



(10) 申请公布号 CN 120152974 A

(43) 申请公布日 2025.06.13

(21) 申请号 202380075583.1

(22) 申请日 2023.10.25

(30) 优先权数据

2022-171096 2022.10.26 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2025.04.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2023/038490 2023.10.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02024/090469 JA 2024.05.02

(71) 申请人 天维生物制药有限公司

地址 美国伊里诺伊州

(72) 发明人 稻垣勇典 小泉由佳 鹭尾卓哉

山下有美 户谷博希 饭久保一彦

富山泰 岩井辰宪 中村章彦

(74) 专利代理机构 北京天昊联合知识产权代理有限公司 11112

专利代理师 常海涛 金小芳

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61K 31/554 (2006.01)

权利要求书3页 说明书50页

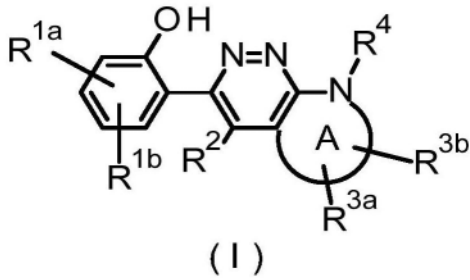
(54) 发明名称

缩环哒嗪衍生物

(57) 摘要

本发明的课题是提供一种医药组合物、特别是适于预防和/或治疗炎症性疾病和/或神经变性疾病的化合物。本发明人对具有NLRP3炎性小体活化抑制作用的化合物的探索进行了深入地研究,发现缩环哒嗪衍生物具有NLRP3炎性小体活化抑制作用,从而完成了本发明。本发明的缩环哒嗪衍生物可期待作为炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗药。

1. 式 (I) 的化合物或其盐,
[化学式1]



式中, 环A为5~7元的含氮部分不饱和杂环,

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、-O- C_{3-6} 环烷基或卤素,

R^2 为H或 C_{1-6} 烷基,

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亚烷基-可被取代的芳基、氧代、-C(=O)- C_{1-6} 烷基或-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基,

R^4 为被1~3个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、可被1~4个 R^6 取代的 C_{3-8} 环烷基、可被1~4个 R^7 取代的4~7元饱和杂环基、或可被1~4个 R^8 取代的杂芳基,

R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、4~7元饱和杂环基、氧代、氰基、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、- C_{1-6} 亚烷基-OR¹¹、或-OR¹¹,

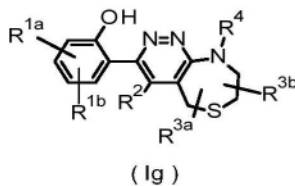
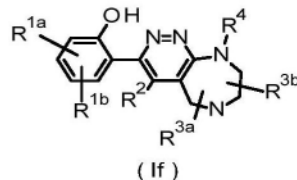
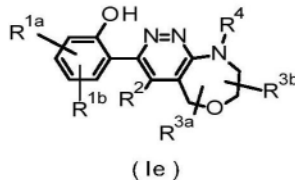
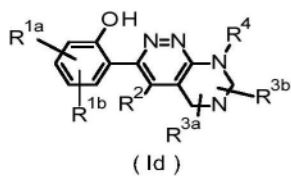
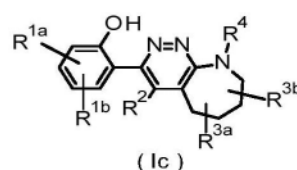
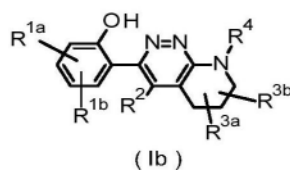
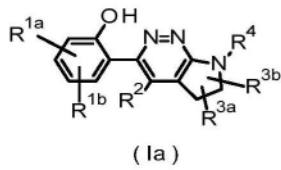
R^9 、 R^{10} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基或-C(=O)- C_{1-6} 烷基,

R^{11} 为H、 C_{1-6} 烷基或-C(=O)- C_{1-6} 烷基。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其盐, 其中,

式 (I) 为式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、或 (Ig),

[化学式2]



式中,

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、或卤素,

R^2 为H或 C_{1-6} 烷基,

R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亚烷基-可被取代的芳基、氧代、或-C(=O)- C_{1-6} 烷基,

R^4 为被1个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、可被1~2个 R^6 取代的 C_{3-8} 环烷基、可被1~2个 R^7 取代的4~7元饱和杂环基、或无取代的杂芳基,

R^5 为-NR⁹R¹⁰、或-OR¹¹,

R^6 为 C_{1-6} 烷基、氰基、-NR⁹R¹⁰、或-OR¹¹,

R^7 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、4~7元饱和杂环基、氧代、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-NR⁹R¹⁰、- C_{1-6} 亚烷基-OR¹¹、或-OR¹¹,

R^9 为H, R^{10} 为H、 C_{1-6} 烷基、或-C(=O)- C_{1-6} 烷基,

R^{11} 为H、 C_{1-6} 烷基或-C(=O)- C_{1-6} 烷基。

3. 根据权利要求2所述的化合物或其盐,其中,

式(I)为式(Ia)、(Ib)、(Ie)、或(If),

R^{1a} 为-O- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、或-O-卤代 C_{1-6} 烷基, R^{1b} 为H,

R^2 为 C_{1-6} 烷基,

R^{3a} 为H, R^{3b} 为H或 C_{1-6} 烷基,

R^4 为被1个 R^6 取代的 C_{3-8} 环烷基、或被1个 R^7 取代的4~7元饱和杂环基,

R^6 为-OR¹¹,

R^7 为 C_{1-6} 烷基、氧代、或-OR¹¹,

R^{11} 为H。

4. 根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中,

化合物为选自由下述组成的组中的化合物:

2-[8-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚、

2-[4-甲基-8-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚、

2-[8-[(3R)-1-乙基哌啶-3-基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚、

5-(二氟甲氧基)-2-[8-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基]苯酚、

(3S,4R)-4-[3-[4-(二氟甲氧基)-2-羟基苯基]-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-8(5H)-基]氧杂环己烷-3-醇、

2-[9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,7,8,9-四氢哒嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚、

5-(二氟甲氧基)-2-[9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,7,8,9-四氢哒嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因-3-基]苯酚、

(3S)-3-[3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基]吡咯烷-2-酮、

5-甲氧基-2-[4-甲基-9-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,7,8,9-四氢哒嗪并[3,4-e][1,

4]氧杂吡啶因-3-基}苯酚、

2-[9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4,6-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚、

2-[9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚、以及

(3S)-3-{3-[4-(二氟甲氧基)-2-羟基苯基]-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-7-基}吡咯烷-2-酮。

5.一种医药组合物,含有权利要求1所述的化合物或其盐、以及1种以上的制药学上可容许的赋形剂。

6.根据权利要求5所述的医药组合物,其为NLRP3炎性小体活化抑制剂。

7.根据权利要求5所述的医药组合物,其为炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗用医药组合物。

8.权利要求1所述的化合物或其盐在用于制造炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗用医药组合物中的应用。

9.权利要求1所述的化合物或其盐用于预防和/或治疗炎症性疾病和/或神经变性疾病的应用。

10.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其用于在炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗中使用。

11.一种炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗方法,包括将有效量的权利要求1所述的化合物或其盐施用于对象。

缩环哒嗪衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及具有NLRP3炎性小体(inflammasome)活化抑制作用,可期待用作医药组合物、例如炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗用医药组合物的有效成分的缩环哒嗪衍生物或其盐。

背景技术

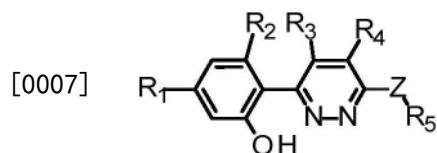
[0002] 炎性小体为由内源性/外源性警报分子所引起的细胞内的蛋白质的集合体,其是经过caspase1的活化而担负切断炎症性细胞因子IL-1 β 、IL-18所引发的活化或细胞死亡的诱导所引发的炎症反应的放大的机构。作为警报分子的辨识分子,已知NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2等多种类型,NLRP3辨识细胞外的ATP分子或病原体的毒素、尿酸或胆固醇的晶体、蛋白质的异常凝集体等所引发的细胞应激而活化。

[0003] 作为由NLRP3的功能获得性变异引起的疾病,已知有Cryopyrin相关周期性发热综合征(Cryopyrin-associated periodic syndrome,CAPS) (Nature Genetics,第29卷,第3期,第301-305页,2001年)。另外,已报导在痛风(Arthritis Research and Therapy,第12卷,第2期,文章编号206,2010年)、非酒精性脂肪性肝炎(Journal of Molecular Medicine,第92卷,第10期,第1069-1082页,2014年)、炎症性肠疾病(Gut,第59卷,第9期,第1192-1100页,2010年)、阿尔茨海默病(Nature,第493卷,第7434期,第674-678页,2013年)、帕金森氏病(PLoS ONE,第8卷,第1期,文章编号e55375,2013年)、肌萎缩性侧索硬化症(Inflammation,第41卷,第1期,第93-103页,2018年)及多系统萎缩症(Journal of Neuropathology and Experimental Neurology,第77卷,第11期,第1055-1065页,2018年)等各式各样的疾病中,NLRP3炎性小体活化或表达增加。

[0004] 另外,已知NLRP3被 α -突触核蛋白纤维活化而促进从小神经胶质细胞产生IL-1 β ;以及在由 α -突触核蛋白纤维诱导的 α -突触核蛋白病(α -synucleinopathy)的小鼠模型中,通过施用NLRP3抑制剂而观察到功能改善(Science Translational Medicine,第10卷,文章编号eaah4066,2018年)。

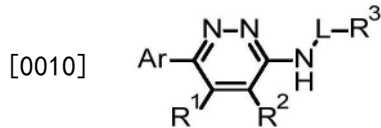
[0005] 专利文献1中记载了由下式表示的化合物具有NLRP3炎性小体通路抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0006] [化学式1]



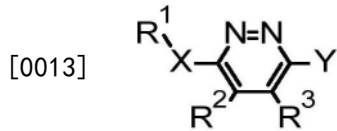
[0008] 专利文献2中记载了由下式表示的化合物具有NLRP3炎性小体活化抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0009] [化学式2]



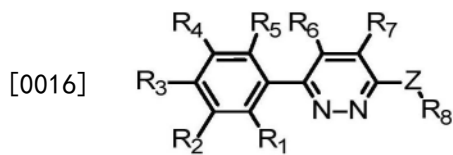
[0011] 专利文献3中记载了由下式表示的化合物具有NLRP3抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0012] [化学式3]



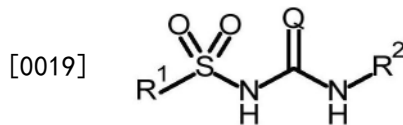
[0014] 专利文献4中记载了由下式表示的化合物具有NLRP3炎性小体抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0015] [化学式4]



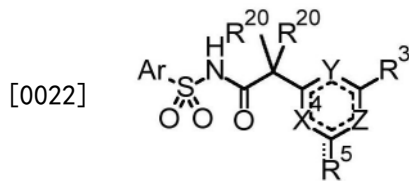
[0017] 专利文献5中记载了由下式表示的化合物具有NLRP3抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0018] [化学式5]



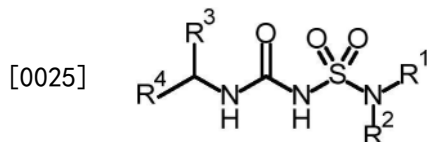
[0020] 专利文献6中记载了由下式表示的化合物具有NLRP1/3调节作用(式中的记号参照该公报)。

[0021] [化学式6]



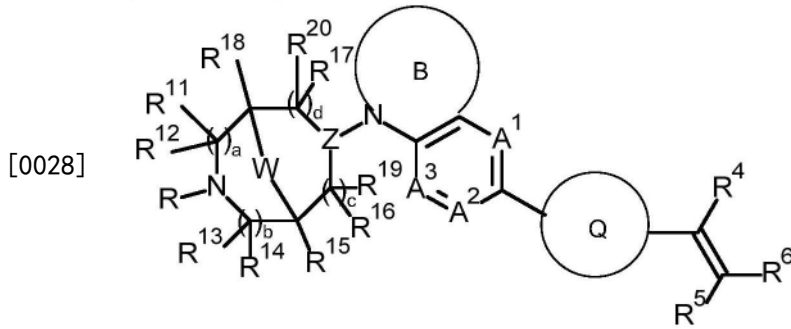
[0023] 专利文献7中记载了由下式表示的化合物具有NLRP3炎性小体抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0024] [化学式7]



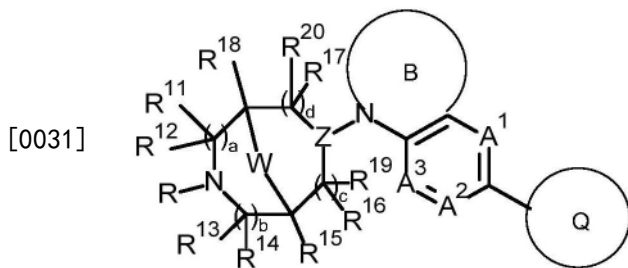
[0026] 专利文献8中记载了由下式表示的化合物具有剪接调节作用(式中的记号参照该公报)。

[0027] [化学式8]



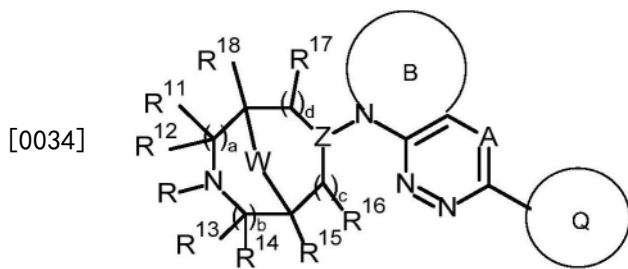
[0029] 专利文献9中记载了由下式表示的化合物具有剪接调节作用(式中的记号参照该公报)。

[0030] [化学式9]



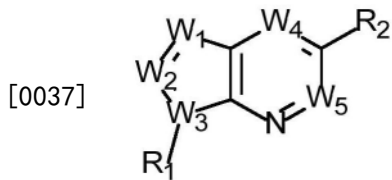
[0032] 专利文献10中记载了由下式表示的化合物具有剪接调节作用(式中的记号参照该公报)。

[0033] [化学式10]



[0035] 专利文献11中记载了由下式表示的化合物具有亨廷顿病治疗作用(式中的记号参照该公报)。

[0036] [化学式11]



[0038] 现有技术文献

[0039] 专利文献

[0040] 专利文献1:国际公开第2020/234715号

[0041] 专利文献2:国际公开第2021/193897号

[0042] 专利文献3:美国专利第11319319号说明书

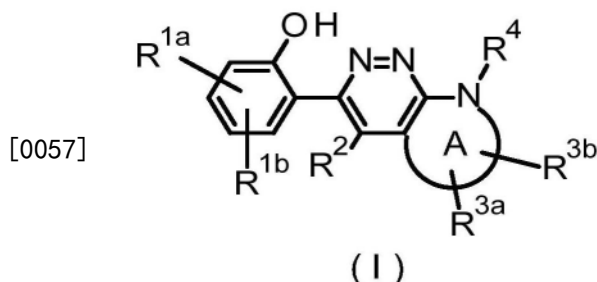
[0043] 专利文献4:国际公开第2022/135567号

- [0044] 专利文献5:国际公开第2019/008025号
 [0045] 专利文献6:国际公开第2017/184604号
 [0046] 专利文献7:国际公开第2018/015445号
 [0047] 专利文献8:国际公开第2022/060951号
 [0048] 专利文献9:国际公开第2022/060943号
 [0049] 专利文献10:国际公开第2020/190793号
 [0050] 专利文献11:国际公开第2020/005873号

