



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105636965 B

(45)授权公告日 2017.11.24

(21)申请号 201480057239.0

(22)申请日 2014.10.17

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105636965 A

(43)申请公布日 2016.06.01

(30)优先权数据

2013-216332 2013.10.17 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.04.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2014/077653 2014.10.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/056771 JA 2015.04.23

(73)专利权人 安斯泰来制药株式会社

地址 日本东京

(72)发明人 白石宜之 星井博昭 濱口涉

本庄绘理子 宅和知文 近藤雄二

后藤贵行

(74)专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理

有限公司 11112

代理人 张苏娜 常海涛

(51)Int.Cl.

C07D 495/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61K 31/5377(2006.01)

A61K 31/541(2006.01)

A61K 31/554(2006.01)

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/18(2006.01)

A61P 25/22(2006.01)

A61P 43/00(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 1777612 A, 2006.05.24,

CN 102984941 A, 2013.03.20,

CN 101120003 A, 2008.02.06,

CN 101061122 A, 2007.10.24,

WO 2005044818 A2, 2005.05.19, (续)

审查员 房长进

权利要求书2页 说明书85页

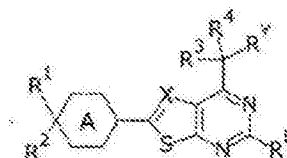
(54)发明名称

含硫二环式化合物

(57)摘要

本发明提供一种可用作精神分裂症等的预防和/或治疗用医药组合物的化合物。本发明人等对具有GABAB的正变构调节作用(PAM作用)的预防和/或治疗精神分裂症等的医药组合物进行了研究,确认了含硫二环式化合物为GABAB受体的PAM,从而完成了本发明。本发明的含硫二环式化合物具有GABAB的PAM作用,可用作精神分裂症等的预防和/或治疗剂。(式中,X为CH,R¹为低级烷基,R²为低级烷基,R³为-H,R⁴为-H,A环为环己烷环,R^y为式(III)所示的基团,Y为NH等,R^l为低

级烷基。)



(III)

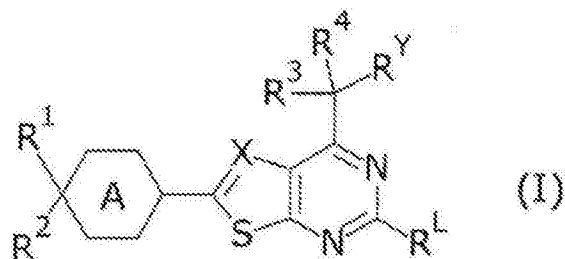
[接上页]

(56)对比文件

WO 02062803 A1,2002.08.15,
Takao Horiuchi,等.Discovery of Novel
Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl Hydrazone-
Based Cyclin-Dependent Kinase 4

Inhibitors: Synthesis, Biological
Evaluation and Structure-Activity
Relationships.《Chem. Pharm. Bull.》.2011,
第59卷(第8期),991-1002.

1. 一种式 (I) 的化合物或其盐：



式中，

X 为 CH，

R¹ 为 C₁₋₆ 烷基，

R² 为 C₁₋₆ 烷基，

在此，R¹ 及 R² 可以与它们键合的碳原子一同形成环丙烷，

R³ 为 -H，

R⁴ 为 -H，

A 环为环己烷环，

R^Y 为 -NR^AR^B，

R^A 及 R^B 与键合的氮原子成为一体而形成可被 R⁰ 取代的环状氨基，

在此，环状氨基为下式 (III) 所示的基团：



R⁰ 为选自下述的 Z 组中的基团：

Z 组：

(1) -OH、

(2) -O-C₁₋₆ 烷基、

(3) 卤素、

(4) C₁₋₆ 烷基、

(5) 卤代 C₁₋₆ 烷基、

(6) C₁₋₆ 亚烷基-OH、

(7) -C(=O)-C₁₋₆ 亚烷基-OH，

Y 为 NH、O、S、S(=O)₂ 或 CH₂，及

R^L 为 C₁₋₆ 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其盐，其中，

选自 Z 组的基团为选自 Z1 组的基团：

Z1 组：

(1) -OH、

(2) C₁₋₆ 烷基、

(3) -C(=O)-C₁₋₆ 亚烷基-OH。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其盐，其中，

Y为O、S或S(=O)₂。

4. 根据权利要求3所述的化合物或其盐,其中,

R¹为CH₃。

5. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其选自下述的化合物组:

6-(4,4-二甲基环己基)-4-[(1,1-二氧代-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶、

反式-1-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}哌啶-3,4-二醇、

1-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}哌啶-4-醇、

6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基-4-(硫代吗啉-4-基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶、

6-(4,4-二甲基环己基)-4-[(3,3-二甲基吗啉-4-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶、及

1-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-2,2-二甲基哌啶-4-醇。

6. 根据权利要求5所述的化合物或其盐,其为6-(4,4-二甲基环己基)-4-[(1,1-二氧代-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶。

7. 根据权利要求5所述的化合物或其盐,其为反式-1-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}哌啶-3,4-二醇。

8. 根据权利要求5所述的化合物或其盐,其为1-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}哌啶-4-醇。

9. 根据权利要求5所述的化合物或其盐,其为6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基-4-(硫代吗啉-4-基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶。

10. 根据权利要求5所述的化合物或其盐,其为6-(4,4-二甲基环己基)-4-[(3,3-二甲基吗啉-4-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶。

11. 根据权利要求5所述的化合物或其盐,其为1-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-2,2-二甲基哌啶-4-醇。

12. 一种医药组合物,其含有权利要求1所述的化合物或其盐及制药学上所容许的赋形剂。

13. 根据权利要求12所述的医药组合物,其为用于预防或治疗选自由精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症及腓骨肌萎缩症构成的组中的疾病的医药组合物。

14. 权利要求1所述的化合物或其盐在用于制造选自由精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症及腓骨肌萎缩症构成的组中的疾病的预防或者治疗用医药组合物中的用途。

含硫二环式化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及一种医药组合物,特别是可用作精神分裂症、与精神分裂症有关的认知障碍(CIAS)、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症等的治疗用医药组合物的有效成分的含硫二环式化合物。

背景技术

[0002] γ -氨基丁酸(GABA)为对离子通道型GABA_A及代谢调节型GABA_B受体两者进行活化的代表性的抑制性神经递质。GABA_B受体在哺乳类的脑的大部分突触前末梢和突触后部两者中表达,通过调节抑制性的突触传递而在生理学及精神病理学中具有广泛的作用。GABA_B受体为G蛋白偶联型受体(GPCR),具有七次跨膜区,结构上分类为Class C。该Class C GPCR具有特别大的细胞外区域,通过形成同源或者异源二聚体来起作用(Neuropharmacology,2011年,Jan,vol.60(1),p.82-92)。GABA_B受体形成GABA_{B1}及GABA_{B2}的异源二聚体,亚基彼此合作而发挥作为受体的功能。即,仅GABA_{B1}具有使得正构的GABA_B受体的配体结合的功能,促进GABA_{B2}的G蛋白的偶联及活化功能。被活化的GABA_B受体抑制腺苷酸环化酶并控制与G蛋白偶联的K⁺通道(GIRK)或电位依赖性钙通道的开口。

[0003] 由最近的研究报告了认知障碍等精神疾病是由患者的GABA介导神经的功能降低而引起的(Trends in Neurosciences,2012年,vol.35(1),p.57-67;Molecular Psychiatry,2003年,vol.8(8),p.721-737,715;Frontiers in Psychiatry,2012年,vol.3,p.51;Neuroscience&Biobehavioral Reviews,2012年,Oct,vol.36(9),p.2044-2055)。

[0004] 巴氯芬为GABA_B受体选择性的激动剂,在临床上使用。据报告巴氯芬在临床前试验中改善了甲基苯丙胺诱导的小鼠的认知功能障碍(European Journal of Pharmacology,2009年,vol.602(1),p.101-104);甲基苯丙胺及MK-801诱导的前脉冲抑制障碍(Neuropsychopharmacology,2008年,Dec,vol.33(13),p.3164-3175);及NMDA受体功能降低基因改变小鼠的社会性行为障碍、空间记忆障碍及 γ 频带的脑波障碍(Translational Psychiatry,2012年,Jul 17,vol.2,p.e142)。据报告R-巴氯芬对脆性X综合征患者和自闭症谱系综合征有效(Science Translational Medicine,2012年,Sep 19,vol.4(152),p.152ra127;Journal of Autism and Development Disorders.,2014年,Apr,vol.44(4),p.958-964)。需要说明的是,据报告脆性X综合征的致病基因即FMR1对自闭症谱系综合征中的多个关联基因的表达造成影响(Nature,2012年,Dec,vol.492,p.382-386;Cell,2011年,Jul,vol.146(2),p.247-261)。

[0005] 巴氯芬在临床上用于以脊髓小脑变性症、脊髓损伤、多发性硬化症、肌萎缩性侧索硬化症、脑瘫、脑中风或头部外伤等为诱因的痉挛、挛缩或固缩的治疗(Neurology,2004年,Oct 26,vol.63(8),p.1357-1363)。另外,据报告巴氯芬对焦虑障碍(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,2004年,vol.310,p.952-963);物质依赖

症如尼古丁、可卡因及吗啡等的药物依赖症及酒精依赖症 (Advances in Pharmacology, 2010年, vol.58, p.373-396; Drug and Alcohol Dependence, 2002年, Feb 1, vol.65 (3), p.209-220; Synapse, 2003年, Oct, vol.50 (1), p.1-6); 疼痛如神经病理性疼痛 (European Journal of Pain, 2004年, Aug, vol.8 (4), p.377-383); 及返流性食道炎 (Neurogastroenterology and Motility, 2012年, Jun, vol.24 (6), p.553-559, e253) 有效。

[0006] 据报告作为GABA_B激动剂的 γ -羟基丁酸 (GHB) 也改善了纤维肌痛症患者的疲劳, 对纤维肌痛症有效 (Pain, 2011年, vol.152, p.1007-1017)。纤维肌痛症和慢性疲劳症的疲劳症状类似。GABA_B激动剂也期待在慢性疲劳症中的有效性。

[0007] 据报告若激活GABA_B信号, 则抑制了作为腓骨肌萎缩症 type1A 的诱因的PMP22基因的过量表达 (European Journal of Neuroscience, 2004年, May, vol.19 (10), p.2641-2649; Nature Reviews Drug Discovery, 2012年, vol.11, p.589)。

[0008] 据报告GABA_B受体也存在于脾脏、肺、肝脏、肠、胃、食道或膀胱等外周器官 (Neuroscience, 2000年, vol.100 (1), p.155-170; The Journal of Biological Chemistry, 2000年, Oct 13, vol.275 (41), p.32174-32181)。因此, 期待GABA_B受体配体也可应用于外周器官的疾病的治疗。

[0009] 综上所述, 认为对GABA_B受体进行活化的化合物特别是对精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症等的预防或治疗很有用。

[0010] 另一方面, 巴氯芬因镇静及肌肉无力等有害的副作用而使治疗窗变窄, 因此, 其利用受到限制。运动协调性的降低及体温的降低等也为巴氯芬疗法的副作用。

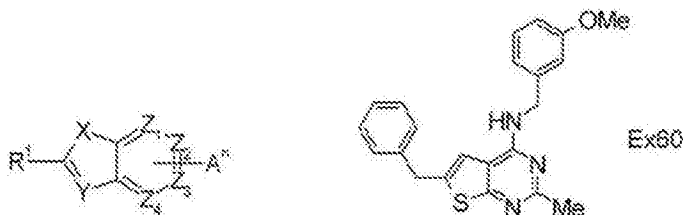
[0011] 存在多个正变构调节剂 (PAM) 的报告 (Molecular Pharmacology, 2001年, vol.60 (5), p.963-971; Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004年, Sep, vol.310 (3), p.952-963; Psychopharmacology (Berl), 2011年, May, vol.215 (1), p.117-128)。GABA_B受体的PAM在与内源性配体的结合部位不同的部位与受体结合而提高受体的功能。GABA_B受体的PAM单独不显示激动剂活性, 但具有提高内源性的GABA对受体的亲和性而提高GABA_B受体的效价及效能的作用。据认为由于该特性, GABA_B受体的PAM不会显示GABA_B激动剂具有的副作用 (例如上述的巴氯芬具有的副作用) 而具有有用的治疗效果。

[0012] 因此, 期待GABA_B受体的PAM的副作用少, 特别是对精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症等的预防或治疗很有用。

[0013] 在专利文献1中, 作为精神分裂症治疗药, 公开有一种包含以Ex60的形式示出的化合物的下述通式的化合物:

[0014] [化学式1]

[0015]

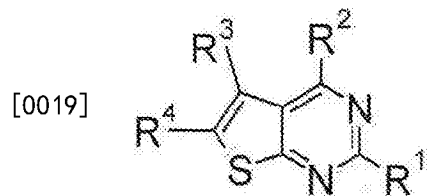


[0016] (式中, R¹的定义包括多个基团。作为其中之一, R¹可举出可被取代的环烷基等。Aⁿ

的定义包括多个基团。作为其中之一，Aⁿ可举出可被取代的烷基等。式中的其它符号参照专利文献1)。

[0017] 在专利文献2中，公开有下述通式所示的mGluR1抑制剂对帕金森病、偏头痛等很有用。

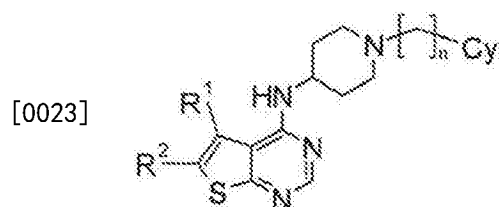
[0018] [化学式2]



[0020] (式中，R²表示-N(R^{2a})R^{2b}、-O-R^{2a}、-S-R^{2a}。其它的符号参照专利文献2。)

[0021] 在专利文献3中，公开有下述通式所示的5-HT拮抗剂作为神经病理学疾病的治疗药很有用。

[0022] [化学式3]



[0024] (式中的符号参照专利文献3。)

[0025] 现有技术文献

[0026] 专利文献

[0027] 专利文献1：国际公开W02006/030031号

[0028] 专利文献2：国际公开W002/062803号

[0029] 专利文献3：国际公开W02004/089312号

发明内容

[0030] 发明所要解决的课题

[0031] 本发明提供一种医药组合物，特别是可用作精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症等的治疗用医药组合物的有效成分的含硫二环式化合物。

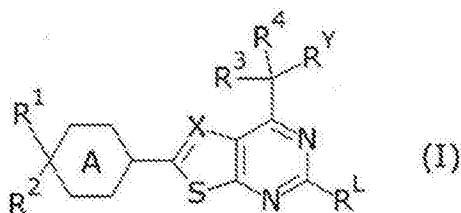
[0032] 用于解决课题的方案

[0033] 本发明人等对GABA_B受体的PAM进行了潜心研究，结果发现，含硫二环式化合物为GABA_B受体的PAM，从而完成了本发明。

[0034] 即，本发明涉及一种式(I)的化合物或其盐、以及含有式(I)的化合物或其盐和赋形剂的医药组合物。

[0035] [化学式4]

[0036]



[0037] (式中,

[0038] X为CH,

[0039] R¹为低级烷基,[0040] R²为低级烷基,[0041] 在此,R¹及R²可以与它们键合的碳原子一同形成环烷烃,[0042] R³为-H,[0043] R⁴为-H,

[0044] A环为环己烷环,

[0045] R^Y为-NR^AR^B,[0046] R^A及R^B与键合的氮原子成为一体而形成可被取代的环状氨基,

[0047] 在此,环状氨基为下式(III)所示的基团:

[0048] [化学式5]

[0049]

[0050] Y为NH、O、S、S(=O)₂或CH₂,[0051] R^L为低级烷基。)

[0052] 需要说明的是,除非特别指明,否则在本说明书中的某一化学式中的符号也用于其它的化学式的情况下,相同符号表示相同含义。

[0053] 另外,本发明涉及以下:

[0054] (1) 一种精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症治疗用医药组合物,其含有式(I)的化合物或其盐;

[0055] 需要说明的是,该医药组合物包含精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症的治疗药,其含有式(I)的化合物或其盐。

[0056] (2) 式(I)的化合物或其盐在用于制造精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症的治疗用医药组合物中的用途;

[0057] (3) 式(I)的化合物或其盐在用于治疗精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症中的用途;

[0058] (4) 一种式(I)的化合物或其盐,其用于精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症的治疗;

[0059] (5) 一种精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症的治疗方法,包括将有效量的式(I)的化合物或其盐施用至对象。

[0060] 需要说明的是,所谓“对象”,为需要其预防或治疗的人或其它的动物,作为某一方式,为需要其预防或治疗的人。

[0061] 发明的效果

[0062] 式(I)的化合物或其盐具有GABA_B受体的PAM作用,可用作精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症等的预防和/或治疗剂。

具体实施方式

[0063] 下面,对本发明详细地进行说明。

[0064] 所谓“低级烷基”,为直链或支链状的碳原子数1~6(以下也称为C₁₋₆。以下按相同方式表示碳原子数。)的烷基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、正己基等。作为另一方式,为C₁₋₄烷基,作为又另一方式,为甲基。

[0065] 所谓“低级亚烷基”,为直链或支链状的C₁₋₆的亚烷基,例如亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、甲基亚甲基、乙基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基、1,1,2,2-四甲基亚乙基等。作为另一方式,为C₁₋₄亚烷基,作为又另一方式,为亚乙基。

[0066] 所谓“卤代低级烷基”,为被1个以上的卤素取代的C₁₋₆烷基。作为另一方式,为被1~5个卤素取代的低级烷基,作为又另一方式,为被1~3个卤素取代的低级烷基,作为又另一方式,为-CF₃。

[0067] “卤素”是指F、Cl、Br或I。

[0068] 所谓“环烷烃”,为C₃₋₈的饱和烃环。例如为环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷。作为另一方式,为C₅₋₆环烷烃,作为其它方式,为环己烷,作为另一方式,为环丙烷。

[0069] 所谓“环烷基”,为C₃₋₈的饱和烃环基。例如为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基。作为另一方式,为C₅₋₆环烷基,作为其它方式,为环己基,作为另一方式,为环丙基。

[0070] 在本说明书中,所谓“可被取代”,是指无取代或者具有1~5个取代基。作为另一方式,是指无取代或者具有1~3个取代基。需要说明的是,在具有多个取代基的情况下,这些取代基可以相同,也可以互相不同。

[0071] 在本说明书中,在“R^A及R^B与键合的氮原子成为一体而形成可被取代的环状氨基”中,作为可以在环状氨基中取代的取代基,可以举出选自下述的Z组中的基团。

[0072] Z组:

[0073] (1) =O、

[0074] (2) -OH、

[0075] (3) -O-低级烷基、

[0076] (4) 卤素、

[0077] (5) -CN、

- [0078] (6) 低级烷基、
[0079] (7) 卤代低级烷基、
[0080] (8) 低级亚烷基-OH、
[0081] (9) 低级亚烷基-O-低级烷基、
[0082] (10) -C(=O)-低级烷基、
[0083] (11) -C(=O)-低级亚烷基-OH、
[0084] (12) -C(=O)-低级亚烷基-CN、以及
[0085] (13) 环烷基
[0086] 作为“选自Z组中的基团”的某一方式,可以举出选自下述Z1组中的基团。
[0087] Z1组:
[0088] (1) -OH、
[0089] (2) 低级烷基、
[0090] (3) -C(=O)-低级亚烷基-OH。
[0091] 将本发明的某一方式示于以下。
[0092] [1] 一种式(I)所述的化合物或其盐,其中,
[0093] R^Y 为 $-NR^A R^B$,
[0094] R^A 及 R^B 与键合的氮原子成为一体而形成可被 R^0 取代的环状氨基,
[0095] 在此,环状氨基为下式(III)所示的基团:
[0096] [化学式6]



