F_2N_4O_3$ 被计算的 LC-MS(APCI) :560.26,发现值 ($M+H^+$) :561.30m/z。

[2348] 步骤 1 :5-(二乙氧基甲基)-3-(3- 氟苯基)-1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑

[2349]

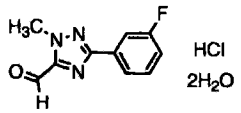


[2350] MeONa(2.35g,41mmol) 被加入至一配于甲醇 (300mL) 的 3- 氟苯甲腈 (50.0g,413mmol) 的搅拌溶液中。混合物在室温下被搅拌历时 3 天,并在真空予以浓缩。残余物被溶

解在醚(300mL)内，以水(2×150mL)、盐水(150mL)予以清洗，以Na_2SO_4予以干燥，并在真空予以浓缩以提供62.8g(99%)的3-氟苯羧亚氨酸甲酯(62.8g，410mmol)。甲肼(21.8mL，410n mmol)被加入至一配于THF(350mL)内的3-氟苯羧亚氨酸甲酯(62.8g，410mmol)的搅拌溶液中。混合物继而在室温下被搅拌历时3天。继而2，2-二乙氧基乙亚氨酸甲酯(66.1g，410mmol)和醋酸(37.5mL，656mmol)被加入。混合物被搅拌历时24小时。反应以CH_2Cl_2(500mL)予以稀释，而所形成的沉淀被过滤掉。滤液以10%柠檬酸(2×200mL)、水(300L)、盐水(200mL)予以清洗，以Na_2SO_4予以干燥，并在真空下予以浓缩。残余物在硅胶上被进行闪蒸层析，使用1% MeOH/$CHCl_3$作为洗提剂，以提供24.0g(21%)的标题产物。

[2351] 步骤2：3-(3-三氟苯基)-1-甲基-1H-1，2，4-三唑-5-甲醛

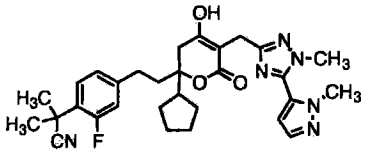
[2352]



[2353] 一配于4M HCl(86mL)内的5-(二乙氧基甲基)-3-(3-氟苯基)-1-甲基-1H-1，2，4-三唑(24.0g，86mmol)的溶液在60℃下被搅拌历时2小时。混合物在真空下被浓缩，而残余物从MeOH/Et_2O混合物(1：1)被再结晶出。所形成的溶剂化物被溶解在水/THF(1：2)内，并在真空予下以浓缩以提供11.33g(47%)的标题产物。满意的C，H，N-分析被获得。^1H NMR(400MHz，D_2O+TFA)：δ 4.16(s，3H)，6.47(s，1H)，7.42(m，1H)，7.62(m，1H)，7.70(m，1H)，7.77(m，1H)。就$C_{10}H_8FN_3O$被计算的LC-MS(API-ES)：205.07，发现值($M+H^+$)：206.0；($M+18+H^+$)：224.0m/z。

[2354] 实施例B(61)：2-{4-[2-(2-环戊基-4-羟基-5-{[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-1，2，4-三唑-3-基]甲基}-6-氧代-3，6-二氢-2H-吡喃-2-基)乙基]-2-氟苯基}-2-甲基丙腈

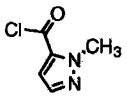
[2355]



[2356] 标题化合物是类似于实施例B(43)而被制备，其中1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-1，2，4-三唑-3-甲醛(步骤3，下面)被用来取代1-甲基-3-(6-甲基吡啶-2-基)-1H-1，2，4-三唑-5-甲醛，且三乙胺被省略。产物在一Biotage系统上通过硅胶层析法而被纯化。产率：67mg(4%)。^1H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ 1.36-1.70(m，14H)，2.07(m，2H)，2.34(m，2H)，2.63(m，3H)，3.46-3.57(m，2H)，3.74(s，3H)，3.84(s，3H)，6.76(s，1H)，7.01-7.22(m，3H)，7.59(s，1H)。就$C_{30}H_{35}FN_6O_3$被计算的LC-MS(APCI)：546.28，发现值($M+H^+$)：547.30m/z。

[2357] 步骤1：1-甲基-1H-吡唑-5-碳酰氯

[2358]

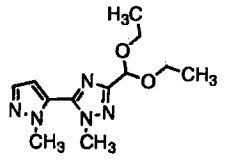


[2359] 在-40℃下以及在一氩气的气氛下将一配于己烷(600mL，0.96mol)内的1.6M

n-BuLi 溶液逐滴加入至一配于无水醚 (960mL) 内的 1- 甲基 -1H- 吡唑 (77.0g,0.916mol) 的搅拌溶液中超过一为 2 小时的期间。反应混合物在这个温度下被搅拌历时一另外的 1 个小时,继而予以虹吸至一固体二氧化碳与醚的混合物中。在加热至室温之后,所形成的质块以水 (1.5L) 予以处理,水层被分离,以醚 (500mL) 予以清洗,在一旋转蒸发器上于减压之下被浓缩至一半体积,予以冷却至 2-3℃,并以浓 HCl 予以酸化至 pH = 3 同时予以搅拌。所形成的沉淀物通过过滤而被分离,以冰 - 冷水 (25mL) 予以清洗,首先在空气之下,并继而在一真空干燥箱内于 P_2O_5 上予以干燥,以提供 86.5g(76%) 的有如白色粉末的 1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 羧酸。将 1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 羧酸 (86.5g,0.67mol) 分成数份地加入至氯化亚磺酰基 (650mL) 超过一为 35 分钟的期间,藉此,各个部分在下一次的加入之前被耗尽。在这之后,反应混合物被回流历时 4.5 小时。过多的氯化亚磺酰基在真空下以及在一低于 35℃的浴温下被移除。残余物经由一 15-cm Vigreux 柱而被进行真空部分蒸馏。一在 15-16mm Hg 之下会在 71-72℃下沸腾的分离部分被收集,以获得有如无色液体的标题产物 (49.0g,51%)。

[2360] 步骤 2 :3-(二甲氧基甲基)-1- 甲基 -5-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 基)-1H-1,2,4- 三唑

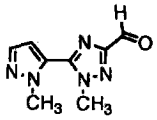
[2361]



[2362] 将一配于绝对甲醇 (20mL) 内的甲醇钠 (2.5g,0.047mol) 的溶液加入至一配于绝对甲醇 (150mL) 内的二乙氧基乙腈 (60g,0.465mol) 的搅拌溶液中,而反应混合物在室温下被搅拌直到腈完全地消失 (70-75 小时)。反应通过 ^{1}H-NMR 予以监测。反应混合物以 CO_2 予以处理,同时搅拌直到造成碳酸钠的沉淀物停止产生。后者被滤出并以甲醇 (50mL) 予以清洗。滤液在旋转蒸发器上在低于 30℃的浴温下被蒸发。所形成的液体被溶解在醚 (250mL) 内,予以过滤以移除残留的无机盐,并再次蒸发以提供粗 2,2- 二乙氧基乙亚氨酸甲酯 (71.0g,95%)。它在真空下经由一 15-cm Virgreux 柱予以蒸馏,而提供 56.2g(75%) 的 2,2- 二乙氧基乙亚氨酸甲酯 (bp.77-78℃在 20-22mm Hg),它通过 ^{1}H-NMR 而有一超过 95% 的纯度。在一氩的气氛下以及在 0-5℃下一配于绝对 THF(150mL) 内的 1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 碳酰氯 (46.5g,0.321mol,得自步骤 1) 溶液逐滴地加入至一含有配于绝对 THF(300mL) 内的 2,2- 二乙氧基乙亚氨酸甲酯 (52.1g,0.321mol) 和三乙胺 (49mL,0.353mol) 的溶液中超过一为 2 小时的期间。反应混合物在室温下被搅拌过夜。所形成的残余物被滤出,而滤液在一旋转蒸馏器上予以蒸发,以提供被使用在下一个步骤而无额外纯化的有如黄色黏块的 (1Z)-2,2- 二乙氧基 -N-[(1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 基) 羰基] 乙亚氨酸甲酯 (90g)。在前个步骤所获得的 90g 的粗产物 N- 酰基化亚氨酸酯被溶解在绝对二氯甲烷 (450mL) 内,并在搅拌下以甲肼 (17.1mL,0.321mol) 予以处理超过一为 10 分钟的期间。反应混合物在室温下被搅拌历时 3 小时,以水 (3×300mL) 予以清洗,并以无水硫酸钠予以干燥。溶剂在真空下在一旋转蒸发器予以移除,而残余物 (56.5g) 在硅胶上使用己烷 / 乙酸乙酯 (1 : 2) 作为洗提剂而被层析地纯化。溶剂被蒸发,以提供 40.1g(47%,以 1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 碳酰氯为基础) 的纯质标题产物。

[2363] 步骤 3 :1- 甲基 -5-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -3- 甲醛

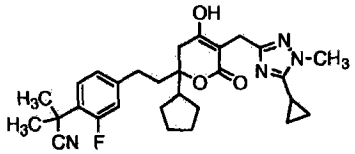
[2364]



[2365] 将 3-(二甲氧基甲基)-1- 甲基 -5-(1- 甲基 -1H- 吡唑 -5- 基)-1H-1,2,4- 三唑 (40.1g,0.151mol) 加入至一个 4N HCl(185mL,0.74mol) 溶液内,而反应混合物保持搅拌过夜。在剧烈的搅拌下将碳酸钾 (166g) 加入至所形成的混合物中,而所形成的混合物以乙酸乙酯 (5×300mL) 予以萃取。有机层以无水硫酸钠予以干燥,而溶剂在一旋转蒸发器上以及在真空下被移除。将无水醚 (4×100mL) 加入至残余物内,以提供 27.3g(94.5%) 的有如淡棕色粉末的标题产物。满意的 C,H,N- 分析被获得。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) :δ 4.04(s,3H),4.08(s,3H),6.98(d,J = 2Hz,1H),7.67(d,J = 2Hz,1H),9.95(s,1H)。就 $C_8H_9N_5O$ 被计算的 LC/MS(API-ES) :191.08,发现值 ($M+H^+$) :192.0m/z。

[2366] 实施例 B(62) :2-[4-(2-{2- 环戊基 -5-[(5- 环丙基 -1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑 -3- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈

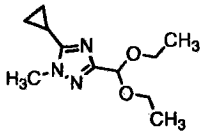
[2367]



[2368] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备,其中 5- 环丙基 -1- 甲基 -1H-[1,2,4]- 三唑 -3- 甲醛 (步骤 2,下面) 被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛,且三乙胺被省略。产物在一 Biotage 系统上通过硅胶层析法予以纯化。产率 :326mg(23%)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) :δ 0.70(m,2H),0.90(m,2H),1.36-1.71(m,14H),1.97-2.12(m,3H),2.39(m,1H),2.52(d,J = 15.8Hz,1H),2.63(m,2H),2.72(d,J = 15.8Hz,1H),3.37(d,J = 15.8Hz,1H),3.47(d,J = 15.8Hz,1H),3.65(s,1H),7.10(m,2H),7.37(d,J = 8.3Hz,1H),10.70(s,1H)。就 $C_{29}H_{35}FN_4O_3$ 被计算的 LC-MS(APCI) :506.27,发现值 ($M+H^+$) :507.30m/z。

[2369] 步骤 1 :5- 环丙基 -3- 二甲氧基甲基 -1- 甲基 -1H-[1,2,4]- 三唑

[2370]



[2371] 环丙烷腈 (100g,1.49mol)、甲醇 (59.7g,76mL,1.86mol) 以及二乙醚 (184mL) 被装填至一个 2L 的三 - 颈烧瓶内。混合物被冷却至 -10℃同时搅拌,而 HCl(g)(232g,6.36mol) 继而被发泡通经该混合物溶液,藉此,内部温度被维持在低于 -5℃下。一旦完成气体的加入,混合物在 -10℃下被搅拌历时 1.5 小时。醚 (685mL) 被缓慢加入历时 1 小时,同时继续维持一低于 0℃的温度。所形成的固体被过滤,并以二乙醚 (3×300mL) 予以清洗。该固体进一步在真空下被干燥,而提供 181.5g(89.8%产率) 的环丙烷羧亚氨酸甲酯盐酸盐。mp :

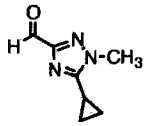
112-114℃。

[2372] 在一个 2L 的三 - 颈烧瓶内，一配于甲醇 (300mL，无水) 内的二乙氧基乙腈 (125g，968mmol) 溶液来处理一配于甲醇内的 25wt％甲醇钠 (21.0g，389mmol) 溶液，这产生一轻微地放热反应。在冷却之后，混合物在室温下被搅拌历时 15 小时。一旦反应完全，溶剂在真空下被缓慢地蒸发。剩下的褐色残余物以二乙醚 (1L) 予以溶剂化 (solvated)，继而以水 (3×500mL) 继而为盐水 (1×200mL) 予以清洗。有机层使用硫酸镁予以干燥，盐类被过滤，而溶剂在真空下被小心地蒸发，以提供 132g(85％产率) 的有如无色液体的 2,2- 二乙氧基乙亚氨酸甲酯。