发明内容

- [0051] 发明所要解决的课题
 [0052] 提供一种医药组合物,特别是具有NLRP3炎性小体活化抑制作用、可期待用作炎症性疾病和/或神经变性疾病等的预防和/或治疗用医药组合物的有效成分的化合物。
 [0053] 用于解决课题的手段
 [0054] 本发明人针对具有NLRP3炎性小体活化抑制作用的化合物进行了深入地研究,结果发现缩环吡嗪衍生物具有NLRP3炎性小体活化抑制作用,可期待用作炎症性疾病和/或神经变性疾病等的预防和/或治疗用医药组合物的有效成分,从而完成了本发明。
 [0055] 即,本发明涉及式(I)的化合物或其盐、以及含有式(I)的化合物或其盐和1种以上的赋形剂的医药组合物。

[0056] [化学式12]



- [0058] (式中,环A为5~7元的含氮部分不饱和杂环,
 [0059] R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、-O- C_{3-6} 环烷基或卤素,
 [0060] R^2 为H或 C_{1-6} 烷基,
 [0061] R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、- C_{1-6} 亚烷基-可被取代的芳基、氧代(oxo)、-C(=O)- C_{1-6} 烷基或-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基,
 [0062] R^4 为被1~3个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、可被1~4个 R^6 取代的 C_{3-8} 环烷基、可被1~4个 R^7 取代的4~7元饱和杂环基、或可被1~4个 R^8 取代的杂芳基,
 [0063] R^5 、 R^6 、 R^7 及 R^8 各自独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、4~7元饱和杂环基、氧代、氰基、-C(=O)- C_{1-6} 烷基、-S(=O)₂- C_{1-6} 烷基、-C(=O)-O- C_{1-6} 烷基、-C(=O)- NR^9R^{10} 、- NR^9R^{10} 、- C_{1-6} 亚烷基-OR¹¹、或-OR¹¹,
 [0064] R^9 、 R^{10} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基或-C(=O)- C_{1-6} 烷基,
 [0065] R^{11} 为H、 C_{1-6} 烷基或-C(=O)- C_{1-6} 烷基。)
 [0066] 需要说明的是,式中的取代基 R^{3a} 和 R^{3b} 与构成环A的原子当中的除与吡嗪环共有的

两个碳原子和结合 R^4 的氮原子以外的原子结合。另外,在没有特别记载的前提下,在本说明书中的某一化学式中的记号也在其他化学式中使用的情况下,相同的记号表示相同的意义。

[0067] 另外,本发明涉及含有式(I)的化合物或其盐及1种以上的制药学上可容许的赋形剂的医药组合物,特别是炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗用医药组合物。需要说明的是,该医药组合物包含含有式(I)的化合物或其盐的炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防剂和/或治疗剂。

[0068] 另外,本发明涉及含有作为NLRP3炎性小体活化抑制剂的式(I)的化合物或其盐的医药组合物;用作NLRP3炎性小体活化抑制剂的式(I)的化合物或其盐;含有式(I)的化合物或其盐的NLRP3炎性小体活化抑制剂;含有作为NLRP3炎性小体活化抑制剂的式(I)的化合物或其盐及1种以上的制药学上可容许的赋形剂的医药组合物;式(I)的化合物或其盐在用于制造炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗用药剂或医药组合物中的应用;式(I)的化合物或其盐用于预防和/或治疗炎症性疾病和/或神经变性疾病的应用;在炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗中使用的式(I)的化合物或其盐;以及炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗方法,包括将有效量的式(I)的化合物或其盐施用于对象。需要说明的是,“对象”是需要该预防和/或治疗的人或其他动物,作为某一方式,是需要该预防和/或治疗的人。

[0069] 发明的效果

[0070] 式(I)的化合物或其盐具有NLRP3炎性小体活化抑制作用,可用作炎症性疾病和/或神经变性疾病等的预防和/或治疗药。

具体实施方式

[0071] 以下,对本发明进行详细地说明。

[0072] 在本说明书中,在没有特别记载的情况下,下述术语具有下述表示的意义。下述的定义是为了明确所定义的术语,而不是限定。这里,在所使用的术语未被具体定义的情况下,该术语以本领域技术人员通常接受的意义来使用。

[0073] 在本说明书中,“ C_{1-6} 烷基”是直链或支链状的碳原子数为1~6(以下简称 C_{1-6} 作为碳原子数的表述)的饱和烃基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,3-二甲基丁基、1-乙基-2-甲基丙基等。作为某一方式为直链或支链状的 C_{1-4} 烷基;作为某一方式为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、或叔丁基;作为某一方式为甲基、乙基、正丙基、或正丁基;作为某一方式为正丙基、或正丁基;作为某一方式为正丙基;作为某一方式为正丁基;作为某一方式为甲基或乙基;作为某一方式为乙基;作为某一方式为甲基。

[0074] “ C_{1-6} 亚烷基”是直链或支链状的 C_{1-6} 的二价饱和烃基,例如为亚甲基、亚乙基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基、六亚甲基、甲基亚甲基、1-甲基亚乙基、2-甲基亚乙基、1,1-二甲基亚乙基、2,2-二甲基亚乙基、2-甲基三亚甲基、乙基亚乙基、1,2-二甲基亚乙基或1,1,2,2-四甲基亚乙基。作为某一方式为 C_{1-4} 亚烷基;作为某一方式为亚甲基、亚乙基、三亚甲基、1,1-二甲基亚乙基、或2,2-二甲基亚乙基;作为某一方式为亚乙基、三亚甲基、1,1-二甲基

硫杂环庚基、二氧杂环戊基、咪唑烷基、吡唑烷基、二硫杂环戊基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二噁烷基、哌嗪基、二噻烷基、吗啉基、硫代吗啉基、氧杂硫杂环戊基、二氧杂环庚基、二氮杂环庚基、二硫杂环庚基、氧杂氮杂环庚基、硫杂氮杂环庚基、氧杂硫杂环庚基,但是不限于此。作为某一方式为氧杂环丁基、氮杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、氧杂环丁基、氮杂环庚基;另外作为某一方式为四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基或哌啶基;进一步作为某一方式为氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢吡喃基或哌啶基;进一步作为某一方式为吡咯烷基、四氢吡喃基或哌啶基;进一步作为某一方式为吡咯烷基;进一步作为某一方式为四氢吡喃基;进一步作为某一方式为哌啶基;作为另一方式为氧杂环丁基或四氢吡喃基;进一步作为某一方式为氧杂环丁基。

[0084] “芳基”是 C_{6-14} 的单环~三环式芳香族烃环基,包含在其双键部位与 C_{5-8} 环烯烃缩合而得的双环~三环式芳香族烃环基。例如,为苯基、萘基、四氢萘基、茛基、苈基等,作为某一方式为苯基。

[0085] “杂芳基”是含有1~4个选自氧、硫及氮的杂原子的5~6元芳香族烃环基,例如可以列举出吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基。作为某一方式为吡唑基。

[0086] “卤素”是指F、Cl、Br或I。作为某一方式为F或Cl;进一步作为某一方式为F;作为另一方式为Cl。

[0087] “卤代 C_{1-6} 烷基”是被1个以上的卤素取代的直链或支链状的 C_{1-6} 烷基。例如可以列举出:三氟甲基、三氟乙基、三氟丙基、2-氟-2-甲基丙基、二氟甲基、二氟乙基、氟甲基或氯甲基。作为某一方式为二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基或三氟乙基;进一步作为某一方式为二氟甲基、二氟乙基或三氟甲基;进一步作为某一方式为三氟甲基或二氟甲基;另外作为某一方式为三氟甲基;作为另一方式为二氟甲基;作为另一方式为二氟乙基或三氟乙基;作为某一方式为二氟乙基;进一步作为某一方式为三氟乙基。

[0088] 在本说明书中,“可被取代”是指无取代或“被1个以上的取代基(例如,以下定义的取代基)取代”。取代只要是在该基团中氢通常存在的位置即可,可以是任何位置。作为某一方式,“可被取代”是“可被1~4个取代基取代”,作为另一方式为“可被1~3个取代基取代”。需要说明的是,在多个取代的情况下,它们的取代基可以相同,也可以不同。作为具体的取代基,可以列举出: C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、-O- C_{3-8} 环烷基、氰基、氧代、卤素等,作为某一方式,可以列举出-O- C_{1-6} 烷基。

[0089] “可被取代的芳基”是无取代或被1个以上的取代基取代的芳基,作为某一方式为无取代或被1个以上的取代基取代的苯基,作为某一方式为无取代或被-O- C_{1-6} 烷基取代的苯基。

[0090] 即使没有具体地记载组合,也可以将1或2种以上的方式与另一方式进行组合。

[0091] 在本说明书中,作为“炎症性疾病和/或神经变性疾病”的某一方式为炎症性疾病和神经变性疾病;进一步作为某一方式为炎症性疾病;另外作为某一方式为神经变性疾病。

[0092] 在本说明书中,“炎症性疾病”是包括Cryopyrin相关周期性发热综合征(CAPS)、痛风以及伪痛风的自身炎症性疾病;以及包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的疾病,但是不限于这些。作为某一方式为自身炎症性疾病;作为另一方式为CAPS;进一步作为某一方式为痛

风。需要说明的是，“Cryopyrin相关周期性发热综合征 (CAPS)”是由家族性寒冷性荨麻疹 (FCAS)、Muckle-Wells综合征 (MWS) 及新生儿期发病多器官系统炎症性疾病/婴儿慢性神经皮肤关节综合征 (NOMID/CINCA综合征) 的疾病组构成的疾病。

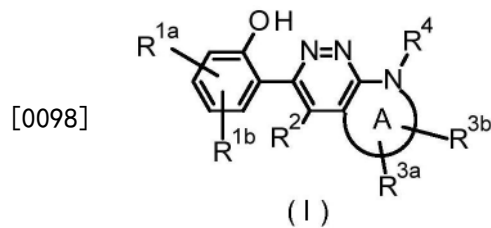
[0093] 在本说明书中，“神经变性疾病”是包括以下疾病的疾病组：包括帕金森氏症、多系统萎缩症及路易氏体型失智症的 α -突触核蛋白病；阿尔茨海默病；肌萎缩性侧索硬化症；以及多发性硬化症，但是不限于这些。作为某一方式为阿尔茨海默病、多发性硬化症及肌萎缩性侧索硬化症；进一步作为某一方式为多发性硬化症。作为另一方式为 α -突触核蛋白病；进一步作为另一方式为帕金森氏症；另外作为另一方式为多系统萎缩症；另外作为另一方式为路易氏体型失智症。

[0094] 在本说明书中，“治疗”包括“以治疗为目的的治疗”和“以预防为目的的治疗”这两者。“以治疗为目的的治疗”是指缓和症状、改变疾病经过、延长寿命等，“以预防为目的的治疗”是指降低有发病风险的受试者发病的可能性。“有发病风险的受试者”是指比一般群体更容易发病的具有已知风险因子的个人。

[0095] 本发明中的式 (I) 的化合物或其盐的某一方式如下所示。

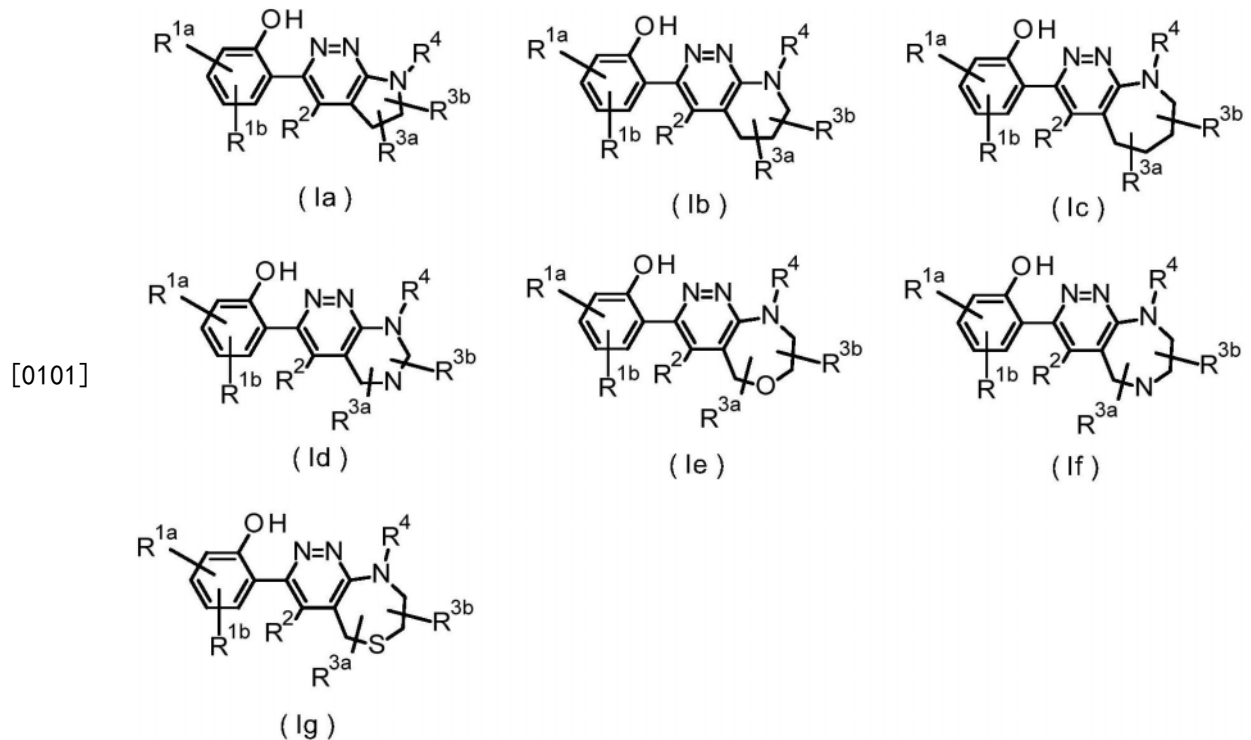
[0096] (1-1) 式 (I) 的化合物或其盐 (环A为5~7元的含氮部分不饱和杂环)。

[0097] [化学式15]

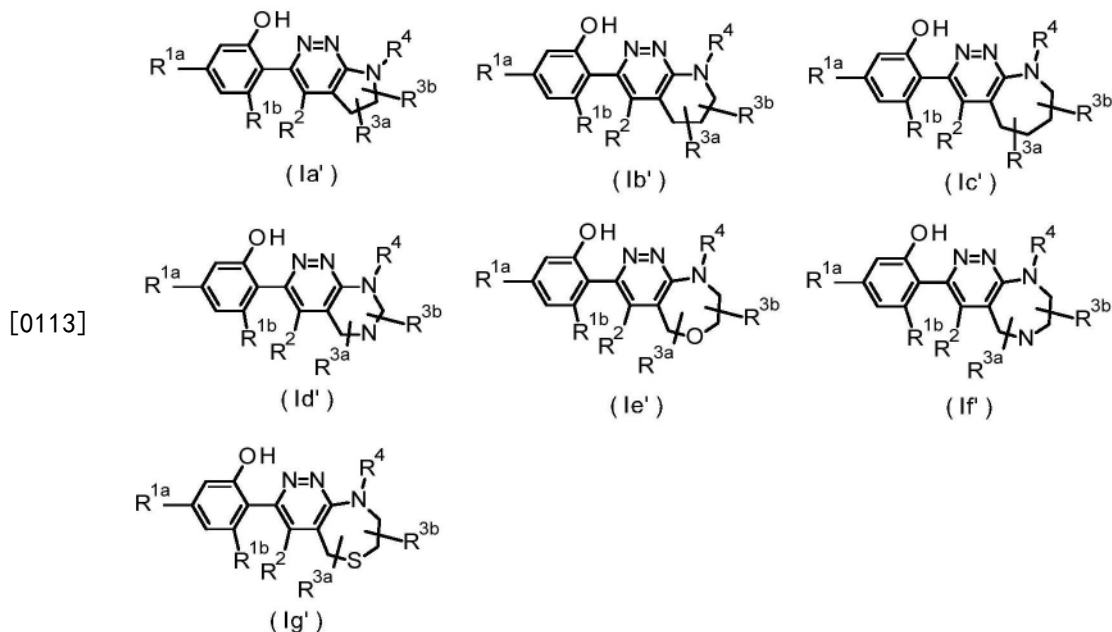


[0099] (1-2) 式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、或 (Ig) 的化合物或其盐。