- [0098] R^0 为选自下述的Z组中的基团:
[0099] Z组:
[0100] (1) =O、
[0101] (2) -OH、
[0102] (3) -O-低级烷基、
[0103] (4) 卤素、
[0104] (5) -CN、
[0105] (6) 低级烷基、
[0106] (7) 卤代低级烷基、
[0107] (8) 低级亚烷基-OH、
[0108] (9) 低级亚烷基-O-低级烷基、
[0109] (10) -C(=O)-低级烷基、
[0110] (11) -C(=O)-低级亚烷基-OH、
[0111] (12) -C(=O)-低级亚烷基-CN、以及
[0112] (13) 环烷基。
[0113] [2] 根据[1]所述的化合物或其盐,其中,
[0114] 选自Z组的基团为选自Z1组的基团:

[0115] Z1组:

[0116] (1) -OH、

[0117] (2) 低级烷基、

[0118] (3) -C(=O)-低级亚烷基-OH。

[0119] [3]式(I)的化合物或其盐,其中,

[0120] Y为O、S或S(=O)₂。

[0121] [4]式(I)的化合物或其盐,其中,

[0122] R^L为CH₃。

[0123] [5]一种化合物或其盐,其为上述的方式[1]~[4]所述的基团中的二个以上的组合。

[0124] 将本发明的上述组合的例子示于以下。

[0125] [6]一种式(I)的化合物或其盐,其中,

[0126] X为CH, A环为环己烷环, R¹为低级烷基, R²为低级烷基, R³为-H, R⁴为-H, R^Y为可被取代的下式(III):

[0127] [化学式7]



[0129] Y为O、S或S(=O)₂, R^L为低级烷基。

[0130] 作为本发明中所包含的具体的化合物的例子,可以举出以下的化合物或其盐。

[0131] 6-(4,4-二甲基环己基)-4-[(1,1-二氧化-1λ⁶-硫代吗啉-4-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶、

[0132] 反式-1-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}哌啶-3,4-二醇、

[0133] 1-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}哌啶-4-醇、

[0134] 6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基-4-(硫代吗啉-4-基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶、

[0135] 6-(4,4-二甲基环己基)-4-[(3,3-二甲基吗啉-4-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶、或

[0136] 1-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-2,2-二甲基哌啶-4-醇。

[0137] 需要说明的是,“1,1-二氧化-1λ⁶-硫代吗啉-4-基”是指与“1,1-二氧化硫代吗啉-4-基(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)”相同的基团。

[0138] 在本说明书中,所谓“PAM”,为在与内源性配体的结合部位不同的部位与受体结合从而提高受体的功能的化合物。为单独不显示激动剂活性,但具有提高受体的效价及效能的作用的化合物。

[0139] 在本说明书中,所谓“PAM作用”,为上述的PAM具有的作用。例如在试验例1中,是指使以横轴为用量、以纵轴为反应的GABA用量反应曲线左移及上移的作用。若试验药物有“效价”,则将GABA用量反应曲线左移,若试验药物有“效能”,则将GABA用量反应曲线上移。

[0140] 本说明书中的疾病的各症状不完全独立而可以相互重复。例如精神分裂症、CIAS、

认知功能障碍的各症状可以互相重复。

[0141] 需要说明的是,本说明书中的疾病名也参考WHO(世界卫生组织)的国际疾病分类即“ICD10”、美国精神医学学会(APA)的精神诊断的统计手册第四版(DSM-4)及第5版(DSM-5)和/或日本神经学会指导方针等。

[0142] 式(I)的化合物可根据取代基的种类存在互变异构体或几何异构体。在本说明书中,式(I)的化合物有时仅以异构体的一个形态记载,但本发明也包含其以外的异构体,也包含分离异构体而成的物质或者它们的混合物。

[0143] 另外,在式(I)的化合物中有时具有不对称碳原子或轴不对称,可存在基于此的光学异构体。本发明也包含分离式(I)的化合物的光学异构体而成的物质或者它们的混合物。

[0144] 进而,本发明也包含式(I)所示的化合物的制药学上所容许的前药。所谓制药学上所容许的前药,为具有可通过加溶剂分解或在生理学条件下转化为氨基、羟基、羧基等的基团的化合物。作为形成前药的基团,例如可以举出Progress in Medicine,1985年,p.2157-2161及“医药品的开发”(广川书店)1990年,第7卷,分子设计p.163-198中记载的基团。

[0145] 另外,所谓式(I)的化合物的盐,为式(I)的化合物的制药学上所容许的盐,有时根据取代基的种类形成与酸加成盐的盐。具体而言,可以举出:与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸,或与甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲酰酒石酸、二甲苯酰酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、天冬氨酸、谷氨酸等有机酸的酸加成盐等。

[0146] 进而,本发明也包含式(I)的化合物及其盐的各种水合物或溶剂合物及多晶型的物质。另外,本发明也包含由各种放射性或非放射性同位素标记的化合物。

[0147] (制造方法)

[0148] 式(I)的化合物及其盐可以利用基于其基本结构或者取代基的种类的特征,并应用各种公知的合成法制造。此时,根据官能团的种类,在从原料至中间体的阶段将该官能团置换为适当的保护基(可容易地转化为该官能团的基团)有时在制造技术上很有效。作为这样的保护基,例如可以举出:ウツツ(P.G.M.Wuts)及グリーン(T.W.Greene)著的“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第四版),2006年”中记载的保护基等,只要根据这些反应条件适宜选择使用即可。在这样的方法中,可通过引入该保护基并进行反应后,根据需要除去保护基从而得到期望的化合物。

[0149] 另外,式(I)的化合物的前药可与上述保护基同样地在从原料至中间体的阶段引入特定的基团或者使用所得到的式(I)的化合物进一步进行反应来制造。反应可以通过应用通常的酯化、酰胺化、脱水等本领域技术人员公知的方法来进行。

[0150] 下面,对式(I)的化合物的代表性的制造方法进行说明。各制法也可以参照该说明所带的参考文献进行。需要说明的是,本发明的制造法不限于以下示出的例子。

[0151] 在本说明书、实施例、制造例及后述表中,可以使用以下的缩写。

[0152] PAM=正变构调节剂、PAM作用=正变构调节作用、CIAS=精神分裂症相关的认知障碍。

[0153] AcOH=乙酸、BINAP=2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘、brine=饱和食盐水、CBB=考马斯亮蓝、CHAPS=3-[(3-胆酰胺丙基)二甲氨基]丙磺酸盐、DABCO=1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷、DCE=1,2-二氯乙烷、DCM=二氯甲烷、CDI=1,1'-羰基二咪唑、D-MEM=达尔

伯克改良伊格尔培养基、DIBAL=氢化二异丁基铝、DIBOC=二碳酸二叔丁酯、DIPEA=N,N-二异丙基乙基胺、DME=二甲氧基乙烷、DMF=N,N-二甲基甲酰胺、DMSO=二甲基亚砷、DPPA=叠氮磷酸二苯酯、DPPF=1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、EGTA=乙二醇醚二胺四乙酸、Et₂O=二乙醚、EtOAc=乙酸乙酯、EtOH=乙醇、GABA=γ-氨基丁酸、HATU=1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物·六氟磷酸盐、HCl/EtOAc=氯化氢/EtOAc溶液、HCl/二噁烷=氯化氢/二噁烷溶液、HBSS=汉克斯平衡盐类溶液、Hepes=4-(2-羟基乙基)-1-哌嗪乙磺酸、HOBt=1-羟基苯并三唑、IPE=二异丙基乙基醚、KOBu^t=叔丁醇钾、LAH=氢化铝锂、MeCN=乙腈、MeOH=甲醇、MgSO₄=无水硫酸镁、Ms=甲磺酰基、MsCl=甲磺酰氯、NaOEt=乙醇钠、Na₂SO₄=无水硫酸钠、NaBH(OAc)₃=三乙酰氧基硼氢化钠、NaOBu^t=叔丁醇钠、NBS=N-溴代琥珀酰亚胺、NCS=N-氯代琥珀酰亚胺、n-BuLi=正丁基锂、NMO=N-甲基吗啉、NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮、ORF=开放阅读框、Pd(OAc)₂=乙酸钯(II)、Pd/C=载钯碳、Pd₂dba₃=三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、Pd(PPh₃)₄=四(三苯基膦)钯(0)、Red-Al=氢化双(2-甲氧基乙氧基)铝钠、TEA=三乙基胺、THF=四氢呋喃、TTIP=异丙醇钛(IV)、WSC=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺、硅胶柱=硅胶柱层析、碱性硅胶柱=碱性硅胶柱层析、超临界色谱=超临界层析、饱和碳酸氢钠水=饱和NaHCO₃水溶液。

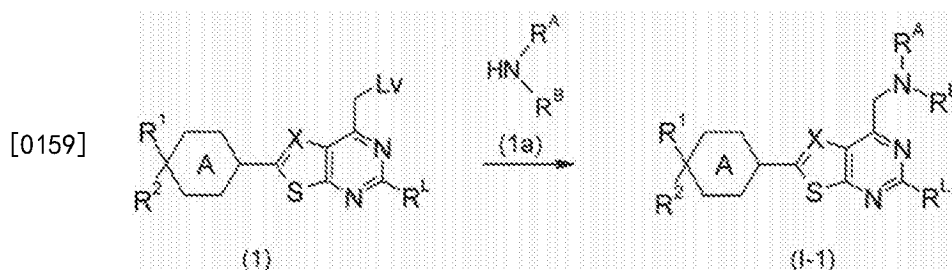
[0154] 有时在结构式中使用下述的缩写。

[0155] Ac=乙酰基、Bn=苄基、Boc=叔丁氧基羰基、Et=乙基、Me=甲基、Ms=SO₂CH₃、Ph=苯基、^tBu或Bu^t=叔丁基。

[0156] 另外,为了方便将浓度mol/L表示为M。例如1M NaOH水溶液是指1mol/L的NaOH水溶液。

[0157] (第一制法)

[0158] [化学式8]



[0160] (式中,Lv表示离去基团。以下相同。)

[0161] 本发明化合物(I-1)可以由化合物(1)和化合物(1a)制造。

[0162] 离去基团例如为卤素、OMs基等。本反应可以等量使用化合物(1)和化合物(1a)或者过量使用一者,在对反应惰性的溶剂中或无溶剂下,在冷却~加热、优选0℃~80℃下,通常搅拌0.1小时~5天进行。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,为甲苯、二甲苯等芳香族烃类、Et₂O、THF、DME、二噁烷等醚类、DCM、DCE、氯仿等卤代烃类、DMF、DMSO、EtOAc、MeCN及这些的混合溶剂等。有时TEA、DIPEA或者NMO等有机碱或K₂CO₃、Na₂CO₃或者KOH等无机碱使反应更顺利地进行。

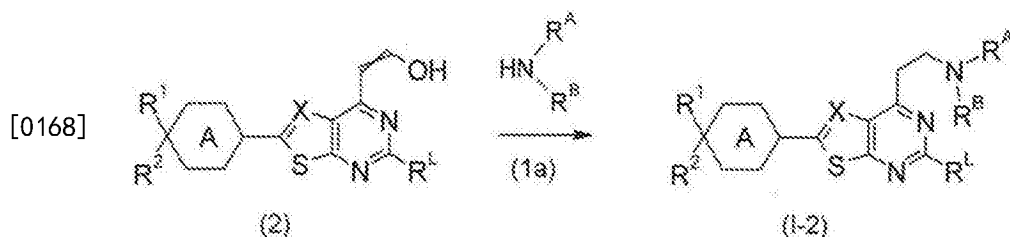
[0163] [文献]

[0164] S.R.Sandler及W.Karo著,“Organic Functional Group Preparations”,第2版,第1卷,Academic Press Inc.,1991年;

[0165] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”14卷(2005年)(丸善)

[0166] (第二制法)

[0167] [化学式9]



[0169] (式中,交叉的双键表示顺式或反式。)

[0170] 本发明化合物(I-2)可以由化合物(2)和化合物(1a)制造。

[0171] 在本反应中,等量使用化合物(2)和化合物(1a)或者过量使用一者,在还原剂的存在下,在对反应惰性的溶剂中,在 -30°C ~加热回流、优选 0°C ~室温下,通常搅拌0.1小时~5天。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,为MeOH等醇类、醚类及这些的混合溶剂等。作为还原剂,可使用 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaBH_3CN 、 NaBH_4 等。若添加分子筛等脱水剂或AcOH、盐酸、TTIP络合物等,则有时反应更顺利地进行。有时可利用化合物(2)和化合物(1a)的缩合生成亚胺,分离为稳定的中间体。该亚胺中间体可利用还原制造化合物(I-2)。另外,可以在MeOH、EtOH、EtOAc等溶剂中、AcOH、盐酸等酸的存在下或非存在下,在常压~50个大气压的氢氛围下,使用还原催化剂(例如、Pd/C、雷尼镍等)代替使用上述还原剂。本反应可以在冷却~加热下进行。

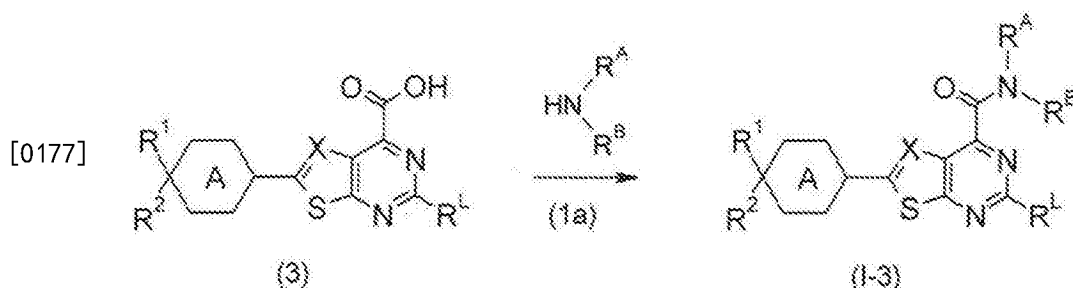
[0172] [文献]

[0173] A.R.Katritzky及R.J.K.Taylor著,“Comprehensive Organic Functional Group Transformations II”、第2卷,Elsevier Pergamon,2005年;

[0174] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”14卷(2005年)(丸善)

[0175] (第三制法)

[0176] [化学式10]



[0178] 本发明化合物(I-3)可以由化合物(3)和化合物(1a)制造。

[0179] 在本反应中,等量使用化合物(3)和化合物(1a)或者过量使用一者,在缩合剂的存在下,在对反应惰性的溶剂中,在冷却~加热、优选 -20°C ~ 60°C 下,通常搅拌0.1小时~5天。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,为芳香族烃类、DCM等卤代烃类、醚类、DMF、DMSO、EtOAc、 CH_3CN 或水、以及这些的混合溶剂等。缩合剂例如为WSC、CDI、DPPA、HATU、三氯氧磷等。有时HOBt等添加剂使反应顺利地进行。有时吡啶、TEA、DIPEA或者NMO等有机碱或 K_2CO_3 、 Na_2CO_3 或者KOH等无机碱使反应顺利地进行。

[0180] 另外,本发明化合物(I-3)也可以由羧酸(3)的反应性衍生物和化合物(1a)制造。反应性衍生物可以举出使羧酸与例如三氯氧磷、亚硫酰氯等卤化剂反应所得到的酸卤代物;与氯甲酸异丁酯等反应所得到的混合酸酐;与HOBt等缩合所得到的活性酯等。反应性衍生物和化合物(1a)的反应可以在对反应惰性的溶剂中,与吡啶、TEA、DIPEA或者NMO等有机碱一同,在冷却~加热、优选-20℃~60℃下通常搅拌0.1小时~5天。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,可使用卤代烃类、芳香族烃类、醚类等。另外,上述有机碱也可以兼具溶剂。

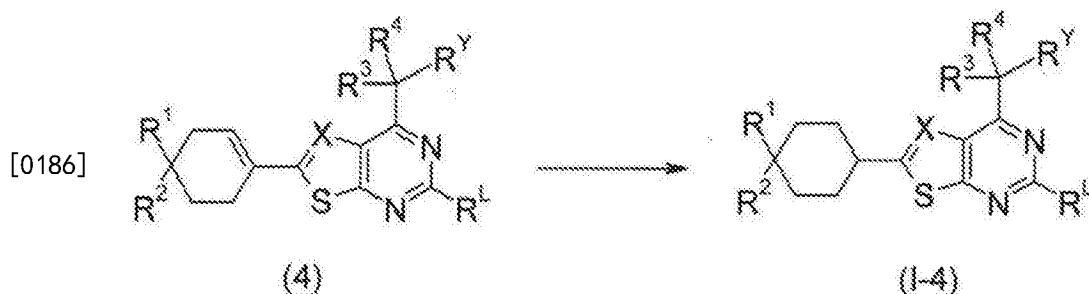
[0181] [文献]

[0182] S.R.Sandler及W.Karo著,“Organic Functional Group Preparations”、第2版,第1卷,Academic Press Inc.,1991年;

[0183] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”16卷(2005年)(丸善)

[0184] (第四制法)

[0185] [化学式11]



[0187] 本发明化合物(I-4)可以利用化合物(4)的加氢反应制造。

[0188] 本反应将化合物(4)在氢氛围中,在对反应惰性的溶剂中,与金属催化剂一同在冷却~加热、优选室温下通常搅拌1小时~5天。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,为醇类、醚类等。金属催化剂为例如Pd(OH)₂等钯催化剂等。关于氢源,也可以相对于化合物(4)使用等量~过量的甲酸或甲酸铵代替氢气。

[0189] [文献]

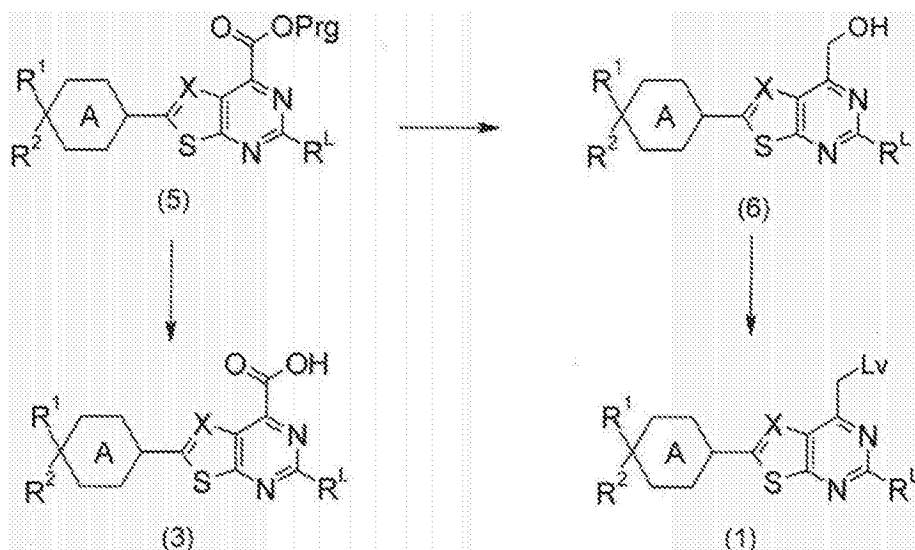
[0190] M.Hudlicky著,“Reductions in Organic Chemistry,2nd ed(ACS Monograph:188)”,ACS,1996年;

[0191] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”19卷(2005年)(丸善)

[0192] (原料合成1)

[0193] [化学式12]

[0194]



[0195] (式中, Prg是指保护基。以下相同。)