[2373] 2,2- 二乙氧基乙亚氨酸甲酯 (39.0g，242mmol) 被溶解在四氢呋喃 (345mL) 内，被混合以甲肼 (11.1mL，242mmol)，继而该混合物在室温下被搅拌历时 5 小时，在此时 LC/MS 分析证实有氨基腙中间物的形成。环丙烷羧亚氨酸甲酯盐酸盐 (32.8g，242mmol) 被加入至反应混合物内，造成一悬浮液。醋酸 (21.8g，363mmol) 被缓慢地加入至该悬浮液内，而形成的放热反应以一冷却浴予以控制。在添加被完成之后，反应混合物在环境温度下被搅拌过夜。在 LC/MS 分析指出起始物已被消耗之后，混合物以二氯甲烷 (500mL) 予以稀释并被搅拌历时 1 小时。固体被过滤并以二氯甲烷 (3×200mL) 予以清洗，而滤液在真空被浓缩。剩下的油在硅胶上通过柱层析法予以纯化 (流动相 : 乙酸乙酯，继而依序地使用 1、3、5、10％甲醇)。含有产物的分离部分被集中，而溶剂在真空下被蒸发。在高真空下进一步干燥之后，27.4g 的有如油的标题缩醛被获得，它含有 12.4 重量％的乙酸乙酯当作一杂质。

[2374] 步骤 2 :5- 环丙基 -1- 甲基 -1H-[1,2,4]- 三唑 -3- 甲醛

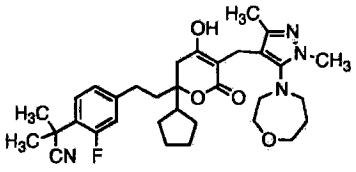
[2375]



[2376] 在一个含有得自上面步骤 2 的粗 5- 环丙基 -3- 二甲氧基甲基 -1- 甲基 -1H-[1,2,4]- 三唑的 2L 圆底烧瓶内，一个 2N HCl(125mL) 溶液被加入，而反应被容许在室温下搅拌历时 23 小时，在该时点下，LC/MS 分析证实有醛的形成。混合物继而以固体氢氧化钠予以处理直到一为 13 的 pH 值被获得。水性混合物以二氯甲烷 (3×150mL) 予以萃取，而被合并的有机层于硫酸钠上予以干燥，过滤，而溶剂在真空下予以蒸发。粗物质在 135-146℃下被进行 Kugel-Rhor 蒸馏，以提供 11.4g(61.9％) 的有如黄色油的标题产物。这个物质含有 4.8wt％的自我 - 缩合的 (self-condensed) 副产物，3,5- 二环丙基 -1- 甲基 -1H-1,2,4- 三唑，通过 ^{1}H-NMR 而知。^{1}H-NMR(300MHz，DMSO-d_6) ：δ 0.96(m,2H)，1.10(m,2H)，2.22(m,1H)，4.00(s,3H)，9.78(s,1H)。就 $C_7H_9N_3O$ 被计算的 LC-MS(APCI) :151.07，发现值 ($M+H^+$) ：152.1m/z。

[2377] 实施例 B(63) :2-{4-[2-(2- 环戊基 -5-{[1,3- 二甲基 -5-(1,4- 去甲羟基安定 -4- 基)-1H- 吡唑 -4- 基] 甲基 }-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基) 乙基]-2- 氟苯基 }-2- 甲基丙腈

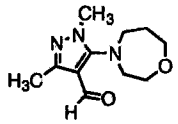
[2378]



[2379] 标题化合物是类似于实施例 B(43) 而被制备，其中 1,3- 二甲基 -5-(1,4- 去甲羟基安定 -4- 基)-1H- 吡唑 -4- 甲醛（步骤 1，下面）被用来取代 1- 甲基 -3-(6- 甲基吡啶 -2- 基)-1H-1,2,4- 三唑 -5- 甲醛，且三乙胺被省略。产物在一 Biotage 系统上通过硅胶层析法予以纯化。产率 :553mg(35％)。^{1}H-NMR(400MHz, DMSO-d_6) ：δ 1.32-1.64(m, 8H), 1.70(s,6H), 1.82(m,2H), 1.89(m,2H), 1.94(s,3H), 2.32(m,1H), 2.57(m,3H), 2.68(d, J ＝ 17.6Hz,1H), 3.17-3.27(m,6H), 3.52(s,3H), 3.64(m,2H), 3.78(t, J ＝ 5.8Hz,2H), 6.99(d, J ＝ 8.1Hz,1H), 7.08(d, J ＝ 13.1Hz,1H), 7.35(t, J ＝ 8.6Hz,1H), 10.69(s,1H)。就 $C_{33}H_{43}FN_4O_4$ 被计算的 LC-MS(APCI) :578.33，发现值 (M+H$^+$) :579.40m/z。

[2380] 步骤 2 :1,3- 二甲基 -5-(1,4- 去甲羟基安定 -4- 基)-1H- 吡唑 -4- 甲醛

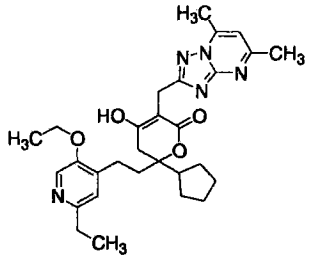
[2381]



[2382] 高吗啉氯化氢 (homomorpholine hydrochloride)(28.2g,200mol) 在不断的搅拌下以及在室温下被加入至一含有 5- 氯 -1,3- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 甲醛 [21.68g, 0.1368mol，实施例 B(45)，步骤 2]、HMPA(30mL)、水 (50mL) 以及碳酸钾 (59g,0.6mol) 的混合物中。反应混合物在 80℃下被加热历时 50 小时，以水予以稀释，并以乙酸乙酯 (3×100mL) 予以萃取。有机萃取物以水予以清洗至弱碱性 pH，并以硫酸钠予以干燥。产物使用己烷 / 乙酸乙酯混合物作为洗提剂而被层析地纯化，以提供标题产物 (18.7g,61％)。满意的 C,H,N- 分析被获得。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) ：δ 1.91(m,2H), 2.27(s,3H), 3.33(m, 4H，与 H_2O 波峰交迭), 3.62(s,3H), 3.72(m,2H), 3.81(m,2H), 9.83(s,1H)。就 $C_{11}H_{17}N_3O_2$ 被计算的 LC/MS(API-ES) :223.13，发现值 (M+H$^+$) :224.1m/z。

[2383] 实施例 B(64) :6- 环戊基 -3-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基)- 甲基]-6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基]-4- 羟基 -5,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 酮

[2384]

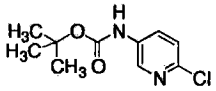


[2385] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备，其中得自下面步骤 8 中的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基] 二氢 2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮被用来取代 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基] 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) ：δ 1.19(t,J＝7.6Hz,3H), 1.31(t,J＝6.8Hz,3H), 1.40-1.78(br

m,8H),2.03-217(m,2H),2.48-2.72(m,12H),2.85(d,J = 17.4Hz,1H),3.76(d,J = 16.4Hz,1H),3.87(d,J = 16.2Hz,1H),4.08(m,2H),7.09(m,2H),8.13(s,1H),10.96(s,1H)。MS(ESI):520.20$(M+H)^+$。

[2386] 步骤 1:(6- 氯 - 吡啶 -3- 基)- 氨基甲酸叔丁酯

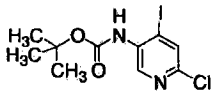
[2387]



[2388] 二碳酸二叔丁酯 (41g,0.19mol) 被加入至一含有被溶解在 1,4- 二噁烷 (120mL) 内的 5- 氨基 -2- 氯吡啶 (20g,0.16mol) 的溶液中。反应混合物被加热回流历时 16 小时。反应被冷却至室温且被倒入至 H_2O 并以醚予以萃取。有机物于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩至一残余物。以己烷来研制而提供有如黄褐色固体的产物 (31g,85%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ 1.52(s,1H),6.58(s,1H),7.26(d,J = 8.6Hz,1H),7.96(m,1H),8.23(d,J = 2.8Hz,1H)。

[2389] 步骤 2:(6- 氯 -4- 碘基 - 吡啶 -3- 基)- 氨基甲酸叔丁酯

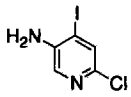
[2390]



[2391] n-BuLi(52.4mL,0.12mol,2.5M 溶液,配于己烷内) 被逐滴地加入至一被冷却至 -78℃的被溶解在醚内的 (6- 氯 - 吡啶 -3- 基)- 氨基甲酸叔丁酯 (10.0g,43.7mmol) 和 TMEDA(19.8Ml,0.13mol) 的溶液中超过 30 分钟。溶液被回温至 -10℃,被搅拌历时 2 小时,并继而被再冷却至 -78℃。一配于醚 (100mL) 内的碘 (22.75g,90mmol) 溶液经由一添加漏斗而被加入,而反应被回温至室温并予以搅拌历时 16 小时。反应以饱和的 NH_4Cl 予以骤冷,而硫代硫酸钠被加入。混合物被搅拌历时 30 分钟,并继而以醚予以萃取。有机萃取物以硫代硫酸钠予以清洗,于 $MgSO_4$ 上予以干燥,被过滤,并被浓缩。通过硅胶层析法 (0% 至 15% EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供该产物 (8.6g,56%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.52(s,9H),6.58(s,1H),7.26(d,J = 8.6Hz,1H),7.96(m,1H),8.23(d,J = 2.8Hz,1H)。

[2392] 步骤 3:6- 氯 -4- 碘基 - 吡啶 -3- 基胺

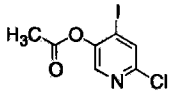
[2393]



[2394] 一被溶解在 CH_2Cl_2 内的 (6- 氯 -4- 碘基 - 吡啶 -3- 基)- 氨基甲酸叔丁酯 (8.6g,24.3mmol) 溶液以 4N HCl/ 二噁烷 (100mL) 予以处理,并在室温下予以搅拌历时 2 小时。反应混合物以 CH_2Cl_2 予以稀释,并以 2N NaOH 予以清洗。有机层于 $MgSO_4$ 上予以干燥,过滤并予以浓缩,以提供有如固体 (6.2g,100%) 的产物。

[2395] 步骤 4:醋酸 6- 氯 -4- 碘基 - 吡啶 -3- 基酯

[2396]

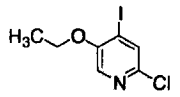


[2397] 三氟化硼二乙基醚合物 (6.2mL,48.9mmol) 被缓慢地加入至一被冷却至 -15℃的

被溶解在DME(36mL)和CH_2Cl_2(12mL)内的6-氯-4-碘基-吡啶-3-基胺(5.82g,22.9mmol)溶液中。叔丁基腈(3.6mL,27.6mmol)被缓慢地加入,而温度保持在低于-5℃。反应在-10℃下被搅拌历时25分钟,并继而在0℃历时20分钟。混合物以戊烷(100mL)予以稀释,而四氟硼酸重氮盐(tetrafluoroborate diazonium salt)通过过滤被收集。该盐通过将它溶解于乙酸酐(20mL)内而被立即地溶解,并被加热至95℃历时2小时。反应被冷却至室温,且被分配于二乙醚和饱和的$NaHCO_3$之间。有机层于$MgSO_4$上予以干燥并被浓缩。通过硅胶层析法(0%至60% EtOAc,配于己烷内)的纯化提供有如白色固体的产物(3.34g,49%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 2.40(s,3H),7.82(s,1H),8.09(s,1H)。

[2398] 步骤5:2-氯-5-乙氧基-4-碘基-吡啶

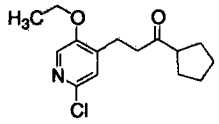
[2399]



[2400] 一含有配于MeOH(20mL)内的醋酸6-氯-4-碘基-吡啶-3-基酯(3.58g,12.1mmol)、碳酸钾(0.83g,6.0mmol)的混合物被搅拌历时90分钟。溶液在真空被移除且残余物被分配在醚和1N柠檬酸之间。有机层于$MgSO_4$上予以干燥并被浓缩,以提供一灰白色固体(2.86g,95%)。固体被溶解在DMF(20AmL)内,并以碳酸钾(4.63g,34mmol)继而为碘乙烷(2.73mL,33.6mmol)予以处理。反应混合物被加热至60℃历时2小时,并继而被冷却至室温。混合物被倒入至20%柠檬酸内,并以醚予以萃取。醚萃取物以H_2O、盐水予以清洗,于$MgSO_4$上予以干燥并被浓缩。通过硅胶层析法(0%至60% EtOAc配于己烷)的纯化提供有如白色固体的化合物(3g,95%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.51(t,J = 7.0Hz,3H),4.17(q,J = 7.0Hz,2H),7.74(s,1H),7.81(s,1H)。

[2401] 步骤6:3-(2-氯-5-乙氧基-吡啶-4-基)-1-环戊基-丙烷-1-酮

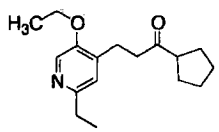
[2402]



