

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D495/04

A61K 31/505

/(C07D495/04, 33

3: 00, 239: 00)

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96191854.3

[45] 授权公告日 2001 年 4 月 4 日

[11] 授权公告号 CN 1064045C

[22] 申请日 1996.2.7 [24] 颁证日 2000.12.29

[21] 申请号 96191854.3

[30] 优先权

[32] 1995.2.8 [33] JP [31] 020717/1995

[32] 1995.2.28 [33] JP [31] 040151/1995

[32] 1995.4.14 [33] WO [31] PCT/JP95/00728

[32] 1995.10.19 [33] JP [31] 271638/1995

[86] 国际申请 PCT/JP96/00263 1996.2.7

[87] 国际公布 WO96/24597 英 1996.8.15

[85] 进入国家阶段日期 1997.8.8

[73] 专利权人 武田药品工业株式会社

地址 日本大阪

[72] 发明人 古矢修一 长展生

加藤光一 日沼州司

[56] 参考文献

DE - 2006505 1971. 8. 26 C07D495/04

EP - 0443568 1991. 8. 28 C07D495/04

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 孙 爱

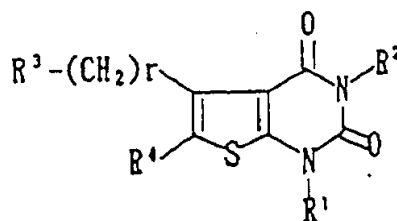
审查员 田 欣

权利要求书 8 页 说明书 63 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 噻吩并嘧啶衍生物, 其制备和应用

[57] 摘要

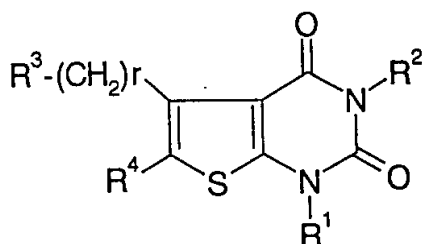
一种通式(I)的噻吩并嘧啶衍生物, 可有效地用作预防和治疗剂用于预防和 治疗各种激素依赖性疾 病, 例如, 性激素依赖性癌症(例如, 前列腺癌, 子宫颈 癌, 乳腺癌, 垂体腺瘤), 良性前列腺肥大, 子宫肌瘤, 子宫内膜异位, 青春 期早熟, 经闭, 月经前综合征, 多囊卵巢综合征 和普通痤疮; 还可有效的用 作两性生育力控制剂(例如, 妊娠控制剂和月经周期控制剂); 还可用作男性 或女性避孕药, 和女性排卵诱导剂; 还可利用其给药停止的回弹作用用作不孕 症治疗剂; 还可用于调整农耕动物的发情周期, 并作为可食肉质量提升剂或促 进动物生长剂; 还可用于增加鱼产卵。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 的化合物或其盐:

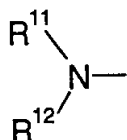


其中 R^1 是 (1) 氢, (2) 烷基或 (3) 下式基团:

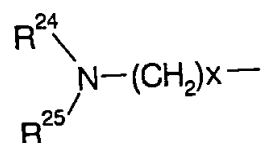


其中 Q 是可被一个或多个下列基团取代的苯基: (i) 卤素, (ii) 硝基, (iii) 氰基, (iv) 氨基, (v) 可被烷基、环烷基、芳基、芳烷基或杂环基取代的羧基, (vi) 亚烷基二氧基和 (vii) 下式基团: $-A-R^5$, 其中 A 是化学键或间隔基团 (spacer group) 且 R^5 是烷基, 且 p 是 0 - 3 的整数;

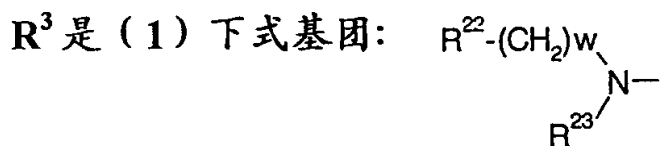
R^2 (1) 是氢, (2) 可被烷氧基取代的烷基, (3) 可被一个或多个下列基团取代的芳基、芳烷基或环烷基: (i) C_{1-6} 烷基, (ii) 可被一个或多个 C_{1-10} 酰基和 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 C_{2-6} 链烯基, (iii) C_{2-6} 炔基, (iv) C_{3-7} 环烷基, (v) 可被一个或多个下列基团取代的 C_{6-14} 芳基: (a) 卤素, (b) 烷基, (c) 可进一步被烷氧基取代的烷氧基, (d) 硝基, (e) 氰基, (f) 式 $-S(O)_n-R^6$ 基团其中 n 是 0 到 2 的整数且 R^6 是烷基或氨基, (g) 氨基, (h) 酰基, (i) 氨基甲酰基, (j) 羧基和 (k) 羟基, (vi) 有 1 到 4 选自氮原子、氧原子和硫原子的杂原子的可被一个或多个下列基团取代的 5~9 元杂环基: (a) 卤素, (b) 烷基, (c) 氨基, (d) 酰基, (e) 氨基甲酰基, (f) 羧基, (g) 硝基, (h) 羟基, (i) 烷氧基和 (j) 式 $-S(O)_n-R^6$ 基团其中 n 是 0~2 的整数和 R^6 是烷基, (vii) 可被一个或多个卤素取代的 C_{7-13} 芳烷基, (viii) 下式基团



其中 R^{11} 是 (1') 氢、(2') 可被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、(3') 可被一个或多个卤素和烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基-羰基、(4') 可被一个或多个 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-3} 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷氧基、氧、羟基和 C_{3-7} 环烷基取代的 C_{1-6} 烷氧基、(5') 可被一个或多个羟基取代的 C_{3-7} 环烷基、或 (6') 式 $-S(O)_n-R^6$ 基团其中 n 是 0~2 的整数和 R^6 是烷基；和 R^{12} 是氢或 C_{1-6} 烷基、(ix) 下式基团