[0196] 原料化合物(1)可以由化合物(6)制造。

[0197] (i) Lv为卤素的原料化合物(1)可以利用化合物(6)的卤代制造。在本反应中,可以与 SO_2Cl_2 或三氯氧磷等卤化剂及DMF一同,在加热~加热回流下进行。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,可使用甲苯等。卤化剂也可使用 PBr_3 、NBS等。

[0198] (ii) Lv为OMs基的原料化合物(1)可以将化合物(6)在对反应惰性的溶剂中,在冰冷却下,加入有机碱和MsCl,在 0°C ~室温下制造。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,可使用DCM等。

[0199] 化合物(6)可以对化合物(5)进行还原制造。

[0200] 本反应在对反应惰性的溶剂中,在冷却~加热、优选 -20°C ~ 80°C 下,将化合物(5)用等量或者过量的还原剂通常处理0.1小时~3天。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,为醚类、芳香族烃类、醇及这些的混合溶剂等。还原剂可以使用 NaBH_4 、硼烷(BH_3)、下述文献中的还原剂。在还原剂使用例如 NaBH_4 的情况下,有时氯化钙使反应更顺利地进行。

[0201] [文献]

[0202] M.Hudlicky著,“Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph: 188)”, ACS, 1996年

[0203] R.C.Larock著,“Comprehensive Organic Transformations”, 第2版, VCH Publishers, Inc., 1999年;

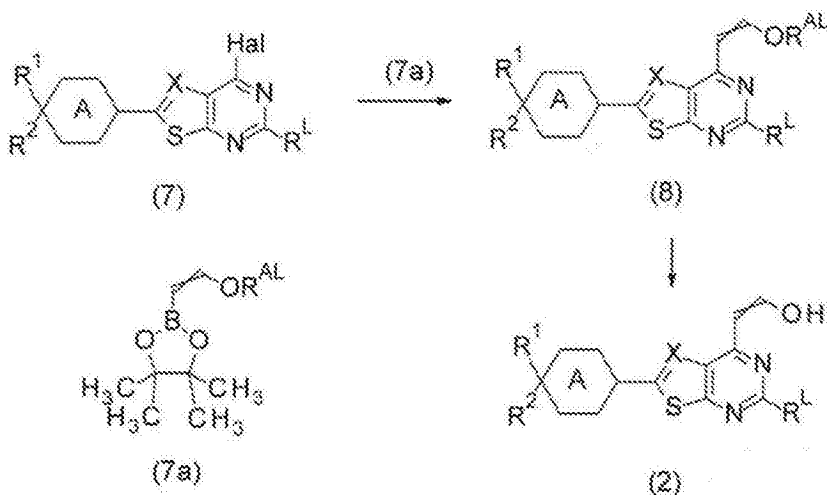
[0204] T.J.Donohoe著,“Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)”, Oxford Science Publications, 2000年;

[0205] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”14卷(2005年)(丸善)

[0206] 原料化合物(3)可以利用化合物(5)的脱保护制造。本反应可参照グリーン(Greene)及ウツツ(Wuts)著,“Protective Groups in Organic Synthesis”, 第3版, John Wiley & Sons Inc, 1999年实施。

[0207] (原料合成2)

[0208] [化学式13]



[0209]

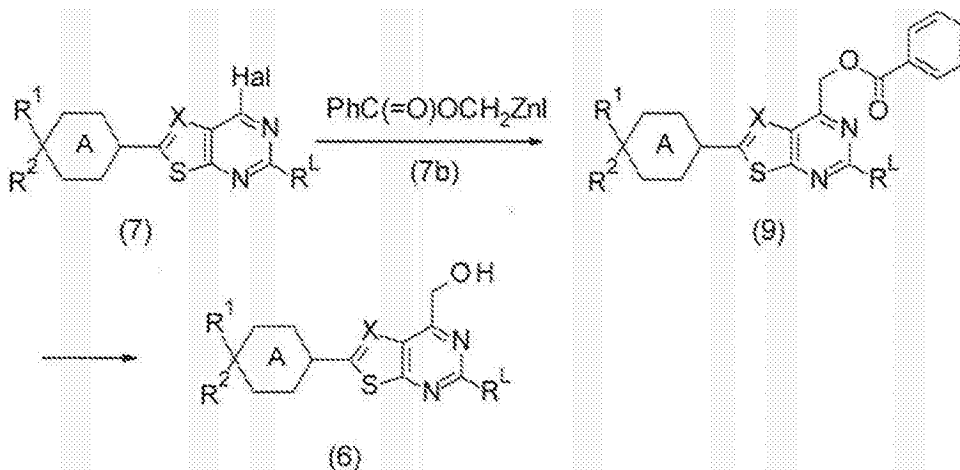
[0210] (式中, Hal表示卤素, R^{AL} 表示低级烷基, $-OR^{AL}$ 表示低级烷氧基。以下相同。)

[0211] 化合物(2)可以对化合物(8)进行脱保护制造。本反应可参照グリーン (Greene) 及ウツ (Wuts) 著、“Protective Groups in Organic Synthesis”、第3版、John Wiley&Sons Inc、1999年。

[0212] 化合物(8)可以由化合物(7)和低级烷氧基乙烯基硼酸频哪醇酯(7a)制造。本反应为化合物(7)和硼酸化合物的所谓的铃木偶联。本反应可以加入钯、膦配体及金属碱作为试剂并在室温~加热回流下进行。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,可使用芳香族烃类、醚类、卤代烃类、非质子性溶剂、AcOH等对反应惰性的溶剂或无溶剂。钯可使用例如Pd(OAc)₂或Pd₂dba₃等。膦配体可使用例如BINAP、DPPF、P(Bu^t)₃等。金属碱可使用K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaOBu^t等。

[0213] (原料合成3)

[0214] [化学式14]



[0215]

[0216] 原料化合物(6)可以利用化合物(9)的水解制造。

[0217] 化合物(9)可以由化合物(7)和化合物(7b)制造。本反应为根岸偶联,可以使有机锌化合物和有机卤代物与钯或镍催化剂缩合制造碳碳键生成物。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,可使用THF等。催化剂可使用例如Pd(PPh₃)₄。通常反应可以在室温下进行。

[0218] [文献]

[0219] Negishi, E. Acc. Chem. Res., 1982年, vol. 15, p. 340-348;

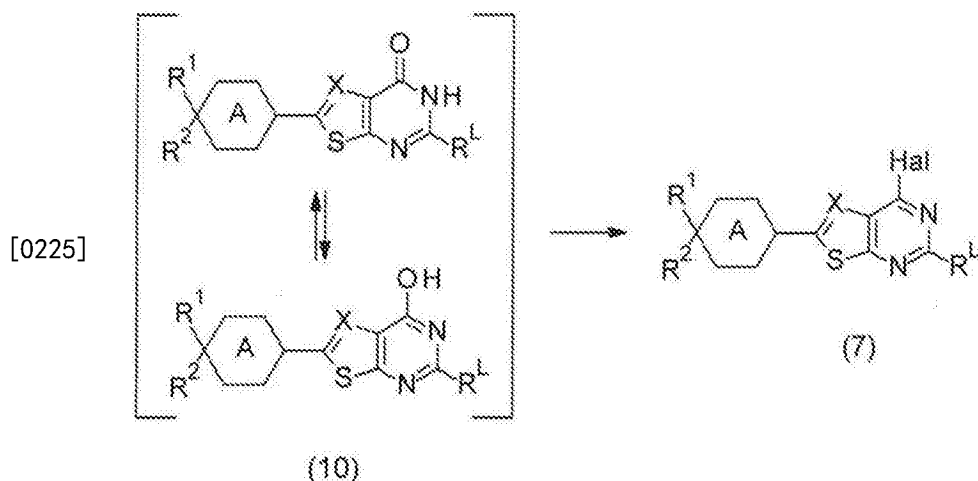
[0220] A.de Meijere及F.Diederich编,“Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions”,第2版,VCH Publishers Inc.,2004年;

[0221] 日本化学会编“实验化学讲座(第5版)”13卷(2005年)(丸善);

[0222] Organic Letters,2004年,p.3225;Synlett,2008年,p.543

[0223] (原料合成4)

[0224] [化学式15]



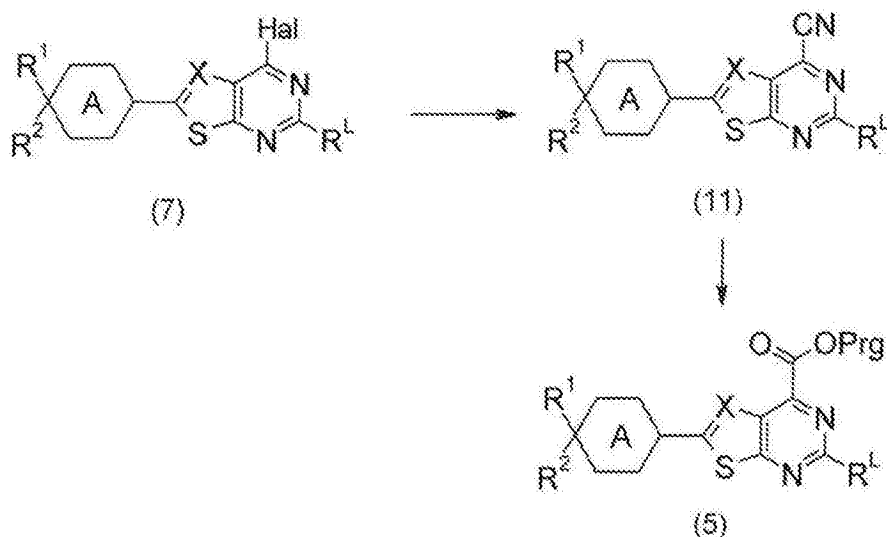
[0226] (化合物(10)如上所示以酮烯醇的互变异构体的形式存在。在本说明书中,化合物(10)及后述的制造例化合物即Pr23等为了方便以酮式或烯醇式的任一者表示。)

[0227] 化合物(7)可以利用化合物(10)的卤代制造。

[0228] 本反应可以按与上述原料合成1中记载的方法相同的方式进行。

[0229] (原料合成5)

[0230] [化学式16]



[0232] 原料化合物(5)可以由化合物(11)制造。所谓Prg,为Me、Et等低级烷基。

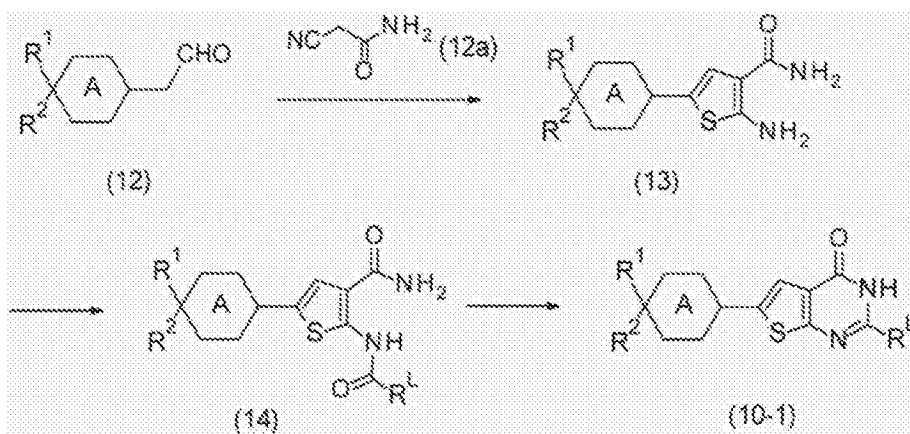
[0233] 本反应可以使用醇(Prg-OH)作为溶剂兼试剂,与化合物(11)和HCl/二噁烷、HCl/EtOAc等氯化氢一同,在室温~加热下搅拌几小时~一晚进行。

[0234] 化合物(11)可以利用化合物(7)的氰化制造。本反应可以与NaCN或KCN或Zn(CN)₂等CN源和CH₃SO₂Na等一同,在50~80℃下搅拌几小时~一晚进行。溶剂只要不妨碍反应就没

有特别限定,可使用DMF等。

[0235] (原料合成6)

[0236] [化学式17]



[0238] 原料化合物(10-1)可以由化合物(14)制造。

[0239] 本反应可以将化合物(14)在对反应惰性的溶剂中,与NaOH水溶液等无机碱的水溶液一同进行加热搅拌。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,可使用EtOH等醇类。

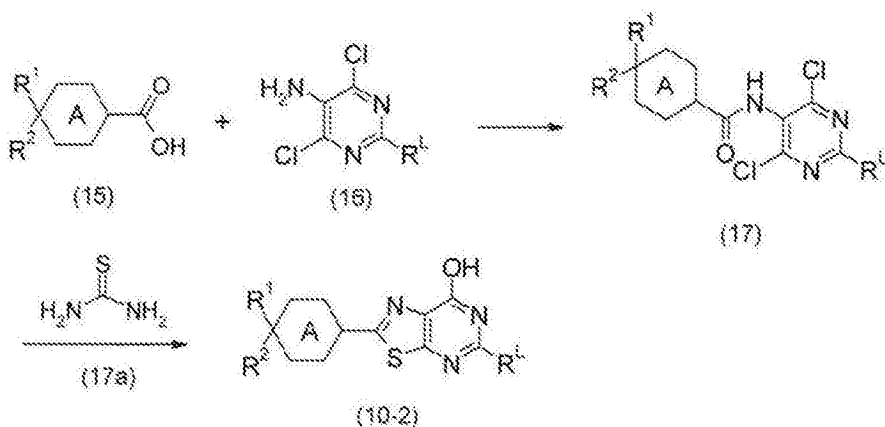
[0240] 化合物(14)可以由化合物(13)制造。

[0241] 本反应为使化合物(13)与式 $R^L-C(C=O)-Hal$ 的酸卤化物反应的酰胺化。反应可使用与上述第三制法同样的方法。

[0242] 化合物(13)可以在化合物(12)中加入2-氰基乙酰胺(12a)、硫、TEA等有机碱,在溶剂中,通常加热制造。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,可使用DMF等。

[0243] (原料合成7)

[0244] [化学式18]



[0246] 原料化合物(10-2)可以由化合物(17)和化合物(17a)制造。

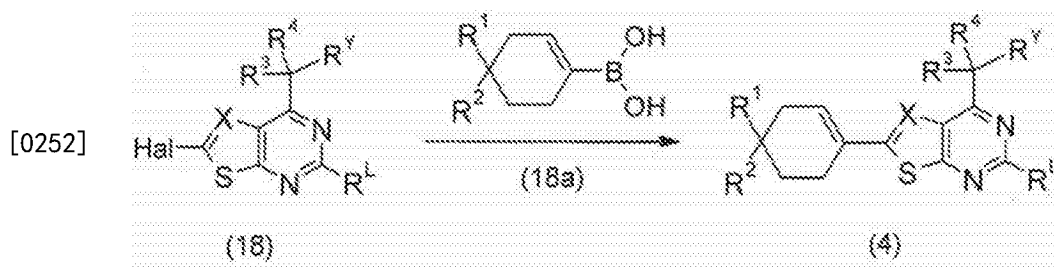
[0247] 本反应可以在化合物(17)及化合物(17a)中加入甲酸,在对反应惰性的溶剂中,利用加热搅拌进行。溶剂只要不妨碍反应就没有特别限定,可使用醇等。

[0248] 化合物(17)可以利用化合物(15)和化合物(16)的酰胺化制造。

[0249] 本反应可以按与第三制法中记载的方法相同的方式进行。

[0250] (原料合成8)

[0251] [化学式19]



[0253] 原料化合物 (4) 可以由化合物 (18) 和化合物 (18a) 制造。

[0254] 本制法为所谓的铃木偶联。可以按与由上述的原料合成 2 的化合物 (8) 制造化合物 (7) 的方法相同的方式制造。

[0255] 将式 (I) 的化合物分离、纯化为游离化合物、其盐、水合物、溶剂合物或者多晶态的物质。式 (I) 的化合物的盐也可以通过进行常规方法的成盐反应来制造。

[0256] 分离、纯化可应用萃取、分步结晶、各种分级层析等通常的化学操作进行。

[0257] 各种异构体可通过选择适当的原料化合物来制造, 或者可以利用异构体间的物理化学性质的差异进行分离。例如光学异构体可通过外消旋体的一般的光学拆分法 (例如诱导外消旋体与光学活性的碱或酸形成非对映异构体盐的分步结晶、使用了手性柱等的层析等) 来得到, 另外, 也可以由适当的光学活性的原料化合物制造。

[0258] 式 (I) 的化合物或其盐的药理活性利用以下的试验确认。

[0259] (材料)

[0260] 将用于下述试验例的培养基组成及缓冲剂的组成示于以下 (各试剂的浓度表示最终浓度)。

[0261] KH 缓冲剂 (Krebs-Henseleit Buffer): 含有 119mM NaCl、4.8mM KCl、1.2mM KH_2PO_4 、1.2mM MgSO_4 、2.5mM CaCl_2 、25mM NaHCO_3 、10mM 葡萄糖及 20mM Tris-HCl (pH=7.4) 的水溶液。

[0262] A 缓冲剂: 含有 0.32M 蔗糖、1mM MgCl_2 及 1mM K_2HPO_4 的水溶液。

[0263] B 缓冲剂: 含有 50mM Tris-HCl (pH=7.7)、100mM NaCl、10mM MgCl_2 、2mM CaCl_2 、0.2mM EGTA 及 30 μM GDP 的水溶液。

[0264] C 缓冲剂: 含有 20mM Tris-HCl (pH=7.7) 及 5mM MgCl_2 的水溶液。

[0265] Base 缓冲剂: 含有 2.5mM 丙磺舒、20mM Hepes-NaOH (pH=7.5) 及包含 0.02% CHAPS 的汉克斯平衡盐类溶液 (HBSS) 的水溶液。

[0266] Fluo-4 加载溶液: 含有 1 μM Fluo-4AM (株式会社同仁化学研究所)、0.067% DMSO 及 0.0033% Pluronic F-127 (life technologies 株式会社) 的 Base 缓冲剂。

[0267] 试验例 1: 利用 GTP γ S 结合试验确认 PAM 作用

[0268] 使用 [^{35}S]GTP γ S 结合试验对本发明化合物相对于 GABA_B 受体的功能进行评价。本方法也用于化合物相对于 GABA_B 受体的 PAM 作用的检测 (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003 年, vol. 307 (1), p. 322-330; Molecular Pharmacology, 2001 年, vol. 60 (5), p. 963-971)。

[0269] (膜制备物)

[0270] 小鼠脑皮质膜参照大鼠脑膜的制备方法 (European Journal of Pharmacology, 1990 年, vol. 187 (1), p. 27-38) 制备。

[0271] 从90只ddY小鼠(日本SLC公司)的脑上切出皮质(约30g)。在皮质中加入A缓冲剂(皮质/A缓冲剂=约1:3(wt/vol)),在冰上用玻璃特氟龙制匀浆器(特氟龙:注册商标)匀浆。将匀浆物离心(750g,10分钟,4℃),得到上清。在球团(ペレット)中加入A缓冲剂(90mL),在冰上匀浆后,离心(750g,10分钟,4℃),得到上清。重复本操作,收集上清。

[0272] 将上清离心(18000g,15分钟,4℃)。在球团中加入超纯水(54mL),在冰上静置30分钟,离心(39000g,20分钟,4℃)。将球团用KH缓冲剂(54mL)悬浮,反复冻融,离心(18000g,15分钟,4℃)。重复在上述球团中加入缓冲剂冻融后离心的操作。利用使用了蛋白质分析(蛋白质分析CBB溶液;Nacalai Tesque公司)的Bradford法将球团的KH缓冲剂悬浮液的蛋白浓度调整为10mg/mL。

[0273] (GTP γ S结合试验)