[2403] 一含有配于DMAC(10mL)内的2-氯-5-乙氧基-4-碘基-吡啶(1.5g,5.3mmol)、1-环戊基-2-丙烷-1-醇(0.83g,6.61mmol)、醋酸钠(0.54g,6.6mmol)、醋酸钯(II)(24mg,0.11mmol)的混合物在N_2下被加热至90℃历时16小时。反应混合物被分配于1N HCl和EtOAc之间。有机层以饱和的$NaHCO_3$、盐水予以清洗,于$MgSO_4$上予以干燥并被浓缩。通过硅胶层析法(0%至60% EtOAc,配于己烷内)的纯化提供所欲的产物(1.2g,58%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$):δ 1.44(t,J = 7.0Hz,3H),1.55-1.87(m,8H),2.75(m,2H),2.86(m,3H),4.11(q,J = 7.0Hz,2H),7.09(s,1H),7.89(s,1H)。

[2404] 步骤7:1-环戊基-3-(5-乙氧基-2-乙基-吡啶-4-基)-丙烷-1-酮

[2405]

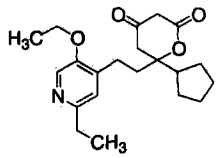


[2406] 以碳酸钾(0.88g,6.4mmol)、四(三苯基膦)钯(0.12g,0.11mmol)以及三乙基硼烷(4.5mL,4.5mmol)来处理一被溶解在DMF(10mL)内的3-(2-氯-5-乙氧基-吡

啶 -4- 基)-1- 环戊基 - 丙烷 -1- 酮 (1.2g,4.3mmol) 溶液。反应被加热至 150℃历时 2 小时。反应以 1N HCl 予以骤冷,并继而以 2NNaOH 调成碱性。混合物以醚予以萃取,而有机层于 $MgSO_4$ 上予以干燥并被浓缩。通过硅胶层析法 (0% 至 60% EtOAc,配于己烷内) 的纯化提供该产物 (0.8g,68%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.26(t,J = 7.6Hz,3H),1.42(t,J = 6.9Hz,3H),1.55-1.87(m,8H),2.73(m,4H),2.86(m,3H),4.11(q, J = 6.9Hz,2H),6.93(s,1H),8.06(s,1H)。

[2407] 步骤 8 :6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙氧基 -2- 乙基吡啶 -4- 基) 乙基] 二氢 -2H- 吡喃 -2,4(3H)- 二酮

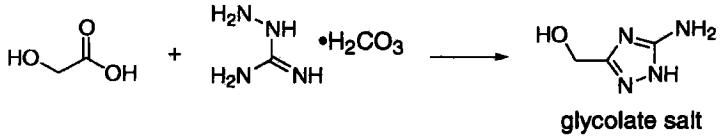
[2408]



[2409] 乙酰乙酸甲酯 (1.2mL,10.9mmol) 被加入至一被冷却至 -50℃的 LDA[从被溶解在 THF(30mL) 内的二异丙基胺 (3.0mL,21.8mmol) 和 n-BuLi(8.7mL,21.8mmol) 而被制得] 的悬浮液中。反应被搅拌历时 30 分钟,而继而一被溶解在 THF(30mL) 内的 1- 环戊基 -3-(5- 乙氧基 -2- 乙基 - 吡啶 -4- 基)- 丙烷 -1- 酮 (1.0g,3.6mmol) 溶液被加入。反应被升温至室温,并被搅拌历时 2 小时。反应被倒入至 1N NaOH 内,并以 EtOAc 予以萃取。有机层于 $MgSO_4$ 上予以干燥并被浓缩。残余物被溶解在甲醇 (100mL) 内,以碳酸钾 (1.5g,10.9mmol) 予以处理,并在 N_2 下回流历时 120 分钟。反应混合物被分配于 H_2O 和 IPE 之间。水层以 1N HCl 调成中性,并以 EtOAc 予以萃取。有机层于 $MgSO_4$ 上予以干燥并被浓缩以提供产物 (1.3g,99% 产率)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.26(t, J = 7.6Hz,3H),1.43(t, J = 6.8Hz,3H),1.50-2.05(br m,9H),2.34(m,2H),2.62-2.77(m,6H),3.44(m,2H),4.11(q,J = 6.8Hz,2H),6.90(s,1H),8.08(s,1H)。

[2410] 实施例 (C1) :(5- 氨基 -1H-1,2,4- 三唑 -3- 基) 甲醇的乙醇酸盐的制备

[2411]



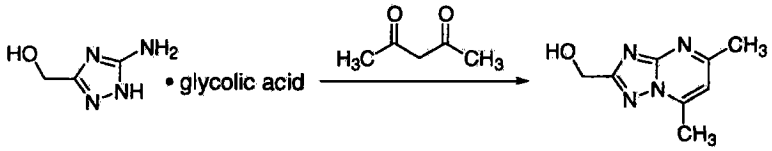
glycolate salt

[2412] 乙醇酸 (1L,70%,配于水中,11.51mol) 被加入至一个 5L 的烧瓶内。对该溶液予以缓慢地分成数份地加入碳酸氢氨基胍 (783.33g,5.755mol),以控制明显的起泡。当固体被加入,溶液会因为吸热溶解的故而冷却。在加入期间中,溶液被温和地加热以维持一为 25℃的内部温度。在碳酸氢氨基胍的完全加入之后 10 分钟,浓硝酸 (6.8mL) 被小心地加入。溶液被加热至一为 104-108℃的内部温度 (温和的回流) 历时 22 小时。加热被中断,而溶液被容许通过搅拌来冷却。在一为～ 81℃的内部温度下,固体开始结晶。在内部温度恰好低于 80℃之后,乙醇 (绝对的,375mL) 被缓慢地加入至该混合物内。在内部温度已被冷却至～ 68℃之后,通过使用冰 / 水浴使冷却加速。在冷却至低于室温之后,溶液变成非常浓密但在所有的时间下维持为可搅拌的。淤浆在 T < 10℃下被搅拌历时 2 小时,继而予以过滤,而固体以乙醇 (900mL 冰的,继而为 250mL 室温的) 予以洗涤。固体在一真空烘箱 (～ 25mmHg,45-50℃) 内被干燥过夜,以提供 815.80g(75%) 的有如乙醇酸盐的 (5- 氨基 -1H-1,2,4- 三

唑 -3- 基) 甲醇。^{1}H-NMR(300MHz, d_6-DMSO) : δ 3.90(s,2),4.24(s,2)。

[2413] 实施例 (C2) :(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲醇的制备

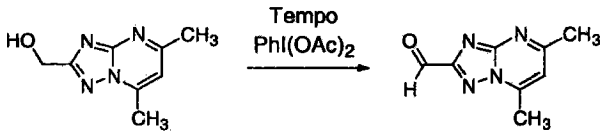
[2414]



[2415] 将 HOAc(4.7L)、2,4- 戊二酮 (543mL,5.29mol) 以及 (5- 氨基 -1H-1,2,4- 三唑 -3- 基) 甲醇的乙醇酸盐 (944g,4.96mol) 装填至一个 10L 反应器内。混合物被加热至 100℃直到溶液是均匀的。在到达 100℃之后,溶液应该几乎是均匀的。在 100℃的时间应为～ 15-30 分钟。在这个时间之后,若溶液依然浑浊,加热应予以中止。所形成的溶液被冷却至环境温度,而 MTBE(16L) 被加入,且混合物被搅拌历时 30 分钟。混合物经由一个 14"布赫纳 (Buchner) 漏斗予以过滤,以 MTBE(7L) 予以清洗,并在一真空烘箱内以及在 50℃下予以干燥过夜,以提供 518g(59％) 的有如白色固体的 (5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲醇。滤液含有明显的产物,所以第二批产物是通过将 MTBE 滤液装填至一个 22L 反应器内,并予以冷却至 0℃而被分离出。MTBE(8L) 被加入并搅拌历时 2 小时。所形成的淤浆予以过滤并被干燥,以产生一额外的 173.7g(20％) 的有如灰色固体的 (5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲醇。两个收获物被取到。^{1}H-NMR(300MHz, d_6-DMSO) : δ 2.57(s,3),2.71(d,3, J ＝ 0.8),4.63(uneven d,2, J ＝ 5.7),5.49(t,1, J ＝ 6.2),7.13(d,1, J ＝ 0.8)。

[2416] 实施例 (C3) :5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛的制备

[2417]



[2418] 将 CH_2Cl_2(5.1L)、(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲醇 (680g,3.816mol) 以及二醋酸碘苯 (1352g,4.197mol) 依序地装填至一个 10L 反应器内。当二醋酸碘苯溶解,有一显著的吸热 (典型地降低至 15-16℃)。护套 (jacket) 被设定在 23℃。混合物被回温至环境温度,而 Tempo(2,2,6,6- 四甲基 -1- 哌啶氧化物,自由基,43.75g,0.28mol) 一次加料。反应被搅拌直到通过 HPLC 而知有 5％的起始醇被剩下。一旦起始物被判定是少于约～ 5％,被过度氧化的产物开始被观察到。容许反应运作至更完全会导致所欲产物的一整体被减少的产率。关于这个反应,所欲的反应完全是在 2.75 小时内被达到。MTBE(5.1L) 继而被缓慢地装填至反应器内,造成产物沉淀,而淤浆被搅拌历时一额外的 30 分钟。混合物被过滤,以 1 ： 1 的 DCM/MTBE(2×1L) 予以清洗两次,并在一真空烘箱内以及在 50℃下予以干燥过夜,以提供 500.3g(74％) 的有如灰白色固体的 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛。^{1}H-NMR(300MHz, d_6-DMSO) : δ 2.64(s,3),2.78(d,3, J ＝ 0.8),7.36(d,1, J ＝ 0.9),10.13(s,1)。

[2419] 实施例 (C4) :2-(4- 溴 -2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈的制备

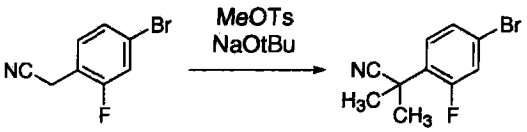
[2420] 步骤 A :2-(4- 溴 -2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈

[2421] 一个 5-L 的 3- 颈烧瓶被依序地装填以氰化钠 (342.19g,6.982moles)、

Bu_4NBr(49.29g,0.1529mol)、水 (800mL) 以及 CH_2Cl_2(800mL)。在溶解之后,溶液被冷却至 10℃。在一分开的容器中,CH_2Cl_2(320mL) 被加入至 4- 溴 -2- 氟苄基溴化物 (1628.87g, 6.080mol) 内,而混合物被搅拌并加热至室温直到被溶解。该 4- 溴 -2- 氟苄基溴化物 / CH_2Cl_2 溶液被装填至一添加漏斗内,并予以缓慢地加入至被搅拌的氰化物溶液,以控制反应放热,使内部温度保持在 25-30℃之间。在完全加入之后,一份 (aliquot) 被移出并通过 HPLC 予以分析,而显示有一个产物比起始物是 2.2 ∶ 1 的比值。浴温度被调整至室温,而反应被搅拌一额外的 19 小时。HPLC 分析显示无可检测的起始物。溶液被加入至一个分液漏斗内,而下方的水层被移除。将一个 1% $NaHCO_3$(8g $NaHCO_3$ 配于 800mL 水中) 水性溶液以及异丙醚 (IPE,1600mL) 加入至有机相,而该层被混合良好。水层现在是为上方层。该层被分开,而下方的有机相被加回至分液漏斗内,并以一水性 1% $NaHCO_3$(800mL) 溶液予以再次萃取。该相被分开,而有机层被加入至一被设立用来蒸馏的 5-L 的 3- 颈烧瓶内。溶液在大气压力下被蒸馏而降低至～ 1.6L 的内部体积。将 IPE(800mL) 加入至溶液内,而蒸馏继续进行直到内部体积是为～ 1.5L。额外的 IPE(500mL) 被加入,且溶液被蒸馏至降低至一为 1.6L 的内部体积。在溶剂置换完全之后,溶液被容许冷却至 29℃超过 2 小时,并继而被引晶以 (seededwith) 结晶 2-(4- 溴 -2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈,而造成一放热至 36℃。溶液被容许以剧烈地搅拌过夜来冷却。淤浆继而在一冰 / 水浴内被冷却至一内部温度＜ 10℃历时 15 小时。冷的淤浆被过滤,而固体以冷的异丙基醚 (2×250mL,＜ 5℃) 予以洗涤。固体在真空 (无加热,固体熔点＜ 40℃) 下予以干燥,以提供 1104.80g(85%) 的通过 HPLC 有 99.8% 纯度的有如灰白色结晶固体的产物。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) :δ 3.64(s,2),7.27-7.42(m, 3)。

[2422] 步骤 B :

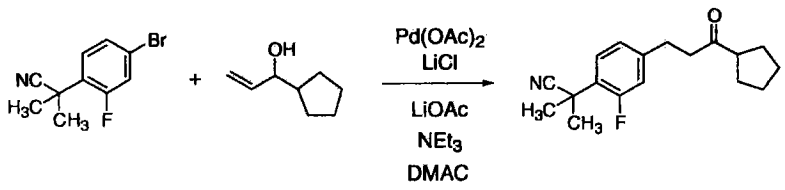
[2423]