[0100] [化学式16]



- [0102] (1-3) 式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、或 (If) 的化合物或其盐。
 [0103] (1-4) 式 (Ia)、(Ib)、(Ie)、或 (If) 的化合物或其盐。
 [0104] (1-5) 式 (Ia) 的化合物或其盐。
 [0105] (1-6) 式 (Ib) 的化合物或其盐。
 [0106] (1-7) 式 (Ic) 的化合物或其盐。
 [0107] (1-8) 式 (Id) 的化合物或其盐。
 [0108] (1-9) 式 (Ie) 的化合物或其盐。
 [0109] (1-10) 式 (If) 的化合物或其盐。
 [0110] (1-11) 式 (Ig) 的化合物或其盐。
 [0111] (1-12) 式 (Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ie')、(If')、或 (Ig') 的化合物或其盐。
 [0112] [化学式17]



- [0114] (1-13) 式 (Ia')、(Ib')、(Ic')、(Id')、(Ie')、或 (If') 的化合物或其盐。
 [0115] (1-14) 式 (Ia')、(Ib')、(Ie')、或 (If') 的化合物或其盐。
 [0116] (1-15) 式 (Ia') 的化合物或其盐。
 [0117] (1-16) 式 (Ib') 的化合物或其盐。
 [0118] (1-17) 式 (Ic') 的化合物或其盐。
 [0119] (1-18) 式 (Id') 的化合物或其盐。
 [0120] (1-19) 式 (Ie') 的化合物或其盐。
 [0121] (1-20) 式 (If') 的化合物或其盐。
 [0122] (1-21) 式 (Ig') 的化合物或其盐。
 [0123] (2-1) R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、-O- C_{3-6} 环烷基或卤素的化合物或其盐。
 [0124] (2-2) R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为 H、 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、或卤素的化合物或其盐。
 [0125] (2-3) R^{1a} 为 C_{1-6} 烷基、-O- C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、-O-卤代 C_{1-6} 烷基、或卤素, R^{1b} 为 H

或C₁₋₆烷基的化合物或其盐。

[0126] (2-4) R^{1a}为C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、-O-卤代C₁₋₆烷基、或卤素, R^{1b}为H的化合物或其盐。

[0127] (2-5) R^{1a}为-O-C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、或-O-卤代C₁₋₆烷基, R^{1b}为H的化合物或其盐。

[0128] (2-6) R^{1a}为-O-C₁₋₆烷基, R^{1b}为H的化合物或其盐。

[0129] (2-7) R^{1a}为卤代C₁₋₆烷基, R^{1b}为H的化合物或其盐。

[0130] (2-8) R^{1a}为-O-卤代C₁₋₆烷基, R^{1b}为H的化合物或其盐。

[0131] (2-9) R^{1a}为卤代C₁₋₆烷基、或-O-卤代C₁₋₆烷基, R^{1b}为H的化合物或其盐。

[0132] (3-1) R²为H或C₁₋₆烷基的化合物或其盐。

[0133] (3-2) R²为H的化合物或其盐。

[0134] (3-3) R²为C₁₋₆烷基的化合物或其盐。

[0135] (4-1) R^{3a}和R^{3b}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-可被取代的芳基、氧代、-C(=O)-C₁₋₆烷基或-S(=O)₂-C₁₋₆烷基的化合物或其盐。

[0136] (4-2) R^{3a}和R^{3b}各自独立地为H、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-可被取代的芳基、氧代、或-C(=O)-C₁₋₆烷基的化合物或其盐。

[0137] (4-3) R^{3a}为H, R^{3b}为H、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基、-C₁₋₆亚烷基-可被取代的芳基、氧代、或-C(=O)-C₁₋₆烷基的化合物或其盐。

[0138] (4-4) R^{3a}为H, R^{3b}为H或C₁₋₆烷基的化合物或其盐。

[0139] (4-5) R^{3a}为H, R^{3b}为C₁₋₆烷基的化合物或其盐。

[0140] (4-6) R^{3a}和R^{3b}均为H的化合物或其盐。

[0141] (5-1) R⁴为被1~3个R⁵取代的C₁₋₆烷基、可被1~4个R⁶取代的C₃₋₈环烷基、可被1~4个R⁷取代的4~7元饱和杂环基、或可被1~4个R⁸取代的杂芳基的化合物或其盐。

[0142] (5-2) R⁴为被1个R⁵取代的C₁₋₆烷基、可被1~2个R⁶取代的C₃₋₈环烷基、可被1~2个R⁷取代的4~7元饱和杂环基、或无取代的杂芳基的化合物或其盐。

[0143] (5-3) R⁴为可被1~4个R⁶取代的C₃₋₈环烷基、或可被1~4个R⁷取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0144] (5-4) R⁴为被1个R⁶取代的C₃₋₈环烷基、或被1个R⁷取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0145] (5-5) R⁴为可被1~4个R⁶取代的C₃₋₈环烷基的化合物或其盐。

[0146] (5-6) R⁴为可被1~3个R⁶取代的C₃₋₈环烷基的化合物或其盐。

[0147] (5-7) R⁴为可被1~2个R⁶取代的C₃₋₈环烷基的化合物或其盐。

[0148] (5-8) R⁴为可被1个R⁶取代的C₃₋₈环烷基的化合物或其盐。

[0149] (5-9) R⁴为被1个R⁶取代的C₃₋₈环烷基的化合物或其盐。

[0150] (5-10) R⁴为无取代的C₃₋₈环烷基的化合物或其盐。

[0151] (5-11) R⁴为可被1~4个R⁷取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0152] (5-12) R⁴为可被1~3个R⁷取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0153] (5-13) R⁴为可被1~2个R⁷取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0154] (5-14) R⁴为可被1个R⁷取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

- [0155] (5-15) R^4 为被1个 R^7 取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。
- [0156] (5-16) R^4 为无取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。
- [0157] (5-17) R^4 为被1个 R^5 取代的 C_{1-6} 烷基、可被1~2个 R^6 取代的 C_{3-8} 环烷基、或可被1个 R^7 取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。
- [0158] (6-1) R^5 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、4~7元饱和杂环基、氧代、氰基、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{11} 、或- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0159] (6-2) R^5 为 $-NR^9R^{10}$ 、或- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0160] (6-3) R^5 为 $-NR^9R^{10}$ 的化合物或其盐。
- [0161] (6-4) R^5 为- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0162] (7-1) R^6 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、4~7元饱和杂环基、氧代、氰基、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{11} 、或- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0163] (7-2) R^6 为 C_{1-6} 烷基、氰基、 $-NR^9R^{10}$ 、或- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0164] (7-3) R^6 为 C_{1-6} 烷基或- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0165] (7-4) R^6 为- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0166] (8-1) R^7 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、4~7元饱和杂环基、氧代、氰基、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{11} 、或- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0167] (8-2) R^7 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、4~7元饱和杂环基、氧代、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{11} 、或- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0168] (8-3) R^7 为 C_{1-6} 烷基、氧代、或- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0169] (8-4) R^7 为 C_{1-6} 烷基的化合物或其盐。
- [0170] (8-5) R^7 为氧代的化合物或其盐。
- [0171] (8-6) R^7 为- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0172] (9-1) R^8 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、4~7元饱和杂环基、氧代、氰基、 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(=O)_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(=O)-NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{11} 、或- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0173] (9-2) R^8 为 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、4~7元饱和杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- OR^{11} 、或- OR^{11} 的化合物或其盐。
- [0174] (9-3) R^8 为4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。
- [0175] (10-1) R^9 、 R^{10} 各自独立地为H、 C_{1-6} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基的化合物或其盐。
- [0176] (10-2) R^9 为H, R^{10} 为H、 C_{1-6} 烷基、或 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基的化合物或其盐。
- [0177] (10-3) R^9 、 R^{10} 各自独立地为H或 C_{1-6} 烷基的化合物或其盐。
- [0178] (10-4) R^9 为H, R^{10} 为 C_{1-6} 烷基的化合物或其盐。
- [0179] (10-5) R^9 、 R^{10} 均为H的化合物或其盐。
- [0180] (11-1) R^{11} 为H、 C_{1-6} 烷基或 $-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基的化合物或其盐。
- [0181] (11-2) R^{11} 为H或 C_{1-6} 烷基的化合物或其盐。

- [0182] (11-3)R¹¹为H的化合物或其盐。
- [0183] (12) 上述(1-1)~(11-3)所记载的基团的方式当中不会彼此矛盾的两者以上的组合的化合物或其盐。例如可以列举出以下的组合,但是不限于此。
- [0184] (12-1) (1-1)、(2-1)、(3-1)、(4-1)、(5-1)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)以及(11-1)的组合的化合物或其盐。
- [0185] (12-2) (1-2)、(2-2)、(3-1)、(4-2)、(5-2)、(6-2)、(7-2)、(8-2)、(10-2)以及(11-1)的组合的化合物或其盐。
- [0186] (12-3) (1-3)、(2-2)、(3-1)、(4-2)、(5-3)、(7-2)、(8-2)、(10-2)以及(11-1)的组合的化合物或其盐。
- [0187] (12-4) (1-4)、(2-5)、(3-3)、(4-4)、(5-4)、(7-4)、(8-3)以及(11-3)的组合的化合物或其盐。
- [0188] (12-5) (1-5)、(2-7)、(3-3)、(4-6)、(5-15)以及(8-5)的组合的化合物或其盐。
- [0189] (12-6) (1-5)、(2-8)、(3-3)、(4-6)、(5-15)以及(8-5)的组合的化合物或其盐。
- [0190] (12-7) (1-2)、(2-3)、(3-1)、(4-2)、(5-2)、(6-2)、(7-2)、(8-2)、(10-2)以及(11-1)的组合的化合物或其盐。
- [0191] (12-8) (1-5)、(2-5)、(3-3)、(4-6)、(5-15)以及(8-5)的组合的化合物或其盐。
- [0192] (12-9) (1-5)、(2-9)、(3-3)、(4-6)、(5-17)、(6-4)、(7-3)、(8-5)以及(11-3)的组合的化合物或其盐。
- [0193] 作为本发明所包含的具体化合物的例子,可以列举出选自以下组中的化合物或其盐。
- [0194] 2-{8-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、
- [0195] 2-{4-甲基-8-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、
- [0196] 2-{8-[(3R)-1-乙基哌啶-3-基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、
- [0197] 5-(二氟甲氧基)-2-{8-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基}苯酚、
- [0198] (3S,4R)-4-{3-[4-(二氟甲氧基)-2-羟基苯基]-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-8(5H)-基}氧杂环己烷-3-醇、
- [0199] 2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,7,8,9-四氢哒嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、
- [0200] 5-(二氟甲氧基)-2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,7,8,9-四氢哒嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因-3-基}苯酚、
- [0201] (3S)-3-{3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基}吡咯烷-2-酮、
- [0202] 5-甲氧基-2-{4-甲基-9-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,7,8,9-四氢哒嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因-3-基}苯酚、
- [0203] 2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4,6-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-哒嗪并[3,4-e]

[1,4]二吡啶因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、以及

[0204] 2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚。

[0205] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的例子,可以列举出选自以下组中的化合物或其盐。

[0206] 2-{8-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、

[0207] 2-{4-甲基-8-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、

[0208] 2-{8-[(3R)-1-乙基哌啶-3-基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、

[0209] 5-(二氟甲氧基)-2-{8-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基}苯酚、

[0210] (3S,4R)-4-{3-[4-(二氟甲氧基)-2-羟基苯基]-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基}氧杂环己烷-3-醇、

[0211] 2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,7,8,9-四氢吡嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、

[0212] 5-(二氟甲氧基)-2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,7,8,9-四氢吡嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因-3-基}苯酚、

[0213] (3S)-3-{3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-7-基}吡咯烷-2-酮、

[0214] 5-甲氧基-2-{4-甲基-9-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,7,8,9-四氢吡嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因-3-基}苯酚、

[0215] 2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4,6-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、

[0216] 2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚、以及

[0217] (3S)-3-{3-[4-(二氟甲氧基)-2-羟基苯基]-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-7-基}吡咯烷-2-酮。

[0218] 根据取代基的种类,式(I)的化合物中可存在互变异构体或几何异构体。在本说明书中,有时候将式(I)的化合物或其盐仅记载为异构体的一种形态,但是本发明也包含除此以外的异构体,并且也包含异构体经分离后而得的物质、或者它们的混合物。

[0219] 另外,在式(I)的化合物或其盐具有不对称中心或轴不对称的情况下,可存在基于此的对映异构体(光学异构体)。式(I)的化合物或其盐也包含经分离后的各个(R)体、(S)体等对映异构体、它们的混合物(包含外消旋混合物或非外消旋混合物)中的任一者。在某一方面中,对映异构体是“立体化学上纯粹”。“立体化学上纯粹”是指本领域技术人员可辨识为实质上在立体化学上为纯粹这样程度的纯度。作为另一方式,对映异构体为具有例如90%ee(enantiomeric excess,对映体过量)以上、95%ee以上、98%ee以上、99%ee以上的立体化学纯度的化合物。

[0220] 此外,本发明也包含式(I)所示的化合物的制药学上可容许的前药。制药学上可容许的前药是指具有通过溶剂分解或在生理学条件下可转化为氨基、羟基、羧基等的基团的化合物。作为形成前药的基团,例如可以列举出Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)、或者“医药品的开发”(广川书店,1990年),第7卷分子设计163-198中所记载的基团。

[0221] 另外,式(I)的化合物的盐是式(I)的化合物的制药学上可容许的盐,根据取代基的种类,有时会形成酸加成盐或者与碱的盐。具体而言,可以列举出:与盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸,或者与甲酸、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;与钠、钾、镁、钙、铝等无机碱,甲胺、乙胺、乙醇胺、赖氨酸、鸟氨酸等有机碱的盐;与乙酰基亮氨酸等各种氨基酸及氨基酸衍生物的盐或铵盐等。

[0222] 此外,本发明也包含式(I)的化合物或其盐的各种水合物或溶剂合物以及多晶型物质。

[0223] 另外,本发明包括全部的制药学上可容许的、被1种以上放射性或非放射性同位素标记了的式(I)的化合物或其盐。作为本发明化合物的同位素标记中所使用的适合的同位素的例子,包括:氢(^2H 和 ^3H 等)、碳(^{11}C 、 ^{13}C 及 ^{14}C 等)、氮(^{13}N 和 ^{15}N 等)、氧(^{15}O 、 ^{17}O 及 ^{18}O 等)、氟(^{18}F 等)、氯(^{36}Cl 等)、碘(^{123}I 和 ^{125}I 等)、磷(^{32}P 等)、硫(^{35}S 等)的同位素。被同位素标记了的的本申请发明的化合物可用于药物和/或基质的组织分布研究等的研究等。例如,氚(^3H)、碳14(^{14}C)等放射性同位素由于标记容易和检测简便而可用于本目的。取代成更重的同位素,例如氢取代成氘(^2H),有时会因代谢稳定性提高而在治疗上有利(例如,在体内(in vivo)的半衰期增加、需要用量减少、药物相互作用减少)。取代成正电子发射同位素(^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 等)可在正电子发射断层法(PET)试验中使用,以便对基质受体占有率进行试验。本发明的被同位素标记了的化合物一般可以通过本领域技术人员已知的以往的方法,或者通过使用经同位素标记了的适当的试剂代替未被标记的试剂,并利用与实施例或制造例同样的制法等来制造。

[0224] (制造方法)