[0274] 对试验药物的小鼠脑皮质中的GABA_B受体的PAM作用进行评价。在96孔微孔板的各孔中依次加入用B缓冲剂稀释为各浓度(3nM~30 μ M)的试验药物、小鼠脑皮质膜(4 μ g)、[³⁵S]GTP γ S(最终浓度0.34nM,室町药品株式会社;Institute of Isotopes Co.,Ltd.)、GABA(最终浓度0.3 μ M;Sigma公司),并在室温下静置1小时。用收集器(Filtermate,Perkin-Elmer公司)将悬浮液通过玻璃过滤器(UniFilter 96孔GF/B滤板,Perkin-Elmer公司)进行抽滤。将玻璃过滤器用冰冷却的C缓冲剂清洗。将玻璃过滤器干燥后,在各孔中加入液体闪烁液(50 μ L,MicroScinti-PS;PerkinElmer公司)。用平板读数仪(TopCount,PerkinElmer公司)对与膜结合的[³⁵S]GTP γ S的量进行测量。

[0275] (数据分析)

[0276] 将100 μ M GABA的最大反应率设为100%。将GABA及试验药物不存在时的反应率设为0%。将在不添加试验药物时,利用0.3 μ M GABA使20%的反应率增加至50%的试验药物的浓度设为试验药物的GABA_B的PAM效价(μ M)。在0.3 μ M GABA存在下,将给药试验药物至最大30 μ M时,GABA_B受体的效果的最大反应率设为试验药物的GABA_B的PAM效能(%)。

[0277] 将本发明的若干代表性的实施例化合物的效价及效能示于下述表(表中,Ex表示实施例化合物编号。“效价”表示试验药物的GABA_B的PAM效价。“效能”表示试验药物的GABA_B的PAM效能(%)。以下相同)。

[0278] [表1]

[0279]

No.	效价 (μ M)	效能 (%)	No.	效价 (μ M)	效能 (%)
Ex2	0.11	207	Ex55	0.25	175
Ex4	0.20	161	Ex61	0.24	160
Ex5	0.24	176	Ex72	0.089	289
Ex7	0.24	139	Ex73	0.085	272
Ex12	0.23	377	Ex74	0.19	244
Ex31	0.11	300	Ex79	0.046	230
Ex31-1	0.18	191	Ex101	0.38	134
Ex39	0.42	165	Ex102	0.40	127
Ex40	0.53	203	Ex104	0.079	218
Ex43	0.26	118	Ex108	0.20	176

Ex44	0.27	119	Ex127	0.11	338
Ex45	0.44	134	Ex132	0.15	218
Ex46	0.18	188	Ex142	0.0071	214
Ex47	0.12	240	Ex143	1.2	182
Ex48	0.26	238	Ex144	0.31	182
Ex50	0.54	222	Ex146	0.10	258
Ex51	0.15	249	Ex151	0.12	168
Ex52	0.17	259	Ex153	0.059	180
Ex54	0.32	88	Ex155	0.046	159

[0280] 试验例2:使用GABA_B受体稳定表达细胞确认PAM作用

[0281] 天然的GABA_B受体为由GABA_{B1}及GABA_{B2}亚基这样的二种亚基构成的异源二聚体结构(Nature,1997年,vol.386,p.239-246)。在GABA_{B1}亚基中存在称为GABA_{B1a}及_{1b}的2个主要的剪接变体。但是,2个变体在受体下游信号处的药理学效果上没有差异(Nature,1998年,vol.396,p.683-687)。

[0282] 将RFU(相对荧光单位)为指标对细胞内Ca²⁺浓度的变化进行经时测定,从而对表达GABA_{B1b}及GABA_{B2}的异源二聚体的HEK293细胞中的GABA存在下的PAM的有效性进行评价。

[0283] (表达GABA_B受体的细胞株的建立)

[0284] 将分别插入了人GABA_{B1b}(NM_021903.2)、GABA_{B2}(NM_005458.7)及Ga_{qo}嵌合体的全部载体利用脂转染法引入,建立稳定表达的源自人胚肾的株化细胞HEK293细胞(ATCC)。

[0285] 由以下的方法制成Ga_{qo}嵌合体。对编码人Ga_q(NM_002072.3)的基因进行克隆,用人Gao(NM_138736.2)的ORF(898-1962bp)的C末端15个碱基对(1948-1962bp)置换Ga_q的ORF(41-1121bp)的C末端15个碱基对(1107-1121bp)而制成Ga_{qo}嵌合体。

[0286] (利用FLIPR对GABA_B受体活化伴有的细胞内钙动员进行测定)

[0287] 用荧光成像平板读数仪(Fluorometric Imaging Plate Reader (FLIPR), Molecular Devices公司)对随着GABA_B受体的活化所动员的细胞内钙浓度的变化进行测定。使上述建立的稳定表达细胞在含有选择剂(0.5mg/mL G418二硫酸盐及0.2mg/mL潮霉素B溶液)、1%青霉素/链霉素、10%FCS的D-MEM培养基中增殖。将约1×10⁴个/孔的细胞用不含选择剂及1%青霉素/链霉素而含有10%FCS的D-MEM培养基稀释并接种于黑壁384孔的聚-D-赖氨酸涂层板(Becton Dickinson公司)中。24小时后,从板上除去培养基,在各孔中加入Fluo-4加载溶液(20μL),在室温下孵化2小时。从各孔中除去荧光试剂加载溶液,用Base缓冲剂清洗细胞3次后,加入Base缓冲剂(20μL),用FLIPR TETRA(Molecular Devices公司)进行分析。以最终浓度(1nM~30μM)的方式加入试验药物的Base缓冲剂(10μL)溶液,开始荧光变化的测定。然后,加入GABA(1μM,20μL)继续测定。每隔2秒或5秒对荧光变化进行测定。

[0288] (数据分析)

[0289] 将100μM GABA的最大反应率设为100%。将GABA及试验药物不存在时的反应率设为0%。将在不添加试验药物时,利用1μM GABA使5%的反应率增加至50%的试验药物的浓度设为试验药物的GABA_B的PAM效价(μM)。在1μM GABA存在下,将给药试验药物至最大30μM时,相对于GABA_B受体的效果的最大反应率设为试验药物的GABA_B的PAM效能(%)。

[0290] 将本发明的若干代表性的实施例化合物的FLIPR中的评价试验结果示于下述表。

[0291] [表2]

[0292]

No.	效价 (μM)	效能 (%)
Ex2	0.059	470
Ex31	0.22	273

[0293] 试验例3:Y字迷宫试验(Y-maze试验):针对认知功能障碍的改善效果

[0294] 使用自发交替行动的实验体系即Y字迷宫试验对本发明化合物针对短期记忆障碍的改善效果进行评价。

[0295] (实验装置)

[0296] Y字迷宫使用一根臂的长度为40cm、壁的高度为13cm、地板的宽度为3cm、上部的宽度为10cm的3根跑道分别以120度连接成Y字状的迷宫。

[0297] (试验方法)

[0298] 在Y字迷宫试验开始的30分钟前,向5~6周龄的ddY系雄性小鼠(n=8)单次经口给药试验药物,进而,在Y字迷宫试验开始的20分钟前,以0.15mg/kg的用量腹腔给药引起认知功能障碍的NMDA受体拮抗药即MK-801(Sigma公司)。

[0299] 需要说明的是,在对照组的小鼠中,使用vehicle(0.5%甲基纤维素)代替试验药物,进而,使用生理食盐水而不是MK-801。

[0300] 在MK-801对照组的小鼠中,使用vehicle(0.5%甲基纤维素)代替试验药物。

[0301] 将上述的小鼠置于Y字迷宫的任一跑道的末端后使其自由探索8分钟,记录小鼠侵入的跑道和其顺序。数出小鼠在测定时间内进入的次数并将其设为总进入数。将连续侵入其中不同的3根跑道的组合(例如在将3根臂分别设为a、b、c时,进入的臂的顺序为abccbacab的情况下,包括重复而计数为4)设为自发交替行动数。关于自发交替行动率,将由以下的计算式算出的自发交替行动率设为自发交替运动的指标。

[0302] 自发交替行动率=自发交替行动数/((总进入数)-2)×100

[0303] 该指标值越高,越显示保持短期记忆。

[0304] (数据解析)

[0305] 测定值在每个组中以平均值±标准误差表示。对照组和MK-801对照组的显著差异检验以学生(Student)的t检验进行。另外,试验药物给药组和MK-801对照组的显著差异检验以邓尼特(Dunnett)型多重比较检验进行,对试验药物的学习障碍改善作用进行判定。在各检验中,若p<0.05,则判断为具有显著差异。

[0306] 将本发明的若干代表性的实施例化合物的MED(mg/kg)示于下述表。

[0307] [表3]

[0308]

No.	MED(mg/kg)
Ex2	0.1
Ex31	1.0

[0309] 试验例4:针对利血平引发的肌痛模型的压痛阈值的效果

[0310] 本模型为模拟纤维肌痛症病态的模型。本试验基于Pain,2009年,vol.146,p.26-

33的记载实施。对雄性SD大鼠(日本SLC公司)1天1次皮下给药利血平(1mg/kg),共3天。5天后经口给药溶剂或试验药。30分钟后,在腓肠肌中使用Randall-Selitto设备(室町机械株式会社)对压痛阈值进行测量。溶剂组和试验药给药组的显著差异检验使用Student's t-test或者Dunnett多重比较检验以组间比较进行。在此,将对未给药利血平的正常大鼠给药溶剂而得的值设为100%,将给药溶剂而得的利血平组的值设为0%。在各检验中, $p<0.05$ 时判断为有显著差异。

[0311] [表4]

[0312]

No.	MED (mg/kg)
Ex2	0.03

[0313] 由上述试验的结果确认到本发明化合物具有GABA_B受体的PAM作用。因此,对GABA_B受体关联的疾病・障碍的预防或治疗,例如精神分裂症、CIAS、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症或腓骨肌萎缩症等的预防或治疗很有用。

[0314] 含有1种或2种以上的式(I)所示化合物或其盐作为有效成分的医药组合物可以使用本领域常用的赋形剂(即,药用赋形剂或药用载体等)通过常用的方法来制备。

[0315] 给药可以为利用片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、液体制剂等的口服给药,或者利用关节内、静脉内、肌肉内等的注射剂、栓剂、滴眼剂、眼软膏、经皮用液体制剂、软膏剂、经皮贴剂、经粘膜液体制剂、经粘膜贴剂、吸入剂等的非经口给药中的任意一种形式。

[0316] 作为用于经口给药的固体组合物,可使用片剂、散剂、颗粒剂等。在这样的固体组合物中,可将1种或2种以上的有效成分与至少1种惰性赋形剂混合。组合物可以根据常规方法含有惰性添加剂,例如润滑剂或崩解剂、稳定剂、溶解助剂。片剂或丸剂可以根据需要用糖衣或胃溶性或者肠溶性物质的膜进行包衣。

[0317] 用于经口给药的液体组合物含有药剂学上容许的乳浊剂、溶液剂、悬浊剂、糖浆剂或酏剂等,且含有一般所用的惰性稀释剂,例如纯水或乙醇。该液体组合物除惰性稀释剂以外,也可含有如可溶化剂、湿润剂、悬浊剂之类的辅助剂、甘味剂、风味剂、芳香剂、防腐剂。

[0318] 用于非经口给药的注射剂含有无菌的水性或非水性溶液剂、悬浊剂或乳浊剂。作为水性的溶剂,包含例如注射用蒸馏水或生理食盐水。作为非水性的溶剂,有例如乙醇之类的醇类。这样的组合物还可以进一步含有等渗剂、防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、稳定化剂、或溶解辅助剂。它们(例如)通过细菌保留过滤器来过滤、通过杀菌剂的配合或照射而无菌化。另外,它们也可以制造无菌固体组合物,且于使用前溶解或悬浊于无菌水或无菌的注射用溶剂来使用。

[0319] 外用剂包含软膏剂、硬膏剂、霜剂、胶状剂、糊剂、喷雾剂、洗剂、点眼剂、眼软膏等。含有一般所用的软膏基剂、洗剂基剂、水性或非水性的液体制剂、悬浊剂、乳剂等。

[0320] 吸入剂或经鼻剂等的经黏膜剂可使用固体、液体、或半固体状,可根据以往公知的方法来制造。也可以适当添加例如公知的赋形剂、或进一步适当添加pH调整剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂或增黏剂等。给药可使用用于适当的吸入或吹送的装置。例如,可使用计量给药吸入装置等的公知装置或喷雾器,将化合物单独地或作为配方后的混合物的粉末来给药、或者可以将化合物与可药用的载体组合后作为溶液或悬浮液来给药。干燥粉

末吸入器等可为单次或多次给药用吸入器,可利用干燥粉末或含有粉末的胶囊。或可为加压气溶胶喷雾等的方式,其使用适当的抛射剂,例如氯氟烷烃或二氧化碳等的适合的气体。

[0321] 通常口服给药时,1天的给药量按体重约为0.001~100mg/kg,优选为0.1~30mg/kg,更优选为0.1~10mg/kg,并将该给药量1次服用或分2次~4次服用。静脉内给药时,1天的给药量按体重约为0.0001~10mg/kg是适当的,并将该给药量每日一次或分为多次给药。而且,使用经粘膜剂时,按体重约为0.001~100mg/kg,每日一次或分多次给药。应考虑症状、年龄、性别等,根据每个患者的情况,来适当地决定给药量。

[0322] 虽然根据给药路径、剂形、给药部位、赋形剂或添加剂的种类而不同,但本发明的医药组合物含有0.01~100重量%、作为某一方式含有0.01~50重量%的有效成分即1种或其以上的式(I)化合物或其盐。

[0323] 式(I)的化合物可以与认为上述式(I)所示化合物对其有效的那些疾病的各种治疗剂或预防剂并用。在并用时,可以同时给药,或者分别连续给药、或按所希望的时间间隔给药。同时给药时的制剂可以是配合剂,也可以分别制成制剂。

[0324] 实施例

[0325] 下面,基于实施例对式(I)的化合物的制造方法进一步详细地进行说明。需要说明的是,本发明并不限于下述实施例中记载的化合物。另外,将原料化合物的制法示于制造例。另外,式(I)的化合物的制造方法并不仅仅限于以下所示的具体的实施例的制造方法,式(I)的化合物也可以通过这些制造方法的组合、或者本领域技术人员显而易见的方法制造。

[0326] 通过上述的制造方法及对本领域技术人员而言显而易见的方法或这些方法的改变方法制造后述的表中所示的化合物。在表中,示出这些实施例化合物的结构和物理化学数据及其制造方法。需要说明的是,表中的符号表示以下的含义。

[0327] No.=实施例编号或制造例编号。

[0328] No./Inf=(该化合物的实施例编号或制造例编号)/(该化合物的盐信息)。对/Inf而言,例如/HCl表示该实施例化合物为一盐酸盐。另外,在记载为/2HCl的情况下,表示该化合物为二盐酸盐。进而,/FUM表示该化合物为富马酸盐。在任何记载均没有的情况下,表示该化合物为游离体。表中,Chiral表示其化合物为光学活性体。

[0329] Pr=制造例编号、Ex=实施例编号、Ref=制造方法(数字表示该实施例化合物以与数字的实施例化合物同样的制造方法制造。需要说明的是,表中,在例如Ex86中记载为Pr8+Ex85的情况下,表示以与制造制造例化合物8(Pr8)的方法同样的方法制造物质,之后将所得的物质为起始原料,进而,以与制造实施例化合物85(Ex85)的方法同样的方法制造目的物。需要说明的是,表中,在例如Pr26中记载为Pr8+Ex1的情况下,表示以与制造制造例化合物8(Pr8)的方法同样的方法制造,然后,以所得到的物质为起始原料,进而,以与制造实施例化合物1(Ex1)的方法同样的方法制造目的物。)

[0330] Str=结构式、Data=物理化学数据。

[0331] NMR(CDC1₃)=以CDC1₃为溶剂测得的¹H-NMR的化学位移δ值、NMR(DMSO-d₆)=以DMSO-d₆为溶剂测得的¹H-NMR的化学位移δ值、EI=以EI-MS测得的m/z值、ESI=以ESI-MS测得的m/z值、APCI=以APCI-MS测得的m/z值、APCI/ESI=APCI和ESI同时测得的m/z值。CI=以CI-MS测得的m/z值。需要说明的是,在记载+或-作为ESI等的后缀的情况下,+是指以正离

子模式测得的MS值,-是指以负离子模式测得的MS值。

[0332] 制造例3

[0333] 在2-乙酰胺基-5-(4,4-二甲基环己基)噻吩-3-甲酰胺(37.3g)及EtOH(200mL)的混合物中加入2M NaOH水溶液(200mL),在80℃下加热搅拌2小时。将反应混合物放冷至室温后,加入1M盐酸(500mL),在室温下搅拌。滤取析出物,得到6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(26.3g)。

[0334] 制造例4

[0335] 在6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(25.0g)及甲苯(300mL)的混合物中加入三氯氧磷(14mL)及DMF(200μL),在150℃下加热回流14小时。将反应混合物放冷至室温后,减压下浓缩。在残渣中加入氯仿、水及饱和碳酸氢钠水并搅拌。将反应混合物用氯仿萃取。将有机层用水及brine依次清洗。在有机层中加入MgSO₄、活性炭(2g)、硅胶(100mL)并搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩,得到4-氯-6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(27.4g)。

[0336] 制造例4-1

[0337] 在6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(30.0g)及甲苯(240mL)的混合物中加入三氯氧磷(40mL)及DMF(1.0mL),在130℃下加热回流2小时。将反应混合物放冷至室温后,减压下浓缩。在残渣中加入氯仿及饱和碳酸氢钠水并搅拌。将有机层用水及brine依次清洗。在有机层中加入MgSO₄、活性炭(10g)、硅胶(100mL)并搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩,得到4-氯-6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(31.3g)。

[0338] 制造例4-6

[0339] 在2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-醇(16.2g)和甲苯(160mL)的混合物中加入DMF(10mL)、三氯氧磷(11mL),在95℃下搅拌30分钟。将反应混合物减压下浓缩。在残渣中加入氯仿,在冰浴下用1M NaOH水溶液中和,并用氯仿萃取。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到7-氯-2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(13.2g)。

[0340] 制造例5

[0341] 在4-氯-6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(31.1g)及DMF(220mL)的混合物中加入CH₃SO₂Na(11g)及KCN(10g),在70℃下加热搅拌15小时。将反应混合物减压下浓缩至约一半的量,用水(300mL)稀释后,搅拌。滤取析出物。在析出物中加入氯仿溶解,加入MgSO₄、活性炭(10g)及硅胶(100mL)并搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩,得到6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲腈(27.4g)。

[0342] 制造例6

[0343] 在6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲腈(23.5g)及EtOH(100mL)的混合物中加入4M HCl/二噁烷(100mL),在80℃下搅拌2天。将反应混合物放冷至室温后,减压下浓缩。在残渣中加入氯仿溶解,进而,加入活性炭(2g)及碱性硅胶(100mL),搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩,得到6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲酸乙酯(30.8g)。

[0344] 制造例6-1

[0345] 在6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲腈(27.4g)及EtOH

(200mL)的混合物中加入4M HCl/二噁烷(200mL),在80℃下搅拌一晚。将反应混合物放冷至室温后,减压下浓缩,在残渣中加入EtOH(200mL)和水(200mL)并搅拌。滤取析出物。使所得到的析出物溶解于氯仿中,加入MgSO₄、活性炭(10g)及碱性硅胶(100mL)并搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩,得到6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲酸乙酯(23.3g)。

[0346] 制造例7

[0347] 在6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲酸乙酯(29.3g)、氯化钙(18g)及THF(200mL)的混合物中,在室温下分成小份加入NaBH₄(5.5g)后,花5分钟缓慢加入EtOH(200mL),在室温下搅拌4小时。在反应混合物中加入冰水并搅拌,加入1M盐酸至悬浮液成溶液状态后,用EtOAc萃取。将有机层用水、饱和碳酸氢钠水及brine依次清洗。在有机层中加入MgSO₄、活性炭、碱性硅胶并搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/EtOAc)纯化,得到(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲醇(12.7g)。