[2424] 一个 2-L 的 3- 颈烧瓶被装填以 (4- 溴 -2- 氟苯基)- 乙腈 (100.91g,0.4715mol)、MeOTs(156mL g,1.034mol)、DMF(400mL) 以及 THF(800mL)。液面上部空间被吹扫以氮气 (purged with nitrogen),而溶液被冷却至 -10℃。NaOtBu(96.58g,1.005mol) 被区分成 4 个相等的部分,它们分别地被加入至反应内以控制放热。在第 4 个以及最后的充填之后 5 分钟,一份被移出,并通过 HPLC 予以分析,以鉴定反应完成。冷浴被移除,且反应被容许搅拌而不作冷却 (内部温度＝ 4℃)。该烧瓶继而被充填以 DABCO(13.02g,0.116mol) 以耗尽剩下的 MeOTs。在 30 分钟之后,一份被移出,并通过 HPLC 予以分析,而显示无可检测的 MeOTs。该烧瓶被充填以 H_2O(400mL) 以及己烷 (400mL),而混合物被加入至一分液漏斗内。该相被混合良好,并继而被分开。水相被再充填至分液漏斗,并以己烷 (200mL) 予以再 - 萃取。来自最先两个萃取的有机相被合并并转回至分液漏斗内,并以 H_2O(200mL) 予以清洗两次。该相被分开,而有机层被加入至一被设立用来蒸馏的 2-L 的 3- 颈烧瓶内。溶液在真空下 (400torr 以及一为大约 50℃的内部温度) 被蒸馏直到无明显的溶剂蒸馏发生。该溶液的一份被移出,并通过 ^{1}H-NMR 予以分析,以记录存在的溶剂数量。产物的溶液被静置过夜,并被使用在下个步骤而未作进一步处理。

[2425] 为了 HPLC 监测，各份被抽取出，并被溶解在 CH_3CN/H_2O(70 ： 30) 内。HPLC 条件：Kromasil C4 柱，5μm，4.6×150mm，40℃柱室，流速＝ 1.0mL/min，70％ CH_3CN/30％水性 (1.0mL，70％ $HClO_4$，配于 1L H_2O 内）等强的 (isocratic)。被报导的百分比是在 215nm 下。滞留时间：起始物＝ 2.7 分钟，产物＝ 3.3 分钟，MeOTs ＝ 2.5 分钟，单-烷基化产物＝ 3.1 分钟。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 6.90-7.00(m，2)，7.33-7.39(m，1)。实施例 (C5)：2-[4-(3-环戊基 -3- 氧代丙基 (oxopropyl))-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈的制备

[2426]

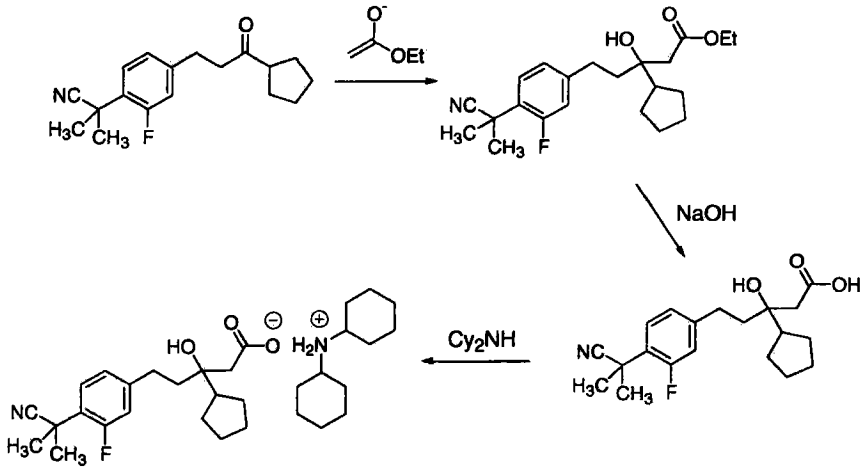


[2427] 一含有 2-(4- 溴 -2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈 (114.14g，0.4715mol) 的被氮吹扫的 (nitrogen-purged)2-L 的 3- 颈烧瓶被依序地装填以 LiCl(39.62g，0.9347mol)、LiOAc(15.41g，0.2334mol)、DMAc(283mL) 以及 H_2O(28.3mL)。溶液继而以 N_2 予以吹扫（次表面）历时 1 小时。烧瓶继而被装填以 1- 环物基 - 丙 -2- 烯 -1- 醇 (73.70g，0.5808mol)、Et_3N(6.5mL，0.0466mol，要被加入的总数的 10％）以及 $Pd(OAc)_2$(5.2487g，0.0234mol)，继而为一小心的液面上部空间吹扫。反应被加热至 75℃。一旦内部温度达到 60℃，反应可能放热。要加热反应至 75℃需要费时总共 20 分钟。在内部温度已到达 60℃之后 15 分钟，一份被移出，并通过 HPLC 予以分析，而显示有一个起始物比产物是 3 ： 1 的比值。在此刻，NEt_3(13.0mL，0.0933，要被加入的总数的 20％）的第二次添加被加入至反应内。TEA 的各次加入造成额外的放热。在第二次 NEt_3 加入之后的 20 分钟，一份被移出，并通过 HPLC 予以分析，而显示有一个起始物比产物是 2 ： 1 的比值。10 分钟之后，第三部分的 NEt_3(46.0mL，0.3300mol，要被加入的总数的 70％）被加入至反应内。在最后的 NEt_3 加入之后的 35 分钟，一份被移出，并通过 HPLC 予以分析，而显示有一个产物比起始物是＞ 70 ： 1 的比值。反应被加热历时 30 分钟以上，继而被冷却至＜ 30℃超过 15 分钟。该烧瓶被装填以 H_2O(500mL)、MTBE(500mL)、DARCO(28.5g) 以及硅藻土 (28.5g)。溶液被搅拌得良好历时 2 小时，继而被过滤通过一硅藻土饼块 (28.5g，被装填在一个 4”布赫纳漏斗内）。这个让双层通经硅藻土的过滤是缓慢的，而真空造成一显著部分的有机溶剂沸腾而离去。饼块以 MTBE(250mL，继而 125mL) 予以清洗。滤液与一额外部分的 MTBE(200mL) 被加入至分液漏斗内，该相被混合良好，而下方的水层被移除。有机相以 H_2O(200mL) 予以萃取，而该层被混合良好。下方的水层被移除。有机层以一 5％ NaCl/H_2O 溶液 (200mL) 予以萃取。该相被分开，而有机层被加入至一个 1-L 的 3- 颈烧瓶内。溶液通过常压蒸馏而被浓缩直到内部体积是～ 2 体积。在冷却至低于回流之后，一份被移出，并通过 K-F 滴定法予以分析，而显示有 0.35％ H_2O。一额外部分的 MTBE (150mL) 被加入，并继续蒸馏直到内部体积再次为～ 2 体积。在冷却至低于回流之后，一份被移出，并通过 K-F 滴定法予以分析，而显示 0.14％ H_2O。溶液在氮气下被冷却并于室温下被静置过夜。溶液被直接地使用在下一个反应而未进一步加工处理。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.52-1.72(m，9)，1.77(s，6)，2.73-2.92(m，4)，6.90-7.00(m，1)，7.33-7.39(m，1)。

[2428] 实施例 (C6)：5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸

二环己胺盐的制备

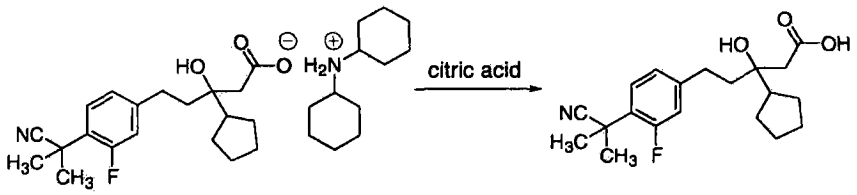
[2429]



[2430] 一个 3-L 的 3- 颈烧瓶被装填以 LiHMDS(1.0M,配于 THF 内,750mL,0.75mol) 并以氮气予以吹扫。该烧瓶被冷却至 -34℃。一添加漏斗继而被装填以 EtOAc(74mL,0.7576mol),而这个试剂被缓慢地加入至反应容器。在全部的 EtOAc 添加之后,另一个添加漏斗被装填以一个 2-[4-(3- 环戊基 -3- 氧代丙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈溶液 (来自先前反应的粗 MTBE 溶液,理论上 135.49g,0.4715mol),并以 THF(无水的,20mL) 予以洗涤。该酮溶液被加入至反应烧瓶内。在完全添加之后 5 分钟,一份反应被移出,并通过 HPLC 予以分析,而显示有 1% 2-[4-(3- 环戊基 -3- 氧代丙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈。在全部的酮添加之后 10 分钟,浴被调变至 0℃。一旦内部温度已回温至 -10℃,1M NaOH(860mL) 被缓慢地加入。在全部的 NaOH 溶液添加之后,反应被加热至 50℃。在 21 小时之后,一份从上方层被移出,并通过 HPLC 予以分析,而显示无可检测的 5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸乙酯。反应溶液被冷却低于 30℃,并与 MTBE(1265mL) 被加入至一分液漏斗内。该相被混合良好并被分开。一份水相通过 HPLC 予以分析,证实无明显的产物,而这个层被抛弃。水 (1265mL) 被加入,而该相被混合良好并被分开。一份有机相通过 HPLC 予以分析,证实有非常少的产物在这层内,且该有机相被抛弃。水相被加入至一烧瓶。浓的水性 HCl(～ 49mL) 被加入至该水相直到 pH ＝ 2。混合物与 IPE(1265mL) 被加回至一分液漏斗并被混合良好。一份水相证实无明显的产物,而这个层被抛弃。有机层被干燥 ($MgSO_4$,25g),过滤,而饼块以 IPE(200mL) 予以洗涤。溶液通过 K-F 滴定法予以分析,显示有 0.93% 水含量。这个溶液被装填至一个 3-L 的 3- 颈烧瓶内。当搅拌良好的时,二环己胺 (188mL,0.9446mol) 被加入。胺加入造成一放热至 28℃。在 10 分钟之后,明显的固体被观察到。溶液在室温下被搅拌历时 2.5 小时。溶液在一个 0℃浴内被冷却直到内部温度保持在低于 5℃历时 2 小时。淤浆被过滤,而固体以冷的 (5℃) IPE(250mL) 予以洗涤。固体被干燥以提供 189.68g 的有如白色粉末的 5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸二环己胺盐。固体通过 HPLC 而知有一个 98.4% 纯度,且通过 ^{1}H-NMR 而知是不含杂质的 (clean)。

[2431] 实施例 (C7) :5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸的制备

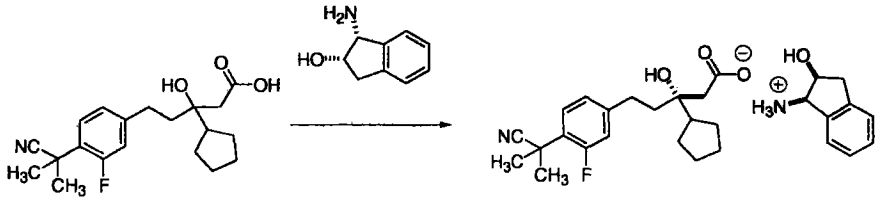
[2432]



[2433] 一个 3-L 的 3- 颈烧瓶被装填以 5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸二环己胺盐 (166.0g,0.314mols) 以及 MTBE(1.7L)。淤浆在 22℃下被搅拌,而 10%水性柠檬酸被加入。混合物被搅拌历时 45 分钟。混合物被加入至一个分液漏斗内,而下方的水相被移除。有机溶液以 H_2O(50mL) 予以清洗并被放置在一个 2-L 的 3- 颈烧瓶内。溶液在大气压力下被蒸馏至～ 2.5 体积,蒸馏温度开始于大约 52℃下并安定于～ 56℃下。5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸 (理论上 0.314mol) 被直接使用在下一个步骤。

[2434] 实施例 (C8) :(3R)-5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸的 (1R,2S)-(+)- 顺 -1- 氨基 -2- 氢茚满醇盐的制备

[2435]



[2436] 一个 2-L 的 3- 颈烧瓶被装填以 (1R,2S)-(+)- 顺 -1- 氨基 -2- 氢茚满醇 (23.40g,0.157moles) 以及 THF(580mL)。混合物被搅拌并被加热至 50℃,在该时点下,一均质的溶液被观察到。在会致使内部温度被维持在高于 47℃的速率下,将一含有 5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸 (109.10g,配于 MTBE 内,0.314moles,425mL 总体积) 的溶液加入至被加热的溶液内。在完全添加之后,MTBE(350mL) 在会致使内部温度被维持在高于 47℃的速率下被加入。在第二部分的 MTBE 完全加入之后,搅拌混合物被立即地被引晶 (在引晶混合物之后,结晶化迅速地进行)。在引晶之后,加热被停止,而混合物被容许逐渐地冷却至室温。混合物在 21℃下被搅拌历时 17 小时。混合物被过滤,而固体以 1 ： 1 的 MTBE/THF(190mL) 予以洗涤。固体在一真空烘箱 (～ 25mmHg,50℃) 内被干燥历时 24 小时,以提供 66.10g 的有如灰白色结晶固体的 (3R)-5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸的 (1R,2S)-(+)- 顺 -1- 氨基 -2- 氢茚满醇盐 (产率表示一个对于非对映异构性上纯质的盐而言具有 50%的最大产率的 85%回收率)。该酸的手性 HPLC 分析显示产物是具有 96% ee。