其中 R^{24} 是氢，烷基或芳基； R^{25} 是氢或烷基；或 R^{24} 和 R^{25} 可形成含相邻氮原子的可被 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-10} 芳烷基、二苯甲基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{6-14} 芳基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 5-7 元环氨基；和 x 是 0~3 的整数、(x) 脒基、(xi) 可被一个或多个卤素、烷硫基、烷氧基、氧和羟基取代的下列基团： C_{1-8} 烷酰基、 C_{1-8} 烷氧基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{8-11} 芳烷基羰基或 C_{7-12} 芳烷氧基-羰基、(xii) 氨基甲酰基、 $N-(C_{1-7}$ 烷基) 氨基甲酰基或 N, N -二(C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基、(xiii) 氨磺酰、 $N-(C_{1-6}$ 烷基) 氨磺酰或 N, N -二(C_{1-6} 烷基) 氨磺酰、(xiv) 羧基、(xv) C_{1-3} 烷氧基-羰基、(xvi) 羟基、(xvii) C_{1-6} 烷氧基，它可被一个或多个下列基团取代： C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-3} 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷氧基、氧、羟基和 C_{3-7} 环烷基、(xviii) C_{2-4} 链烯氧基、(xix) C_{3-7} 环烷氧基、(xx) C_{7-13} 芳烷氧基、(xxi) C_{6-14} 芳氧基、(xxii) 硫基、(xxiii) C_{7-13} 芳烷硫基、(xxiv) C_{6-14} 芳硫基、(xxv) 式 $-S(O)_n-R^6$ 其中 n 是 0-2 的整数且 R^6 是烷基、(xxvi) C_{1-3} 亚烷基二氧基、(xxvii) 磺基、(xxviii) 氰基、(xxix) 叠氮基、(xxx) 硝基、(xxxi) 亚硝基、和 (xxxii) 卤素；



式中 R^{22} 是烷基、环烷基、芳基或杂环基，它们可被一个或多个取代上述 R^2 的芳基、芳烷基或环烷基的取代基取代， w 是 0-3 的整数和 R^{23} 是氢或烷基，该烷基可被一个或多个取代上述 R^2 的芳基、芳烷基或环烷基的取代基取代，或 (2) 六亚甲基四氨基；

r 是 0-3 的整数；和

R^4 是苯基，它可被一个或多个取代上述 R^2 的芳基、芳烷基或环烷基的取代基取代。

2. 权利要求 1 的化合物，其中 A 代表的间隔基团是 $-O-$ 或 $-S(O)_m-$ ，其中 m 是 0-2 的整数。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 R^1 是下式基团：



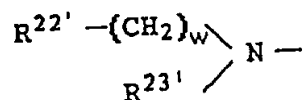
其中 Q 是可被下列一个或几个基团取代的苯基：(i) 卤素和(ii)下式基团： $-A-R^5$ ，其中 A 是 $-O-$ 或 $-S(O)_m-$ ，其中 m 是 0-2 的整数且 R^5 是烷基；且 p 是 0-3 的整数。

4. 权利要求 1 的化合物，其中 R^2 是 (1) 可被烷氧基取代的烷基，(2) 可被下列一个或几个基团取代的芳基：(i) 氨基，(ii) 酰基，(iii) 氨基甲酰基，(iv) 羧基，(v) 硝基，(vi) 羟基，(vii) 可被烷氧基取代的烷氧基，(viii) 卤素和(ix) 下式基团： $-S(O)_n-R^6$ ，其中 n 是 0-2 的整数，且 R^6 是烷基，(3) 可被卤素取代的芳烷基或 (4) 环烷基。

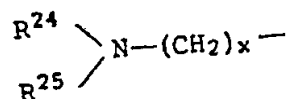
5. 权利要求 4 的化合物，其中 R^2 是 (1) 可被烷氧基取代的烷基，(2) 可被下列一个或几个基团取代的芳基：(i) 羟基，(ii) 可被烷氧基取代的烷氧基，(iii) 卤素和(iv) 下式基团： $-S(O)_n-R^6$ ，其中 n 是 0-2 的整数，且 R^6 是烷基，(3) 芳烷基或 (4) 环烷基。

6. 权利要求 4 的化合物，其中 R^2 是可被下列一个或几个基团取代的芳基：(1) 可被烷氧基取代的烷氧基，(2) 卤素和 (3) 下式基团： $-S(O)_n-R^6$ ，其中 n 是 0-2 的整数，且 R^6 是烷基。

7. 权利要求 1 的化合物，其中 R^3 是下式的氨基：

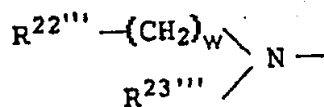


其中 $\text{R}^{22'}$ 是 (1) 可被下列一个或几个基团取代的芳基: (i) 氨基, (ii) 酰基, (iii) 氨基甲酰基, (iv) 羧基, (v) 硝基, (vi) 羟基, (vii) 可被烷氧基取代的烷氧基, (viii) 卤素, (ix) 烷基和 (x) 下式基团: $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^6$, 其中 n 是 0-2 的整数, 且 R^6 是烷基, (2) 可被下列一个或几个基团取代的杂环基: (i) 氨基, (ii) 酰基, (iii) 氨基甲酰基, (iv) 羧基, (v) 硝基, (vi) 羟基, (vii) 烷氧基, (viii) 卤素, (ix) 烷基和 (x) 下式基团: $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^6$, 其中 n 是 0-2 的整数, 且 R^6 是烷基, (3) 可被卤素取代的芳烷基或 (4) 下式基团:

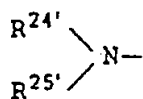


其中 R^{24} 是氢, 烷基或芳基, R^{25} 是氢或烷基且 R^{24} 和 R^{25} 可形成含相邻 N 原子的可被 C_{1-6} 烷基、 C_{6-14} 芳基、 C_{7-10} 芳烷基、二苯甲基、 C_{1-6} 烷基羰基、 C_{6-14} 芳基羰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基取代的 5-7 元环氨基, 且 x 是 0-3 的整数或 (5) 可被烷硫基取代的烷基, w 是 0-3 的整数; 且 $\text{R}^{23'}$ 是氢或烷基。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^3 是下式的氨基:



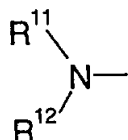
其中 $\text{R}^{22'''}$ 是 (1) 可被烷硫基取代的芳基, (2) 杂环基, (3) 下式基团:



其中 $R^{24'}$ 是氢或烷基, $R^{25'}$ 是氢或烷基, 且 $R^{24'}$ 和 $R^{25'}$ 可形成含相邻氮原子的环氨基或 (4) 可被烷硫基取代的烷基, w 是 0-3 的整数; 且 $R^{23''}$ 是氢或烷基。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 是苯基, 它可被一个或多个下列基团取代:

(1) 下式基团:



式中 R^{11} 是 (1') 氢、(2') 可被羟基取代的 C_{1-6} 烷基、(3') 可被一个或多个卤素和烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基-羰基、(4') 可被一个或多个 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-3} 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷氧基、氧、羟基和 C_{3-7} 环烷基取代的 C_{1-6} 烷氧基、(5') 可被一个或多个羟基取代的 C_{3-7} 环烷基、或 (6') 式 $-S(O)_n-R^6$ 基团其中 n 是 0-2 的整数和 R^6 是烷基; 和 R^{12} 是氢或 C_{1-6} 烷基,

(2) C_{1-8} 烷酰基、 C_{1-8} 烷氧基-羰基、 C_{6-14} 芳基羰基、 C_{8-11} 芳烷基羰基或 C_{7-12} 芳烷氧基-羰基,

(3) 氨基甲酰基、 $N-(C_{1-7} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基或 $N, N-二(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

(4) 羧基,

(5) 硝基,

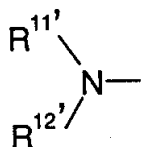
(6) 羟基,

(7) C_{1-6} 烷氧基, 它可被一个或多个下列基团取代: C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-3} 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷氧基、氧、羟基和 C_{3-7} 环烷基, 和

(8) C_{2-6} 链烯基, 它可被一个或多个 C_{1-10} 酰基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 是苯基, 它可被一个或多个下式基团取代:

(1) 下式基团:



式中 $R^{11'}$ 是(i)氢, (ii) C_{1-6} 烷基, (iii) C_{1-6} 烷氧基, 它可被一个或多个下列基团取代: C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷硫基、 C_{1-3} 烷氧基、氧、羟基和 C_{3-7} 环烷基, (iv) C_{1-6} 烷基-羰基, 它可被一个或多个卤素和烷氧基取代, 或(v)式 $-S(O)_n-R^6$ 基团其中 n 是 0-2 的整数和 R^6 是烷基, 和 $R^{12'}$ 是氢或 C_{1-6} 烷基,

(2) C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 烷氧基-羰基、 C_{6-14} 芳基-羰基、 C_{8-11} 芳烷基羰基或 C_{7-12} 芳烷氧基-羰基,

(3) 氨基甲酰基、 $N-(C_{1-7} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基或 $N, N-二(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基,

(4) 硝基,

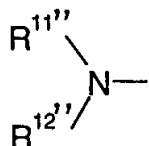
(5) C_{1-6} 烷氧基, 它可被一个或多个下列基团取代: C_{1-6} 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷氧基、氧、羟基和 C_{3-7} 环烷基,

(6) C_{2-6} 链烯基, 它可被一个或多个 C_{1-10} 酰基和 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代, 和

(7) C_{2-4} 链烯氧基。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^4 是苯基, 它可被一个或多个下式基团取代:

(1) 下式基团



式中 $R^{11''}$ 是(i)氢、(ii) C_{1-6} 烷基、(iii) C_{1-6} 烷氧基, 它可被卤素或 C_{1-3} 烷氧基取代、(iv)甲酰、(v) C_{1-6} 烷基-羰基, 它可被卤素或烷氧基取代、(vi)苯甲酰基或(vii)式 $-S(O)_n-R^6$ 基团其中 n 是 0-2 的整数和 R^6

烷基；和 $R^{12''}$ 是氢或 C_{1-6} 烷基，

(2) C_{1-6} 烷氧基，它可被 C_{1-6} 烷酰基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{3-7} 环烷基取代，

(3) $N-(C_{1-7}$ 烷基) 氨基甲酰基或 $N, N-二(C_{1-6}$ 烷基) 氨基甲酰基，

(4) 硝基，

(5) C_{2-6} 链烯基，它可被烷基羰基或 C_{1-6} 烷氧基-羰基取代，
和

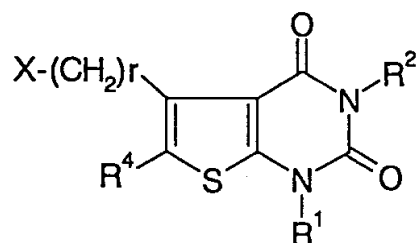
(6) C_{2-4} 链烯氧基。

12. 权利要求 1 的化合物，它是 2, 4(1H, 3H) - 二氧 - 6 - (4 - 甲氧基苯基) - 3 - 苯基 - 1 - (2 - 氯 - 6 - 氟苄基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) 噻吩并[2, 3 - d]嘧啶或其盐。

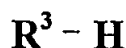
13. 权利要求 1 的化合物，它是 2, 4(1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2, 6 - 二氟苄基) - 6 - (4 - 丙酰氨基苯基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) - 3 - (3 - 甲氧基苯基) 噻吩并[2, 3 - d]嘧啶或其盐。

14. 权利要求 1 的化合物，它是 2, 4(1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2, 6 - 二氟苄基) - 6 - (4 - 异丁酰氨基苯基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) - 3 - (3 - 甲氧基苯基) 噻吩并[2, 3 - d]嘧啶或其盐。