[0225] 式(I)的化合物或其盐可以利用基于其基本结构或取代基种类的特征,采用各种公知的合成方法进行制造。此时,根据官能团的种类,在从原料到中间体的阶段中将该官能团置换为适当的保护基(可以容易地转化成为该官能团的基团)有时在制造技术上是有效的。作为这样的保护基,例如可以列举出Wuts(P.G.M.Wuts)和Greene(T.W.Greene)著、“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis(第4版,2006年)”中记载的保护基等,只要根据它们的反应条件适当选择即可。在这样的方法中,通过导入该保护基并进行反应、然后根据需要除去保护基,从而可以得到所期望的化合物。

[0226] 另外,式(I)的化合物的前药可以与上述保护基同样地,在从原料至中间体的阶段中导入特定的基团、或者使用所得到的式(I)的化合物进一步进行反应来制造。反应可以通过采用通常的酯化、酰胺化、脱水等本领域技术人员公知的方法来进行。

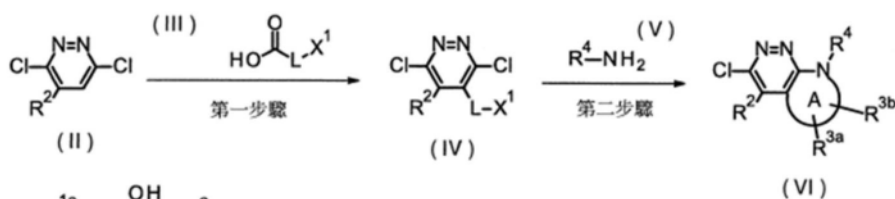
[0227] 以下,对式(I)的化合物的代表性制造方法进行说明。各制法也可以参照该说明所附的参考文献来进行。需要说明的是,本发明的制造方法不限于以下示出的例子。

[0228] 在本说明书中,有时使用以下的缩写。

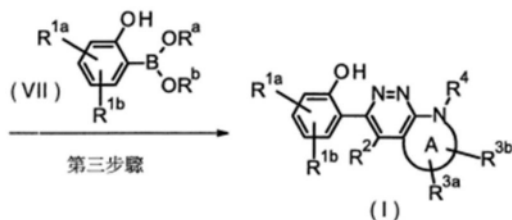
[0229] DMF:N,N-二甲基甲酰胺、DMSO:二甲基亚砜、HPLC:高效液相色谱法、DIPEA:N,N-二异丙基乙胺、NMP:1-甲基吡咯烷-2-酮、Me:甲基、Pd-118:[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)、PdCl₂(PPh₃)₂:双(三苯基膦)二氯化钯(II)、PdCl₂(dppf):[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)·二氯甲烷加成物、Pd₂(dba)₃: (1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮/钯(3:2)、Pd(PPh₃)₄:四(三苯基膦基)钯、RuPhos Pd G3:(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸盐、SPhos Pd G3:(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸、THF:四氢呋喃、ODS:十八烷基甲硅烷基。

[0230] (第一制法)

[0231] [化学式18]



[0232]



[0233] (式中,L为-L¹-L²-L³-L⁴-,L¹和L⁴为CH₂,L²和L³为键、CH₂、NH、S或O,该L被R^{3a}和R^{3b}取代,X¹为卤素、甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基,R^a和R^b均为H,或R^a和R^b和与该R^a、R^b键合的硼酸残基成为一体而形成4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷。以下相同。)

[0234] (第一步骤)

[0235] 本步骤是通过式(II)的化合物与式(III)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物的步骤。在该反应中,当量使用式(II)的化合物和式(III)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在硝酸银、酸及过氧化剂的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热下,优选在0~100℃,通常搅拌0.1小时~5天。作为这里所使用的溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;乙腈、NMP、DMF、DMSO、水及它们的混合物。作为酸的例子,没有特别地限定,可以列举出硫酸、三氟乙酸等。作为过氧化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出过氧化二硫酸铵、过氧化二硫酸钾等。

[0236] [文献]

[0237] Angewandte Chemie International Edition,58,pp13666-13699(2019)

[0238] (第二步骤)

[0239] 本步骤是通过式(IV)的化合物与式(V)的化合物的反应而得到式(VI)的化合物的步骤。在该反应中,当量使用式(IV)的化合物和式(V)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在碱的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热下,优选在0~190℃,通常搅拌0.1小时~5天。作为这里所使用的溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;吡啶、乙

腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出三乙胺、DIPEA等。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0240] (第三步骤)

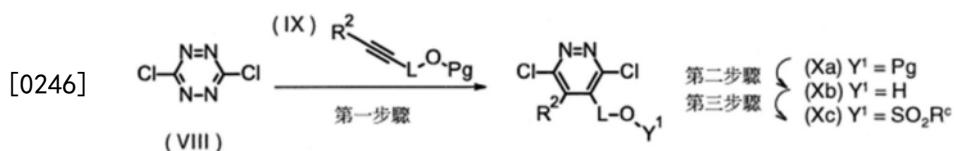
[0241] 本步骤是通过式(VI)的化合物与式(VII)的化合物的反应而得到式(I)的化合物的步骤。在该反应中,当量使用式(VI)的化合物和式(VII)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂和碱的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温~150°C,通常搅拌0.1小时~5天。作为这里所使用的催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂、PdCl₂(dppf)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂、Pd₂(dba)₃、RuPhos Pd G3、SPhos Pd G3、Pd-118等。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出磷酸三钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、醋酸钾、氢氧化钠、叔丁醇钠等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0242] [文献]

[0243] Journal of the American Chemical Society,127,pp4685-4696(2005)

[0244] (原料合成-1)

[0245] [化学式19]



[0247] (式中,Pg表示三甲基甲硅烷基、叔丁基(二甲基)甲硅烷基、叔丁基(二苯基)甲硅烷基等含硅保护基。R^c表示甲基或对甲基苯基。以下相同。)

[0248] 本制法是对合成中间体(IV)当中X¹为磺酰氧基的化合物(Xc)进行合成的另一种方法。

[0249] (第一步骤)

[0250] 本步骤是通过式(VIII)的化合物与式(IX)的化合物的反应而得到式(Xa)的化合物的步骤。在该步骤的反应中,当量使用式(VIII)的化合物和式(IX)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温~170°C,通常搅拌0.1小时~5天。作为本反应中所使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出苯、甲苯、二甲苯、1,3,5-三甲基苯等芳香族烃类;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类等及它们的混合物。

[0251] (第二步骤)

[0252] 本步骤是通过式(Xa)的化合物进行脱保护而得到式(Xb)的化合物的步骤。该步骤可以使用“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版、2006年)”中记载的方法来进行。

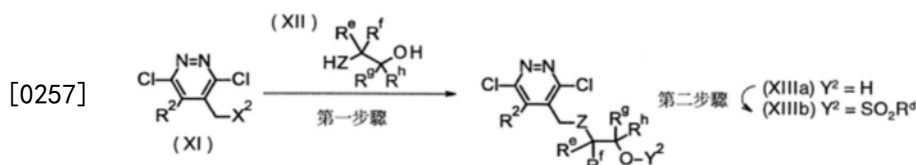
[0253] (第三步骤)

[0254] 本步骤是对式(Xb)的化合物进行磺酰化反应而得到式(Xc)的化合物的步骤。在该步骤的反应中,当量使用式(Xb)的化合物和磺酰化剂或者过量使用任一者,将它们的混合

物在对反应呈惰性的溶剂中,在碱的存在下,于冷却下至加热回流下,优选在0~150°C,通常搅拌0.1小时~5天。作为磺酰化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出甲磺酰氯、对甲苯磺酰氯。作为这里所使用的溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出三乙胺、DIPEA等。有时通过加入4-(二甲基氨基)吡啶,可以使反应顺利进行。

[0255] (原料合成-2)

[0256] [化学式20]



[0258] (式中, X²为卤素、甲磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基, R^d为甲基或对甲基苯基, Z为NR^z或S, R^e、R^f、R^g、R^h及R^z当中的两个为R^{3a}和R^{3b}, 其余三个为H。以下相同。)

[0259] 本制法是合成中间体(IV)当中L所含的L¹为CH₂、L²为NH或S、L³和L⁴为CH₂、X¹为磺酰氧基的化合物(XIIIb)的合成方法。

[0260] (第一步骤)

[0261] 本步骤是通过式(XI)的化合物与式(XII)的化合物的反应而得到式(XIIIa)的化合物的步骤。在该步骤的反应中,当量使用式(XI)的化合物和式(XII)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在对反应呈惰性的溶剂中,在碱的存在下,于冷却下至加热回流下,优选在室温~150°C,通常搅拌0.1小时~5天。作为这里所使用的溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二乙醚、THF、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷等醚类;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、叔丁醇钠等无机碱;三乙胺、DIPEA等有机碱。

[0262] (第二步骤)

[0263] 本步骤是由式(XIIIa)的化合物得到式(XIIIb)的化合物的步骤。本反应可以使用磺酰化剂,以与原料合成-1的第三步骤同样的方法进行。

[0264] (其他制法)

[0265] 通过将以上述制法得到的式(I)的化合物作为原料,进一步进行烷基化、苄基化、酯化、酰胺化、酰化、磺酰化、氨基甲酸酯化、氨基甲酰化、氧化反应、还原反应、保护反应、脱保护反应等本领域技术人员通常使用的化学修饰反应,可以得到另外的式(I)的化合物。

[0266] 式(I)的化合物以游离化合物、其盐、水合物、溶剂合物或多晶型物质的形式被分离并纯化。式(I)的化合物的盐也可以通过常规方法的成盐反应来制造。分离纯化可以应用萃取、分步结晶、各种分馏色谱法等通常的化学操作来进行。可以通过选择适当的原料化合物来制造各种异构体,或者可以利用异构体间的物理化学性质的差别来分离各种异构体。例如,可以通过外消旋体的一般的光学拆分法(例如,与光学活性的碱或酸形成非对映异构体盐的分步结晶、使用手性柱等的色谱法等)得到光学异构体,另外,也可以由适当的光学活性原料化合物来制造光学异构体。

[0267] 式(I)的化合物的药理活性可以通过以下几个试验来确认。需要说明的是,该药理

活性也可以通过周知的改良试验来确认。

[0268] 试验例1THP-1IL-1 β 产生抑制试验

[0269] 在THP-1细胞中加入50ng/mL的PMA (phorbolmyristate acetate, SIGMA, P1585) 并于37°C培养2天。将培养液更换成不含血清的RPMI-1640培养基, 加入浓度已知的化合物并于37°C培养15分钟。以最终浓度分别成为50 ng/mL、5 mM的方式加入LPS (Lipopolysaccharide, SIGMA, L2880)、ATP (Adenosine triphosphate, SIGMA, A2383), 于37°C培养2小时。回收上清液, 利用ELISA法测定IL-1 β 的浓度 (DuoSet ELISA human IL-1 β , R&D Systems, DY201)。相对于被测化合物的浓度的对数值, 绘制IL-1 β 浓度, 并通过Sigmoid Emax模型非线性回归分析算出IC₅₀值。

[0270] 结果如下表所示。可以确认, 实施例化合物抑制NLRP3炎性小体的活化, 抑制IL-1 β 产生。

[0271] [表1]

Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)	Ex	IC ₅₀ (nM)
1	16	13	30	26	14	38	7.6
2	6.3	14	22	27	42	39	160
3	3.0	15	780	28	8.1	40	190
4	6.8	16	1900	29	13	41	26
5	13	17	410	30	9.5	42	60
[0272] 6	14	18	15	31	12	43	230
7	15	19	30	32	96	44	30
8	26	20	200	33	55	45	28
9	35	21	16	34	37		
10	49	22	120	35	44		
11	46	23	250	36	11		
12	44	25	40	37	230		

[0273] 试验例2大鼠中枢神经IL-1 β 产生试验

[0274] 在异氟烷麻醉下向10~14周龄的雄性Wistar大鼠的脑池 (cisterna magna) 内给药12.5 μ g/5 μ L的LPS (SIGMA, L2880), 2小时后, 将混悬于0.5%甲基纤维素溶液中的被测化合物经口给药。进一步, 1小时后, 向脑池内给药50 μ g/5 μ L的BzATP (2' (3') -O- (4-苯甲酰苯甲酰) 腺苷5' -三磷酸三乙铵盐 (2' (3') -O- (4-Benzoylbenzoyl) adenosine 5' -triphosphate triethylammonium salt), SIGMA, B6396), 30分钟后, 回收脑脊髓液。通过使用抗IL-1 β 抗体 (Millipore, AB1832P) 的Western blotting法对脑脊髓液的IL-1 β p17进行定量, 算出相对于0.5%甲基纤维素溶液给药组的抑制率。在本试验中, 可以确认, 多个式(I)的化合物或其盐显示出脑内的IL-1 β 产生抑制作用。

[0275] 试验例3小鼠 α -突触核蛋白纤维诱导神经炎症模型中的运动机能评价

[0276] 对于雄性C57BL/6J小鼠, 将8 μ g的小鼠 α -突触核蛋白纤维化蛋白质 (StressMarq Biosciences Inc., SPR-324) 给药至左侧的纹状体。13~14周后, 将混悬于0.5%甲基纤维素溶液中的被测化合物经口给药一日1次。对于阴性对照组, 给药0.5%甲基纤维素溶液。在给药开始起4周后, 采用钢丝悬挂试验评价运动机能。使小鼠抓住水平拉紧的钢丝, 落下之后

再使其抓住,持续进行该操作3分钟,记录落下的次数。

[0277] 根据以上结果,可以期待式(I)的化合物或其盐可用于炎症性疾病和/或神经变性疾病等的预防和/或治疗等。

[0278] 含有1种或2种以上的式(I)的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,药剂用赋形剂或药剂用载体等)并通过常用的方法来制备。

[0279] 给药可以是利用片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂、散剂、液体制剂等的经口给药,或者是利用关节内、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、经皮用贴剂、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方式。

[0280] 作为用于经口给药的固体组合物,可以使用片剂、散剂、颗粒剂等。在这样的固体组合物中,可以将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、散剂、颗粒剂或丸剂可以根据需要用蜡、糖衣或胃溶性或者肠溶性物质的膜进行包衣。

[0281] 用于经口给药的液体组合物含有药剂学上可容许的乳浊剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂或酞剂等,且含有常用的惰性稀释剂,例如纯化水或乙醇。该液体组合物除了惰性稀释剂以外,也可以含有诸如可溶化剂、湿润剂、混悬剂之类的辅助剂、甜味剂、风味剂、芳香剂、防腐剂。

[0282] 用于非经口给药的注射剂含有无菌的水性或非水性的溶液剂、混悬剂或乳浊剂。作为水性的溶剂,包含(例如)注射用蒸馏水或生理盐水。作为非水性的溶剂,有(例如)乙醇这样的醇类。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、稳定剂、或溶解助剂。它们(例如)通过细菌截留过滤器来过滤、通过配合杀菌剂或照射而灭菌。另外,它们也可以通过制造无菌固体组合物,于使用前溶解或混悬于无菌水或无菌的注射用溶剂中而使用。

[0283] 作为外用剂,包括软膏剂、硬膏剂、霜剂、胶状剂、糊剂、喷雾剂、洗剂、滴眼剂、眼软膏等。含有常用的软膏基剂、洗剂基剂、水性或非水性的液体制剂、混悬剂、乳剂等。

[0284] 吸入剂或经鼻剂等经粘膜剂可以使用固体、液体、或半固体状的制剂,并根据以往公知的方法来制造。也可以适当加入(例如)公知的赋形剂、或进一步适当加入pH调节剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂或增粘剂等。给药可以使用用于适当的吸入或吹送的装置。例如,可以使用计量给药吸入装置等公知的装置或喷雾器,将化合物单独地或作为配方后的混合物粉末来给药,或者与药学上可容许的载体组合以溶液或混悬液的形式来给药。干燥粉末吸入器等可单次或多次地给药用,可以利用干燥粉末或含有粉末的胶囊。或者,可以为加压气溶胶喷雾等方式,其使用了适当的抛射剂,例如氯氟烷烃或二氧化碳等合适的气体。