[0348] 制造例7-1

[0349] 在6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲酸乙酯(13.0g)、THF(150mL)及EtOH(150mL)的混合物中加入氯化钙(6.6g),在室温下搅拌30分钟后,冰冷下,花15分钟分小份加入NaBH₄(1.8g)。在室温下搅拌4.5小时后,冰冷却下在反应混合物中加入水(100mL)及EtOAc(100mL),进而,加入1M盐酸(100mL)至悬浮液成溶液后,减压下浓缩,用EtOAc萃取。将有机层用水、饱和碳酸氢钠水及brine依次清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/EtOAc)纯化,得到[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲醇(9.35g)。

[0350] 制造例8

[0351] 在[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲醇(16.0g)、TEA(10mL)及DCM(200mL)的混合物中,在0℃下花15分钟滴加MsCl(5.0mL),在同一温度下搅拌1小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水,用氯仿萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水及brine依次清洗。在有机层中加入MgSO₄、活性炭(5g)及碱性硅胶(20mL)并搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩,得到甲磺酸[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲酯(18.9g)。

[0352] 制造例8-7

[0353] 冰冷却下在[2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]甲醇(6.42g)及EtOAc(65mL)的混合物中滴加TEA(4.5mL)及MsCl(2.1mL),在0℃下搅拌1小时。将反应混合物过滤后,在滤液中加入饱和碳酸氢钠水,用EtOAc萃取。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩,得到甲磺酸[2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]甲酯(9.3g)。

[0354] 制造例9

[0355] 在N-(4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-基)-4,4-二甲基环己烷甲酰胺(23.8g)和EtOH(200mL)的混合物中加入硫脲(6g)和甲酸(900μL),在85℃下加热搅拌15小时。在反应混合物中加入水,用氯仿萃取。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/MeOH)纯化,得到2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-醇(16.2g)。

[0356] 制造例10

[0357] 在氩氛围下,在锌粉末(7.5g)的THF(50mL)悬浮液中加入二溴乙烷(200 μ L)及三甲基硅烷基氯化物(200 μ L)后,加入苯甲酸碘甲酯(15g)的THF(50mL)溶液,在室温下搅拌1小时后,加入7-氯-2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(10.9g)的THF(50mL)溶液及Pd(PPh₃)₄(4.25g),在室温下搅拌15小时。将反应混合物用Celite过滤后,减压下浓缩。在残渣中加入1M NH₄Cl水溶液,用EtOAc萃取。在有机层中加入MgSO₄及碱性硅胶,搅拌,过滤后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到苯甲酸[2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]甲酯(13.8g)。

[0358] 制造例11

[0359] 在苯甲酸[2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]甲酯(13.8g)及MeOH(250mL)的混合物中加入28%NaOCH₃的MeOH溶液(670 μ L),在室温下搅拌3小时。在反应混合物中加入4M HCl/EtOAc(870 μ L)以中和,并在减压下浓缩。在残渣中加入水,用EtOAc萃取。在有机层中加入MgSO₄和碱性硅胶并搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到[2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]甲醇(7.9g)。

[0360] 制造例12

[0361] 在冰冷却下在2-氨基-5-环己基噻吩-3-甲酰胺(53.5g)及THF(500mL)的混合物中滴加乙酰氯(18mL)及TEA(36mL)后,在室温下搅拌17小时。将反应混合物减压下浓缩。在残渣中加入EtOH(500mL)及1M NaOH水溶液(500mL),在80℃下搅拌24小时。将反应混合物放冷至室温后,加入1M盐酸(500mL)并搅拌,滤取析出物,用水清洗后风干,得到6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮(57.0g)。

[0362] 制造例13

[0363] 在(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲醇(1.28g)及DCM(20mL)的混合物中加入亚硫酸氯(1mL)及DMF(50 μ L),在室温下搅拌2小时。将反应混合物减压下浓缩,用甲苯共沸,并干燥。在残渣中加入EtOAc。将有机层用饱和碳酸氢钠水、brine依次清洗。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/EtOAc)纯化,得到4-(氯甲基)-6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(663mg)。

[0364] 制造例14

[0365] 在4-氯-6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(1.0g)及DMF(40mL)的混合物中加入(E)-1-乙氧乙烯基-2-硼酸频哪醇酯(900mg)及K₃PO₄(4.3g)后,在氩氛围下加入Pd(PPh₃)₄(500mg),并在85℃下加热搅拌2小时。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩,用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到6-环己基-4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(885mg)。

[0366] 制造例15

[0367] 在4-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-3,3-二甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(645mg)及二噁烷(6.45mL)中加入4M HCl/EtOAc(1.66mL),在室温下搅拌1小时。将反应混合物减压下浓缩。在残渣中加入EtOAc,并搅拌。过滤析出物后,减压干燥,得到6-(4,4-二甲基环己基)-4-[(2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(422mg)。

[0368] 制造例15-1

[0369] 在(1S,4S)-5-{[2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]甲基}-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(476mg)及DCM(10mL)中加入三氟乙酸(2.0mL),在室温下搅拌2小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩,将残渣用硅胶柱纯化,得到7-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基甲基]-2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶(332mg)。

[0370] 制造例16

[0371] 在6-环己基-4-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(300mg)及THF(3mL)的混合物中加入1M盐酸(3mL),在室温下搅拌30分钟。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水,pH=8~9后,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/MeOH)纯化,得到(Z)-2-(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙烯醇(248mg)。

[0372] 制造例17

[0373] 在(Z)-2-(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙烯醇(430mg)及MeOH(10mL)的混合物中分小份加入NaBH₄(65mg),并搅拌15分钟。在反应混合物中加入水后,用EtOAc萃取。将有机层用饱和NH₄Cl水溶液、brine依次清洗后,用Na₂SO₄干燥,将残渣用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到2-(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙醇(315mg)。

[0374] 制造例18

[0375] 在冰冷冷却下在6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲酸乙酯(1.0g)及EtOH(10mL)的混合物中加入1M NaOH水溶液(3.9mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物减压下浓缩,加入1M盐酸,并搅拌30分钟。滤取析出物,用水清洗后,用己烷清洗,风干后,减压干燥,得到6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲酸(900mg)。

[0376] 制造例19

[0377] 在冰冷冷却下在[2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]甲醇(500mg)及DCM(10mL)的混合物中加入戴斯马丁氧化剂(1.46g),在0℃下搅拌3小时。在反应混合物中加入Na₂S₂O₃水溶液后,用DCM萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水及brine依次清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩,得到2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-甲醛(492mg)。在所得到的醛和NaH₂PO₄(245mg)、2-甲基-2-丁烯(542μL)、水(5mL)及丙酮(10mL)的混合物中在冰冷冷却下加入NaClO₂(231mg),并在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入Na₂S₂O₃水溶液及Na₂SO₄后,用2-丙醇和氯仿的混合液(1:9)萃取。将有机层用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩,得到2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-甲酸(870mg)。

[0378] 制造例20

[0379] 在4-氯-6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(1.0g)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(1.16mL)及甲苯(10.8mL)的混合物中加入Pd(PPh₃)₄(392mg),加热回流5小时。将反应混合物放冷至室温后,在反应混合物中加入饱和NH₄Cl水溶液,用EtOAc萃取。将有机层用水及brine依次清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩,得到含有6-(4,4-二甲基环己基)-4-(1-乙氧基乙烯基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶的粗生成物(1.12g)。在该粗生成物

中于室温下加入EtOH (9.0mL) 及1M盐酸 (10.2mL), 在50℃下搅拌一晚。将反应混合物放冷后, 减压下浓缩。在残渣中加入水, 用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗, 用MgSO₄干燥后, 减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化, 得到1-[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]乙酮 (820mg)。

[0380] 制造例22

[0381] 将MeOH (2mL) 及THF (15mL) 的混合溶液在冰浴中冷却, 加入NaH (60%油性, 600mg) 并搅拌15分钟后, 加入6-溴-4-氯-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶 (2.0g) 的THF (5mL) 溶液, 在室温下搅拌2小时。在反应混合物中加入水, 用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗, 用Na₂SO₄干燥后, 减压下浓缩。将残渣用硅胶柱 (己烷/EtOAc) 纯化, 得到6-溴-4-甲氧基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶 (1.8g)。

[0382] 制造例23

[0383] 在2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4 (3H)-酮 (5.0g) 和AcOH (50mL) 的混合物中加入NCS (4.8g), 在40℃下加热搅拌2天。将反应混合物减压下浓缩。在残渣中加入水, 搅拌, 滤取析出物后干燥, 得到6-氯-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4 (3H)-酮 (5.5g)。

[0384] 制造例24

[0385] 在4-氯-6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶 (27.3g)、DABCO (1.2g) 及DMSO (150mL) 的混合物中缓慢加入KCN (8g) 的水溶液 (14mL), 在室温下搅拌15小时。在反应混合物中冰冷却下加入水 (150mL), 并搅拌。滤取析出物, 使其溶解于氯仿中。在有机层中加入MgSO₄、活性炭 (2g) 及碱性硅胶 (100mL) 并搅拌, Celite过滤后, 减压下浓缩, 得到6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲腈 (23.7g)。

[0386] 制造例25

[0387] 在氩氛围下, 在冰冷却的DME (12.5mL) 中加入NaH (60%油性, 203mg), 并搅拌10分钟。在该混合物中滴加3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)-3-氧代丙酸乙酯 (1.40g) 的DME溶液 (10mL), 在同一温度下搅拌30分钟后, 加入4-氯-6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶 (750mg), 在60℃下搅拌一晚。将反应混合物放冷后, 加入饱和NH₄Cl水溶液, 用EtOAc萃取。将有机层用水、brine依次清洗, 用MgSO₄干燥后, 减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化, 得到2-[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)-3-氧代丙酸乙酯 (559mg)。

[0388] 制造例28

[0389] 在6-溴-4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶 (200mg)、4,4,5,5-四甲基-2-(螺[2.5]辛-5-烯-6-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (185mg) 及二噁烷 (4mL) 的混合物中加入Pd₂dba₃ (25mg)、二环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)膦 (50mg)、K₃PO₄ (340mg) 及水 (200μL), 在100℃下加热搅拌一晚。将反应混合物冷却至室温, 加入水, 用EtOAc萃取。将有机层用MgSO₄干燥后, 减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱 (己烷/EtOAc) 纯化, 得到4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)甲基]-2-甲基-6-(螺[2.5]辛-5-烯-6-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶 (167mg)。

[0390] 制造例31

[0391] 在N-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基]环庚烷胺 (132mg) 和CH₃CN (3mL) 的混合物中加入CH₃I (100μL) 及DIPEA (200μL), 在室温下搅拌15小时。在反应混

合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到N-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲基]-N-甲基环庚烷胺(77mg)。

[0392] 制造例32

[0393] 在N-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基] 甲基} 环戊烷胺(128mg)和DMF(3mL)的混合物中加入3-溴丙烷-1-醇(100μL)、Na₂CO₃(110mg),在100℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温后,加入水,用EtOAc萃取。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到3-(环戊基{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基] 甲基} 氨基) 丙烷-1-醇(88mg)。

[0394] 制造例33

[0395] 在甲磺酸(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲酯(500mg)及CH₃CN(10mL)的混合物中加入环戊胺(1.0mL),在室温下搅拌3小时。在反应混合物中加入水后,用EtOAc萃取。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)及硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,由此,得到N-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲基] 环戊烷胺(326mg)。

[0396] 制造例34

[0397] 在甲磺酸(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲酯(150mg)、环戊基甲基胺(100mg)及CH₃CN(3mL)的混合物中加入DIPEA(200μL),在室温下搅拌一晚。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩,将残渣用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到N-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲基]-N-甲基环戊烷胺(131mg)。

[0398] 制造例37

[0399] 在(4,4-二甲基环己基) 乙醛(27.3g)及DMF(100mL)的混合物中加入2-氰基乙酰胺(12g)、硫(5g)及TEA(24mL),在60℃下加热搅拌12小时。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用水及brine依次清洗后,加入Na₂SO₄及活性炭(2g)并搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩,得到2-氨基-5-(4,4-二甲基环己基) 噻吩-3-甲酰胺(33.0g)。

[0400] 制造例38

[0401] 在2-氨基-5-(4,4-二甲基环己基) 噻吩-3-甲酰胺(33g)、吡啶(40mL)及DCM(200mL)的混合物中于0℃下滴加乙酰氯(14mL),在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物减压下浓缩后,加入水和1M盐酸,用氯仿萃取。将有机层用水、饱和碳酸氢钠水及brine依次清洗。在有机层中加入MgSO₄、活性炭(2g)及碱性硅胶(100mL)并搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩,得到2-乙酰胺基-5-(4,4-二甲基环己基) 噻吩-3-甲酰胺(37.3g)。

[0402] 制造例39

[0403] 在WSC盐酸盐(4.5g)、HOBt(3.2g)及DMF(50mL)的混合物中加入二氟乙酸(2mL)及2-氨基-5-环己基噻吩-3-甲酰胺(5.0g),在室温下搅拌3天。在反应混合物中加入50% brine,并用EtOAc萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水、水及brine依次清洗。在有机层中加入MgSO₄、碱性硅胶并搅拌,Celite过滤后,减压下浓缩,得到5-环己基-2-[(二氟乙酰基) 氨基] 噻吩-3-甲酰胺(7.0g)。

[0404] 制造例40

[0405] 在4,4-二甲基环己烷甲酸(20.4g)和甲苯(150mL)的混合物中加入亚硫酰氯(19mL),并在80℃下搅拌15小时。将反应液减压下浓缩。在残渣中加入4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-胺(23.3g),在90℃下搅拌10分钟。加入DCE(207mL),在100℃下搅拌15小时。将反应混合物冷却至室温后,加入水,用氯仿萃取。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到N-(4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-基)-4,4-二甲基环己烷甲酰胺(23.8g)。

[0406] 制造例41

[0407] 在金刚烷-1-甲酸(2.43g)及DCM(40mL)的混合物中于室温下加入1-氯-N,N,2-三甲基丙烯基胺(2.23mL),并搅拌1小时。在该混合物中加入4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-胺(2.0g)及吡啶(2.71mL),在室温下再搅拌1小时。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化,得到N-(4,6-二氯-2-甲基嘧啶-5-基)金刚烷-1-甲酰胺(3.51g)。

[0408] 制造例42

[0409] 在硫代吗啉1,1-二氧化物(3.22g)及DCM(48mL)的混合物中在冰冷却下加入3-氯-3-氧代丙酸乙酯(2.0mL),在同一温度下搅拌30分钟。在反应混合物中加入水,用氯仿萃取。将有机层用brine清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩,得到3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)-3-氧代丙酸乙酯的粗生成物(3.11g)。粗生成物就这样不纯化直接用于下面的反应。

[0410] 制造例43

[0411] 在氩氛围下,在2-(4,4-二甲基环己基)乙醇(25.3g)及DCM(200mL)的混合物中加入DMSO(50mL)及TEA(100mL),进而在冰冷却下将内部温度保持在10℃以下,分小份加入三氧化硫吡啶络合物(77.7g)。在室温下搅拌2小时后,在反应混合物中加入冰水,减压下浓缩后,用氯仿萃取。将有机层用1M盐酸及brine依次清洗。在有机层中加入MgSO₄并搅拌后,过滤,减压下浓缩,得到(4,4-二甲基环己基)乙醛(27.3g)。

[0412] 制造例44

[0413] 在丙二酸乙基1-(3-乙氧基-3-氧代丙酰基)哌啶-4-基酯(1.02g)及EtOH(5.1mL)的混合物中加入NaOEt(20%EtOH溶液、105mg),在室温下搅拌30分钟。在反应混合物中加入饱和NH₄Cl水溶液,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化,得到3-(4-羟基哌啶-1-基)-3-氧代丙酸乙酯(368mg)。

[0414] 制造例45

[0415] 在30%过氧化氢溶液(2.7mL)和DCM(100mL)的混合物中在冰冷却下滴加三氟乙酸酐(4.4mL),再加入1-苄基-5-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶(2.1g)的DCM(5mL)溶液,搅拌1.5小时。在反应混合物中加入饱和Na₂SO₃水溶液后,用DCM萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/MeOH)纯化,得到反式-1-苄基-3-甲基哌啶-3,4-二醇(2.0g)。

[0416] 制造例46

[0417] 在5-苄基-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮(400mg)的EtOH(5mL)溶液中加入20%Pd(OH)₂/C(65mg),在常压氢氛围下,在室温下搅拌一晚。将反应混合物用Celite过滤后,减压下浓缩,得到2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛-3-酮(219mg)。

[0418] 制造例47

[0419] 将反式-1-苄基-4-甲基哌啶-3,4-二醇乙酸盐 (256mg)、10%Pd/C (193mg)、乙酸 (5mL) 及EtOH (5mL) 的混合物在3个大气压的氢氛围下、在室温下搅拌12小时。将反应混合物用Celite过滤后,减压下浓缩,得到反式-4-甲基哌啶-3,4-二醇乙酸盐 (212mg)。不纯化用于下面的反应。

[0420] 制造例48

[0421] 在3个大气压的氢氛围下,将反式-1-苄基-3-甲基哌啶-3,4-二醇 (460mg)、DIBOC (907mg)、20%Pd(OH)₂/C (291mg) 及EtOAc (28mL) 的混合物在室温下搅拌12小时。将反应混合物用Celite过滤后,减压下浓缩,得到反式-3,4-二羟基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (80mg)。

[0422] 制造例49

[0423] 在10%Pd/C (409mg) 及MeOH (7mL) 的混合物中加入甲酸铵 (2.92g) 和1-(二苯基甲基)-2,2-二甲基氮杂环丁烷-3-醇 (1.03g) 的MeOH (7mL) 及THF (14mL) 的混合物,在50℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温后过滤,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(氯仿/MeOH) 纯化,得到2,2-二甲基氮杂环丁烷-3-醇 (378mg)。

[0424] 制造例50

[0425] 在30%过氧化氢溶液 (3.6mL) 及DCM (120mL) 的混合物中于0℃下加入三氟乙酸酐 (6.0mL),再加入1-苄基-4-甲基-1,2,3,6-四氢吡啶 (2.9g) 的DCM (10mL) 溶液,在室温下搅拌12小时后,在50℃下再搅拌3小时。在反应混合物中加入Na₂SO₃水溶液,搅拌至过氧化物消失后,用DCM萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/MeOH) 纯化,得到3-苄基-6-甲基-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷 (1.8g)。

[0426] 制造例51

[0427] 在3-苄基-6-甲基-7-氧杂-3-氮杂双环[4.1.0]庚烷 (700mg) 的THF (10mL) 的混合物中加入AcOH (10mL),在80℃下搅拌2小时。将反应混合物减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/MeOH) 纯化,得到反式-1-苄基-4-甲基哌啶-3,4-二醇乙酸盐 (256mg)。

[0428] 制造例52

[0429] 在反式-3,4-二羟基-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (80mg) 及EtOAc (5mL) 的混合物中于室温下加入4M HCl/EtOAc (0.4mL),搅拌12小时。将反应混合物减压下浓缩,得到反式-3-甲基哌啶-3,4-二醇盐酸盐 (50mg)。

[0430] 实施例1

[0431] 在硫代吗啉-1,1-二氧化物 (65mg) 及DMF (4mL) 的混合物中加入甲磺酸[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基] 甲酯 (110mg) 及TEA (150μL),在室温下搅拌24小时。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc) 纯化,得到6-环己基-4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基) 甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶 (94mg)。

[0432] 实施例2

[0433] 在硫代吗啉-1,1-二氧化物 (70mg) 及DMF (4mL) 的混合物中加入甲磺酸[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基] 甲酯 (120mg) 及TEA (150μL),在室温下搅拌一晚。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc) 纯化,得到6-(4,4-二甲基环己基)-4-[(1,1-二

氧代-1 λ^6 -硫代吗啉-4-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(102mg)。

[0434] 实施例31、实施例31-1

[0435] 将外消旋体的反式-1-[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基]哌啶-3,4-二醇(321mg)利用超临界流体色谱(柱:Daicel制Chiralpak IC 10x 250mm、流动相:液化二氧化碳气体/含有0.1%二乙胺的MeOH=75/25、流速:10mL/min、柱温:40℃)纯化。在残渣中加入IPE搅拌后,滤取析出物,分别得到保留时间8.48分钟的光学活性的反式-1-[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基]哌啶-3,4-二醇(110mg)和保留时间9.44分钟的光学活性的反式-1-[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基]哌啶-3,4-二醇(112mg)。

[0436] 实施例33

[0437] 在6-环己基-4-[(2,2-二甲基吗啉-4-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(130mg)和EtOAc(2mL)的混合物中加入4M HCl/EtOAc(100 μ L),在室温下搅拌。滤取析出的固体,由此,得到6-环己基-4-[(2,2-二甲基吗啉-4-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶盐酸盐(90mg)。

[0438] 实施例52

[0439] 在甲磺酸[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲酯(120mg)及DMF(4mL)的混合物中加入哌啶-4-醇(70mg)及TEA(100 μ L),在室温下搅拌18小时。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠水及brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化。在所得到的纯化物中加入EtOAc后,加入4M HCl/EtOAc(100 μ L),在室温下搅拌。滤取析出物,得到1-[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基]哌啶-4-醇盐酸盐(115mg)。

[0440] 实施例85

[0441] 将甲磺酸[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲酯(100mg)、顺式-吡咯烷-3,4-二醇盐酸盐(57mg)及K₂CO₃(75mg)的DMF(3mL)悬浮液在50℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却到室温,加入水,用EtOAc萃取。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/MeOH)纯化。将所得到的纯化物悬浮于IPE中,滤取析出物,得到顺式-1-[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基]吡咯烷-3,4-二醇(9mg)。

[0442] 实施例96

[0443] 将甲磺酸[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲酯(100mg)、2-(氮杂环丁烷-3-基)丙烷-2-醇盐酸盐(62mg)及K₂CO₃(94mg)的DMF(1.0mL)悬浮液在70℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温,加入水,用EtOAc萃取。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/MeOH)纯化,用4M HCl/EtOAc成盐后,用EtOAc清洗,得到2-(1-[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基]氮杂环丁烷-3-基)丙烷-2-醇盐酸盐(32mg)。

[0444] 实施例105

[0445] 在5-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基]-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(113mg)及DMF的混合物中在冰冷却下加入NaH(60%油性,12mg),并在同一温度下搅拌5分钟,再加入CH₃I(38 μ L),在同一温度下搅拌20分钟。在反应混合物中加入

水,用EtOAc萃取。将有机层用水、brine依次清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化。将残渣溶解于EtOAc中,加入过量的4M HCl/EtOAc后,减压下浓缩。在所得到的纯化物中加入Et₂O并搅拌,滤取析出物,得到5-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲基]-2-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮盐酸盐(83mg)。

[0446] 实施例106

[0447] 在(Z)-2-(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 乙烯醇(120mg)及AcOH(12mL)的混合物中加入吗啉(400μL)及NaBH(OAc)₃(200mg),在室温下搅拌15小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水后,用氯仿萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到6-环己基-2-甲基-4-[2-(吗啉-4-基) 乙基]噻吩并[2,3-d]嘧啶(53mg)。

[0448] 实施例107

[0449] 在2-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲基]-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(67mg)、1H-苯并三唑-1-甲醇(54mg)和DCE的混合物中于室温下加入NaBH(OAc)₃(115mg),在同一温度下搅拌5小时。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化。将所得到的纯化物溶解于EtOAc中,加入过量的4M HCl/EtOAc,减压下浓缩。在残渣中加入Et₂O并搅拌,滤取析出物,得到2-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲基]-5-甲基-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮盐酸盐(57mg)。

[0450] 实施例108

[0451] 使用H-Cube(注册商标,10%Pd/C盒,Thalesnano公司)使4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基) 甲基]-2-甲基-6-(螺[2.5]辛-5-烯-6-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(165mg)、THF(5mL)及EtOH(5mL)的混合物在H₂氛围下、50bar、50℃下反应。将反应混合物减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/MeOH)纯化,得到4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基) 甲基]-2-甲基-6-(螺[2.5]辛-6-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶(59mg)。

[0452] 实施例109

[0453] 在{(3S)-4-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲基]吗啉-3-基} 甲醇(132mg)和DMF的混合物中在冰冷却下加入NaH(60%油性,15mg),并在同一温度下搅拌5分钟,接着,加入CH₃I(17μL),在同一温度下搅拌30分钟。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗后,用Na₂SO₄干燥,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到6-环己基-4-[(3S)-3-(甲氧基甲基) 吗啉-4-基] 甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(102mg)。

[0454] 实施例112

[0455] 在哌啶-2-酮(100mg)、THF(4mL)及DMF(1mL)的混合物中加入NaH(60%油性,40mg),在室温下搅拌30分钟后,加入甲磺酸(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲酯(150mg),再在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入水及1M盐酸,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到1-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲基]哌啶-2-酮(13mg)。

[0456] 实施例116

[0457] 在甲磺酸(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲酯(130mg)及CH₃CN

(5mL)的混合物中加入3-氟哌啶盐酸盐(107mg)及TEA(200μL),在室温下搅拌15小时。在反应混合物中加入水后,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化。在所得到的纯化物中加入EtOH及富马酸(35mg)溶解后,减压下浓缩。在残渣中加入EtOH:丙酮(1:5),加热溶解后,搅拌下放冷。滤取析出物,得到6-环己基-4-[(3-氟哌啶-1-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶富马酸盐(105mg)。

[0458] 实施例126

[0459] 将甲磺酸[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲酯(100mg)、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷草酸盐(67mg)、K₂CO₃(94mg)及DMF(1.0mL)的混合物在80℃下搅拌12小时。将反应混合物冷却到室温,加入水,用EtOAc萃取。将有机层用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(氯仿/MeOH)纯化,加入富马酸(10mg)成盐后,用EtOAc清洗,得到6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基甲基)噻吩并[2,3-d]嘧啶富马酸盐(23mg)。

[0460] 实施例130

[0461] 在甲磺酸2-(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)乙酯(64mg)及CH₃CN(2mL)的混合物中缓慢加入哌啶(800μL),在室温下搅拌3天。在反应混合物中加入水后,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化。在所得到的纯化物的氯仿(3mL)溶液中加入4M HCl/EtOAc(150μL)后,减压下浓缩。在残渣中加入EtOAc,加热清洗,滤取析出物,得到6-环己基-2-甲基-4-[2-(哌啶-1-基)乙基]噻吩并[2,3-d]嘧啶二盐酸盐(61mg)。

[0462] 实施例134

[0463] 在甲磺酸(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲酯(150mg)及CH₃CN(2mL)的混合物中缓慢加入(2S)-吡咯烷-2-基甲醇(100mg)的CH₃CN(1mL)溶液,在室温下搅拌15小时。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化。在所得到的纯化物中加入EtOH及富马酸(39mg)溶解后,减压下浓缩。在残渣中加入EtOH/丙酮(1:10),加热溶解,搅拌下放冷后,滤取析出物,得到{(2S)-1-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基]吡咯烷-2-基}甲醇富马酸盐(76mg)。

[0464] 实施例150

[0465] 在甲磺酸[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲酯(150mg)、DIPEA(209μL)及DMF(2.25mL)的混合物中加入2,2-二甲基氮杂环丁烷-3-醇(54mg),在室温下搅拌18小时。在反应混合物中加入水和EtOAc,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化。使所得到的纯化物溶解于EtOAc(1.5mL)后,加入富马酸(38mg)及MeOH(300μL)的混合物,滤取析出物,得到1-[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基]-2,2-二甲基氮杂环丁烷-3-醇富马酸盐(106mg)。

[0466] 实施例152

[0467] 在2-[[6-(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基]氨基]-2-甲基丙烷-1-醇(55mg)和DCM的混合物中加入CDI(40mg),在室温下搅拌6小时。将反应混合物减压下浓缩。将残渣用硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到3-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-

基)甲基]-4,4-二甲基-1,3-噁唑烷-2-酮(54mg)。

[0468] 实施例153

[0469] 在6-(4,4-二甲基环己基)-4-[(2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(40mg)、吡啶(83μL)及DCM(1.2mL)的混合物中加入乙酸酐(49μL),在室温下搅拌30分钟。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化。在所得到的纯化物的EtOAc溶液中滴加4M HCl/二噁烷,滤取析出物后干燥,得到1-(4-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-3,3-二甲基哌嗪-1-基)乙酰盐酸盐(35mg)。

[0470] 实施例155

[0471] 在6-(4,4-二甲基环己基)-4-[(2,2-二甲基哌嗪-1-基)甲基]-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶(222mg)、乙醇酸(52mg)及NMP(3.2mL)的混合物中加入HATU(306mg)、DIPEA(492μL),在室温下搅拌一晚。在反应混合物中加入饱和NH₄Cl水溶液,用EtOAc萃取。将有机层用水及brine依次清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化,得到1-(4-{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-3,3-二甲基哌嗪-1-基)-2-羟基乙酮(102mg)。

[0472] 实施例161

[0473] 将(3S)-1-[[2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]甲基]吡咯烷-3-醇(73mg)溶解于EtOH(3mL)中,加入富马酸(24mg),减压下浓缩。在残渣中加入IPE,在室温下搅拌。滤取析出物,得到(3S)-1-[[2-(4,4-二甲基环己基)-5-甲基[1,3]噻唑并[5,4-d]嘧啶-7-基]甲基]吡咯烷-3-醇富马酸盐(81mg)。

[0474] 实施例163

[0475] 在5-苄基-2-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基]-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(140mg)和DCE(5mL)的混合物中加入1-氯乙基氯甲酸酯(50μL),在室温下搅拌一晚。反应溶液不浓缩的情况下用硅胶柱(氯仿/MeOH/饱和NH₃水)纯化。将残渣溶解于MeOH中,加热回流30分钟。将反应混合物减压下浓缩,将残渣用硅胶柱(氯仿/MeOH/饱和NH₃水)纯化,得到2-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基]-2,5-二氮杂双环[2.2.2]辛烷-3-酮(87mg)。

[0476] 实施例187

[0477] 在N-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基]环己烷胺(47mg)及DCM(4mL)的混合物中于0℃下滴加乙酰氯(20μL)及TEA(40μL),在室温下搅拌2.5小时。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用1M盐酸、饱和碳酸氢钠水及brine依次清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩,得到N-环己基-N-[(6-环己基-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基]乙酰胺(50mg)。

[0478] 实施例188

[0479] 在N-[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基]四氢-2H-吡喃-4-胺(60mg)、吡啶(129μL)及DCM(1.8mL)的混合物中加入乙酸酐(76μL),在室温下搅拌30分钟。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化,得到N-[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺(23mg)。

[0480] 实施例190

[0481] 在N-{{[6-(4,4-二氟环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-胺(110mg)、1H-苯并三唑-1-甲醇(86mg)和DCE的混合物中加入NaBH(OAc)₃(182mg),在室温下搅拌4小时。在反应混合物中加入水,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,用Na₂SO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用碱性硅胶柱(己烷/EtOAc)纯化,得到N-{{[6-(4,4-二氟环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-1-甲氧基-N,2-二甲基丙烷-2-胺(93mg)。将其溶解于MeOH中,加入富马酸(27mg)后,减压下浓缩,得到N-{{[6-(4,4-二氟环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-1-甲氧基-N,2-二甲基丙烷-2-胺富马酸盐(117mg)。

[0482] 实施例191

[0483] 在N-{{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}四氢-2H-硫代吡喃-4-胺1,1-二氧化物盐酸盐(100mg)、CH₃I(16μL)及DMF(2.0mL)的混合物中加入K₂CO₃(60mg),在50℃下搅拌一晚。将反应混合物放冷后,加入饱和NH₄Cl水溶液,用EtOAc萃取。将有机层用水及brine依次清洗,用MgSO₄干燥。将残渣用硅胶柱纯化。使所得到的纯化物溶解于EtOAc中,滴加4M HCl/EtOAc(55μL)。滤取析出物后干燥,得到N-{{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-N-甲基四氢-2H-硫代吡喃-4-胺1,1-二氧化物盐酸盐(69mg)。

[0484] 实施例196

[0485] 在N-{{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}四氢-2H-吡喃-4-胺(100mg)、1,4-二噁烷-2,5-二醇(64mg)、DCE(2mL)及MeOH(1mL)的混合物中在冰冷却下加入NaBH(OAc)₃(170mg),在0℃下搅拌1小时。在反应混合物中加入水及EtOAc,用EtOAc萃取。将有机层用brine清洗,并干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化,得到2-[[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基]乙醇(51mg)。

[0486] 实施例198

[0487] 在甲磺酸[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲酯(200mg)、DIPEA(139μL)及DMF(3.0mL)的混合物中加入四氢-2H-硫代吡喃-4-胺1,1-二氧化物(97mg),在室温下搅拌4小时。在反应混合物中加入饱和NH₄Cl水溶液,用EtOAc萃取。将有机层用水及brine依次清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化,使其溶解于EtOAc中,滴加4M HCl/EtOAc(137μL)。滤取析出物后干燥,得到N-{{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}四氢-2H-硫代吡喃-4-胺1,1-二氧化物盐酸盐(165mg)。

[0488] 实施例205

[0489] 在N-{{[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基}-4-甲基四氢-2H-硫代吡喃-4-胺(55mg)及钨(IV)酸钠二水合物(9.0mg)的MeOH(1.1mL)悬浮液中在冰冷却下依次滴加1M盐酸(313μL)及35%过氧化氢溶液(56μL),在同一温度下搅拌10分钟,再在室温下搅拌6小时。在冰冷却的反应混合物中加入Na₂S₂O₃水溶液,在室温下搅拌30分钟后,加入饱和碳酸氢钠水,用氯仿萃取。将有机层用brine清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化。将所得到的纯化物溶解于EtOAc中,滴加4M HCl/二噁烷。滤取析

出物后,减压下干燥,得到N-[[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]甲基]-4-甲基四氢-2H-硫代吡喃-4-胺1,1-二氧化物盐酸盐(22mg)。

[0490] 实施例206

[0491] 在6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-甲酸(150mg)、4-甲基哌啶-4-醇(68mg)、HATU(262mg)及NMP(2.1mL)的混合物中加入DIPEA(244μL),在室温下搅拌一晚。在反应混合物中加入饱和NH₄Cl水溶液,用EtOAc萃取。将有机层用水及brine依次清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化。将所得到的纯化物用IPE悬浮,滤取后,减压下干燥,得到[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基](4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)甲酮(120mg)。

[0492] 实施例229

[0493] 在2-[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-3-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)-3-氧代丙酸乙酯(520mg)及THF(16mL)的混合物中室温下加入MeOH(2.7mL)及1M NaOH水溶液(3.9mL),在60℃下搅拌8小时。将反应混合物放冷后,加入1M盐酸,减压下浓缩。在残渣中加入EtOAc,萃取。将有机层用brine清洗,用MgSO₄干燥后,减压下浓缩。将残渣用硅胶柱纯化,得到2-[6-(4,4-二甲基环己基)-2-甲基噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-基]-1-(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)乙酮(322mg)。

[0494] 以与上述制造例或者实施例的方法相同的方法制造后述表所示的制造例及实施例的化合物。

[0495] [表5]

[0496]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr1		Pr1-5	
Pr1-1		Pr1-6	
Pr1-2		Pr1-7	
Pr1-3 Chiral		Pr1-8	
Pr1-4		Pr1-9	

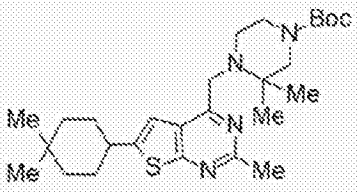
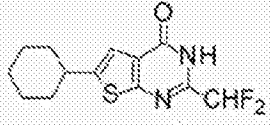
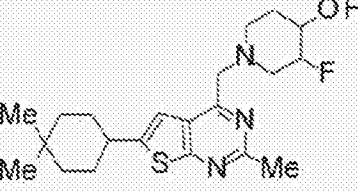
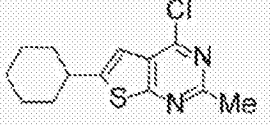
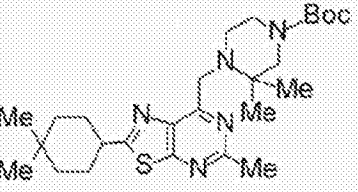
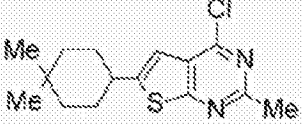
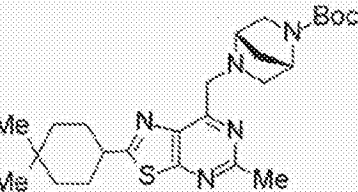
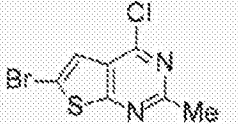
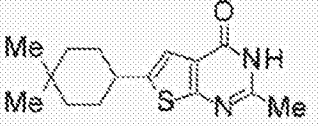
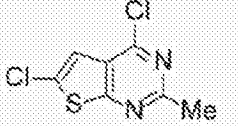
[0497] [表6]

[0498]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr1-10		Pr1-15	
Pr1-11		Pr1-16	
Pr1-12		Pr1-17	
Pr1-13		Pr1-18	
Pr1-14		Pr2	

[0499] [表7]

[0500]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr2-1		Pr3-1	
Pr2-2		Pr4	
Pr2-3		Pr4-1	
Pr2-4 Chiral		Pr4-2	
Pr3		Pr4-3	

[0501] [表8]

[0502]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr4-4		Pr4-10	
Pr4-5		Pr5	
Pr4-6		Pr5-1	
Pr4-7		Pr6	
Pr4-8		Pr6-1	
Pr4-9		Pr6-2	

[0503] [表9]

[0504]

No. /Inf	Str	No	Str
Pr6-3		Pr7-4	
Pr6-4		Pr8	
Pr7		Pr8-1	
Pr7-1		Pr8-2	
Pr7-2		Pr8-3	
Pr7-3		Pr8-4	

[0505] [表10]

[0506]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr8-5		Pr9	
Pr8-6		Pr9-1	
Pr8-7		Pr9-2	
Pr8-8		Pr9-3	
Pr8-9		Pr9-4	
Pr8-10		Pr10	

[0507] [表11]

[0508]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr10-1		Pr11-1	
Pr10-2		Pr11-2	
Pr10-3		Pr11-3	
Pr10-4		Pr12	
Pr11		Pr12-1	