15. 制备权利要求 1 的化合物或其盐的方法，该方法包括将下式化合物或其盐



式中 X 是离去基团，其它基团定义同权利要求 1 与下式化合物或其盐反应



式中 R^3 定义同权利要求 1。

16. 一种药物组合物，含权利要求 1 定义的化合物和其药物可接受的载体、赋形剂或稀释剂。

17. 按照权利要求 16 的药物组合物，它是促性腺激素释放激素拮抗组合物。

18. 按照权利要求 16 的药物组合物，它是用于预防或治疗依赖性激素的疾病的组合物。

19. 权利要求 1 的化合物在生产药物中的用途。

20. 使用权利要求 1 定义的化合物生产促性腺激素释放激素拮抗组合物用于在受到促性腺激素释放激素引起的异常的哺乳动物中拮抗促性腺激素释放激素。

21. 按照权利要求 20 的用途，其中促性腺激素释放激素引起的异常是依赖性激素的疾病。

说明书

噻吩并嘧啶衍生物，其制备和应用

技术领域

本发明涉及新的噻吩并嘧啶衍生物及其盐。本发明还涉及制备噻吩并嘧啶衍生物及其盐的制备方法，和含有噻吩并嘧啶衍生物的药物组合物。

背景技术

前垂体激素的分泌是由各种激素的靶器官分泌的外周激素和垂体前叶的上一级中枢器官下丘脑释放的促分泌或抑制分泌的激素控制的（在本说明书中，这些激素统称为“下丘脑激素”）。在目前的阶段，作为下丘脑的激素，包括9种，例如，已被证实有促甲状腺激素释放激素（TRH）或促性腺激素释放激素（GnRH：有时候称 LH-RH（促黄体激素释放激素））（参见 Seirigaku 2, M. Iriku 和 K. Oyama 编译，Bunkohdo 出版，p610-618, 1986）。假定这些下丘脑激素是通过被认为存在于垂体前叶的受体发挥它们的作用的（参见 ibid），对这些激素特定的受体基因的研究已被展开（Receptor Kiso To Rinsho, H. Imura 等编译，Asakura Shoten 出版，p297-304, 1993）。因此，拮抗剂或激动剂特异性或选择性地作用在这些受体上控制下丘脑激素的作用和前垂体激素的分泌。因此，它们可被期望用作依赖前垂体激素的疾病的预防和治疗剂。

亮丙瑞林乙酸乙酯（Fujino 等，生物和生物物理研究通讯，Vol. 60, 00.406-413, 1974；Oliver, R. T. D. 等，英国癌症杂志，Vol. 59, p. 823, 1989；和 Toguchi 等，国际医学研究杂志，Vol. 18, pp. 35-41），它是高效的促性腺激素释放激素，一种下丘脑激素（以下有时缩写为 GnRH）（Schally A. V. 等，生物化学杂志，Vol. 246, pp. 7230-7236, 1971；和 Burgus, R. 等，Proceeding of Natural Academic Science, USA, Vol. 69, pp278-282, 1972）的衍生物，通过多次给药，降低垂体促性腺激素的释放，降低促性腺激素在精液和卵巢组织中的反应性用于抑制睾丸素和雌激素的分泌。因此，亮丙瑞林乙酸乙酯已被证实对这种依赖激素的癌症如前列腺癌

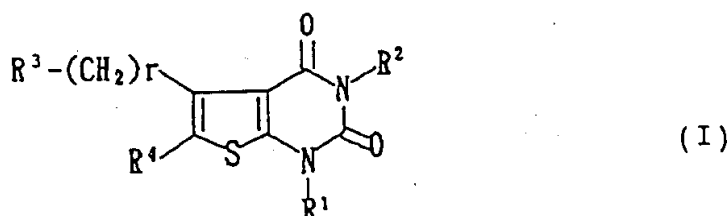
具有抗肿瘤活性，并被广泛用于临床。亮丙瑞林乙酸乙酯还作为例如子宫内膜异位和青春期早熟的治疗剂被广泛用于临床。亮丙瑞林的高效抗肿瘤活性被假定是由于与天然的 GnRH 相比，对蛋白酶具有高耐受性，而且其对 GnRH 受体的高亲和力引起 GnRH 因受体数目的减少的脱敏感作用。但是，亮丙瑞林乙酸乙酯是 GnRH 受体过度激动剂 (ultra-agonist)，已知在第一次服用后，会观察到由于垂体促性腺作用（急性作用）短暂的噁化伴随血清睾丸素浓度的升高。在这种情况下，需要具有上述相同治疗效果的但不引起上述短暂的垂体促性腺作用（急性作用）的 GnRH 拮抗药物。作为具有这样 GnRH 拮抗活性的化合物，已公开包括一系列化合物，例如，GnRH 衍生物如直链肽，（US 专利 No. 5140009 和 No. 5171835），环六肽衍生物[日本专利申请公开 No. 61(1986)-191698]或双环肽衍生物[药物化学杂志, Vol. 36, pp. 3265-3273, 1993]。但是，这些化合物都是肽，这样带来许多问题，如剂量形式，药物稳定性，作用的持久性和对新陈代谢的稳定性。为了解决这些问题，特别需要口服的 GnRH 拮抗药物，特别是非肽的。但是，到目前为止，没有非肽的 GnRH 拮抗药物被制备的报道。

本发明的目的在于提供新的化合物，它具有极好的促性腺激素释放激素拮抗活性，同时也是极好的促性腺激素释放激素拮抗剂。

本发明的描述

因此，本发明提供

(1). 新的通式 (I) 的噻吩并嘧啶衍生物或其盐:



其中 R¹ 是氢，烷基或下式基团:



其中 Q 是 (1) 可被下列一个或几个基团取代的芳基: (i) 卤素, (ii) 硝基, (iii) 氰基, (iv) 氨基, (v) 非强制取代的羧基, (vi) 亚烷基二氧

(alkylenedioxy) 和 (vii) 下式基团: $-A-R^5$, 其中 A 是化学键或间隔基团 (spacer group) 且 R^5 是烷基, (2) 非强制取代的环烷基或 (3) 非强制取代的杂环基, 且 p 是 0 - 3 的整数;

R^5 是氢, 可被烷氧基取代的烷基, 非强制取代的芳基, 非强制取代的芳烷基或非强制取代的环烷基;

R^5 是非强制取代的氨基; r 是 0 - 3 的整数; 且

R^5 是非强制取代的芳基;

(2). (1) 中的化合物, 其中 A 代表的间隔基团是 $-O-$ 或 $-S(O)_m-$, 其中 m 是 0 - 2 的整数;

(3). (1) 中的化合物, 其中 R^1 是下式基团:



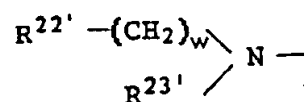
其中 Q 是 (1) 可被下列一个或几个基团取代的芳基: (i) 卤素和 (ii) 下式基团: $-A-R^5$, 其中 A 是 $-O-$ 或 $-S(O)_m-$, 其中 m 是 0 - 2 的整数且 R^5 是烷基; 且 p 是 0 - 3 的整数;