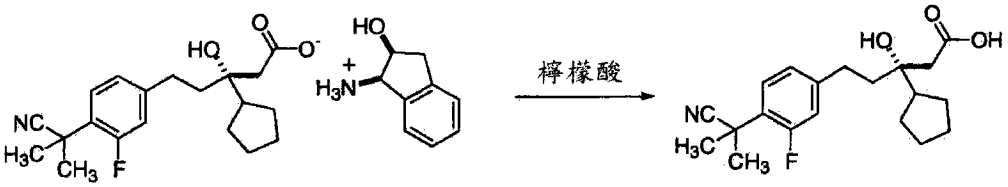
[2437] (3R)-5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸的 (1R,2S)-(+)- 顺 -1- 氨基 -2- 氢茚满醇盐的再结晶 :一个 3-L 的 3- 颈烧瓶被装填以 (3R)-5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸的 (1R,2S)-(+)- 顺 -1- 氨基 -2- 氢茚满醇盐 (65.40g,0.132moles) 以及 IPA(1.7L)。淤浆被搅拌并被加热至 80℃直到所有的固体被溶解。在 80℃下,该溶液以 (3R)-5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸的 (1R,2S)-(+)- 顺 -1- 氨基 -2- 氢茚满醇盐予以引晶,而加热被停止。在 75℃下,溶液被再次引晶,在该时点下,具体的结晶化开始发生。搅拌混合物被容许冷却至室温并被形成颗粒 (granulated) 历时 22 小时。混合物继而

被过滤，而固体以 IPA(60mL) 予以洗涤。固体在一真空烘箱（～ 25mmHg，50℃）内被干燥历时 48 小时，以提供 60.13g(92％）的有如白色结晶固体的产物。该酸的手性 HPLC 分析显示有具有＞ 99％ ee 的产物。

[2438] 关于e.e的测定，固体被溶解在CH_3CN/H_2O(70/30) 内。HPLC条件：Chiralcel OJ-RH柱，5μm，4.6×150mm，30℃柱室，流速＝0.8mL/min，55％ H_2O(0.1％ TFA)/45％ CH_3CN(0.1％ TFA)。被报导的百分比是在205nm下。滞留时间：(1R,2S)-(+)-顺-1-氨基-2-氢茚满醇＝2.2至2.4分钟，(3R)-5-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)-3-氟苯基]-3-环戊基-3-羟基戊酸＝6.4分钟，非所欲的对映异构体＝7.1分钟。滤液的手性 HPLC 指出有一为 5 ： 1 的非所欲的对映异构体比所欲的对映异构体的混合物。^{1}H-NMR(300MHz，d_6-DMSO)：δ 1.36-1.62(m，8)，1.62-1.74(m，2)，1.70(s，6)，1.90-2.04(m，1)，2.17(1，d，J ＝ 15.3)，2.23(1，d，J ＝ 15.3)，2.58-2.68(m，2)，2.89(dd，1，J＝3.3，16.2)，3.07(dd，1，J＝5.8，16.2)，4.39(d，1，J ＝ 5.5)，4.52(dt，1，J ＝ 3.3，5.6)，7.03-7.47(m，7)。

[2439] 实施例 (C9)：(3R)-5-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)-3-氟苯基]-3-环戊基-3-羟基戊酸的制备

[2440]

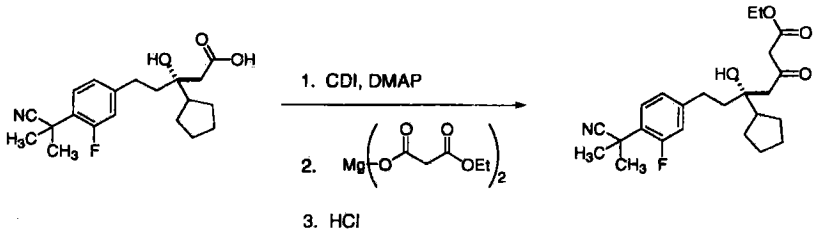


[2441] 一个 2-L 的 3-颈烧瓶被装填以 (3R)-5-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)-3-氟苯基]-3-环戊基-3-羟基戊酸的 (1R,2S)-(+)-顺-1-氨基-2-氢茚满醇盐 (59.00g，0.119moles) 以及 MTBE。混合物在室温被搅拌，而 10％水性柠檬酸溶液被加入。在搅拌历时 3 小时之后（若固体仍存在，额外的混合时间可能被需要），混合物被加入至一分液漏斗内，连同该反应器的一 MTBE 洗涤 (50mL)，而下方的水层被移除。有机相以 H_2O(20mL) 予以清洗。含有 (3R)-5-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)-3-氟苯基]-3-环戊基-3-羟基戊酸的有机相通过 HPLC 而知是＞ 99％纯度。湿的有机溶液被放置在一个 1-L 的 3-颈烧瓶内，而溶液在大气压力下被蒸馏，以移除 H_2O(起始体积＝ 785mL；蒸馏后的体积＝ 170mL)。溶液被过滤并被装填至一个 250mL 添加漏斗内。溶液被直接地使用在下一个步骤。

[2442] 水相以及有机相的 HPLC 分析：各份被抽取出，并被溶解在 CH_3CN/H_2O(70/30) 内。HPLC 条件：Kromasil C4 柱，5μm，4.6×150mm，40 ℃柱室，流速＝ 1.0mL/min，70％ CH_3CN/30％水性 (1.0mL 70％ $HClO_4$，配于 1L H_2O 内）等强的。被报导的百分比是在 215nm 下。滞留时间：(3R)-5-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)-3-氟苯基]-3-环戊基-3-羟基戊酸＝2.7分钟。

[2443] 实施例 (C10)：(5R)-7-[4-(1-氰基-1-甲基乙基)-3-氟苯基]-5-环戊基-5-羟基-3-氧代庚酸乙酯的制备

[2444]

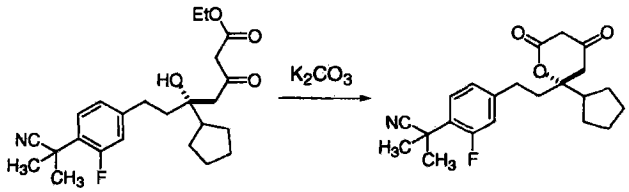


[2445] 一个 1-L 的 3- 颈烧瓶被装填以 CDI(29.00g,0.179moles)、DMAP(733mg,0.006moles) 以及 MTBE(70mL)(注 1、2)。一含有 (3R)-5-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-3- 环戊基 -3- 羟基戊酸 (41.28g,0.119moles,170mL) 的 MTBE 溶液被加入至搅拌混合物内超过 30 分钟的期间。添加漏斗以 THF(5mL) 予以洗涤,而洗涤液被加入至反应混合物内。混合物被搅拌历时 30 分钟,而一份被移出并通过 HPLC 予以分析。一旦酰基 - 咪唑形成是完全的,溶液被加入至一个 500mL 添加漏斗内。一个分开的 1-L 的 3- 颈烧瓶被装填以丙二酸镁乙酯 (ethyl magnesium malonate)(51.30g,0.179moles) 以及 THF(100mL)(固体不会溶解于 THF 内,甚至在加温至 40℃之后)。搅拌混合物被加热至 40℃,而酰基 - 咪唑溶液被缓慢地加入至混合物内。搅拌在 40℃下被继续,而各份被定期性地移出并通过 HPLC 予以分析以达完成。在反应完成之后,加热被停止,而溶液被容许冷却至室温。溶液以 IPE(200mL) 以及 1N HCl(360mL) 予以稀释,混合物被搅拌历时 15 分钟,而该相被分开。有机相以 H_2O(10mL) 予以萃取,该相被分开,而有机层被加入至一个 1-L 的 3- 颈烧瓶内。溶液被蒸馏至一为～ 3.3 体积的最小量以移除 H_2O(在共沸蒸馏期间中的蒸馏温度是 48℃,而于蒸馏温度稳定在～ 50℃之后蒸馏被结束)。溶液被直接地使用在下一个步骤。

[2446] 关于反应的 HPLC 监测,各份被抽取出并溶解在 CH_3CN/H_2O(70/30) 内。HPLC 条件 :Kromasil C4 柱,5μm,4.6×150mm,40℃柱室,流速= 1.0mL/min,70% CH_3CN/30% 水性 (1.0mL 70% $HClO_4$,配于 1L H_2O 内) 等强的。被报导的百分比是在 215nm 下。滞留时间 : 咪唑= 1.4 分钟,酰基 - 咪唑= 2.2 分钟,酐副产物= 2.4 分钟,(5R)-7-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-5- 环戊基 -5- 羟基 -3- 氧代庚酸乙酯= 2.7 分钟。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.29(t,3, J = 7.2),1.40-1.55(m,3),1.57-1.72(m,6),1.86(m,6),2.12(m,1),2.65(m,2),2.82(d,1, J = 5.1),3.66(m,2),3.76(m,3),4.22(q,2, J = 7.2),6.97(m,2),7.38(app.t,1, J = 8.1)。

[2447] 实施例 (C11) :2-(4-{2-[(2R)-2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基] 乙基 }-2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈的制备

[2448]



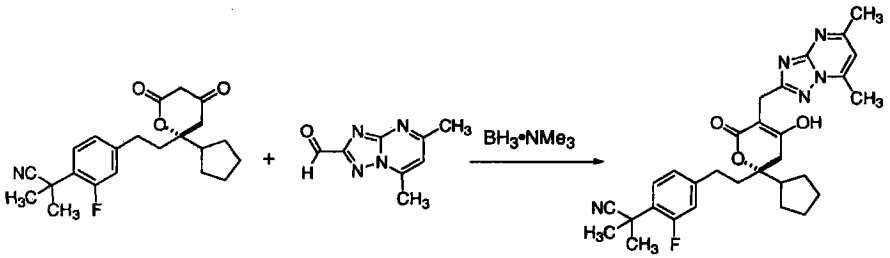
[2449] 在 1-L 的 3- 颈烧瓶内的含有 (5R)-7-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-5- 环戊基 -5- 羟基 -3- 氧代庚酸乙酯 (49.61g,0.1188mol,135mL 总体基) 的溶液被装填以 MeOH(120mL) 以及 K_2CO_3(25.00g,0.1809mol),而搅拌混合物被加热至 50℃历时 4 小时。一份被移出并通过 HPLC 予以分析,而显示反应有超过 99% 完成。溶液被冷却至室温,并被装填以 IPE(50mL) 以及 H_2O(200mL)。混合物被搅拌历时 5 分钟并被放置在一个 2L 分

液漏斗内以使相分开。反应容器以 H_2O(10mL) 予以洗涤，而洗涤液被加入至分液漏斗内。该相被分开，而含有产物的水相以 IPE(20mL) 予以萃取。该层被分开，而水相被加回至漏斗内。将 2-Me-THF(300mL)、MTBE(100mL) 以及 1M HCl(～ 360mL) 加入至该水相直到水相的 pH 值是～ 4.75。该相被混合良好，而水相被移除。有机相以 H_2O(20mL) 予以清洗，并继而被放置在一个 500-mL 的 3- 颈烧瓶内。溶液通过常压蒸馏而被浓缩至～ 3.3 体积 (在共沸的期间中的蒸馏温度开始于 38℃下，继而升高至 48℃，而最后被稳定在～ 57℃下)。溶液被冷却至 25℃，而一份通过 Karl-Fischer 滴定予以分析。溶液继而被再加热至 55℃，而庚烷 (50mL) 在会致使内部温度被保持在高于 53℃的速率 (当内部温度低于 50℃，庚烷的添加会导致油化) 下被加入。溶液继而以固体 2-(4-{2-[(2R)-2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基] 乙基 }-2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈予以引晶，继而加入庚烷 (250mL)。搅拌混合物被容许逐渐地冷却至室温。在室温下搅拌历时 15 分钟之后，混合物被过滤，而固体以 1 ： 1 的 IPE/ 庚烷 (75mL) 予以洗涤。固体被干燥以提供 30.92g(70％) 的有如颗粒状晶体的 2-(4-{2-[(2R)-2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基] 乙基 }-2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈。固体在一真空烘箱 (～ 25mmHg,50℃) 内被干燥历时 20 小时，并通过 HPLC 分析而被测定是＞ 98％纯质的。

[2450] HPLC 条件 : 各份被抽取出并溶解在 CH_3CN/H_2O(80/20) 内。HPLC 条件 :Kromasil C4 柱，5μm,4.6×150mm,40 ℃ 柱室，流速 ＝ 1.0mL/min,80 ％ CH_3CN/20 ％水性 (1.0mL 70 ％ $HClO_4$，配于 1L H_2O 内) 等强的。被报导的百分比是在 215nm 下。滞留时间 : 2-(4-{2-[(2R)-2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基] 乙基 }-2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈 ＝ 2.2 分钟，(5R)-7-[4-(1- 氰基 -1- 甲基乙基)-3- 氟苯基]-5- 环戊基 -5- 羟基 -3- 氧代庚酸乙酯 ＝ 2.7 分钟，副产物 1 ＝ 2.8 分钟，副产物 2 ＝ 2.9 分钟，副产物 3 ＝ 3.1 分钟。^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.46-1.73(m,7),1.77(s,7),1.91(m,2),2.27(m,1),2.68(t,2,J ＝ 7.8),2.77(s,2),3.43(d,2,J ＝ 1.4),6.92(m,2),7.39(app. t,1,J ＝ 8.2)。