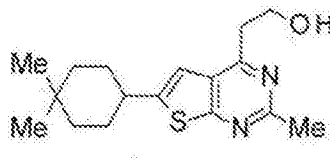
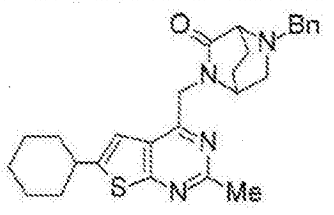
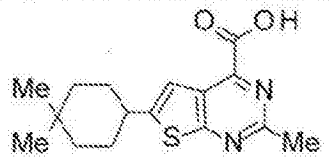
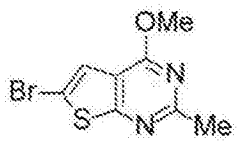
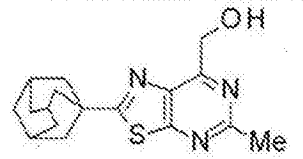
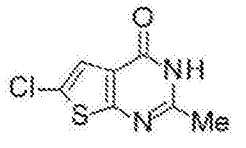
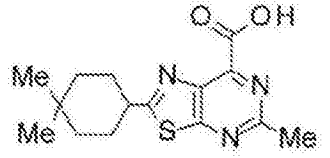
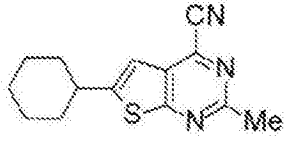
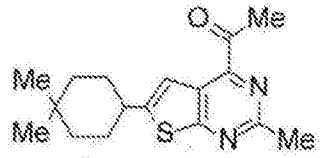
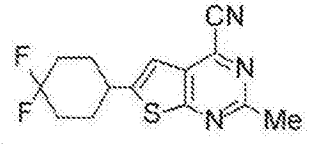
[0509] [表12]

[0510]

No. /Inf	Str	No	Str
Pr13		Pr15-2	
Pr14		Pr16	
Pr14-1		Pr16-1	
Pr15		Pr17	
Pr15-1 Chiral		Pr17-1	

[0511] [表13]

[0512]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr17-2		Pr21	
Pr18		Pr22	
Pr18-1		Pr23	
Pr19		Pr24	
Pr20		Pr24-1	

[0513] [表14]

[0514]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr24-2		Pr26-1 Chiral	
Pr25		Pr27 /2HCl	
Pr25-1		Pr28	
Pr25-2		Pr29	
Pr26		Pr30	

[0515] [表15]

[0516]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr30-1		Pr31-3	
Pr30-2		Pr31-4	
Pr31		Pr32	
Pr31-1		Pr32-1	
Pr31-2		Pr32-2	

[0517] [表16]

[0518]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr32-3		Pr34-1	
Pr33		Pr34-2	
Pr33-1		Pr34-3	
Pr33-2		Pr34-4	
Pr34		Pr34-5	

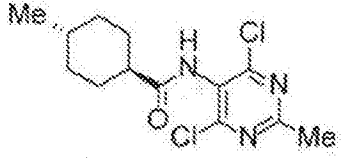
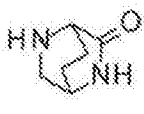
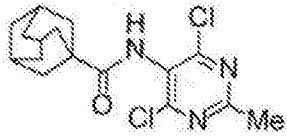
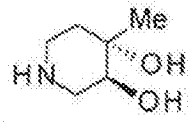
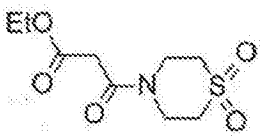
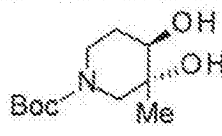
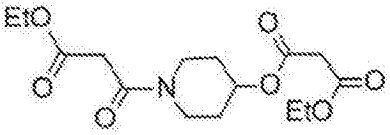
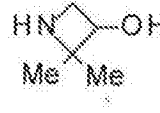
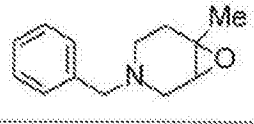
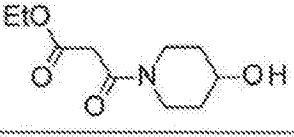
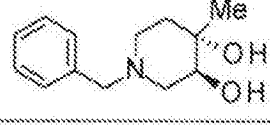
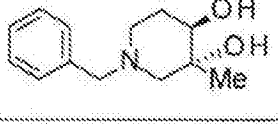
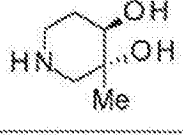
[0519] [表17]

[0520]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr34-6		Pr37-2	
Pr34-7		Pr38	
Pr35 /HCl		Pr39	
Pr36 /HCl		Pr40	
Pr37		Pr40-1	
Pr37-1		Pr40-2	

[0521] [表18]

[0522]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr40-3		Pr46	
Pr41		Pr47 /AcOH	
Pr42		Pr48	
Pr42-1		Pr49	
Pr43		Pr50	
Pr44		Pr51 /AcOH	
Pr45		Pr52 /HCl	

[0523] [表19]

[0524]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex1		Ex6	
Ex2		Ex7	
Ex3 Chiral		Ex8	
Ex4		Ex9	
Ex5		Ex10	

[0525] [表20]

[0526]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex11		Ex16	
Ex12		Ex17	
Ex13		Ex18	
Ex14		Ex19 Chiral	
Ex15		Ex20	

[0527] [表21]

[0528]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex21		Ex26	
Ex22		Ex27	
Ex23		Ex28	
Ex24		Ex29	
Ex25		Ex30	

[0529] [表22]

[0530]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex31 Chiral		Ex34 /HCl	
Ex31-1 Chiral		Ex35 /HCl Chiral	
Ex32 Chiral		Ex36 /HCl Chiral	
Ex32-1 Chiral		Ex37 /HCl	
Ex33 /HCl		Ex38 /HCl	

[0531] [表23]

[0532]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex39 /HCl		Ex44 /HCl	
Ex40 /HCl		Ex45 /HCl	
Ex41 /HCl		Ex46 /HCl	
Ex42 /HCl		Ex47 /HCl	
Ex43 /HCl		Ex48 /HCl	

[0533] [表24]

[0534]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex49 /HCl		Ex54 /HCl	
Ex50 /HCl		Ex55 /HCl	
Ex51 /HCl		Ex56 /HCl	
Ex52 /HCl		Ex57 /HCl	
Ex53 /HCl		Ex58 /HCl	

[0535] [表25]

[0536]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex59 /HCl Chiral		Ex64 /HCl	
Ex60 /HCl Chiral		Ex65 /HCl	
Ex61 /HCl		Ex66 /HCl	
Ex62 /HCl		Ex67 /2HCl	
Ex63 /HCl		Ex68 /HCl	

[0537] [表26]

[0538]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex69 /2HCl		Ex74 /HCl	
Ex70 /2HCl		Ex75 /HCl	
Ex71 /2HCl		Ex76 /HCl	
Ex72 /HCl Chiral		Ex77 /HCl	
Ex73 /HCl Chiral		Ex78 /HCl Chiral	

[0539] [表27]

[0540]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex79 /HCl		Ex84 /HCl	
Ex80 /HCl		Ex85	
Ex81 /HCl		Ex86	
Ex82 /2HCl		Ex87	
Ex83 /2HCl		Ex88	

[0541] [表28]

[0542]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex89		Ex94	
Ex90		Ex95	
Ex91		Ex96 /HCl	
Ex92		Ex97 /HCl	
Ex93		Ex98 /HCl	

[0543] [表29]

[0544]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex99 /HCl		Ex104 /HCl	
Ex100 /HCl		Ex105 /HCl	
Ex101 /HCl Chiral		Ex106	
Ex102 /HCl Chiral		Ex107 /HCl	
Ex103 /HCl		Ex108	

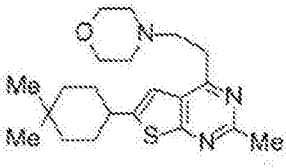
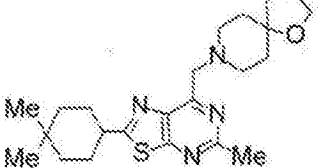
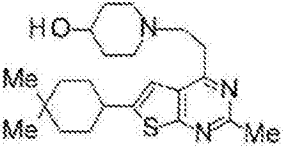
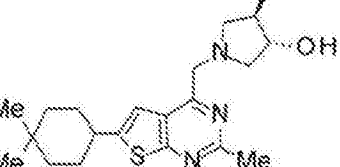
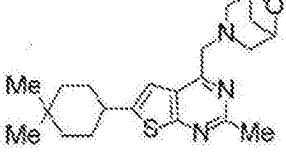
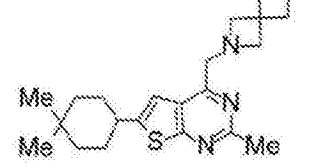
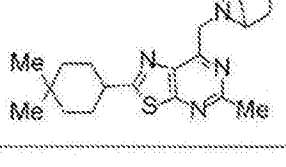
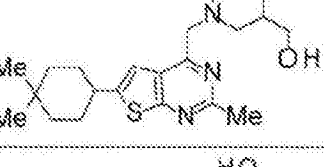
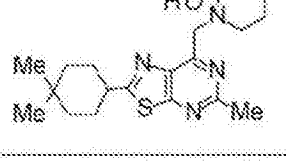
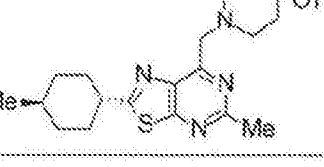
[0545] [表30]

[0546]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex109 Chiral		Ex114	
Ex110 Chiral		Ex115	
Ex111 /HCl Chiral		Ex116 /FUM	
Ex112		Ex117 /FUM Chiral	
Ex113		Ex118 /FUM	

[0547] [表31]

[0548]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex119 /FUM		Ex124 /FUM	
Ex120 /FUM		Ex125 /FUM Chiral	
Ex121 /FUM		Ex126 /FUM	
Ex122 /FUM		Ex127 /FUM	
Ex123 /FUM		Ex128 /FUM	

[0549] [表32]

[0550]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex129		Ex134 /FUM Chiral	
Ex130 /2HCl		Ex135 /FUM Chiral	
Ex131 /HCl Chiral		Ex136 /FUM Chiral	
Ex132 /HCl		Ex137 /FUM Chiral	
Ex133 /2HCl		Ex138 /FUM Chiral	

[0551] [表33]

[0552]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex139 /FUM Chiral		Ex144	
Ex140 Chiral		Ex145 Chiral	
Ex141 Chiral		Ex146 /HCl	
Ex142		Ex147 /HCl	
Ex143 Chiral		Ex148 /HCl	

[0553] [表34]

[0554]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex149 /HCl		Ex154	
Ex150 /FUM		Ex155	
Ex151 /FUM		Ex156	
Ex152		Ex157	
Ex153 /HCl		Ex158	

[0555] [表35]

[0556]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex159 Chiral		Ex164 /HCl	
Ex160		Ex165 /HCl	
Ex161 /FUM Chiral		Ex166 /HCl	
Ex162 /FUM		Ex167 /HCl	
Ex163		Ex168	

[0557] [表36]

[0558]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex169		Ex174 /HCl	
Ex170		Ex175 /HCl	
Ex171 /HCl		Ex176 /HCl	
Ex172 /HCl		Ex177 /HCl	
Ex173 /HCl		Ex178 /HCl	

[0559] [表37]

[0560]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex179 /HCl		Ex184 /HCl	
Ex180 /HCl		Ex185 /HCl	
Ex181 /HCl		Ex186	
Ex182 /HCl		Ex187	
Ex183 /HCl		Ex188	

[0561]

[表38]

[0562]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex189		Ex194	
Ex190 /FUM		Ex195	
Ex191 /HCl		Ex196	
Ex192 /HCl		Ex197 /HCl	
Ex193 /HCl		Ex198 /HCl	

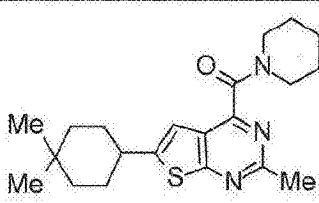
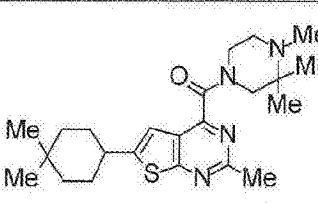
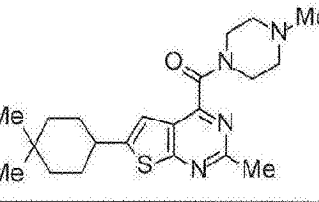
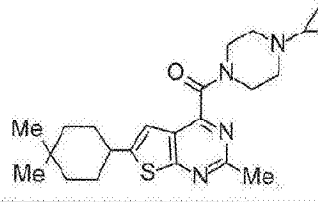
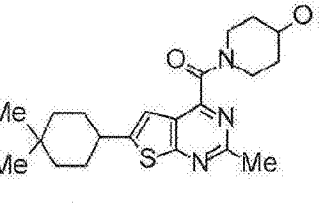
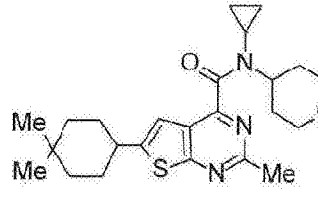
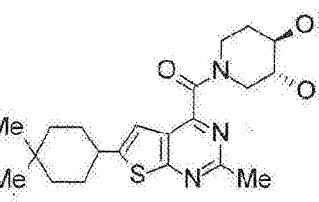
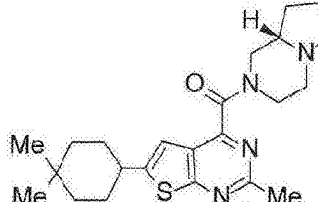
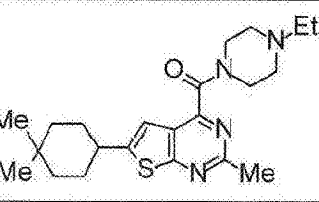
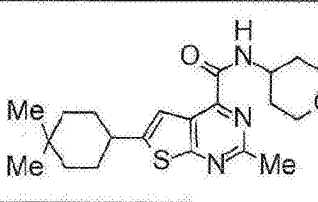
[0563] [表39]

[0564]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex199 /HCl Chiral		Ex204	
Ex200 /HCl Chiral		Ex205 /HCl	
Ex201		Ex206	
Ex202		Ex207	
Ex203		Ex208	

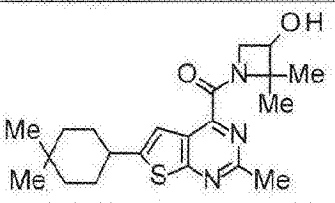
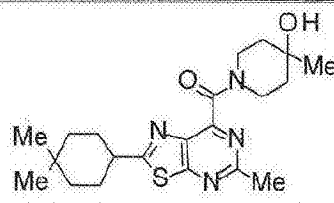
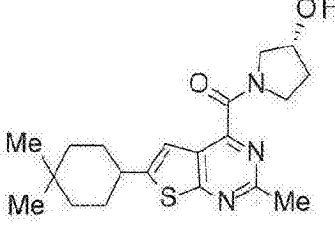
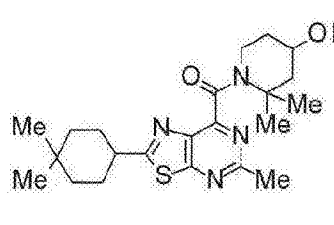
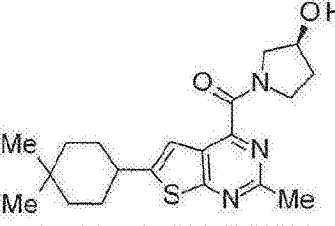
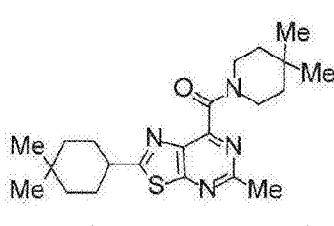
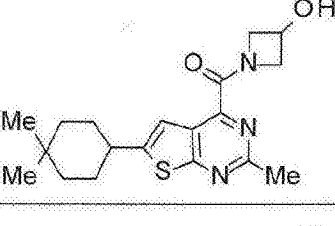
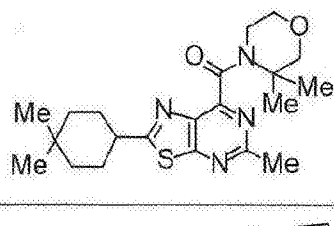
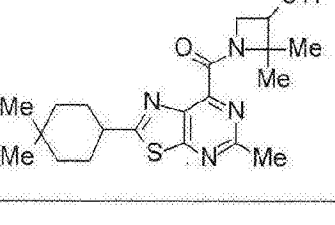
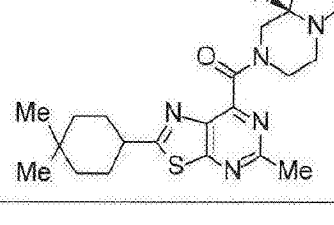
[0565] [表40]

[0566]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex209		Ex214	
Ex210		Ex215	
Ex211		Ex216	
Ex212		Ex217 Chiral	
Ex213		Ex218	

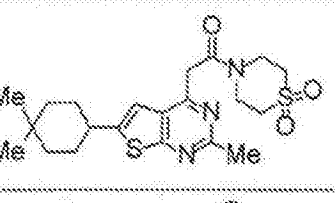
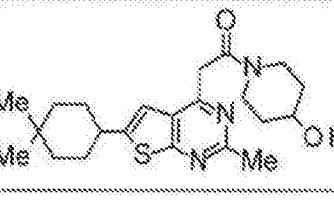
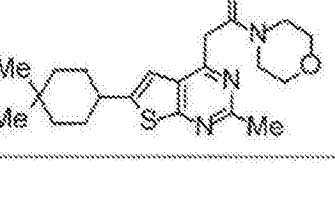
[0567] [表41]

[0568]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex219		Ex224	
Ex220 Chiral		Ex225	
Ex221 Chiral		Ex226	
Ex222		Ex227	
Ex223		Ex228 Chiral	

[0569] [表42]

[0570]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex229		Ex231	
Ex230			

[0571] [表43]

[0572]

No.	Ref	Data
Pr1	Ex1	ESI+:418
Pr1-1	Ex1	ESI+:360
Pr1-2	Ex1	ESI+:360
Pr1-3	Ex1	
Pr1-4	Ex1	ESI+:358
Pr1-5	Ex1	ESI+:388
Pr1-6	Ex1	ESI+:388
Pr1-7	Ex1	ESI+:372
Pr1-8	Ex1	ESI+:344
Pr1-9	Ex1	ESI+:384
Pr1-10	Ex1	ESI+:386
Pr1-11	Ex1	ESI+:386
Pr1-12	Ex1	ESI+:418
Pr1-13	Ex1	ESI+:388
Pr1-14	Ex1	ESI+:402
Pr1-15	Ex1	ESI+:360
Pr1-16	Ex1	ESI+:361

[0573] [表44]

[0574]

No.	Ref	Data
Pr1-17	Ex1	ESI+:361
Pr1-18	Ex1	ESI+:346
Pr2	Pr34	
Pr2-1	Pr34	ESI+:487
Pr2-2	Pr34	ESI+:392
Pr2-3	Pr34	ESI+:488
Pr2-4	Pr34	ESI+:472
Pr3	Pr3	ESI+:277
Pr3-1	Pr3	ESI+:285
Pr4	Pr4	ESI+:267
Pr4-1	Pr4-1	ESI+:295
Pr4-2	Pr4	ESI+:263,265
Pr4-3	Pr4	EI:218,220
Pr4-4	Pr4	ESI+:303,305
Pr4-5	Pr4	ESI+:303
Pr4-6	Pr4-6	ESI+:296,298
Pr4-7	Pr4	ESI+:268,270

Pr4-8	Pr4	ESI+:320
Pr4-9	Pr4-6	ESI+:336,338
Pr4-10	Pr4-6	ESI+:282,284
Pr5	Pr5	ESI+:286
Pr5-1	Pr5	ESI+:294
Pr6	Pr6	ESI+:305
Pr6-1	Pr6-1	ESI+:333
Pr6-2	Pr6	ESI+:301,303
Pr6-3	Pr6	ESI+:341
Pr6-4	Pr6	ESI+:341
Pr7	Pr7	ESI+:263
Pr7-1	Pr7-1	ESI+:291
Pr7-2	Pr7	ESI+:259,261
Pr7-3	Pr7	ESI+:299
Pr7-4	Pr7	APCI/ESI+:299
Pr8	Pr8	ESI+:369