(4). (1) 中的化合物, 其中 R^2 是 (1) 可被烷氧基取代的烷基, (2) 可被下列一个或几个基团取代的芳基: (i) 氨基, (ii) 酰基, (iii) 氨基甲酰基, (iv) 羧基, (v) 硝基, (vi) 羟基, (vii) 可被烷氧基取代的烷氧基, (viii) 卤素和 (ix) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基, (3) 可被卤素取代的芳烷基或 (4) 环烷基;

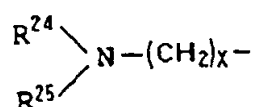
(5). (4) 中的化合物, 其中 R^2 是 (1) 可被烷氧基取代的烷基, (2) 可被下列一个或几个基团取代的芳基: (i) 羟基, (ii) 可被烷氧基取代的烷氧基, (iii) 卤素和 (iv) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基, (3) 芳烷基或 (4) 环烷基;

(6). (4) 中的化合物, 其中 R^2 是可被下列一个或几个基团取代的芳基: (1) 可被烷氧基取代的烷氧基, (2) 卤素和 (3) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基;

(7). (1) 中的化合物, 其中 R^3 是下式的非强制取代的氨基:

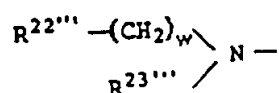


其中 $R^{22'}$ 是 (1) 可被下列一个或几个基团取代的芳基 (i) 氨基, (ii) 酰基, (iii) 氨基甲酰基, (iv) 羧基, (v) 硝基, (vi) 羟基, (vii) 可被烷氧基取代的烷氧基, (viii) 卤素, (ix) 烷基和 (x) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基, (2) 可被下列一个或几个基团取代的杂环基 (i) 氨基, (ii) 酰基, (iii) 氨基甲酰基, (iv) 羧基, (v) 硝基, (vi) 羟基, (vii) 烷氧基, (viii) 卤素, (ix) 烷基和 (x) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基, (3) 可被卤素取代的芳烷基或 (4) 下式基团:

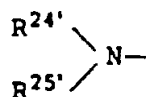


其中 R^{24} 是氢, 烷基或芳基, R^{25} 是氢或烷基且 R^{24} 和 R^{25} 可形成含相邻 N 原子可被非强制取代的 5 - 7 元环氨基, 且 x 是 0 - 3 的整数或 (5) 可被烷硫基取代的烷基, w 是 0 - 3 的整数; 且 $R^{23'}$ 是氢或烷基;

(8). (1) 中的化合物, 其中 R^3 是下式的非强制取代的氨基:



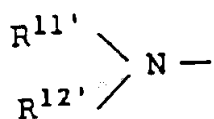
其中 $R^{22'''}$ 是 (1) 可被烷硫基取代的芳基, (2) 杂环基, (3) 下式基团:



其中 $R^{24'}$ 是氢或烷基, $R^{25'}$ 是氢或烷基, 且 $R^{24'}$ 和 $R^{25'}$ 可形成含相邻氮原子的环氨基或 (4) 可被烷硫基取代的烷基, w 是 0 - 3 的整数; 且 $R^{23'''}$ 是氢或烷基;

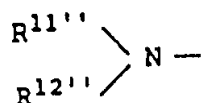
(9). (1) 中的化合物, 其中 R^4 可被下列一个或几个基团取代的芳基: (1) 非强制取代的氨基, (2) 酰基, (3) 非强制取代的氨基甲酰基, (4) 羧基, (5) 硝基, (6) 羟基, (7) 非强制取代的烷氧基和 (8) 非强制取代的链烯基;

(10). (1) 中的化合物, 其中 R^4 是可被下列一个或几个基团取代的芳基: (1) 下式基团:



其中 $R^{11'}$ 是 (i) 氢, (ii) 烷基, (iii) 非强制取代的烷氧基, (iv) 非强制取代的酰基或 (v) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基且 $R^{12'}$ 是氢或烷基, (2) 酰基, (3) 氨基甲酰基, (4) N - 单或二烷基氨基甲酰基, (5) 硝基, (6) 可进一步被一个或几个烷氧基, 烷酰基, 氧, 羟基, 环烷基和卤素取代的烷氧基, (7) 可进一步被烷氧基羰基或烷基羰基取代的链烯基和 (8) 链烯基氧基;

(11). (1) 中的化合物, 其中 R^4 是可被下列一个或几个基团取代的芳基, (1) 下式基团:



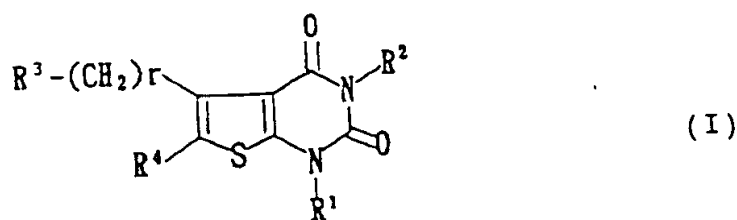
其中 $R^{11''}$ 是 (i) 氢, (ii) 烷基; (iii) 可被卤素或烷氧基取代的烷氧基, (iv) 甲酰基, (v) 可被卤素或烷氧基取代的烷酰基, (vi) 苯甲酰基或 (vii) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基且 $R^{12''}$ 是氢或烷基, (2) 可被烷氧基, 烷酰基或环烷基取代的烷氧基, (3) N - 单或二烷基氨基甲酰基, (4) 硝基, (5) 可进一步被烷氧基羰基或烷基羰基取代的链烯基和 (6) 链烯基氧基;

(12). (1) 中的化合物是 2, 4 (1H, 3H) - 二氧 - 6 - (4 - 甲氧苯基) - 3 - 苯基 - 1 - (2 - 氯 - 6 - 氟苄基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) 噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶或其盐;

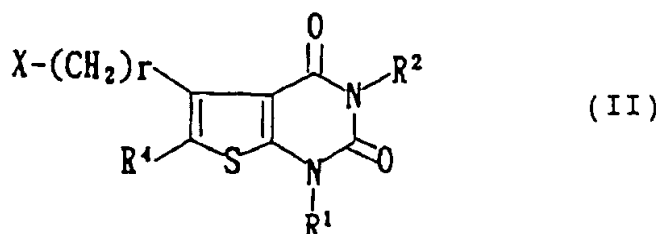
(13). (1) 中的化合物是 2, 4 (1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2, 6 - 二氟苄基) - 6 - (4 - 丙酰氨基苯基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) - 3 - (3 - 甲氧苯基) 噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶或其盐;