[0285] 通常经口给药时,1天的给药量按体重约为0.001~100mg/kg是适当的,优选为0.1~30mg/kg,更优选为0.1~10mg/kg,并将该给药量1次给药或分2次~4次给药。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1天1次或分为多次给药。另外,作为经粘膜剂,按体重约为0.001~100mg/kg,以1天1次或分为多次给药。应考虑症状、年龄、性别等,根据各个情况来适当地决定给药量。

[0286] 虽然根据给药途径、剂形、给药部位、赋形剂或添加剂的种类而不同,但是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%的作为有效成分

的1种或其以上的式(I)的化合物或其盐。

[0287] 式(I)的化合物可以与据认为上述式(I)的化合物对其显示出有效性的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。同时给药制剂可以是配制剂,也可以分别制成制剂。

[0288] 实施例

[0289] 以下,基于实施例,进一步详细地说明式(I)的化合物的制造方法。需要说明的是,本发明不限于下述实施例中记载的化合物。另外,制造例中示出原料化合物的制法。另外,式(I)的化合物的制造方法并非仅限于以下所示的具体实施例的制造方法,式(I)的化合物也可以通过这些制造方法的组合或对于本领域技术人员而言显而易见的方法来制造。

[0290] 另外,在实施例、制造例以及后述表中,有时使用以下缩写。

[0291] 分别表示:PEx:制造例编号,Ex:实施例编号,PSyn:通过同样的方法制造的制造例编号,Syn:通过同样的方法制造的实施例编号,Str:化学结构式,DAT:物理化学数据,CI+:质量分析中的m/z值(离子化法CI,在没有特别说明的情况下为[M+H]⁺),ESI+:质量分析中的m/z值(离子化法ESI,在没有特别说明的情况下为[M+H]⁺),¹H-NMR(400MHz、CDCl₃):CDCl₃中的¹H-NMR中的信号的δ值(ppm),¹H-NMR(500MHz、CDCl₃):CDCl₃中的¹H-NMR中的信号的δ值(ppm),¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆):DMSO-d₆中的¹H-NMR中的信号的δ值(ppm),¹H-NMR(500MHz、DMSO-d₆):DMSO-d₆中的¹H-NMR中的信号的δ值(ppm),¹H-NMR(500MHz、CD₃OD):CD₃OD中的¹H-NMR中的信号的δ值(ppm),¹H-NMR(400MHz、CD₃OD):CD₃OD中的¹H-NMR中的信号的δ值(ppm),J:耦合常数,s:单峰,d:双峰,t:三重峰,dd:二重二重峰,ddd:二重二重二重峰,tt:三重三重峰,br:宽峰(例如:br s),m:多重峰。

[0292] 后述表中的PSyn和Syn栏中记载了-(连字符)的情况是表示制造方法以文字的形式记载在制造例或实施例的项目中。

[0293] 另外,为了方便起见,将浓度mol/L表示为M。例如,1M氢氧化钠水溶液是指1mol/L的氢氧化钠水溶液。

[0294] 制造例1

[0295] 将3,6-二氯-4-(3-氯丙基)-5-甲基吡嗪(400mg)、(3R)-1-乙基哌啶-3-胺二盐酸盐(321mg)、三乙胺(0.930mL)、DMSO(4mL)的混合物在微波照射下,设定为150°C加热30分钟。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以油状物形式得到了3-氯-8-[(3R)-1-乙基哌啶-3-基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪(130mg)。

[0296] 制造例2

[0297] 在氩气氛下,向3,6-二氯-4-(3-氯丙基)-5-甲基吡嗪(1.37g)和DMSO(6mL)的混合物中加入(3R)-1-甲基哌啶-3-胺二盐酸盐(1.61g)、三乙胺(4.8mL),在微波照射下,于150°C搅拌1小时。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了3-氯-4-甲基-8-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪(507mg)。

[0298] 制造例3

[0299] 将3,6-二氯-4-(3-氯丙基)-5-甲基吡嗪(100mg)、(1R,2R)-2-氨基环己烷-1-醇(73mg)、三乙胺(0.18mL)、DMSO(1mL)的混合物在微波照射下,于150°C搅拌1小时。将所得到的混合物冷却至室温后,加入乙酸乙酯和水,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基)环己烷-1-醇(80mg)。

[0300] 制造例4

[0301] 在氩气氛下,在室温,向(3S,4R)-4-氨基氧杂环己烷-3-醇一盐酸盐(488mg)和DMSO(5mL)的混合物中加入三乙胺(1.31mL),在该温度下搅拌5分钟。在室温向所得到的混合物中加入3,6-二氯-4-(3-氯丙基)-5-甲基吡嗪(500mg),在微波照射下,于150°C搅拌1小时。将所得到的混合物冷却至室温后,加入乙酸乙酯和水,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了(3S,4R)-4-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基)氧杂环己烷-3-醇(325mg)。

[0302] 制造例5

[0303] 在氩气氛下,将3,6-二氯-4-[(2-氯乙氧基)甲基]-5-甲基吡嗪(200mg)、(1R,2R)-2-氨基环己烷-1-醇(135mg)、三乙胺(0.220mL)、DMSO(2mL)的混合物在微波照射下,于150°C搅拌2小时。向所得到的混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)纯化,从而以油状物形式得到了(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-7,8-二氢吡啶并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因-9(5H)-基)环己烷-1-醇(92.4mg)。

[0304] 制造例6

[0305] 在室温,向4-甲基苯-1-磺酸2-(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)乙酯(300mg)和NMP(1.5mL)的混合物中加入(3S)-3-氨基吡咯烷-2-酮(126mg)、三乙胺(0.360mL),于100°C搅拌6小时。将所得到的混合物冷却至室温后,加入乙酸乙酯和饱和氯化钠水溶液/水(1/1),用乙酸乙酯和氯仿/甲醇(9/1)依次萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了(3S)-3-(3-氯-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-7-基)吡咯烷-2-酮(197mg)。

[0306] 制造例7

[0307] 在室温,向3,6-二氯-4-[(2-氯乙氧基)甲基]-5-甲基吡嗪(630mg)和DMSO(12.6mL)的混合物中加入(3R)-1-甲基哌啶-3-胺二盐酸盐(692mg)、三乙胺(2.06mL),在微波照射下,于150°C搅拌3小时。向所得到的混合物中加入乙酸乙酯和饱和氯化钠水溶液/水(1/1),用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液/水(1/1)清洗,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了3-氯-4-甲基-9-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,7,8,9-四氢吡啶并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因(35mg)。

[0308] 制造例8

[0309] 将2-氯-N-[(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)甲基]-N-(甲基)乙烷-1-胺(0.209g)、

(1R,2R)-2-氨基环己烷-1-醇(0.136g)、三乙胺(0.43mL)、DMSO(0.8mL)的混合物在微波照射下,于150°C搅拌1小时。将反应混合物放冷至室温后,注入水中,用乙酸乙酯萃取水层。用水、饱和氯化钠水溶液依次清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以油状物形式得到了(1R,2R)-2-(3-氯-4,6-二甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-9-基)环己烷-1-醇(0.155g)。

[0310] 制造例9

[0311] 将甲磺酸2-[(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}乙酯(1.746g)、(1R,2R)-2-氨基环己烷-1-醇(0.641g)、三乙胺(2.1mL)、DMSO(5mL)的混合物在微波照射下,于150°C搅拌1.5小时。将反应混合物放冷至室温后,加入水,用乙酸乙酯萃取水层。用水、饱和氯化钠水溶液依次清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-{3-氯-6-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-9-基}环己烷-1-醇(0.777g)。

[0312] 制造例26

[0313] 在25°C向3-氯-4-甲基-8-[(3R)-哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪二盐酸盐(500mg)和乙腈(10mL)的混合物中加入碳酸钾(1.04g)和2-溴乙醇(0.200mL),于80°C搅拌6小时。将所得到的混合物在减压下浓缩后,向所得到的残渣中加入水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥有机层。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了2-[(3R)-3-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基)哌啶-1-基]乙烷-1-醇(150mg)。

[0314] 制造例27

[0315] 将(3R)-3-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.5g)和氯化氢甲醇溶液(4M、10mL)的混合物在25°C搅拌12小时。将所得到的混合物在减压下浓缩,从而以油状物形式得到了3-氯-4-甲基-8-[(3R)-哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪二盐酸盐(1.5g)。

[0316] 制造例30

[0317] 向3-氯-4-甲基-8-[(3R)-哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪二盐酸盐(1.5g)和1,2-二氯乙烷(10mL)的混合物中加入乙酸(338mg),在20°C搅拌5分钟。向所得到的混合物中加入氧杂环丁烷-3-酮(446mg)、三乙酰氧基硼氢化钠(1.79g)、三乙胺(0.861mL),在40°C搅拌12小时。向反应混合物中加入水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了3-氯-4-甲基-8-[(3R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪(230mg)。

[0318] 制造例32

[0319] 在冰冷下,花费约10分钟向3,6-二氯-4-甲基吡嗪(2.99g)和水(60mL)的混合物中加入硫酸(4.9mL)。在冰冷下,向所得到的混合物中加入4-氯丁酸(2.02mL)、硝酸银(3.12g),然后在水浴下搅拌15分钟。在室温,向所得到的混合物中加入过氧化二硫酸铵(10.5g)和水(30mL)的混合物,然后于60°C搅拌1.5小时。在70°C向反应混合物中加入4-氯

丁酸(0.368mL)、过氧化二硫酸铵(2.1g)及水(3mL)的混合物,在该温度下搅拌40分钟。在70°C向所得到的混合物中加入4-氯丁酸(0.368mL)、过氧化二硫酸铵(2.1g)及水(3mL)的混合物,在该温度下搅拌1.5小时。放冷至室温后,在冰冷下向反应混合物中加入28%氨水溶液以使pH为10左右。将所得到的混合物用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物的形式得到了3,6-二氯-4-(3-氯丙基)-5-甲基吡嗪(1.51g)。

[0320] 制造例33

[0321] 在冰冷下,向3,6-二氯-4-甲基吡嗪(1g)和水(30mL)的混合物中加入硫酸(1.6mL)。在冰冷下,向所得到的混合物中加入(2-氯乙氧基)乙酸(980mg)、硝酸银(210mg),搅拌5分钟。在室温,向所得到的混合物中加入过氧化二硫酸铵(2.8g)和水(10mL)的混合物后,于70°C搅拌3小时。向所得到的反应混合物中加入(2-氯乙氧基)乙酸(470mg)、过氧化二硫酸铵(700mg)及水(2mL)的混合物,于70°C搅拌2小时。向所得到的混合物中加入(2-氯乙氧基)乙酸(470mg)、过氧化二硫酸铵(700mg)及水(2mL)的混合物,于70°C搅拌11小时。在冰冷下向所得到的混合物中加入28%氨水溶液(4mL),用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了3,6-二氯-4-[(2-氯乙氧基)甲基]-5-甲基吡嗪(465mg)。

[0322] 制造例35

[0323] 在95°C,花费1小时向碳酸钾(1.65g)、DMF(7.4mL)的混合物中滴加4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯酚(1.86g)、氯二(氟)醋酸钠(2.43g)、DMF(11mL)的混合物,在该温度下搅拌15分钟。将反应混合物冷却至室温后,加入碳酸钾(1.65g)、氯二(氟)醋酸钠(2.43g),于95°C搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温后,加入乙酸乙酯、水,分离有机层。用乙酸乙酯萃取水层,将合并的有机层用水、饱和氯化钠水溶液清洗后,用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了1-溴-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯(920mg)。

[0324] 制造例36

[0325] 向1-溴-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯(920mg)、1,4-二噁烷(9.2mL)的混合物中加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.24g)、PdCl₂(dppf)(238mg)、醋酸钾(957mg),于100°C搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温后,加入PdCl₂(dppf)(238mg),于100°C搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温后,加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(620mg),于100°C搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温后,加入己烷,在室温搅拌30分钟。将反应混合物以Celite(注册商标)过滤并在减压下浓缩滤液,从而以油状物形式得到了2-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.98g)。

[0326] 制造例38

[0327] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-7,8-二氢吡嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡庚因-9(5H)-基)环己烷-1-醇(79mg)、2-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(150mg)、RuPhos Pd G3(35mg)、碳酸钾(88mg)、1,4-二噁烷(1.6mL)、水(0.4mL)的混合物在微波照射下,于100°C搅拌1.5小时。放冷至室温后,向

混合物中加入水和乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液清洗,然后用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-{3-[4-(二氟甲氧基-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-甲基-7,8-二氢吡嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶-9(5H)-基}环己烷-1-醇(113mg)。

[0328] 制造例39

[0329] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-{3-氯-6-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶-9-基}环己烷-1-醇(0.762g)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(0.754g)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(0.149g)、碳酸钾(0.506g)、1,4-二噁烷(18mL)、水(5mL)的混合物在90~100℃搅拌24小时。将反应混合物放冷至室温后,注入水中,用乙酸乙酯萃取水层。将有机层合并在一起,用饱和氯化钠水溶液清洗,并用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.700g)。

[0330] 制造例45

[0331] 在25℃,向(3R)-3-{3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.4g)、二氯甲烷(100mL)的混合物中加入三氟乙酸(103mL),在该温度下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩。向所得到的残渣中加入水,用乙酸乙酯清洗。向水层中加入饱和碳酸氢钠水溶液以使pH成为8,然后用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩,从而以固体形式得到了2-{4-甲基-8-[(3R)-哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(4.1g)。

[0332] 制造例46

[0333] 在氮气气氛下,于0℃向[(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(600mg)、DMF(10mL)的混合物中加入氢化钠(94.5mg、60% dispersion in mineral oil; 60%分散在矿物油中),在25℃搅拌0.5小时。在25℃向所得到的混合物中加入碘甲烷(0.147mL),在该温度下搅拌2小时。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了[(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基)环己基](甲基)氨基甲酸叔丁酯(200mg)。

[0334] 制造例47

[0335] 在25℃向(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基)环己烷-1-胺(860mg)、二叔丁基二碳酸酯(802mg)、二氯甲烷(10mL)的混合物中加入三乙胺(0.512mL),在该温度下搅拌16小时。向反应混合物中加入水,用二氯甲烷萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以油状物形式得到了[(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(700mg)。

[0336] 制造例48

[0337] 在冰冷下,向2-(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)乙烷-1-醇(500mg)、二氯甲烷(5mL)的混合物中加入三乙胺(0.840mL)、对甲苯磺酰氯(920mg)、4-(二甲基氨基)吡啶(15mg),在该温度下搅拌2小时。向反应混合物中加入二氯甲烷和冰,在室温搅拌30分钟。向所得到的混合物中加入饱和氯化钠水溶液/水(1/1),用无水硫酸钠干燥有机层。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了4-甲基苯-1-磺酸2-(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)乙酯(812mg)。

[0338] 制造例50

[0339] 在冰冷下,向4-(2-[[叔丁基二(苯基)甲硅烷基]氧基]乙基)-3,6-二氯-5-甲基吡嗪(14.6g)、THF(290mL)的混合物中加入四丁基氟化铵THF溶液(1M,49mL),在该温度下搅拌0.5小时。在冰冷下向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用水、饱和氯化钠水溶液依次清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了2-(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)乙烷-1-醇(5.55g)。

[0340] 制造例52

[0341] 将3,6-二氯-1,2,4,5-四嗪(450mg)、叔丁基[(戊-3-炔-1-基)氧基]二(苯基)硅烷(1.15g)、1,3,5-三甲基苯(3mL)的混合物在160°C搅拌16小时。冷却至室温后,将混合物在减压下浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了4-(2-[[叔丁基二(苯基)甲硅烷基]氧基]乙基)-3,6-二氯-5-甲基吡嗪(1.2g)。