[0575] [表45]

[0576]

No.	Ref	Data
Pr8-1	Pr8	ESI+:341
Pr8-2	Pr8	
Pr8-3	Pr8	
Pr8-4	Pr8	
Pr8-5	Pr8	ESI+:377
Pr8-6	Pr8-7	ESI+:356
Pr8-7	Pr8-7	ESI+:370
Pr8-8	Pr8	
Pr8-9	Pr8-7	ESI+:342
Pr8-10	Pr8-7	ESI+:410
Pr9	Pr9	ESI+:278
Pr9-1	Pr9	ESI+:250
Pr9-2	Pr9	ESI+:302
Pr9-3	Pr9	ESI+:318
Pr9-4	Pr9	ESI+:264
Pr10	Pr10	ESI+:396
Pr10-1	Pr10	ESI+:368
Pr10-2	Pr10	ESI+:420
Pr10-3	Pr10	ESI+:436
Pr10-4	Pr10	ESI+:382

Pr11	Pr11	ESI+:292
Pr11-1	Pr11	ESI+:264
Pr11-2	Pr11	ESI+:278
Pr11-3	Pr11	ESI+:332
Pr12	Pr12	ESI+:249
Pr12-1	Pr12	ESI+:285
Pr13	Pr13	ESI+:281,283
Pr14	Pr14	ESI+:303
Pr14-1	Pr14	ESI+:331
Pr15	Pr15	ESI+:387
Pr15-1	Pr15-1	ESI+:372
Pr15-2	Pr15-1	ESI+:388
Pr16	Pr16	ESI+:275

[0577] [表46]

[0578]

No.	Ref	Data
Pr16-1	Pr16	ESI+:303
Pr17	Pr17	ESI+:277
Pr17-1	Pr17	ESI+:305
Pr17-2	Pr17	ESI+:305
Pr18	Pr18	ESI+:305
Pr18-1	Pr18	ESI+:316
Pr19	Pr19	ESI+:306
Pr20	Pr20	
Pr21	Ex112	ESI+:461
Pr22	Pr22	ESI+:259,261
Pr23	Pr23	ESI+:201,203
Pr24	Pr24	ESI+:258
Pr24-1	Pr24	ESI+:294
Pr24-2	Pr24	ESI+:254,256
Pr25	Pr25	ESI+:508
Pr25-1	Pr25	APCI/ESI+:460
Pr25-2	Pr25	ESI+:474
Pr26	Pr8+Ex1	ESI+:376,378
Pr26-1	Pr8+Ex1	ESI+:362
Pr27	Pr15	ESI+:371
Pr28	Pr28	ESI+:404
Pr29	Ex1	APCI/ESI+:344
Pr30	Ex85	ESI+:384

Pr30-1	Ex85	ESI+:388
Pr30-2	Ex85	ESI+:388
Pr31	Pr31	ESI+:372
Pr31-1	Pr31	ESI+:374
Pr31-2	Pr31	ESI+:388
Pr31-3	Pr31	ESI+:394
Pr31-4	Pr31	ESI+:388
Pr32	Pr32	ESI+:416
Pr32-1	Pr32	ESI+:402
Pr32-2	Pr32	ESI+:432

[0579] [表47]

[0580]

No.	Ref	Data
Pr32-3	Pr32	ESI+:432
Pr33	Pr33	ESI+:330
Pr33-1	Pr33	ESI+:358
Pr33-2	Pr33	ESI+:358
Pr34	Pr34	ESI+:344
Pr34-1	Pr34	ESI+:360
Pr34-2	Pr34	ESI+:374
Pr34-3	Pr34	ESI+:380
Pr34-4	Pr34	APCI/ESI+:404
Pr34-5	Pr34	ESI+:358
Pr34-6	Pr34	ESI+:374
Pr34-7	Pr34	ESI+:346
Pr35	Ex130	ESI+:326
Pr36	Ex198	ESI+:394
Pr37	Pr37	ESI+:253
Pr37-1	Pr37	ESI+:261
Pr37-2	Pr37	ESI+:225
Pr38	Pr38	ESI+:295
Pr39	Pr39	ESI+:303
Pr40	Pr40	ESI+:316,318
Pr40-1	Pr40	ESI+:288,290
Pr40-2	Pr40	ESI+:356,358
Pr40-3	Pr40	ESI-:300,302
Pr41	Pr41	ESI+:340
Pr42	Pr42	
Pr42-1	Pr42	ESI+:330

Pr43	Pr43	CI+:155
Pr44	Pr44	ESI+:216
Pr45	Pr45	ESI+:222
Pr46	Pr46	ESI+:127
Pr47	Pr47	ESI+:132

[0581] [表48]

No.	Ref	Data
Pr48	Pr48	ESI+:254
Pr49	Pr49	NMR(CDCl ₃):4.20(1H,dd,J=6.8,6.8Hz),3.64(1H,dd,J=6.8,8.9Hz),3.31(1H,dd,J=6.8,8.9Hz),1.30(3H,s),1.27(3H,s)
Pr50	Pr50	
Pr51	Pr51	ESI+:222
Pr52	Pr52	ESI+:132

[0583] [表49]

No.	Ref	Data
Ex1	Ex1	ESI+:380
Ex2	Ex2	ESI+:408 NMR(DMSO-d ₆):7.56(1H,d,J=1.1Hz),4.03(2H,s),3.18-3.07(4H,m),3.04-2.97(4H,m),2.93-2.85(1H,m),2.66(3H,s),1.94-1.86(2H,m),1.71-1.59(2H,m),1.53-1.44(2H,m),1.42-1.30(2H,m),0.95(6H,s)
Ex3	Ex1	ESI+:360
Ex4	Ex1	ESI+:404
Ex5	Ex1	ESI+:390
Ex6	Ex1	ESI+:414
Ex7	Ex1	ESI+:418
Ex8	Ex1	ESI+:420
Ex9	Ex1	ESI+:422
Ex10	Ex1	ESI+:420
Ex11	Ex1	ESI+:360
Ex12	Ex1	ESI+:442
Ex13	Ex1	ESI+:375
Ex14	Ex1	ESI+:389
Ex15	Ex1	ESI+:403
Ex16	Ex1	ESI+:389
Ex17	Ex1	ESI+:389
Ex18	Ex1	ESI+:401

[0585] [表50]

[0586]

No.	Ref	Data
Ex19	Ex1	ESI+:391
Ex20	Ex1	ESI+:405 NMR(DMSO-d ₆):4.45(1H,d,J=4.0Hz),4.15(1H,s),4.00(2H,s),3.21-3.15(1H,m),3.13-3.05(1H,m),2.71(3H,s),2.70-2.64(1H,m),2.55(1H,d,J=10.2Hz),2.30-2.21(1H,m),2.07(1H,d,J=10.9Hz),2.03-1.94(2H,m),1.83-1.65(3H,m),1.53-1.28(5H,m),1.02(3H,s),0.96(3H,s),0.94(3H,s)
Ex21	Ex1	ESI+:433
Ex22	Ex1	ESI+:415
Ex23	Ex1	ESI+:375
Ex24	Ex1	ESI+:403
Ex25	Ex1	ESI+:421
Ex26	Ex1	ESI+:395
Ex27	Ex1	ESI+:429
Ex28	Ex1	ESI+:361
Ex29	Ex1	ESI+:333
Ex30	Ex1	ESI+:443
Ex31	Ex31	ESI+:390 NMR(DMSO-d ₆):7.56(1H,d,J=1.1Hz),4.67(2H,t,J=4.4Hz),3.85(1H,d,J=14.0Hz),3.78(1H,d,J=14.0Hz),3.25-3.08(2H,m),2.91-2.75(2H,m),2.74-2.67(1H,m),2.65(3H,s),2.07(1H,td,J=11.6,2.4Hz),1.95-1.85(3H,m),1.77-1.58(3H,m),1.51-1.44(2H,m),1.41-1.31(3H,m),0.95(3H,s),0.94(3H,s)
Ex31-1	Ex31	ESI+:390
Ex32	Ex31	ESI+:391 NMR(CDC ₃):4.19(1H,d,J=14.0Hz),4.15(1H,d,J=14.0Hz),3.68-3.60(1H,m),3.56-3.48(1H,m),3.15-3.08(1H,m),3.04-2.92(2H,m),2.83(3H,s),2.62(1H,brs),2.47-2.36(1H,m),2.36-2.28(1H,m),2.07-1.97(3H,m),1.89(1H,brs),1.88-1.75(2H,m),1.74-1.62(1H,m),1.6-1.5(2H,m),1.43-1.32(2H,m),0.99(6H,s)
Ex32-1	Ex31	ESI+:391
Ex33	Ex33	ESI+:360
Ex34	Ex33	ESI+:360

[0587] [表51]

[0588]

No.	Ref	Data
Ex35	Ex33	ESI+:346
Ex36	Ex33	ESI+:346
Ex37	Ex33	ESI+:358
Ex38	Ex33	ESI+:358
Ex39	Ex33	ESI+:388
Ex40	Ex33	ESI+:388
Ex41	Ex33	ESI+:372
Ex42	Ex33	ESI+:344
Ex43	Ex33	ESI+:384
Ex44	Ex33	ESI+:386
Ex45	Ex33	ESI+:386
Ex46	Ex33	ESI+:418
Ex47	Ex33	ESI+:388 NMR(DMSO-d ₆):10.1(1H,brs),7.55(1H,d,J=1.1Hz),4.83(2H,brs),4.08-3.58(2H,m),3.46-3.20(3H,m),2.93-2.82(1H,m),2.76(3H,s),1.96-1.82(4H,m),1.73-1.61(4H,m),1.53-1.45(2H,m),1.43-1.33(2H,m),1.30-1.16(3H,m),0.96(3H,s),0.95(3H,s)
Ex48	Ex33	ESI+:402
Ex49	Ex33	ESI+:360
Ex50	Ex33	ESI+:418
Ex51	Ex33	ESI+:392
Ex52	Ex52	ESI+:374 NMR(DMSO-d ₆):10.41(1H,brs),7.57(1H,s),5.25-4.95(1H,brs),4.80(2H,brs),4.04-3.04(5H,m),2.94-2.80(1H,m),2.76(3H,s),2.08-1.87(4H,m),1.82-1.60(4H,m),1.54-1.44(2H,m),1.44-1.31(2H,m),0.96(3H,s),0.95(3H,s)
Ex53	Ex52	ESI+:330
Ex54	Ex52	ESI+:390
Ex55	Ex198	ESI+:394
Ex56	Ex198	ESI+:356
Ex57	Ex52	ESI+:346
Ex58	Ex52	ESI+:366
Ex59	Ex52	ESI+:330
Ex60	Ex52	ESI+:330
Ex61	Ex52	ESI+:408
Ex62	Ex52	ESI+:360

[0589] [表52]

[0590]

No.	Ref	Data
Ex63	Ex52	ESI+:402
Ex64	Ex52	ESI+:332 NMR(DMSO-d ₆):11.19(1H,brs),7.54(1H,d,J=1.1Hz), 4.85(2H,brs),3.91(4H,brs),3.64-3.25(4H,brs),3.01- 2.89(1H,m),2.75(3H,s),2.12-2.03(2H,m),1.86-1.76 (2H,m),1.76-1.67(1H,m),1.55-1.35(4H,m),1.32-1. 20(1H,m)
Ex65	Ex52	ESI+:359
Ex66	Ex52	ESI+:364
Ex67	Ex52	ESI+:365
Ex68	Ex52	ESI+:378
Ex69	Ex52	ESI+:379
Ex70	Ex52	ESI+:368
Ex71	Ex52	ESI+:368
Ex72	Ex52	ESI+:374
Ex73	Ex52	ESI+:374
Ex74	Ex52	ESI+:376
Ex75	Ex52	ESI+:356
Ex76	Ex52	ESI+:392
Ex77	Ex52	ESI+:384
Ex78	Ex52	ESI+:360
Ex79	Ex52	ESI+:388
Ex80	Ex52	ESI+:422
Ex81	Ex52	ESI+:346
Ex82	Ex52	ESI+:396
Ex83	Ex52	ESI+:396
Ex84	Ex52	ESI+:405
Ex85	Ex85	ESI+:376
Ex86	Pr8+Ex85	ESI+:371
Ex87	Ex85	ESI+:409
Ex88	Ex85	ESI+:419
Ex89	Ex85	ESI+:391
Ex90	Ex85	ESI+:391
Ex91	Ex85	ESI+:405
Ex92	Ex85	ESI+:445
Ex93	Ex85	ESI+:377

[0591] [表53]

[0592]

No.	Ref	Data
Ex94	Ex85	ESI+:431
Ex95	Ex85	ESI+:395
Ex96	Ex96	ESI+:388
Ex97	Pr8+Ex96	ESI+:396
Ex98	Ex96	ESI+:366

Ex99	Pr8+Ex96	ESI+:396
Ex100	Ex96	ESI+:422
Ex101	Ex96	ESI+:390
Ex102	Ex96	ESI+:390
Ex103	Ex96	ESI+:372
Ex104	Ex96	ESI+:404
Ex105	Ex105	ESI+:385
Ex106	Ex106	ESI+:346
Ex107	Ex107	ESI+:385
Ex108	Ex108	ESI+:406
Ex109	Ex109	ESI+:376
Ex110	Ex109	ESI+:376
Ex111	Ex109	ESI+:360
Ex112	Ex112	APCI/ESI+:344
Ex113	Ex112	ESI+:346
Ex114	Ex112	APCI/ESI+:330
Ex115	Ex112	ESI+:370
Ex116	Ex116	ESI+:348
Ex117	Ex116	ESI+:346
Ex118	Ex116	ESI+:374
Ex119	Ex116	ESI+:374
Ex120	Ex116	ESI+:388
Ex121	Ex116	ESI+:372
Ex122	Ex116	ESI+:373
Ex123	Ex116	ESI+:389
Ex124	Ex116	ESI+:415
Ex125	Ex116	ESI+:376
Ex126	Ex126	ESI+:372
Ex127	Ex126	ESI+:404
Ex128	Ex126	ESI+:391

[0593] [表54]

[0594]

No.	Ref	Data
Ex129	Pr33	ESI+:358
Ex130	Ex130	ESI+:344
Ex131	Ex130	ESI+:376
Ex132	Ex130	ESI+:360
Ex133	Ex130	ESI+:360
Ex134	Ex134	ESI+:346

Ex135	Ex134	ESI+:346
Ex136	Ex134	ESI+:360
Ex137	Ex134	ESI+:360
Ex138	Ex134	ESI+:332
Ex139	Ex134	ESI+:332
Ex140	Pr8+Pr34	ESI+:362
Ex141	Pr8+Pr34	ESI+:362
Ex142	Pr34	ESI+:402
Ex143	Pr34	ESI+:392
Ex144	Pr34	ESI+:392
Ex145	Pr34	ESI+:393
Ex146	Ex198	ESI+:402
Ex147	Ex198	ESI+:400
Ex148	Ex198	ESI+:348
Ex149	Ex198	ESI+:355
Ex150	Ex150	ESI+:374
Ex151	Ex150	ESI+:401
Ex152	Ex152	ESI+:360
Ex153	Ex153	ESI+:429
Ex154	Ex153	ESI+:413
Ex155	Ex155	ESI+:445
Ex156	Ex155	ESI+:429
Ex157	Ex155	ESI+:438
Ex158	Ex155	ESI+:446
Ex159	Ex155	ESI+:430
Ex160	Ex155	ESI+:455
Ex161	Ex161	ESI+:361
Ex162	Ex161	ESI+:361
Ex163	Ex163	ESI+:371
Ex164	Pr13+Ex52	ESI+:384

[0595] [表55]

[0596]

No.	Ref	Data
Ex165	Pr13+Ex52	ESI+:402
Ex166	Pr13+Ex52	ESI+:368
Ex167	Pr13+Ex52	ESI+:402
Ex168	Ex1	ESI+:388
Ex169	Ex1	ESI+:414
Ex170	Ex1	ESI+:332

Ex171	Ex33	ESI+:358
Ex172	Ex33	ESI+:372
Ex173	Ex33	ESI+:394
Ex174	Ex33	ESI+:388
Ex175	Ex33	ESI+:374
Ex176	Ex33	ESI+:416
Ex177	Ex33	ESI+:402
Ex178	Ex33	ESI+:432
Ex179	Ex33	ESI+:360
Ex180	Ex33	ESI+:388
Ex181	Ex33	ESI+:432
Ex182	Ex33	ESI+:344
Ex183	Ex52	ESI+:318
Ex184	Ex130	ESI+:378
Ex185	Ex52	ESI+:346
Ex186	Pr8+Ex85	ESI+:334
Ex187	Ex187	APCI/ESI+:386
Ex188	Ex188	ESI+:416
Ex189	Ex190	ESI+:348
Ex190	Ex190	ESI+:398
Ex191	Ex191	ESI+:436
Ex192	Ex191	ESI+:408
Ex193	Ex191	ESI+:450
Ex194	Ex191	ESI+:466
Ex195	Ex191	ESI+:360
Ex196	Ex196	ESI+:418
Ex197	Ex130	ESI+:290
Ex198	Ex198	ESI+:422
Ex199	Ex198	ESI+:422
Ex200	Ex198	ESI+:422

[0597] [表56]

[0598]

No.	Ref	Data
Ex201	Pr7-1	ESI+:291
Ex202	Ex187	ESI+:332
Ex203	Ex187	ESI+:398
Ex204	Ex187	ESI+:362
Ex205	Ex205	ESI+:436
Ex206	Ex206	ESI+:402
Ex207	Ex206	ESI+:414
Ex208	Ex206	ESI+:374
Ex209	Ex206	ESI+:372
Ex210	Ex206	ESI+:387 NMR(DMSO-d ₆):7.11(1H,d,1.1Hz),3.74-3.67(2H,m),3.29-3.24(2H,m),2.94-2.84(1H,m),2.70(3H,s),2.46-2.40(2H,m),2.27-2.22(2H,m),2.20(3H,s),1.92-1.84(2H,m),1.71-1.58(2H,m),1.51-1.43(2H,m),1.40-1.29(2H,m),0.94(6H,s)
Ex211	Ex206	ESI+:388
Ex212	Ex206	ESI+:404
Ex213	Ex206	ESI+:401
Ex214	Ex206	ESI+:415
Ex215	Ex206	ESI+:413
Ex216	Ex206	ESI+:428
Ex217	Ex206	ESI+:413
Ex218	Ex206	ESI+:388
Ex219	Ex206	ESI+:388
Ex220	Ex206	ESI+:374
Ex221	Ex206	ESI+:374
Ex222	Ex206	ESI+:360
Ex223	Ex206	ESI+:389
Ex224	Ex206	ESI+:403
Ex225	Ex206	ESI+:417
Ex226	Ex206	ESI+:401
Ex227	Ex206	ESI+:403
Ex228	Ex206	ESI+:414
Ex229	Ex229	ESI+:436
Ex230	Ex229	ESI+:388
Ex231	Ex229	ESI+:402

[0599] 工业应用性

[0600] 本发明化合物为GABA_B受体的PAM,可用作精神分裂症、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症及腓骨肌萎缩症等的预防和/或治疗剂。

[0601] 另外,根据本发明中所得到的见解,GABA_B受体的PAM可用作精神分裂症、认知功能障碍、脆性X综合征、自闭症谱系综合征、痉挛、焦虑障碍、物质依赖症、疼痛、纤维肌痛症及

腓骨肌萎缩症等的预防和/或治疗药。