(14). (1) 中的化合物是 2, 4 (1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2, 6 - 二氟苄基) - 6 - (4 - 异丁酰氨基苯基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) - 3 - (3 - 甲氧苯基) 噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶或其盐;

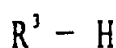
(15). 制备通式(I)化合物或其盐的方法:



其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 r 定义如上, 包括使下式化合物或其盐:



其中 R^1 , R^2 , R^4 和 r 定义如上, X 是离去基团, 与下式化合物或其盐反应:



其中 R^3 定义如上;

(16). 一种药物组合物, 含有(1)中定义的化合物和其载体, 赋形剂或稀释剂;

(17). 按照(16)的药物组合物, 它是促性腺激素释放激素拮抗组合物;

(18). 按照(16)的药物组合物, 它是用于预防或治疗依赖性激素的疾病的组合物;

(19). 在哺乳动物中, 拮抗促性腺激素释放激素的方法, 包括对受到促性腺激素释放激素引起的异常的哺乳动物施用有效剂量的(1)的化合物;

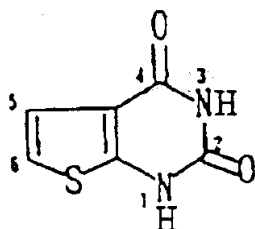
(20). 按照(19)的方法, 其中促性腺激素释放激素引起的异常是依赖性激素的疾病;

(21). (1)中定义的化合物用于药物;

(22). 使用(1)中定义的化合物生产促性腺激素释放激素拮抗组合物用于在受到促性腺激素释放激素引起的异常的哺乳动物中拮抗促性腺激素释放激素;

(23). 按照(22)的用途, 其中促性腺激素释放激素引起的异常是依赖性激素的疾病;

本发明化合物的母核, 2, 4 (1H, 3H)-二氧-噻吩并[2, 3-d]嘧啶, 结构显示如下:

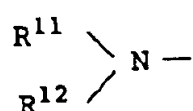


R^1 , R^5 代表的烷基和 R^2 代表的可被烷氧基取代的烷基包括, 例如, C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 己基)。其中, 优选具有 1 - 3 个碳原子的烷基。

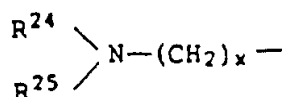
Q 代表的芳基或 R^2 和 R^4 代表的取代的芳基包括, 例如, 单环-或稠合多环芳香烃残基。其中优选的例子包括 C_6 - C_{14} 芳基如苯基, 萘基, 蒽基, 菲基, 蒾基等等。其中, 更优选苯基, 1-萘基和 2-萘基。

芳基上的取代基数目可以是 1 个或多个, 优选 1 - 3 个。 R^2 和 R^4 代表的芳基上的取代基的例子包括 (1) C_1 - C_6 烷基 (例如, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基, 戊基, 己基。烷基可被烷基-羰基或烷氧基-羰基取代), (2) 非强制取代的链烯基如 C_2 - C_6 链烯基 (例如, 乙烯基, 丙烯基, 1-丁烯基, 2-丁烯基), 它们可被一个或多个 C_1 - C_{10} 酰基或 C_1 - C_6 烷氧-羰基取代, (3) C_2 - C_6 炔基 (例如乙炔基, 丙炔基, 2-丁炔基, 5-己炔基), (4) C_3 - C_7 环烷基 (例如, 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基), (5) C_6 - C_{14} 芳基 (例如, 苯基, 萘基) 它们可被一个或多个 (i) 卤素, (ii) 烷基, (iii) 可被烷氧基取代的烷氧基, (iv) 硝基, (v) 氰基, (vi) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基或氨基, (vii) 氨基, (viii) 酰基, (ix) 氨基甲酰基, (x) 羧基和 (xi) 羟基取代, (6) 杂环基, 例如, 5 - 9 元具有 1 - 4 个选自氮原子, 氧原子和硫原子的杂原子的芳香杂环基 (例如, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 吡啶基), 或 5 - 9 元具有 1 - 4 个选自氮原子, 氧原子和硫原子的杂原子的非芳香杂环基 (例如, 环氧乙烷基 (oxirany), 氮杂环丁烷基, 氧杂环丁烷基 (oxetany),

thietanil, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, thioranyl, 哌啶基, 四氢吡喃基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基), 这些杂环基可被一个或多个(i) 卤素, (ii) 烷基, (iii) 氨基, (iv) 酰基, (v) 氨基甲酰基, (vi) 羧基, (vii) 硝基, (viii) 羟基, (ix) 烷氧基和(x) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基取代, (7) C_{7-13} 芳烷基 (例如, 苄基, 苄乙基, 二苄甲基) 它们可被一个或多个卤素取代, (8) 非强制取代的氨基, 如下式基团:



其中 R^{11} 代表氢; 烷基, 例如可被羟基取代的 C_{1-6} 烷基; 酰基 (例如, C_{1-6} 烷基-羰基, 甲酰基; 芳基羰基) 它可被一个或多个卤素或烷氧基取代; 如下所述的非强制取代的烷氧基; 可被一个或多个羟基取代的 C_{3-7} 环烷基; 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基且 R^{12} 代表氢或 C_{1-6} 烷基, (9) 下式基团:



其中 R^{24} 是氢, 烷基或芳基, R^{25} 是氢或烷基, 且 R^{24} 和 R^{25} 可形成含相邻 N 原子可被非强制取代的 5 - 7 元环氨基, 且 x 是 0 - 3 的整数, (10) 脒基, (11) 酰基 (例如, C_{1-8} 烷酰基如甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 辛酰基; C_{1-8} 烷氧羰基如甲氧羰基, 乙氧羰基, 丙氧羰基, 丁氧羰基; C_{6-14} 芳基-羰基如苯甲酰基; C_{8-11} 芳烷基羰基如苄基羰基; C_{7-12} 芳烷氧-羰基如苄氧羰基) 它可被一个或多个取代基 (例如卤素, 烷硫基, 烷氧基, 氧代, 羟基) 取代, (12) 非强制取代的氨基甲酰基, 例如氨基甲酰基, N-单取代的氨基甲酰基 (例如, N-(C_{1-7} 烷基) 氨基甲酰基如甲基氨基甲酰基, 乙基氨基甲酰基, 丙基氨基甲酰基, 异丙基氨基甲酰基), N,N-二取代的氨基甲酰基 [例如, N,N-二(C_{1-6} 烷基) 氨基甲酰基如二甲基氨基甲酰基, 二乙基氨基甲酰基, N-乙基-N-甲基氨基甲酰基, N-丙基-N-甲基氨基甲酰基], (13) 氨磺酰, (14) N-单取代的氨磺酰 (例如, N-(C_{1-6} 烷基) 氨磺酰如甲基氨磺酰, 乙基氨磺酰, 丙基氨磺酰), (15) N,N-二取代的氨磺酰 (例如,