[0342] 制造例54

[0343] 在冰冷搅拌下,向2-[[3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基]甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}乙烷-1-醇(1.322g)、二氯甲烷(37mL)的混合物中加入甲磺酰氯(0.35mL)、三乙胺(1.1mL),一边使其自然升温至室温一边搅拌3.5小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,用二氯甲烷萃取水层。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下将有机层浓缩,从而以油状物形式得到了甲磺酸2-[[3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基]甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}乙酯(1.776g)。

[0344] 制造例55

[0345] 在冰冷下,向2-(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)乙烷-1-醇(0.96g)和乙酸乙酯(10mL)的混合物中加入三乙胺(0.65mL)和甲磺酰氯(0.36mL),在该温度下搅拌10分钟。滤去不溶物后,将滤液在减压下浓缩,从而以油状物形式得到了甲磺酸2-(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)乙酯(1.4g)。

[0346] 制造例56

[0347] 在0°C向3-(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)-3-甲氧基丙烷-1-醇(30mg)、三乙胺(0.018mL)、二氯甲烷(1mL)的混合物中加入甲磺酸酐(25mg),在该温度下搅拌30分钟。将反应混合物在减压下浓缩,从而以油状物形式得到了甲磺酸3-(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)-3-甲氧基丙酯(39mg)。在不纯化的情况下用于下一个反应。

[0348] 制造例57

[0349] 在氩气氛下,于冰冷搅拌下向2-[[3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基]甲基]硫烷基}乙烷-1-醇(0.671g)、二氯甲烷(27mL)的混合物中加入三乙胺(0.81mL)、甲磺酰氯(0.25mL),一边使其自然升温至室温一边搅拌2.5小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,用二

氯甲烷萃取水层,并用饱和氯化铵水溶液清洗有机层。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下将有机层浓缩,从而以油状物形式得到了甲磺酸2-[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基]硫烷基)乙酯(0.770g)。

[0350] 制造例58

[0351] 在冰冷搅拌下,向(2R)-2-[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]氨基)丙烷-1-醇(1.705g)、二氯甲烷(46mL)的混合物中加入甲磺酰氯(0.43mL)、三乙胺(1.4mL),一边使其自然升温至室温一边搅拌3小时。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液,用二氯甲烷萃取水层。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下将有机层浓缩,从而以油状物形式得到了甲磺酸(2R)-2-[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]氨基)丙酯(2.233g)。

[0352] 制造例59

[0353] 在氮气氛下,于-78℃向叔丁基[(3-甲氧基戊-4-炔-1-基)氧基]二(苯基)硅烷(100mg)和THF(2mL)的混合物中加入正丁基锂(2.5M,0.227mL),在该温度下搅拌30分钟。在所得到的混合物中加入碘甲烷(0.018mL),然后在15℃搅拌90分钟。向反应混合物中加入水后,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥有机层。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了叔丁基[(3-甲氧基己-4-炔-1-基)氧基]二(苯基)硅烷(80mg)。

[0354] 制造例60

[0355] 向3-甲氧基戊-4-炔-1-醇(700mg)和二氯甲烷(10mL)的混合物中加入咪唑(626mg)和叔丁基(氯)二(苯基)硅烷(1.73mL),在15℃搅拌12小时。向反应混合物中加入水后,用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机层。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(石油醚/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了叔丁基[(3-甲氧基戊-4-炔-1-基)氧基]二(苯基)硅烷(630mg)。

[0356] 制造例61

[0357] 将[(3-[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基)-6-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-5-甲基哒嗪-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(0.403g)、三氟乙酸(4mL)、二氯甲烷(8mL)的混合物在室温搅拌24小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了2-[5-(氨基甲基)-6-[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基]-4-甲基哒嗪-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚(0.242g)。

[0358] 制造例62

[0359] 将[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(1.608g)、(1R,2R)-2-氨基环己烷-1-醇(1.261g)、DIPEA(2.3mL)、环戊醇(5.5mL)的混合物在150~155℃搅拌19小时。向反应混合物中加入水、乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠干燥,在减压下将有机层浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了[(6-氯-3-[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基)-5-甲基哒嗪-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(0.824g)。

[0360] 制造例63

[0361] 将1-(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲胺一盐酸盐(0.615g)、二碳酸二叔丁酯

(0.93mL)、三乙胺(1.13mL)、二氯甲烷(9mL)的混合物在0°C搅拌1小时,然后在室温搅拌19小时。将反应混合物在减压下浓缩,向所得到的残渣中加入水、乙酸乙酯,用乙酸乙酯萃取水层。将有机层合并在一起,用饱和氯化钠水溶液清洗,并用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩,从而以油状物形式得到了[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯(0.949g)。

[0362] 制造例64

[0363] 将N-[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基]-1,1,1-三苯基甲胺(1.400g)、氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M,4mL)、二氯甲烷(8mL)的混合物在室温搅拌15小时。滤取析出的固体,用二乙醚清洗,从而以固体形式得到了1-(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲胺一盐酸盐(0.615g)。

[0364] 制造例65

[0365] 将4-(溴甲基)-3,6-二氯-5-甲基哒嗪(1.003g)、2-(甲基氨基)乙烷-1-醇(0.47mL)、碳酸钾(1.631g)、乙腈(20mL)的混合物在51°C搅拌5小时。将反应混合物注入水中,用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了2-{[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基](甲基氨基)乙烷-1-醇}(0.626g)。

[0366] 制造例66

[0367] 将4-(溴甲基)-3,6-二氯-5-甲基哒嗪(2.035g)、2-{[(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}乙烷-1-醇(1.441g)、碳酸钾(2.198g)、乙腈(40mL)的混合物在50°C搅拌5小时。将反应混合物放冷至室温后,加入水,用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了2-{[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基][(4-甲氧基苯基)甲基]氨基}乙烷-1-醇(1.326g)。

[0368] 制造例72

[0369] 将(1R,2R)-2-[(2-{[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基]硫烷基}乙基)氨基]环己烷-1-醇(0.217g)、DMF(6mL)、碳酸钾(0.171g)、碘化铜(I)(0.236g)的混合物在微波照射下,于150°C搅拌1小时。将反应混合物进行Celite过滤,向滤液中加入水,然后再次进行Celite过滤。用乙酸乙酯从滤液中萃取水层,用水、饱和氯化钠水溶液依次清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-7,8-二氢哒嗪并[3,4-e][1,4]硫杂吡啶因-9(5H)-基)环己烷-1-醇(0.040g)。

[0370] 制造例73

[0371] 将4-(溴甲基)-3,6-二氯-5-甲基哒嗪(2.026g)、DMF(28mL)、碳酸铯(2.711g)、巯基乙醇(0.59mL)的混合物在60~70°C搅拌3小时。将反应混合物注入水中,用乙酸乙酯萃取水层。用水、饱和氯化钠水溶液依次清洗有机层。用无水硫酸钠干燥有机层,并在减压下将有机层浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了2-{[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基]硫烷基}乙烷-1-醇(0.671g)。

[0372] 制造例74

[0373] 在冰冷搅拌下,向2-{[(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)甲基](甲基氨基)乙烷-1-

醇(0.623g)、二氯甲烷(2.5mL)的混合物中加入三乙胺(0.42mL)、对甲苯磺酰氯(0.475g),一边使其自然升温至室温一边搅拌42小时。将反应混合物注入饱和氯化铵水溶液中,用二氯甲烷萃取水层,用无水硫酸钠干燥有机层。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了2-氯-N-[(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)甲基]-N-(甲基)乙烷-1-胺(0.212g)。

[0374] 制造例75

[0375] 将N-[3-(3,6-二氯-5-甲基吡嗪-4-基)丙基]-1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑-3-胺(0.513g)、三乙胺(0.77mL)、DMSO(3mL)的混合物在微波照射下,于150°C搅拌6小时。将反应混合物注入水中,用乙酸乙酯萃取水层,将有机层合并在一起,用水、饱和氯化钠水溶液清洗,并用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化。将所得到的纯化物(0.219g)、碳酸钾(0.163g)、碘化铜(I)(0.225g)、DMF(6mL)的混合物在微波照射下,于150°C搅拌1小时。将反应混合物注入水中,用乙酸乙酯萃取水层。用水、饱和氯化钠水溶液依次清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以固体形式得到了3-氯-4-甲基-8-[1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪(0.025g)。

[0376] 制造例76

[0377] 将[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(0.512g)、氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、5mL)、甲醇(10mL)的混合物在室温搅拌4小时后,加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、5mL),在室温搅拌42小时。将反应混合物在减压下浓缩,用甲苯进行共沸,从而以固体形式得到了(3R)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-胺二盐酸盐(0.461g)。

[0378] 制造例77

[0379] 将(3R)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(2.163g)、三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(1.7mL)、DIPEA(3.7mL)、1,4-二噁烷(36mL)的混合物在80°C搅拌20小时。将反应混合物放冷至室温后,在减压下浓缩,利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(2.779g)。

[0380] 制造例78

[0381] 将4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(1.086g)、三氟化N,N-二乙基氨基硫(1.77mL)、二氯甲烷(15mL)的混合物在0°C搅拌30分钟,然后在室温搅拌4小时。将反应混合物冷却至0°C后,加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷萃取水层。将有机层合并在一起,用无水硫酸钠干燥,并在减压下将有机层浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化,从而以油状物形式得到了1-溴-4-(二氟甲基)-2-(甲氧基甲氧基)苯(0.973g)。

[0382] 制造例79

[0383] 将2-[(7R)-9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4,7-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚(0.590g)、三氟乙酸(4mL)、苯甲醚(1mL)的混合物在加热回流下搅拌24小时。将反应混合物在减压下浓缩,向所得到的残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液、乙酸乙酯、甲醇后,用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了2-[(7R)-9-

[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4,7-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.256g)。

[0384] 制造例80

[0385] 在氮气氛下,于25°C向(3S)-3-(3-氯-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-7-基)吡咯烷-2-酮(320mg)、1,2-二甲氧基乙烷(3mL)、水(1mL)的混合物中加入2-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(627mg)、碳酸钠(403mg)、SPhos Pd G3(98.8mg),在微波照射下,于120°C搅拌2小时。将反应混合物加入水(4mL)中后,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗所得到的有机层,并用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了(3S)-3-{3-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-7-基}吡咯烷-2-酮(103mg)。

[0386] 实施例1

[0387] 向(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基)环己烷-1-醇(113mg)、1,4-二噁烷(3.5mL)、水(0.7mL)的混合物中加入碳酸钾(171mg)、RuPhos Pd G3(50mg)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(251mg),在微波照射下,于100°C搅拌1.5小时。向反应混合物中加入水后,用氯仿萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、己烷/乙酸乙酯,然后使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)纯化。在纯化物中加入二乙醚(2mL)和己烷(5mL),滤取固体,从而以固体形式得到了2-{8-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(46mg)。

[0388] 实施例2

[0389] 在室温,向[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(35mg)、3-氯-4-甲基-8-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪(24mg)、碳酸钾(36mg)、1,4-二噁烷(2mL)、水(0.5mL)的混合物中加入RuPhos Pd G3(7mg),于100°C搅拌1小时。放冷至室温后,向反应混合物中加入硅胶,在减压下浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、氯仿/甲醇,然后使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了2-{4-甲基-8-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(7.1mg)。

[0390] 实施例3

[0391] 在氮气氛下,于25°C向3-氯-8-[(3R)-1-乙基哌啶-3-基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪(200mg)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(210mg)、1,2-二甲氧基乙烷(8mL)、水(1mL)的混合物中加入碳酸钠(216mg)和SPhos Pd G3(52.9mg),在100°C搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩,将所得到的残渣利用反相制备HPLC(ODS柱、氨水+碳酸氢铵水溶液/乙腈)纯化,从而以固体形式得到了2-{8-[(3R)-1-乙基哌啶-3-基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(65.7mg)。

[0392] 实施例4

[0393] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-7,8-二氢吡嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶因-9(5H)-基)环己烷-1-醇(90mg)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(120mg)、RuPhos Pd G3(38mg)、碳酸钾(105mg)、1,4-二噁烷(2mL)、水(0.4mL)的混合物在微波照射下,于100

°C搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(使用碱性硅胶、氯仿/甲醇,然后使用中性硅胶、氯仿/甲醇)纯化。向纯化物中加入己烷/乙酸乙酯(15/1)进行混悬化,滤取固体,从而以固体形式得到了2-[9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,7,8,9-四氢吡嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚(76mg)。

[0394] 实施例5

[0395] 在氩气氛下,将(3S)-3-(3-氯-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-7-基)吡咯烷-2-酮(100mg)、1,4-二噁烷(3mL)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(163mg)、RuPhos Pd G3(33mg)、碳酸钾(164mg)、水(0.6mL)的混合物在微波照射下,于100°C搅拌1小时。冷却至室温后,向反应混合物中加入氯仿/甲醇(9/1)和饱和氯化钠水溶液/水(1/1),在室温搅拌10分钟。用无水硫酸钠干燥有机层。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、氯仿/甲醇,然后使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了(3S)-3-{3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]吡嗪-7-基}吡咯烷-2-酮(88mg)。

[0396] 实施例6

[0397] 将3-氯-4-甲基-9-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,7,8,9-四氢吡嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶(59mg)、1,4-二噁烷(0.8mL)、5-甲氧基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯酚(150mg)、RuPhos Pd G3(26mg)、碳酸钾(83mg)、水(0.2mL)的混合物在微波照射下,于100°C搅拌1小时。向反应混合物中加入氯仿和饱和氯化钠水溶液/水(1/1)后,用无水硫酸钠干燥有机层。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(使用碱性硅胶、氯仿/甲醇,然后使用中性硅胶、氯仿/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了5-甲氧基-2-{4-甲基-9-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-5,7,8,9-四氢吡嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶-3-基}苯酚(50mg)。

[0398] 实施例7

[0399] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-(3-氯-4,6-二甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶-9-基)环己烷-1-醇(0.152g)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(0.201g)、PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂(0.040g)、碳酸钾(0.135g)、1,4-二噁烷(5mL)、水(1.2mL)的混合物在45°C搅拌1.5小时,然后在120°C搅拌13.5小时。将反应混合物放冷至室温后,注入水中,用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4,6-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.047g)。

[0400] 实施例27

[0401] 在氮气气氛下,于25°C向2-[(3R)-3-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-8(5H)-基)哌啶-1-基]乙烷-1-醇(150mg)、1,2-二甲氧基乙烷(1.5mL)、水(1.5mL)的混合物中加入[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(149mg)、碳酸钠(153mg)、SPhos Pd G3(37.7mg),在微波照射下,于120°C搅拌2小时。向反应混合物中加入水,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用反相制备HPLC(ODS柱、盐酸/乙腈)纯化,从而以固体形式得到了2-{8-[(3R)-1-(2-羟乙基)哌啶-3-基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚二盐

酸盐 (77.6mg)。

[0402] 实施例28

[0403] 在氮气氛下,将(1R,2R)-2-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-8(5H)-基)环己烷-1-醇(153mg)、2-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(359mg)、RuPhos Pd G3(46mg)、1,4-二噁烷(4mL)、水(1mL)、碳酸钾(226mg)的混合物在105°C搅拌3小时。冷却至室温后,向混合物中加入氯仿和水,用氯仿萃取。将有机层在减压下浓缩。在室温向所得到的残渣中加入甲醇(3mL)和12M盐酸(0.5mL),于60°C搅拌2小时。在室温向反应混合物中加入氢氧化钠水溶液(1M,6mL)和水(4mL),然后用氯仿/2-丙醇(5/1)萃取。将有机层在减压下浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)纯化。在室温向所得到的纯化物中加入二异丙基醚(2mL)和己烷(10mL),并进行研磨。滤取固体,在减压下干燥,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-{8-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基}苯酚(140mg)。