[2451] 实施例 (C12) :2-[4-(2-{(2R)-2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈的制备

[2452]



[2453] 一个 1-L 的 3- 颈烧瓶被依序地装填以 2-(4-{2-[(2R)-2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基] 乙基 }-2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈 (30.01g,0.0808moles) 以及和 IPA(150mL)。在以 N_2 吹扫之后，该烧瓶被装填以 BH_3•NMe_3(8.27g,0.113moles) 以及 5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛 (21.37g,0.121moles)。在 15 分钟之后，一份被移出并通过 HPLC 予以分析 (典型地，起始物在骤冷之前是落在 5-8％的范围内)。该烧瓶被装填以乙酸异丙酯 (IPAc,150mL) 以及 1M HCl(150mL)。在 30 分钟之后，一份被移出并通过 HPLC 予以分析，以证实硼的解络作用 (decomplexation)。反应被转移至一分液漏斗，而

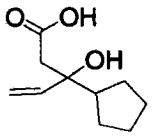
水相被移除。有机相以 H_2O(150mL) 予以萃取，而下方的水层被移除。有机层被加入至一被设立用于蒸馏的 500mL 的 3- 颈烧瓶内。溶液被蒸馏至一为 5 体积的最低水平，IPAc(100mL) 被加入，而蒸馏被继续。这个过程被重复直到 IPA 从溶液被移除，而蒸馏被继续以达成 5 体积（当蒸馏顶部保持一为大约 86-89℃的稳定温度时，蒸馏被判断是完全的）。溶液被缓慢地冷却至室温并搅拌过夜。混合物被过滤，而固体以 IPAc(2×25mL) 予以清洗。固体被转移至一含有 IPAc(150mL) 以及 IPA(150mL) 的 1-L 的 3- 颈烧瓶，并被加热至 50℃。溶液被冷却至 30℃的内部温度，并经由一个 0.45μm 膜滤器予以过滤。烧瓶以一 IPAc/IPA 混合物 (1 ： 1,100mL) 予以洗涤。滤液被放置在一被设立用于蒸馏的 500mL 的 3- 颈烧瓶内。溶液被蒸馏至一为 5 体积的最低水平，继而 IPAc(100mL) 被装填而蒸馏被继续。这个过程被重复直到 IPA 从溶液被移除，而蒸馏被继续以达成 5 体积（当蒸馏顶部保持一为大约 86-89℃的稳定温度时，蒸馏被判断是完全的）。溶液被缓慢地冷却至室温并搅拌过夜。混合物被过滤，而固体以 IPAc(2×25mL) 予以清洗并在真空烘箱（～ 25mmHg，50℃）内被干燥过夜。干的固体被装填至一含有 H_2O(500mL HPLC 等级）的烧瓶内，予以加热至 75℃，并剧烈地搅拌历时 16 小时。淤浆被冷却，在 polycloth 上予以过滤，而固体以 H_2O(2×100mL) 予以清洗，并在一真空烘箱 (25mmHg，50℃）内被干燥过夜，以提供 23.58g(55％）的有如白色结晶固体的 2-[4-(2-{(2R)-2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈。

[2454] 关于 HPLC 监测，各份被抽取出并溶解在 CH_3CN/H_2O (70 ： 30) 内。HPLC 条件：Kromasil C4 柱，5μm，4.6×150mm，40℃柱室，流速＝ 1.0mL/min，70％ CH_3CN/30％水性 (1.0mL 70％ $HClO_4$，配于 1L H_2O 内）等强的。被报导的百分比是在 215nm 下。滞留时间：2-(4-{2-[(2R)-2- 环戊基 -4,6- 二氧代四氢 -2H- 吡喃 -2- 基] 乙基 }-2- 氟苯基)-2- 甲基丙腈＝ 2.67 分钟，5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 甲醛＝ 1.5 分钟，2-[4-(2-{(2R)-2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈＝ 2.3 分钟，硼 /pdt. 复合物＝ 2.6 分钟。

[2455] 产物不含有可检测的对映异构体，通过手性 HPLC 分析而知。关于 e.e 的测定，固体被溶解在 CH_3CN/H_2O(70 ： 30) 内。HPLC 条件：Chiralcel OJ-RH 柱，5μm，4.6×150mm，30℃柱室，流速＝ 0.8mL/min，55％ H_2O(0.1％ TFA)/45％ CH_3CN(0.1％ TFA)。被报导的百分比是在 205nm 下。滞留时间：非所欲的对映异构体＝ 6.3 分钟，2-[4-(2-{(2R)-2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 [1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基）甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基)-2- 氟苯基]-2- 甲基丙腈＝ 7.3 分钟。^{1}H-NMR(300MHz，$CDCl_3$)：δ 1.32-1.83(m,8)，1.80(s,6)，1.99-2.08(m,2)，2.33-2.48(m,1)，2.58(d,1，J ＝ 17.7)，2.63-2.76(m,2)，2.71(s,3)，2.82(d,1，J ＝ 17.7)，2.83(s,3)，4.14(br s,2)，6.87-6.98(m,3)，7.37(app.t,1，J ＝ 8.2)。

[2456] 实施例 (C13)：3- 环戊基 -3- 羟基戊 -4- 烯酸

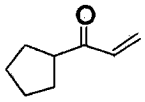
[2457]



[2458] 得自下面的步骤 2 中的 3- 环戊基 -3- 羟基戊 -4- 烯酸乙酯 (22.12g,104.34mmol) 被溶解在 MeOH(100mL) 内,而配于 H_2O(100mL) 内的 NaOH(8.35g) 的溶液被加入。反应在室温下被搅拌过夜。反应混合物被分配于 H_2O 和 IPE 之间。水层以 4N HCl 调成酸性,并以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并予以浓缩以提供一从热己烷被再结晶出的灰白色固体 (18g,94% 产率)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.26-1.69(m,8H),1.99-2.08(m,1H),2.60(d, J = 15.6,1H),2.68(d, J = 15.6,1H),5.17-5.33(m,2H),5.82-5.92(m,1H)。ESIMS(MH-) :183。

[2459] 步骤 1 :1- 环戊基 - 丙烯酮

[2460]

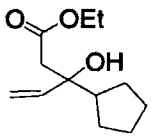


[2461] 环戊烷羧酸 (15mL,138.41mmol) 被溶解在 CH_2Cl_2(185mL) 以及 DMF(0.25mL) 内。反应被冷却至 0℃,而草酰氯 (13.9mL,159.19mmol) 被缓慢地加入。在室温下搅拌历时 1 小时之后,再次被冷却至 0℃,而一含有配于 CH_2Cl_2(190mL) 内的 $ALCl_3$(20.30g,152.28mmol) 以及乙烯基三甲基硅烷 (21.38mL,138.44mmol) 的溶液经由添加漏斗而被缓慢地加入。反应混合物被搅拌历时 10 分钟,并继而被倒入至冰上。浓 HCl 被加入直到 $Al(OH)_3$ 的沉淀物被溶解且该层被分开。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并予以浓缩至一被使用而未作进一步纯化的黄色油。

[2462] 该油被溶解在 CH_3CN 内,以三乙胺 (24mL) 予以处理,并在 5℃下被搅拌历时 1 小时。反应混合物被倒入至 5% $KHSO_4$(100mL) 内,并以乙酸乙酯 (3×100mL) 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并小心地予以浓缩以提供一有如粗制品被使用而未进一步纯化的黄色油。(15.7g,94% 产率)。ESIMS(MH-) :125。

[2463] 步骤 2 :3- 环戊基 -3- 羟基戊 -4- 烯酸乙酯

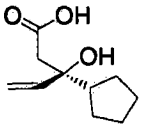
[2464]



[2465] 一被磁性地搅拌的含有配于 THF(253.23mL) 内的 1M 六甲基二硅叠氮化锂 (lithium hexamethyldisilazide) 溶液被冷却至 -78℃。乙酸乙酯 (24.74mL,253.23mmol) 被缓慢地加入,而反应在这个温度下被搅拌历时 20 分钟。得自上面步骤 1 的 1- 环戊基 - 丙烯酮被溶解在 THF(40mL) 内,并经由套管被加入至锂阴离子超过一为 30 分钟的期间。反应在 -78℃下被搅拌历时 1 小时。反应混合物被分配于 1N HCl 和 IPE 之间。所形成的反应混合物的层被分开,而有机层以盐水 (1×10mL) 予以清洗,继而于 Na_2SO_4 上予以干燥,过滤并在真空下被浓缩。粗残余物通过快速柱层析法 (20% EtOAc,配于己烷内) 予以纯化,以提供有如黄色油的产物 (22.12g,81%)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.25(t,J = 7.2Hz,3H),1.36-1.68(m,8H),1.96-2.03(m,1H),2.53(d, J = 15.2Hz,1H),2.60(d, J = 15.2Hz,1H),4.13(q,J = 7.2Hz,2H),5.11-5.32(m,2H),5.80-5.90(m,1H)。ESIMS(MH+) :213。

[2466] 实施例 (C14) :(3R)-3- 环戊基 -3- 羟基戊 -4- 烯酸 (对映异构体 1)

[2467]

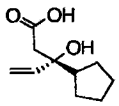


[2468] 在搅拌下将一配于 EtOAc(13mmol) 内的 (S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺 (0.399g, 2.71mmol) 溶液加入至一含有配于 EtOAc(27mmol) 内的得自实施例 C(13) 的 3- 环戊基 -3- 羟基戊 -4- 烯酸 (1g,5.43mmol) 的溶液中。在 10 分钟之后,一白色沉淀物形成。这个沉淀物被收集于纸上,并从热 EtOAc 被再结晶出。沉淀物被分配于 EtOAc(5mmol) 以及 1N HCl(5mL) 之间,而有机层被分离,于 Na_2SO_4 上予以干燥,并在真空下被浓缩至一当静置时会固化的油 (0.43g,43%)。

[2469] ^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 1.26-1.69(m,8H),1.99-2.08(m,1H),2.60(d, J = 15.6Hz,1H),2.68(d, J = 15.6Hz,1H),5.17-5.33(m,2H),5.82-5.92(m,1H)。ESIMS(MH-) :183。96% ee,滞留时间 25.02 分钟 (Chiralpack OD-RH,150×4.6mm,0.6mL/min,15% B 以及 85% 缓冲液历时 30 分钟)。

[2470] 其它适用于解析的胺是 :(S)-(-)-1-(2- 萘基) 乙胺以及 (R)-(-)-1-(2- 萘基) 乙胺以及 (1R,2S)-(-)- 降麻黄碱以及 (1R,2S)-(+)- 降麻黄碱。实施例 (C15) :(3S)-3- 环戊基 -3- 羟基戊 -4- 烯酸 (对映异构体 2)

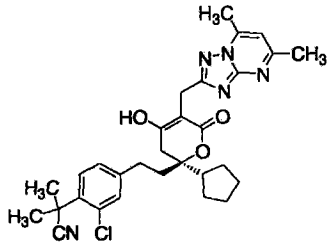
[2471]



[2472] 标题化合物是类似于上面实施例 C(14)(对映异构体 1) 而被制备,其中 (R)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺被用来取代那个实施例的 (S)-1,2,3,4- 四氢 -1- 萘胺。其它适用于解析的胺是 :(S)-(-)-1-(2- 萘基) 乙胺以及 (R)-(-)-1-(2- 萘基) 乙胺以及 (1R,2S)-(-)- 降麻黄碱以及 (1R,2S)-(+)- 降麻黄碱。

[2473] 实施例 (C16) :2-[2- 氯 -4-(2-{(2S)-2- 环戊基 -5-[(5,7- 二甲基 -[1,2,4] 三唑并 [1,5-a] 嘧啶 -2- 基) 甲基]-4- 羟基 -6- 氧代 -3,6- 二氢 -2H- 吡喃 -2- 基 } 乙基) 苯基]-2- 甲基丙腈

[2474]

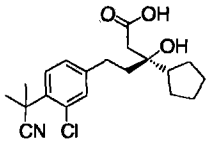


[2475] 标题化合物是类似于实施例 A(1) 而被制备,其中得自下面步骤 2 的 2-{2- 氯 -4-[2-(2- 环戊基 -4,6- 二氧代 - 四氢 - 吡喃 -2- 基)- 乙基]- 苯基 }-2- 甲基 - 丙腈被用来取代在那个实施例中的 6- 环戊基 -6-[2-(5- 乙基 -4- 羟基 -2- 丙氧基 - 苯基) 乙基] 二氢 - 吡喃 -2,4- 二酮。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6) :δ 1.39-1.64(m,8H),1.67(s,6H),2.01-2.05(m,2H),2.36-2.46(m,7H),2.51-2.57(m,2H),2.69(d, J = 17Hz,2H),3.61(d, J = 16Hz,1H),3.72(d, J = 16Hz,1H),6.94(s,1H),7.25(s,1H),7.28(s,1H),7.35(d, J = 16Hz,1H),10.75(s,1H)。IR(纯 的) :2243,2355(CN),1666,1625,1543,1390。MS(ESI) :