N, N-二(C₁₋₆烷基)氮磺酰如二甲基氮磺酰, 二乙基氮磺酰}, (16) 羧基, (17) C₁₋₃烷氧羰基 (例如甲氧羰基, 乙氧羰基, 丙氧羰基), (18) 羟基, (19) 非强制取代的烷氧基, 例如 C₁₋₆烷氧基 (例如, 甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基, 仲丁氧基, 叔丁氧基, 戊氧基, 己氧基) 它可有一个或多个取代基 (例如, 定义如上的 C₁₋₆烷酰基, C₁₋₃烷基, 卤素, C₁₋₃烷硫基, C₁₋₃烷氧基, 氧代, 羟基, 定义如上的 C₃₋₇环烷基), (20) C₂₋₄链烯基氧 (例如, 乙烯基氧, 丙烯基氧), (21) C₃₋₇环烷基氧 (例如, 环丙基氧, 环戊基氧, 环己基氧), (22) C₇₋₁₃芳烷基氧 (例如, 苄基氧, 二苯甲基氧), (23) C₆₋₁₄芳基氧 (例如, 苯基氧, 萘基氧), (24) 硫基, (25) C₇₋₁₃芳烷硫基 (例如, 苄硫基, 二苯甲硫基), (26) C₆₋₁₄芳硫基 (例如, 苯硫基, 萘硫基), (27) 下式基团: -S(O)_n-R⁶ 其中 n 是 0 - 2 的整数且 R⁶ 是烷基 (例如, 甲硫基, 乙硫基, 丙硫基, 甲基亚磺酰基, 乙基亚磺酰基, 丙基亚磺酰基, 甲基磺酰基, 乙基磺酰基, 丙基磺酰基), (28) C₁₋₃亚烷基二氧 (例如, 亚甲基二氧, 亚乙基二氧, 亚丙基二氧), (29) 磺基, (30) 氟基, (31) 叠氮化物, (32) 硝基, (33) 亚硝基, (34) 卤素 (例如, 氟, 氯, 溴, 碘) 等等。

作为 R¹ 中的 Q 和 R² 代表的非强制取代的环烷基中的环烷基, 包括, 例如, C₃₋₁₀ 环烷基和 C₃₋₁₀ 双环烷基。其中优选的例子包括环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基, 环庚基, 环辛基, 双环[2, 2, 1]庚基, 双环[2, 2, 2]辛基, 双环[3, 2, 1]辛基, 双环[3, 2, 1]壬基, 双环[4, 2, 1]壬基, 双环[4, 3, 1]癸基。其中, 更优选环戊基和环己基。取代基与 R² 和 R⁴ 中芳基的取代基定义相同。优选的取代基是烷氧基和卤素。

作为 R¹ 中 Q 代表的非强制取代的杂环基中的杂环基, 包括, 例如, 5 - 13 元芳香杂环基, 其具有 1 - 4 个选自氧原子, 硫原子和氮原子的杂原子; 或饱和或未饱和非芳香杂环基。

芳香杂环基的例子包括芳香单环杂环基 (例如, 呋喃基, 噻吩基, 吡咯基, 噁唑基, 异噁唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 1, 2, 3-噁二唑基, 1, 2, 4-噁二唑基, 1, 3, 4-噁二唑基, 呋咱基, 1, 2, 3-噻二唑基, 1, 2, 4-噻二唑基, 1, 3, 4-噻二唑基, 1, 2, 3-三唑基, 1, 2, 4-三唑基, 四唑基, 吡啶基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 三嗪基), 芳香稠合杂

环基{例如, 苯并呋喃基, 异苯并呋喃基, 苯并[b]噻吩基, 吲哚基, 异吲哚基, 1H-吲唑基, 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 1,2-苯并异噁唑基, 苯并噻唑基, 1,2-苯并异噻唑基, 1H-苯并三唑基, 喹啉基, 异喹啉基, 噌啉基, 喹唑啉基, 喹喔啉基, 2,3-二氮杂萘基, naphthylidiny, 嘌呤基, 喋啶基, 卟啉基, α -卟啉基, β -卟啉基, γ -卟啉基, 吡啶基, 吩噻嗪基, 吩噻嗪基, phenoxazinyl, 噻蒎基, 菲啶基, 菲咯啉基, 吲嗪基, 吡咯并[1,2-b]吡嗪基, 吡唑并[1,5-a]吡啶基, 咪唑并[1,2-a]吡啶基, 咪唑并[1,5-a]吡啶基, 咪唑并[1,2-b]吡嗪基, 咪唑并[1,2-a]吡嗪基, 1,2,4-三唑并[4,3-a]吡啶基, 1,2,4-三唑并[4,3-b]吡嗪基}. 非芳香杂环基的例子包括对苄苯基甲酰胺基(oxylanyl), azetiziny, oxethanyl, thiethanyl, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, thiolanyl, 哌啶基, 四氢吡喃基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 哌嗪基. 其中, 优选呋喃基, 噻吩基, 噻唑基, 咪唑基, 吡唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 苯并呋喃基, 吲哚基和喹啉基.

杂环基可具有一个或多个取代基, 优选 1 - 3 个取代基. 取代基与 R^1 和 R^1 代表的非强制取代的芳基中的取代基定义相同. 优选的取代基的例子包括卤素, 烷基, 烷硫基或烷氧基.

作为卤素, 作为 Q 代表的芳基的取代基, 包括氟, 氯, 溴, 碘.

作为 Q 代表的芳基的非强制取代的羧基的取代基, 包括定义同上和下的烷基, 环烷基, 芳基, 芳烷基和杂环基.