[0404] 实施例29

[0405] 在氮气氛下,将(3S,4R)-4-(3-氯-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-8(5H)-基)氧杂环己烷-3-醇(123mg)、2-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(286mg)、RuPhos Pd G3(37.2mg)、1,4-二噁烷(4mL)、水(1mL)、碳酸钾(180mg)的混合物在105°C搅拌3小时。冷却至室温后,向混合物中加入氯仿和水,用氯仿萃取。将有机层在减压下浓缩。在室温向所得到的残渣中加入甲醇(3mL)和盐酸(12M,0.5mL),在60°C搅拌2小时。在室温向反应混合物中加入氢氧化钠水溶液(1M,6mL)和水(4mL)后,用氯仿/2-丙醇(5/1)萃取。将有机层在减压下浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)纯化。在室温向所得到的纯化物中加入二异丙基醚(2mL)和己烷(10mL),并进行研磨。滤取固体,在减压下干燥,从而以固体形式得到了(3S,4R)-4-{3-[4-(二氟甲氧基)-2-羟基苯基]-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-8(5H)-基}氧杂环己烷-3-醇(127mg)。

[0406] 实施例30

[0407] 在室温,向(1R,2R)-2-{3-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-甲基-7,8-二氢哒嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶-9(5H)-基}环己烷-1-醇(110mg)和甲醇(3mL)的混合物中加入盐酸(12M,0.3mL),于60°C搅拌1.5小时。放冷至室温后,将混合物在减压下浓缩。向所得到的残渣中加入氯仿/甲醇(10/1)和碱性硅胶后,在减压下浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(碱性硅胶、氯仿/甲醇)纯化。向所得到的纯化物中加入己烷/乙酸乙酯(20/1)并混悬化。滤取固体,在减压下干燥,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-5,7,8,9-四氢哒嗪并[3,4-e][1,4]氧杂吡啶-3-基}苯酚(72mg)。

[0408] 实施例31

[0409] 在25°C向(3R)-3-{3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-8(5H)-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.4g)和二氯甲烷(100mL)的混合物中加入三氟乙酸(103mL),在该温度下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩。向所得到的残渣的一部分(386mg)和甲醇(3mL)的混合物中加入三乙胺(0.106mL),使pH为8左右,然后加入冰醋酸(45.9mg),使pH为5左右。向所得到的混合物中加入[(1-乙氧基环丙基)氧基]三(甲基)硅

烷(267mg)和原钛酸四异丙酯(1.09g),在25°C搅拌30分钟。向所得到的混合物中加入氰基硼氢化钠(240mg),在60°C搅拌16小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液(3mL),用二氯甲烷萃取。用无水硫酸钠干燥有机层。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣用反相制备HPLC(ODS柱、氨水/乙腈)纯化,从而以固体形式得到了2-{8-[(3R)-1-环丙基哌啶-3-基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(97.9mg)。

[0410] 实施例32

[0411] 在25°C向(3R)-3-{3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-8(5H)-基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(7.4g)和二氯甲烷(100mL)的混合物中加入三氟乙酸(103mL),在该温度下搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩。向所得到的残渣的一部分(400mg)中加入三乙胺(0.220mL)、二氯甲烷(4mL)后,在25°C加入氯甲酸甲酯(0.082mL),在该温度下搅拌16小时。向反应混合物中加入水后,用乙酸乙酯萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将溶液浓缩后,将所得到的残渣利用反相制备HPLC(ODS柱、氨水/乙腈)纯化,从而以固体形式得到了(3R)-3-{3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-8(5H)-基}哌啶-1-羧酸甲酯(138mg)。

[0412] 实施例33

[0413] 在氮气氛下,在20°C向2-{4-甲基-8-[(3R)-哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(250mg)和二氯甲烷(10mL)的混合物中加入三乙胺(0.133mL)和异氰酸酯三(甲基)硅烷(0.093mL),在该温度下搅拌16小时。向反应混合物中加入水后,用二氯甲烷萃取。将有机层在减压下浓缩。将所得到的残渣与使用2-{4-甲基-8-[(3R)-哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(50mg)进行与上述同样操作而得到的残渣合并在一起,利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了(3R)-3-{3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-6,7-二氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-8(5H)-基}哌啶-1-羧基酰胺(144mg)。

[0414] 实施例34

[0415] 在0°C向2-{4-甲基-8-[(3R)-哌啶-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(50mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物中加入DIPEA(0.067mL)和甲磺酰酐(33.3mg),在25°C搅拌16小时。将反应混合物在减压下浓缩。将所得到的残渣与进一步进行2次上述操作而得到的残渣分别合并在一起,利用反相制备HPLC(ODS柱、氨水+碳酸氢铵水溶液/乙腈)纯化,从而以固体形式得到了2-{8-[(3R)-1-(甲磺酰基)哌啶-3-基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(107mg)。

[0416] 实施例35

[0417] 在室温,向(1s,3s)-3-氨基-1-甲基环丁烷-1-醇一盐酸盐(118mg)和NMP(1.5mL)的混合物中加入三乙胺(0.46mL),在该温度下搅拌5分钟。在室温向所得到的混合物中加入4-甲基苯-1-磺酸2-(3,6-二氯-5-甲基哒嗪-4-基)乙酯(200mg),在微波照射下,于150°C搅拌1小时。冷却至室温后,向混合物中加入乙酸乙酯和水,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,在减压下将溶液浓缩。向所得到的残渣中加入1,4-二噁烷(8mL)、水(2mL)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(230mg)、RuPhos Pd G3(47.1mg)、碳酸钾(241mg),在105°C搅拌2小时。冷却至室温后,向混合物中加入水,用氯仿/2-丙醇(5/1)萃取。将有机层在减压下

浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)纯化。向所得到的纯化物中加入1,4-二噁烷(8mL)、水(2mL)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(229mg)、RuPhos Pd G3(47mg)、碳酸钾(240mg),在微波照射下,于105°C搅拌2小时。冷却至室温后,向混合物中加入水,用氯仿/2-丙醇(5/1)萃取。将有机层在减压下浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)纯化。在室温向所得到的纯化物中加入二异丙基醚(2mL)和己烷(10mL),并进行研磨。滤取固体,在减压下干燥,从而以固体形式得到了2-{7-[(1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基]-4-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(84.8mg)。

[0418] 实施例36

[0419] 将2-[5-(氨基甲基)-6-[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基]-4-甲基哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.054g)、甲醛(37%水溶液、61 μ L)、甲醇(1.4mL)的混合物在室温搅拌40分钟后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.086g),在室温搅拌4小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取水层。将有机层合并在一起,用无水硫酸钠干燥,在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了2-{8-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4,6-二甲基-5,6,7,8-四氢嘧啶并[4,5-c]哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.028g)。

[0420] 实施例37

[0421] 将2-[5-(氨基甲基)-6-[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基]-4-甲基哒嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.037g)、羰基二咪唑(0.019g)、THF(2mL)的混合物在室温搅拌1小时。向反应混合物中加入乙酸乙酯(6mL)、盐酸(2M,6mL)后,除去水层,用盐酸(2M)清洗有机层。将水层全部合并在一起,加入饱和碳酸氢钠水溶液而成为碱性,用乙酸乙酯萃取。将有机层全部合并在一起,用饱和氯化钠水溶液清洗,并用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了8-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5,8-二氢嘧啶并[4,5-c]哒嗪-7(6H)-酮(0.010g)。

[0422] 实施例38

[0423] 将2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-6-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-哒嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.053g)、三氟乙酸(0.39mL)、苯甲醚(98 μ L)的混合物在80~100°C搅拌21小时。将反应混合物冷却至0°C后,加入饱和碳酸氢钠水溶液而成为碱性,用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥。在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱法(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-哒嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.010g)。

[0424] 实施例39

[0425] 在冰冷搅拌下,向2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-哒嗪并[3,4-e][1,4]二吡啶因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.123g)、DIPEA(61 μ L)、二氯甲烷(3mL)的混合物中加入乙酸酐(33 μ L)后,在室温搅拌3.5小时。向反应混合物中加入水,用二氯甲烷萃取水层。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下将有机层浓缩后,将所得到的残渣利用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了乙酸(1R,2R)-2-{6-乙酰基-3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-哒嗪并[3,4-e][1,4]二吡

庚因-9-基}环己酯(0.082g)。

[0426] 实施例40

[0427] 将乙酸(1R,2R)-2-{6-乙酰基-3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡庚因-9-基}环己酯(0.065g)、碳酸钾(0.035g)、甲醇(0.4mL)、水(46 μ L)的混合物在室温搅拌3.5小时后,于40~50 $^{\circ}$ C搅拌2.5小时。将反应混合物在减压下浓缩,在残渣中加入二氯甲烷、10%盐酸使其溶解后,使用相分离器分取有机层。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下将有机层浓缩。将所得到的残渣溶解于二氯甲烷后,加入己烷,滤取析出的固体,从而以固体形式得到了1-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-3-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-5,7,8,9-四氢-6H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡庚因-6-基}乙烷-1-酮(0.056g)。

[0428] 实施例41

[0429] 将2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡庚因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.091g)、乙醛(18 μ L)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.092g)、甲醇(2mL)的混合物在室温搅拌3.5小时。向反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,滤取析出的固体。将所得到的固体利用硅胶柱色谱(乙酸乙酯/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了2-{6-乙基-9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4-甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡庚因-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.012g)。

[0430] 实施例43

[0431] 在冰冷搅拌下,向2-{4-甲基-8-[1-(氧杂环己烷-2-基)-1H-吡唑-3-基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基}-5-(三氟甲基)苯酚(0.039g)、二氯甲烷(1mL)的混合物中加入三氟乙酸(85 μ L),一边使其自然升温至室温一边搅拌41小时。将反应混合物冰冷,加入二氯甲烷(1mL)、三氟乙酸(85 μ L),一边使其自然升温至室温一边搅拌6小时,然后将反应混合物冰冷,加入二氯甲烷(1mL)、三氟乙酸(85 μ L),一边使其自然升温至室温一边搅拌66小时。将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C,加入饱和碳酸氢钠水溶液,用乙酸乙酯萃取水层。将有机层合并在一起,用饱和氯化钠水溶液清洗,并用无水硫酸钠干燥,在减压下将有机层浓缩。将所得到的固体利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化,从而以固体形式得到了2-[4-甲基-8-(1H-吡唑-3-基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[2,3-c]吡嗪-3-基]-5-(三氟甲基)苯酚(0.016g)。

[0432] 实施例44

[0433] 将(1R,2R)-2-{3-[4-(二氟甲基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,6-二甲基-5,6,7,8-四氢-9H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡庚因-9-基}环己烷-1-醇(0.199g)、三氟乙酸(0.72mL)、二氯甲烷(4.3mL)的混合物在室温搅拌16.5小时。将反应混合物冷却至0 $^{\circ}$ C,加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷/甲醇萃取水层。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下将有机层浓缩。将所得到的残渣利用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)纯化。向所得到的纯化物中加入二氯甲烷、己烷,滤取析出的固体,从而以固体形式得到了5-(二氟甲基)-2-{9-[(1R,2R)-2-羟基环己基]-4,6-二甲基-6,7,8,9-四氢-5H-吡嗪并[3,4-e][1,4]二吡庚因-3-基}苯酚(0.067g)。

[0434] 实施例45

[0435] 在13 $^{\circ}$ C向(3S)-3-{3-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4-甲基-5,6-二

氢-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基}吡咯烷-2-酮(80mg)和1,4-二噁烷(2mL)的混合物中加入4M氯化氢1,4-二噁烷溶液(2mL),在13°C至20°C搅拌2小时。将反应混合物在减压下浓缩,将所得到的残渣利用反相制备HPLC(ODS柱、盐酸/乙腈)纯化,从而以固体形式得到了(3S)-3-{3-[4-(二氟甲氧基)-2-羟基苯基]-4-甲基-5,6-二氢-7H-吡咯并[2,3-c]哒嗪-7-基}吡咯烷-2-酮(18mg)。

[0436] 与上述制造例或实施例的方法同样地,制造了后述表所示的制造例和实施例的化合物。

[0437] [表2-1]

PEx	Str	PEx	Str
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

[0438]

[0439] [表2-2]

[0442]

PEX	Str	PEX	Str
41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	

[0443] [表2-4]

PEX	Str	PEX	Str
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	
68		78	
69		79	
70		80	

[0444]

[0445] [表3-1]

Ex	Str	Ex	Str
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

[0446]

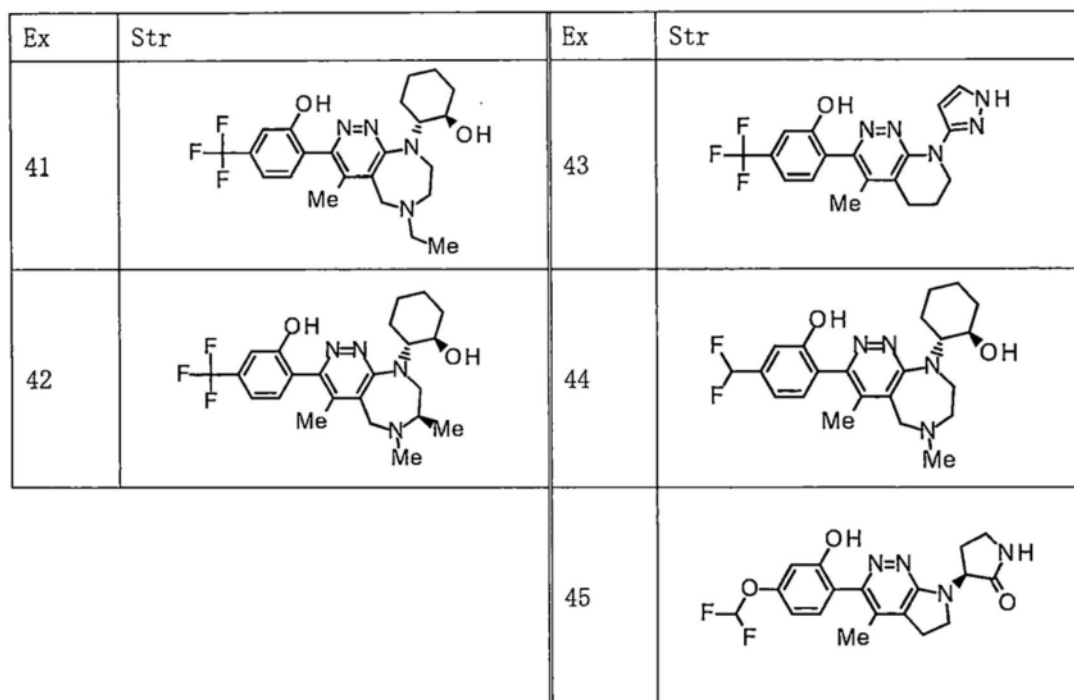
[0447] [表3-2]

[0448]

Ex	Str	Ex	Str
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

[0449] [表3-3]

[0450]



[0451] [表4-1]

[0452]

PEX	PSyn	DAT
1	-	ESI+; 295.1
2	-	ESI+; 281.2, 283.2
3	-	ESI+; 282.4, 284.4
4	-	ESI+; 284.3, 286.4
5	-	ESI+; 298.4, 300.4
6	-	ESI+; 253.1, 255.1
7	-	ESI+; 297.4, 299.3
8	-	ESI+; 311.3, 313.2
9	-	ESI+; 417.4, 419.3
10	1	ESI+; 308.9
11	1	ESI+; 367.1
12	1	ESI+; 296.0
13	1	ESI+; 281.2, 283.2
14	1	ESI+; 295.2, 297.2
15	1	ESI+; 267.1, 269.1
16	1	ESI+; 3383.2, 385.1
17	1	ESI+; 281.1
18	1	ESI+; 268.1
19	1	ESI+; 228.1
20	1	ESI+; 312.2, 314.0
21	1	ESI+; 277.1, 279.1
22	1	ESI+; 387.3, 389.3

23	1	ESI+; 335.3, 337.2[M+Na] ⁺
24	1	ESI+; 347.2, 349.2
25	1	ESI+; 431.5, 433.5
26	-	ESI+; 311.1
27	-	ESI+; 267.1
28	27	ESI+; 283.1, 285.1
29	27	ESI+; 295.1
30	-	ESI+; 323.1
31	30	ESI+; 297.1
32	-	ESI+; 239.0
33	-	ESI+; 255.1
34	32	ESI+; 254.9