549(M+H)$^+$。正旋转。HPLC(Chiralpak AS-H,140Bar,2.5mL/min,35% MeOH。(12 分钟滞留时间)。

[2476] 步骤 1 :5-[3-氯-4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-3-环戊基-3-羟基-戊-4-烯酸

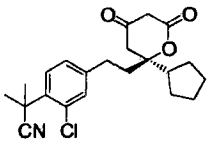
[2477]



[2478] 一含有配于 DMAC(5mL) 内的得自实施例 B(22) 的步骤 4 中的 2-(4-溴-2-氯-苯基)-2-甲基-丙腈 (0.61g,2.34mmol)、实施例 C(14) 的 (3R)-3-环戊基-3-羟基戊-4-烯酸 (0.43g,2.34mmol)、$Pd(OAc)_2$(0.01g,5mol%) 以及 NaOAc(0.24g,2.93mmol) 的混合物在 90℃下被加热过夜。反应混合物被冷却至室温,并被分配于 1N HCl 和 EtOAc 之间。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并浓缩至一深褐色油。快速柱层析法 (0%至 40% EtOAc,配于己烷内) 提供一淡褐色油。该油被溶解在 EtOH(10mL) 内,并以 $Pd(OH)_2$(0.23g) 予以处理。混合物在氢气球下被搅拌历时 1 小时。反应混合物经由一硅藻土垫予以过滤,以 EtOAc 予以清洗。滤液被浓缩至一橙黄色油,并通过快速柱层析法予以纯化,以提供有如黄色固体的产物 (0.47g,100%)。^{1}H-NMR(300MHz,$CDCl_3$) :δ 1.4-1.72(m,10H),1.85(s,6H),2.11-2.18(m,1H),2.56-2.73(m,4H),7.10(d, J = 7.9Hz,1H),7.26(s,1H),7.36(d, J = 7.9Hz,1H)。ESIMS(MNa+) :364。

[2479] 步骤 2 :2-{2-氯-4-[2-(2-环戊基-4,6-二氧代-四氢-吡喃-2-基)-乙基]-苯基}-2-甲基-丙腈

[2480]



[2481] 得自上面步骤 1 的 5-[3-氯-4-(氰基-二甲基-甲基)-苯基]-3-环戊基-3-羟基-戊-4-烯酸被溶解在叔丁基乙基丙二酸甲酯 (3mL) 内。4-DMAP(0.16g,0.13mmol) 以及 CDI(0.27g,1.68mmol) 被加入,而反应混合物在氩气下被搅拌历时 2 小时。在一分开的烧瓶内予以置入被悬浮在 THF(3mL) 内的镁-双-单乙基丙二酸酯 (magnesium-bis-monoethylmalonate)(0.74g,2.58mmol),而混合物被加热至 42℃。酰基咪唑溶液经由套管被加入至丙二酸酯混合物,而反应被加热至 42℃历时 2 小时。溶剂在真空下被移除以提供一被分配在 1N HCl 以及 EtOAc 之间的残余物。有机层于 $MgSO_4$ 上予以干燥并被浓缩至一透明油 (0.56g,100%)。

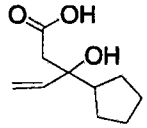
[2482] 该油被溶解在一配于 MeOH/H_2O 1 : 1(6mL) 内的 0.3M NaOH 的溶液中,并在室温被搅拌过夜。反应混合物被分配于 H_2O 和 IPE 之间。水层以 1N HCl 调成酸性,并以 EtOAc 予以萃取。有机层以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩以提供产物 (0.45g,90% 产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$) :δ 1.39-1.71(m,8H),1.81-1.87(m,8H),2.10-2.15(m,1H),2.59-2.68(m,2H),3.51(s,2H),3.75(s,2H),7.11(dd,J = 8.1Hz,1.8),7.27(d,J = 1.8Hz,1H),7.37(d,J = 8.1Hz,1H)。ESIMS(MH+) :388。

[2483]



[2484] 实施例 (C17) :3- 环戊基 -3- 羟基戊 -4- 烯酸

[2485]

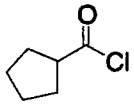


[2486] 一个 NaOH(30g,配于 300mL 水中,0.75mol) 溶液在 15℃下被加入至一配于甲醇 (300mL) 内的 3- 环戊基 -3- 羟基戊 -4- 烯酸甲酯 (74g,0.37mol,得自下面步骤 4) 的混合物中。在添加之后,混合物在室温下被搅拌过夜。甲醇在真空下被移除,而水性溶液以 Et_2O(200mL×2) 以及乙酸乙酯 (200mL×2) 予以萃取,以移除中性杂质。水相以 4N 的 HCl 予以酸化至 pH = 2,并以 CH_2Cl_2(200mL×2+100mL) 予以萃取。被合并的有机层以水、盐水予以清洗,并于 Na_2SO_4 上予以干燥。在蒸发之后,所获得的粗化合物从己烷 (约 100mL) 被再结晶出,以提供 44.3g 的纯产物,而 7g 的粗物质被回收。

[2487] ^{1}H-NMR(300MHz, $CDCl_3$) : δ 1.26-1.69(m,8H),1.99-2.08(m,8H),2.60(d, J = 15.6Hz,1H),2.68(d, J = 15.6Hz,1H),5.17-5.33(m,2H),5.82-5.92(m,1H)。ESIMS(MH-) : 183。

[2488] 步骤 1 :环戊烷碳酰氯

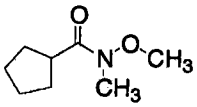
[2489]



[2490] 环戊烷羧酸 (100g) 被溶解在 250mL 的 $SOCl_2$ 内,并被加热回流历时约 3 小时。过量的 $SOCl_2$ 在减压下被移除。酸氯化物经由在高真空蒸馏而被获得 (102g)。

[2491] 步骤 2 :N- 甲氧基 -N- 甲基环戊烷碳酰胺

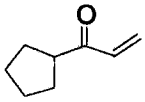
[2492]



[2493] 环戊烷碳酰氯 (65g,0.49mol) 在 0℃下被逐滴地加入至一含有配于无水 CH_2Cl_2 内的 Et_3N(180mL,1.3mol) 以及 N,O- 二甲基羟基胺氯化氢 (50g,0.52mol) 的混合物中。在添加之后,反应混合物被容许在环境温度下搅拌过夜。将大约 100g 的碎冰继而 100g 的水加入至反应混合物。混合物被分离,而水层以 CH_2Cl_2(100mL×2) 予以萃取。被合并的有机层以 1N HCl、水、盐水予以清洗,并于 Na_2SO_4 上予以干燥。溶剂在减压下被移除,以提供有如油的呈 78.8% 产率的 61g 所欲产物。

[2494] 步骤 3 :1- 环戊基 - 丙烯酮

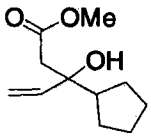
[2495]



[2496] 在 30℃下以及在氮气下将一溴化乙烯基镁 (1.0M 溶液，配于 THF 内，300mL，0.3mol) 溶液逐滴地加入至一配于 200mL 无水 THF 内的 N- 甲氧基 -N- 甲基环戊烷碳酰胺 (40g，0.25mol) 溶液中。反应混合物继而在室温下被搅拌过夜。反应通过乙酸酐 (48mL) 继而甲醇 (48mL) 的添加而被骤冷。溶液在减压下被浓缩，而 300mL 的醚继而 300mL 的 1N HCl 被加入。混合物被分离，而水层以醚 (100mL×2) 予以萃取。有机层被合并，以水、盐水予以清洗并于 Na_2SO_4 上予以干燥。在蒸发之后，31g 的粗化合物被获得并被使用在下一个步骤而未进一步纯化。

[2497] 步骤 4 :3- 环戊基 -3- 羟基戊 -4- 烯酸甲酯

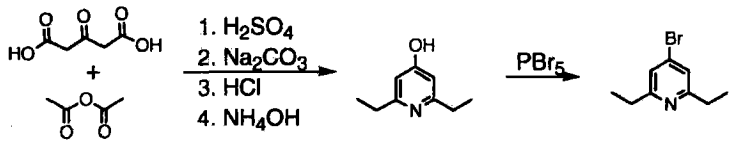
[2498]



[2499] 将一含有配于 100mL 无水乙醚 (100mL) 内的溴乙酸甲酯 (24mL，0.24mol) 以及 1- 环戊基 - 丙烯酮 (31g，0.24mol) 的溶液逐滴加入至一含有配于无水乙醚 (200mL) 内的活化锌 (27g，0.4mol) 的悬浮液中。一旦反应已开始，溶液的剩余物在一容许一温和的回流的速率下被加入。当添加完全，混合物在回流下被加热历时另外 3 小时。混合物被冷却并以 10％的水性 AcOH 予以骤冷。过量的锌通过过滤而被移除。滤液以饱和的氯化铵予以处理。醚层被分离，而水相以醚 (100mL×2) 予以萃取。被合并的萃取物以水、盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥并被浓缩，以提供产物 (36.4g)。

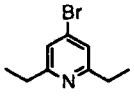
[2500] 实施例 (C18) :4- 溴 -2,6- 二乙基 - 吡啶

[2501]



[2502] 4- 溴 -2,6- 二乙基 - 吡啶

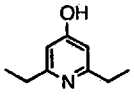
[2503]



[2504] 得自下面步骤 1 的 2,6- 二乙基 - 吡啶 -4- 醇 (4g，26.45mol) 被溶解在 $CHCl_3$(40mL) 和 PBr_5(11.43g，26.45mmol) 内。反应在 60℃下被加热历时 1 小时，而 $CHCl_3$ 被蒸发。残余物在 120℃下被加热历时 8 小时。在冷却之后，反应混合物被小心地加入至一以水 (500mL) 和 NaOH 颗粒 (45g) 而被制成的溶液中，继而以 3×EtOAc(100mL) 来萃取。被合并的有机层于硫酸钠上予以干燥并被浓缩至一褐色油，它经由硅胶短栓 (shortplug) 利用 10％ EtOAc/ 己烷 (×1000mL) 而被纯化。

[2505] 步骤 1 :2,6- 二乙基 - 吡啶 -4- 醇

[2506]



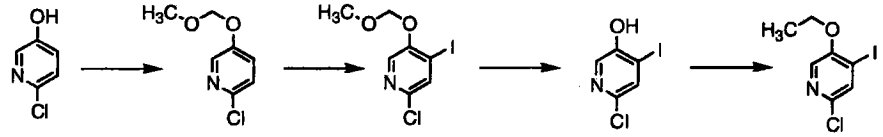
[2507] 丙酮二羧酸 (Aldrich，165115)(60g，0.41mol) 被迅速地加入至含有浓硫酸 (2mL)

的丙酸酐 (Aldrich,240311)(170mL,1.3mol) 内,而反应混合物在 100℃下被加热搅拌历时 30 分钟。溶液迅速地在一冰 - 盐混合物内被冷却,而就在当一白色固体块形成的时,反应被加入至冰水 (500mL),予以搅拌且立即被过滤。产物被风干并被放置在一个 3L 烧瓶内,并以水性 10%碳酸钠 (600mL) 予以处理。所形成的浆糊以一搅拌子予以搅拌,并在 100℃下予以加热历时 30 分钟。二氧化碳放出而一淡黄色溶液被获得,该淡黄色溶液在 85-90℃下被加热历时再 80 分钟。溶液被冷却,并以水性 30%醋酸予以酸化直到无更多二氧化碳被放出。白色沉淀物被过滤,以水予以清洗,风干并继而被加入至在 2L 圆底烧瓶内的浓氢氯酸 (120mL) 中,而混合物被加热回流历时 4 小时。溶液在冰上被冷却,并通过将它加入至一配于水 (约 500mL) 内的碳酸钠 (115g) 的搅拌溶液中而被中和。中性溶液彻底地以 EtOAc 予以萃取。萃取物被干燥并除去溶剂,以提供有如褐色油的产物 2,6- 二乙基 -4- 吡喃酮。(Yates et al, JOC, vol. 34, No, 12, 1969, p4046-4052)。

[2508] 上述产物被溶解在配于 H_2O 内的 28% NH_3(10 当量) 中,而反应在 50℃下被加热过夜。隔天早上,溶剂完全地被移除,以生成有如褐色油的标题化合物,它有如粗制品被进行溴化反应。

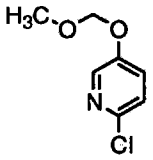
[2509] 实施例 (C19) :2- 氯 -5- 乙氧基 -4- 碘基 - 吡啶

[2510]



[2511] 步骤 1 :2- 氯 -5- 甲氧基甲氧基 - 吡啶

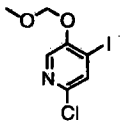
[2512]