[0453] [表4-2]

PEX	PSyn	DAT
35	-	CI+; 282.9
36	-	ESI+; 353.2 [M+Na]+
37	36	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.36 (12 H, s) 3.52 (3 H, s) 5.22 (2 H, s) 6.61 (1 H, t, <i>J</i> =56.5 Hz) 7.13 - 7.16 (2 H, m) 7.75 (1 H, d, <i>J</i> =7.3 Hz)
38	-	ESI+; 466.5
39	-	ESI+; 543.4
40	38	ESI+; 493.2
41	38	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.15 - 1.37 (4 H, m) 1.42 (9 H, s) 1.58 - 1.72 (3 H, m) 1.91 - 2.04 (2 H, m) 2.08 (3 H, s) 3.43 - 3.50 (1 H, m) 3.92 - 3.99 (1 H, m) 4.09 - 4.32 (2 H, m) 6.54 (1 H, br s) 7.21 (1 H, s) 7.24 (1 H, d, <i>J</i> =8.3 Hz) 7.37 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz) 7.62 - 7.65 (1 H, br m) 10.40 (1 H, br s)
42	38	ESI+; 460.3
43	38	ESI+; 463.5
44	38	ESI+; 557.6
45	-	ESI+; 393.4
46	-	ESI+; 395.2
47	-	ESI+; 381.2
48	-	ESI+; 383.1, 385.1, 387.1 [M+Na]+
49	48	ESI+; 502.2, 504.3 [M+Na]+
50	-	ESI+; 207.1, 209.1
51	50	ESI+; 250.9
52	-	ESI+; 467.3, 469.3 [M+Na]+
53	52	ESI+; 489.1
54	-	ESI+; 456.1, 458.3 [M+Na]+
55	-	ESI+; 307.2, 309.2, 311.1 [M+Na]+
56	-	ESI+; 330.7
57	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.53 (3 H, s) 2.97 (2 H, t, <i>J</i> =6.4 Hz) 3.06 (3 H, s) 3.99 (2 H, s) 4.41 (2 H, t, <i>J</i> =6.9 Hz)
58	-	ESI+; 470.1, 472.3 [M+Na]+
59	-	ESI+; 367.2

[0454]

[0455] [表4-3]

[0456]

PEx	PSyn	DAT
60	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.07 (9 H, s), 1.97 - 2.01 (2 H, m), 2.43 (1 H, d, <i>J</i> =2.0 Hz), 3.42 (3 H, s), 3.73 - 3.91 (2 H, m), 4.25 - 4.30 (1 H, m), 7.39 - 7.44 (6 H, m), 7.67 - 7.70 (4 H, m)
61	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.24 - 1.49 (4 H, m) 1.73 - 1.79 (2 H, m) 2.09 - 2.15 (2 H, m) 2.31 (3 H, s) 3.48 - 3.54 (1 H, m) 3.98 - 4.13 (3 H, m) 7.14 (1 H, d, <i>J</i> =7.4 Hz) 7.28 - 7.30 (2 H, m)
62	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.34 - 1.44 (4 H, m) 1.46 (9 H, s) 1.69 - 1.76 (1 H, m) 2.04 - 2.11 (2 H, m) 2.32 - 2.33 (3 H, m) 3.44 - 3.50 (1 H, m) 3.97 - 4.02 (1 H, m) 4.27 - 4.29 (2 H, m) 4.87 - 4.93 (1 H, m) 6.33 (1 H, br s)
63	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.42 (9 H, s) 2.63 (3 H, s) 4.48 (2 H, d, <i>J</i> =6.4 Hz) 5.14 (1 H, br s)
64	-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.57 (3 H, s) 4.23 (2 H, s) 8.68 (3 H, br s)
65	-	ESI+; 250.0, 252.0
66	-	ESI+; 378.2, 380.1 [M+Na] ⁺
67	65	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.90 (1 H, br s) 2.21 (3 H, s) 3.49 (2 H, s) 7.22 - 7.26 (3 H, m) 7.31 - 7.34 (6 H, m) 7.54 - 7.57 (6 H, m)

[0457] [表4-4]

PEx	PSyn	DAT
68	65	ESI+; 348.3, 350.3 [M+Na] ⁺
69	65	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 0.93 - 1.02 (1 H, m) 1.18 - 1.33 (3 H, m) 1.71 - 1.74 (2 H, m) 2.01 - 2.07 (2 H, m) 2.17 - 2.23 (1 H, m) 2.52 (3 H, s) 2.75 - 2.80 (3 H, m) 2.99 - 3.07 (1 H, m) 3.14 - 3.20 (1 H, m) 3.90 (2 H, s)
70	65	ESI+; 392.1, 394.1 [M+Na] ⁺
71	65	ESI+; 392.1, 394.2 [M+Na] ⁺
72	-	ESI+; 314.2
73	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 2.01 (1 H, br s) 2.53 (3 H, s) 2.83 (2 H, t, <i>J</i> =6.0 Hz) 3.86 (2 H, t, <i>J</i> =6.0 Hz) 3.95 (2 H, s)
[0458] 74	-	ESI+; 268.0, 270.1
75	-	ESI+; 334.2, 336.1
76	-	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.67 - 1.77 (1 H, m) 1.96 - 2.22 (3 H, m) 3.21 - 3.32 (2 H, m) 3.62 - 3.85 (5 H, m) 6.51 (1 H, tt, <i>J</i> =3.6, 53.2 Hz)
77	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.45 (9 H, s) 1.53 - 1.71 (4 H, m) 2.43 - 2.54 (3 H, m) 2.66 - 2.74 (3 H, m) 3.74 (1 H, br s) 4.94 (1 H, br s) 5.85 (1 H, tt, <i>J</i> =4.0, 56.0 Hz)
78	-	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 3.53 (3 H, s) 5.29 (2 H, s) 6.59 (1 H, t, <i>J</i> =56.5 Hz) 7.04 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz) 7.29 (1 H, s) 7.63 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz)
79	-	ESI+; 437.2
80	-	ESI+; 421.1

[0459] [表5-1]

[0460]

Ex	Syn	DAT
1	-	ESI+; 408.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.18 - 1.37 (3 H, m), 1.40 - 1.58 (1 H, m), 1.62 - 1.81 (4 H, m), 1.91 (3 H, s), 1.93 - 2.05 (2 H, m), 2.56 - 2.66 (1 H, m), 2.66 - 2.75 (1 H, m), 3.26 - 3.44 (2 H, m), 3.63 (1 H, br s), 4.49 (1 H, d, <i>J</i> =5.0 Hz), 4.76 (1 H, br s), 7.18 - 7.20 (1 H, m), 7.20 - 7.24 (1 H, m), 7.37 (1 H, d, <i>J</i> =7.5 Hz), 10.35 (1 H, br s)
2	-	ESI+; 407.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.50 - 1.65 (2 H, m), 1.65 - 1.76 (2 H, m), 1.76 - 1.89 (3 H, m), 1.91 (3 H, s), 1.99 (1 H, t, <i>J</i> =10.5 Hz), 2.19 (3 H, s), 2.59 - 2.79 (4 H, m), 3.32 - 3.40 (2 H, m), 4.97 - 5.05 (1 H, m), 7.18 - 7.21 (1 H, m), 7.21 - 7.24 (1 H, m), 7.37 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz), 10.32 (1 H, br s)
3	-	ESI+; 421.3 ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.39 (3 H, t, <i>J</i> =7.3 Hz), 1.92 - 2.21 (6 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.91 - 3.09 (3 H, m), 3.18 - 3.32 (3 H, m), 3.54 - 3.66 (4 H, m), 4.97 - 5.07 (1 H, m), 7.29 - 7.31 (1 H, m), 7.35 - 7.40 (1 H, m), 7.56 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz)
4	-	ESI+; 424.3 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.19 - 1.36 (3 H, m), 1.43 - 1.54 (1 H, m), 1.61 - 1.74 (2 H, m), 1.86 - 1.94 (1 H, m), 1.96 - 2.03 (4 H, m), 3.38 - 3.47 (1 H, m), 3.54 - 3.66 (2 H, m), 3.78 (1 H, ddd, <i>J</i> =11.0, 5.2, 3.2 Hz), 3.92 (1 H, ddd, <i>J</i> =11.1, 8.0, 3.3 Hz), 4.25 - 4.33 (1 H, m), 4.63 (1 H, d, <i>J</i> =5.4 Hz), 4.67 (1 H, d, <i>J</i> =15.0 Hz), 4.80 (1 H, d, <i>J</i> =15.0 Hz), 7.20 - 7.22 (1 H, m), 7.22 - 7.26 (1 H, m), 7.40 (1 H, d, <i>J</i> =7.5 Hz), 10.38 (1 H, br s)
5	-	ESI+; 379.2 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.95 (3 H, s), 2.18 - 2.32 (2 H, m), 2.97 - 3.11 (2 H, m), 3.25 - 3.37 (2 H, m), 3.42 - 3.52 (1 H, m), 3.64 - 3.72 (1 H, m), 4.87 (1 H, dd, <i>J</i> =10.4, 8.9 Hz), 7.18 - 7.24 (2 H, m), 7.36 (1 H, d, <i>J</i> =7.6 Hz), 7.95 (1 H, s), 10.47 (1 H, br s)

[0461] [表5-2]

Ex	Syn	DAT
6	-	ESI+; 385.3 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.41 - 1.53 (1 H, m), 1.54 - 1.65 (1 H, m), 1.67 - 1.75 (1 H, m), 1.76 - 1.87 (2 H, m), 1.93 (1 H, t, <i>J</i> =10.5 Hz), 1.98 (3 H, s), 2.19 (3 H, s), 2.72 (1 H, d, <i>J</i> =10.4 Hz), 2.95 (1 H, dd, <i>J</i> =10.2, 3.7 Hz), 3.42 - 3.51 (2 H, m), 3.71 - 3.79 (5 H, m), 4.56 (1 H, tt, <i>J</i> =11.3, 4.0 Hz), 4.63 - 4.73 (2 H, m), 6.46 - 6.51 (2 H, m), 7.06 - 7.10 (1 H, m), 9.67 (1 H, s)
7	-	ESI+; 437.4 ¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1.31 - 1.35 (1 H, m) 1.40 - 1.52 (2 H, m) 1.65 - 1.74 (1 H, m) 1.80 - 1.86 (2 H, m) 1.96 - 2.00 (1 H, m) 2.17 - 2.19 (1 H, m) 2.32 (3 H, s) 2.54 (3 H, s) 2.71 - 2.74 (1 H, m) 2.98 - 3.09 (1 H, m) 3.36 - 3.44 (1 H, m) 3.51 - 3.57 (1 H, m) 3.67 - 3.71 (2 H, m) 3.82 - 3.86 (1 H, m) 4.34 - 4.45 (1 H, m) 7.16 (1 H, d, <i>J</i> =8.0 Hz) 7.33 - 7.35 (2 H, m)
8	1	ESI+; 435.1
9	1	ESI+; 449.4
10	1	ESI+; 423.3
11	1	ESI+; 353.4
12	1	ESI+; 422.1
13	1	ESI+; 407.3
14	1	ESI+; 421.3
15	1	ESI+; 393.3
16	1	ESI+; 423.1
17	1	ESI+; 421.4
18	1	ESI+; 408.1
19	1	ESI+; 390.3, 392.3
20	1	ESI+; 354.2
21	1	ESI+; 438.2
22	1	ESI+; 403.2
23	1	ESI+; 513.3
24	1	ESI+; 440.1
25	1	ESI+; 439.3
26	1	ESI+; 473.2
27	-	ESI+; 437.4

[0462]

[0463] [表5-3]

[0464]

Ex	Syn	DAT
28	-	ESI+; 406.5 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.15 - 1.37 (3 H, m), 1.39 - 1.57 (1 H, m), 1.61 - 1.80 (4 H, m), 1.92 (3 H, s), 1.93 - 2.02 (2 H, m), 2.53 - 2.74 (2 H, m), 3.25 - 3.41 (2 H, m), 3.56 - 3.69 (1 H, m), 4.47 (1 H, d, <i>J</i> =5.0 Hz), 4.75 (1 H, br s), 6.66 - 6.71 (2 H, m), 7.15 - 7.21 (1 H, m), 7.23 (1 H, t, <i>J</i> =74.2 Hz), 10.11 (1 H, br s)
29	-	ESI+; 408.5 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.63 - 1.71 (1 H, m), 1.72 - 1.83 (2 H, m), 1.90 - 2.01 (4 H, m), 2.57 - 2.67 (1 H, m), 2.67 - 2.75 (1 H, m), 3.07 (1 H, t, <i>J</i> =10.3 Hz), 3.27 - 3.43 (3 H, m), 3.70 - 3.80 (1 H, m), 3.84 - 3.93 (2 H, m), 4.86 - 4.98 (2 H, m), 6.67 - 6.71 (2 H, m), 7.16 - 7.20 (1 H, m), 7.23 (1 H, t, <i>J</i> =74.2 Hz), 10.10 (1 H, br s)
30	-	ESI+; 422.3 ¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1.21 - 1.35 (3 H, m), 1.43 - 1.54 (1 H, m), 1.60 - 1.74 (2 H, m), 1.86 - 1.94 (1 H, m), 1.96 - 2.03 (4 H, m), 3.32 - 3.42 (1 H, m), 3.50 - 3.64 (2 H, m), 3.77 (1 H, ddd, <i>J</i> =11.0, 5.4, 3.1 Hz), 3.90 (1 H, ddd, <i>J</i> =11.0, 7.9, 3.1 Hz), 4.21 - 4.29 (1 H, m), 4.63 - 4.69 (2 H, m), 4.77 (1 H, d, <i>J</i> =14.8 Hz), 6.68 - 6.73 (2 H, m), 7.19 - 7.23 (1 H, m), 7.25 (1 H, t, <i>J</i> =74.1 Hz), 10.09 (1 H, br s)
31	-	ESI+; 433.2
32	-	ESI+; 451.2
33	-	ESI+; 436.2
34	-	ESI+; 471.2
35	-	ESI+; 380.4

[0465] [表5-4]

[0466]

Ex	Syn	DAT
36	-	ESI+; 423.3
37	-	ESI+; 423.2
38	-	ESI+; 423.3 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1.39 - 1.46 (3 H, m) 1.57 - 1.65 (1 H, m) 1.75 - 1.80 (2 H, m) 2.01 - 2.17 (5 H, m) 3.02 - 3.06 (1 H, m) 3.16 - 3.22 (1 H, m) 3.51 - 3.62 (2 H, m) 3.73 - 3.80 (1 H, m) 4.02 - 4.15 (2 H, m) 4.27 - 4.33 (1 H, m) 7.16 (1 H, s) 7.24 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz) 7.38 (1 H, d, <i>J</i> =7.8 Hz)
39	-	ESI+; 507.4
40	-	ESI+; 465.3
41	-	ESI+; 451.4
42	41	ESI+; 451.3
43	-	ESI+; 376.3
44	-	ESI+; 419.3
45	-	ESI+; 377.2 ¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 2.17 (3 H, s), 2.36 - 2.53 (2 H, m), 3.31 - 3.40 (2 H, m), 3.40 - 3.51 (2 H, m), 3.77 - 3.86 (1 H, m), 3.95 - 4.04 (1 H, m), 4.84 - 4.94 (1 H, m), 6.77 - 6.79 (1 H, m), 6.83 (1 H, dd, <i>J</i> =8.5, 2.3 Hz), 6.92 (1 H, t, <i>J</i> =73.5 Hz), 7.34 (1 H, d, <i>J</i> =8.5 Hz)

[0467] 工业实用性

[0468] 式(I)的化合物或其盐具有NLRP3炎性小体活化抑制作用,可期待用作炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗药。