[2513] 在 N_2 下以及在室温下以搅拌而将氢化钠 (60%,分散在油内,1.83g,46.0mmol) 散浮在无水 DMF(50mL) 内。一配于无水 DMF(20mL) 内的 2- 氯 -5- 羟基 - 吡啶 (5.0g,38.2mmol) 溶液被逐滴加入超过 30 分钟。在室温下的搅拌持续历时 1.5 小时。氯甲基甲基醚 (3.32mL,44.1mmol) 接着被加入超过 20 分钟。搅拌在室温下被继续历时 12 小时。混合物被分配于水以及 EtOAc 之间。有机物以盐水予以清洗,于 Na_2SO_4 上予以干燥,过滤并被浓缩。粗残余物在硅胶上被层析,以 20%配于己烷的 EtOAc 来洗提,以提供有如透明油的所欲的产物 (6.4g,96%)。^{1}H-NMR(400MHz, $CDCl_3$) :δ 8.18(s,1H),7.36(d, J = 8.6Hz,1H),7.23(d, J = 8.6Hz,1H),5.19(s,2H),3.50(s,3H)。

[2514] 步骤 2 :2- 氯 -4- 碘基 -5- 甲氧基甲氧基 - 吡啶

[2515]

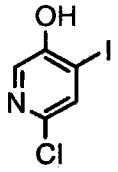


[2516] 在 N_2 下以磁性搅拌而将 2- 氯 -5- 甲氧基甲基 - 吡啶 (1g,5.8mmol) 溶解在无水 THF(30mL) 内并予以冷却至 -78℃。接着, t-BuLi(1.7M,配于戊烷内,5.76mL,11.5mol) 被

加入超过 10 分钟。所形成的褐色溶液被容许在 -78℃下搅拌历时 30 分钟。碘 (2.19g，8.6mmol) 有如配于 THF(15mL) 内的溶液而被逐滴地加入超过 20 分钟。混合物在 -78℃下被搅拌历时 1 小时。反应在 -78℃下以水予以骤冷，并被容许升温至室温。混合物被分配于 EtOAc 以及水之间。水层以 EtOAc(2×100mL) 予以萃取。被合并的有机物以饱和的水性硫代硫酸钠 (2×100mL) 以及盐水 (100mL) 予以清洗。有机物于 Na_2SO_4 上予以干燥、过滤并被浓缩。黄色 / 橙黄色残余物以己烷予以研制，以提供一黄色固体 (0.88g，51％)。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ 8.09(s，1H)，7.75(s，1H)，5.25(s，2H)，3.50(s，3H)。

[2517] 步骤 3：6- 氯 -4- 碘基 - 吡啶 -3- 醇

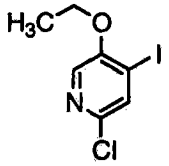
[2518]



[2519] 2- 氯 -4- 碘基 -5- 甲氧基甲氧基 - 吡啶 (0.8g，2.7mmol) 被溶解在 THF(4mL) 以及 3N HCl(6mL) 内。混合物以磁性搅拌而被加热至 60℃。加热被维持历时 3 小时。混合物被冷却至室温，而 pH 值以饱和的水性碳酸氢钠的缓慢添加而被调整至 7。形成物以 EtOAc(3×50mL) 予以萃取，于 Na_2SO_4 上予以干燥，过滤并被浓缩。固体被悬浮在 EtOAc 内，并在室温下被搅拌历时 12 小时。混合物被过滤，而滤液被浓缩，以产生一灰白色固体 (0.63g，93％)。^{1}H-NMR(400MHz，DMSO-d_6)：δ 0.8411.10(brs，1H)，7.89(s，2H)。

[2520] 步骤 4：2- 氯 -5- 乙氧基 -4- 碘基 - 吡啶

[2521]



[2522] 6- 氯 -4- 碘基 - 吡啶 -3- 醇 (0.41g，1.62mmol) 被溶解在无水 DMF(4mL) 内，并在室温被搅拌。碳酸钾 (0.67g，4.9mmol) 以及碘乙烷 (0.40mL，4.9mmol) 被依序地加入。混合物被加热至 60℃并予以维持历时 2 小时。混合物被冷却至室温并予以过滤。滤液以二乙醚 (25mL) 予以稀释，并以 20％水性柠檬酸 (25mL) 予以清洗。水层以二乙醚 (2×20mL) 予以萃取。被合并的有机物以盐水予以清洗，于 Na_2SO_4 上予以干燥，过滤并被浓缩。残余物以己烷予以研制，而形成一黄褐色固体 (0.42g，91％)。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ 7.80(s，1H)，7.74(s，1H)，4.18(q，J ＝ 7.1Hz，2H)，1.51(t，J ＝ 7.1Hz，3H)。

[2523] 实施例 D1：抗病毒活性

[2524] 测试在此所描述的化合物与 HCV 聚合酶的活性。重组型 HCV 聚合酶在化验中就其执行启动子 / 模版 - 指引的转录作用能力而被测试，该化验在 75μL 的最终体积内含有 30mM tris-HCl pH 7.2、10mM $MgCl_2$、20mM NaCl、1mM 二硫苏糖醇 (DTT)、0.05％ Tween-20、1％甘油、5pmoles 生物素 -dG_{12}(启动子)、0.5pmoles poly(rC)$_{300}$(模版)、1μM GTP、0.1-0.3uCi α-^{32}P-GTP、以及 2.5pmoles(0.15μg)HCV 聚合酶蛋白。反应通过加入酶而起始，并在 30℃下培育 30 分钟。反应通过加入 33mM EDTA 而停止，而多核苷酸产物通过经二乙基氨基乙基 (DE)Filtermat 滤纸 (Wallac) 过滤而收集。未被并入的三磷酸盐通过以 5％

磷酸氢二钠来清洗该过滤器而移除。过滤器在 Packard Tri-Lux Microbeta 闪烁记数器 (PackardBioscience,Meriden,CT) 内记数。待测试的化合物,从配于 10% DMSO- 水内的原液 (在反应中的最终 DMSO 是 1%),以各种不同的浓度加入,例如,1μm 至 50μm。

[2525] IC_{50} 值从初始的 cpm 数据 (收集三次),使用公式 :cpm(I) = cpm(无抑制剂)(1-([I]/([I]+IC_{50}))) 来予以估算。IC_{50} 值代表化合物在上述化验中对于聚合酶 - 指引的转录作用提供 50% 抑制时的浓度 (以 μM 表示)。百分比抑制值被用来表示如下化合物,该化合物不能用可得到的数据来计算 IC_{50} 值。若通过上述方程式估算出的 IC_{50} 低于 200nM,其使用下面的方程式 (考虑化验中的酶浓度 (30nM)) 来重新计算 :cpm(I) = cpm(无抑制剂)(1-((((I+IC_{50}+30e-9)-sqrt(((I+IC_{50}+30e-9)^2)-4×30e-9×I)))/((2)(30e-9)))。曲线拟合使用程序 KaleidaGraph(Synergy Software,Reading,Pennsylvania) 来执行。

[2526] 本发明的示例性化合物所确定的抑制浓度 (IC_{50}) 数据在下表 1 中显示。

[2527] 表 1

[2528] 实施例编号	IC_{50}(μM)
[2529] A(1)	0.003
[2530] A(101)	0.008
[2531] A(111)	0.005
[2532] A(116)	0.005
[2533] A(117)	0.005
[2534] A(12)	0.002
[2535] A(21)	0.001
[2536] A(22)	0.004
[2537] A(23)	0.006
[2538] A(13)	0.001
[2539] A(24)	0.014
[2540] A(26)	0.004
[2541] A(30)	0.004
[2542] A(31)	0.006
[2543] A(37)	0.003
[2544] A(47)	0.005
[2545] A(49)	0.007
[2546] A(50)	0.004
[2547] A(57)	0.003
[2548] A(58)	0.001
[2549] A(59)	0.003
[2550] A(74)	0.003
[2551] A(75)	0.005
[2552] A(76)	0.005
[2553] A(77)	0.005
[2554] A(78)	0.012

[2555]	A(84)	0.072
[2556]	A(85)	0.083
[2557]	A(86)	0.086
[2558]	A(89)	0.009
[2559]	A(94)	0.027
[2560]	A(95)	0.04
[2561]	A(96)	0.006
[2562]	A(97)	0.011
[2563]	B(14)	0.026
[2564]	B(18)	0.17
[2565]	B(19)	1.1
[2566]	B(20)	0.005
[2567]	B(22)	0.042
[2568]	B(23)	0.14
[2569]	B(24)	0.1
[2570]	B(25)	0.033
[2571]	B(28)	0.005
[2572]	A(28)	0.002
[2573]	A(79)	0.012
[2574]	A(103)	0.003
[2575]	A(104)	0.006
[2576]	A(106)	0.004
[2577]	A(107)	0.006
[2578]	A(108)	0.006
[2579]	A(109)	0.006
[2580]	A(114)	0.005
[2581]	A(115)	0.006
[2582]	A(118)	0.007
[2583]	A(119)	0.01
[2584]	A(120)	0.007
[2585]	A(121)	0.006
[2586]	A(125)	0.01
[2587]	A(126)	0.006
[2588]	A(127)	0.13
[2589]	A(128)	0.006
[2590]	A(129)	0.004
[2591]	A(130)	0.003
[2592]	A(131)	0.002
[2593]	A(132)	0.035

[2594]	A(133)	0.005
[2595]	A(19)	0.012
[2596]	A(20)	0.009
[2597]	A(25)	0.1
[2598]	A(29)	0.017
[2599]	A(64)	
[2600]	A(65)	0.25
[2601]	A(69)	0.015
[2602]	A(70)	0.014
[2603]	A(71)	0.009
[2604]	A(72)	0.008
[2605]	A(80)	0.022
[2606]	A(81)	0.12
[2607]	A(82)	0.065
[2608]	A(83)	0.038
[2609]	A(91)	0.16
[2610]	A(92)	0.3
[2611]	A(98)	0.011
[2612]	B(1)	0.06
[2613]	B(11)	0.26
[2614]	B(12)	0.11
[2615]	B(32)	0.091
[2616]	B(33)	0.028
[2617]	B(35)	0.01
[2618]	B(36)	0.019
[2619]	B(37)	0.022
[2620]	B(38)	0.067
[2621]	B(4)	0.006
[2622]	B(8)	0.029
[2623]	B(9)	0.006
[2624]	A(102)	0.84
[2625]	A(105)	0.25
[2626]	A(135)	0.21
[2627]	A(37)	6.6
[2628]	A(63)	18.5
[2629]	A(66)	31
[2630]	A(67)	47
[2631]	A(68)	12
[2632]	A(73)	19% inh@50uM

[2633]	A(88)	27
[2634]	A(90)	43
[2635]	A(99)	8.4
[2636]	B(10)	30
[2637]	B(2)	48
[2638]	B(3)	6.4
[2639]	B(34)	1.3
[2640]	B(5)	22
[2641]	B(6)	12
[2642]	B(7)	7
[2643]	A(10)	0.003
[2644]	A(11)	0.008
[2645]	A(124)	0.008
[2646]	A(14)	0.008
[2647]	A(15)	0.007
[2648]	A(16)	0.055
[2649]	A(17)	0.016
[2650]	A(18)	0.17
[2651]	A(2)	0.62
[2652]	A(27)	0.003
[2653]	A(3)	0.001
[2654]	A(33)	0.007
[2655]	A(34)	0.012
[2656]	A(35)	0.009
[2657]	A(36)	0.03
[2658]	A(38)	0.003
[2659]	A(39)	0.006
[2660]	A(4)	0.007
[2661]	A(40)	0.012
[2662]	A(41)	0.008
[2663]	A(42)	0.004
[2664]	A(43)	0.008
[2665]	A(44)	0.007
[2666]	A(45)	0.014
[2667]	A(46)	0.006
[2668]	A(48)	0.023
[2669]	A(5)	8.6
[2670]	A(51)	0.003
[2671]	A(52)	0.003

[2672]	A(53)	0.003
[2673]	A(54)	0.003
[2674]	A(55)	0.002
[2675]	A(56)	0.004
[2676]	A(6)	0.039
[2677]	A(61)	0.14
[2678]	A(62)	0.06
[2679]	A(7)	11.3
[2680]	A(8)	0.099
[2681]	A(9)	0.005
[2682]	B(29)	5.2
[2683]	B(30)	1.2
[2684]	B(31)	0.18
[2685]	B(39)	0.012
[2686]	A(100)	0.079
[2687]	A(110)	0.006
[2688]	A(112)	0.007
[2689]	A(113)	0.007
[2690]	A(122)	0.004
[2691]	A(123)	0.039
[2692]	A(134)	0.003
[2693]	A(136)	0.003
[2694]	A(137)	0.3
[2695]	A(138)	0.01
[2696]	A(139)	0.004
[2697]	A(32)	0.005
[2698]	A(60)	0.003
[2699]	A(93)	0.006
[2700]	B(13)	0.004
[2701]	B(15)	0.019
[2702]	B(16)	0.053
[2703]	B(17)	0.026
[2704]	B(21)	0.178
[2705]	B(26)	18
[2706]	B(27)	10
[2707]	B(50)	0.043
[2708]	B(51)	0.024
[2709]	A(156)	0.005
[2710]	A(157)	0.01

[2711] A(154) 0.011

[2712] A(155) 0.054