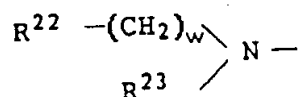
作为 Q 代表的芳基取代基的低级亚烷基二氧包括亚甲基二氧, 亚乙基二氧, 亚丙基二氧, 2,2-二甲基亚甲基二氧.

作为 "A" 代表的间隔基团, 包括, 例如, C_{1-4} 亚烷基 (例如, 亚甲基, 亚乙基), C_{2-6} 链烯基 (例如, 乙烯基, 丁间二烯); 下式基团: $-(CH_2)_cNR^{26}-$, 其中 c 是 0 - 3, R^{26} 是氢, C_{1-6} 烷基 (例如, 甲基, 乙基, 丁基); 下式基团: $-CO-$; 下式基团: $-CONR^{27}-$, 其中 R^{27} 是氢, C_{1-6} 烷基 (烷基的例子定义同上), C_{3-7} 环烷基 (环烷基的例子定义同上), C_{6-14} 芳基 (芳基的例子定义同上), 杂环基 (杂环基的例子定义同上); 下式基团: $-S(O)_m-$, 其中 m 是 0 - 2 的整数; $-O-$; 下式基团: $-NR^{27}S(O)_z-$ 其中 z 是 0 - 2 的整数, R^{27} 定义同上.

作为可作 R^2 代表的烷基的取代基的烷氧基, 包括 C_{1-6} 烷氧基.

作为 R^2 代表的非强制取代的芳烷基中的芳烷基，包括，例如，芳基-烷基。芳基定义同上。烷基的例子包括 C_1 - 6 烷基如甲基，乙基，丙基，丁基，戊基，己基。 R^2 代表的芳烷基上的取代基与 R^2 和 R^4 代表的芳基的取代基相同。

作为 R³ 代表的非强制取代的氨基, 包括, 例如, (1) 下式基团:



其中 R^{22} 是烷基, 环烷基, 芳基或杂环基, 且这些基团可任意被取代, w 是 0 - 3 的整数, R^{23} 是氢或非强制取代的烷基, 或 (2) 六亚甲基四氨基. 上述 R^{22} 和 R^{23} 中烷基, 环烷基, 芳基和杂环基上的取代基与上述 R^2 和 R^4 代表的芳基的取代基定义相同.

R' 中 Q 代表的芳基的取代基中 A 代表的间隔基团的优选的例子包括 -O- 或 -S(O)_m-, 其中 m 是 0 - 2 的整数。

上述 R' 的优选的例子包括下式基团: Q-(CH₂)_p-, 其中 Q 和 p 定义如上。

上述 R' 的优选的例子包括氢或下式基团: $-(CH_2)_p Q'$, 其中 Q' 是可被卤素, 硝基, 氰基, 氨基取代的芳基或下式基团: $-A'-R^5$ (其中 A' 指 -O- 或 -S- 且 R⁵ 指烷基), 且 p 定义同上。

上述 R¹ 更优选的例子包括下式基团:



其中 Q 是芳基，它可被一个或多个 (i) 卤素和 (ii) 下式基团： $-A-R^5$ ，其中 A 是 $-O-$ 或 $-S(0)-$ 其中 m 是 0 - 2 的整数，且 R^5 是烷基；且 p 是 0 - 3 的整数。

R¹ 基团更优选的例子包括 C₆-14 芳基甲基, 它可被卤素或基团-A''-R^{5''}, 其中 A'' 是 -O- 或 -S-, 且 R^{5''} 是烷基取代。

特别优选的 R^1 基团是 $Q'''-(CH_2)_p-$, 其中 Q''' 是芳基, 它可被卤素取代, 且 p 是 0 - 3 的整数。

R²基团优选的例子包括(1)可被烷氧基取代的烷基, (2)可被下列一个或几个取代的芳基: (i)氨基, (ii)酰基, (iii)氨基甲酰基, (iv)羧基, (v)硝基, (vi)羟基, (vii)可被烷氧基取代的烷氧基, (viii)卤素和(ix)下式

基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基, (3) 可被卤素取代的芳烷基或 (4) 环烷基。

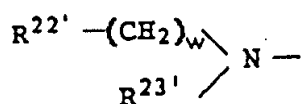
更优选的 R^2 的例子包括 (1) 可被 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基, (2) 可被下列一个或几个氨基, 酰基, 氨基甲酰基, 羧基, 硝基, 羟基, C_{1-3} 烷氧基, 磺基, 卤素和下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基, 或 (3) C_{3-10} 环烷基。

更优选的 R^2 的例子包括 (1) 可被烷氧基取代的烷基, (2) 可被下列一个或几个取代的芳基: (i) 羟基, (ii) 可被烷氧基取代的烷氧基, (iii) 卤素和 (iv) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基, (3) 芳烷基或 (4) 环烷基。

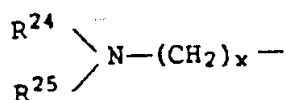
更优选的 R^2 的例子包括 (1) 可被 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基, (2) 可被一个或多个 C_{1-3} 烷氧基和下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-14} 芳基, 或 (3) C_{3-10} 环烷基。

最优的 R^2 的例子包括可被下列一个或几个基团取代的芳基: (1) 可被烷氧基取代的烷氧基, (2) 卤素和 (3) 下式基团: $-S(O)_n-R^5$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^5 是烷基。

优选的上述 R^3 基团包括六亚甲基四氨基或下式的取代的氨基:

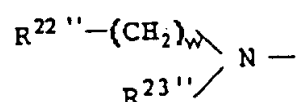


其中 $R^{22'}$ 是 (1) 可被下列一个或几个基团取代的芳基: (i) 氨基, (ii) 酰基, (iii) 氨基甲酰基, (iv) 羧基, (v) 硝基, (vi) 羟基, (vii) 可被烷氧基取代的烷氧基, (viii) 卤素, (ix) 烷基和 (x) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基, (2) 可被下列一个或几个基团取代的杂环基: (i) 氨基, (ii) 酰基, (iii) 氨基甲酰基, (iv) 羧基, (v) 硝基, (vi) 羟基, (vii) 烷氧基, (viii) 卤素, (ix) 烷基或 (x) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基, (3) 可被卤素取代的芳烷基或 (4) 下式基团:



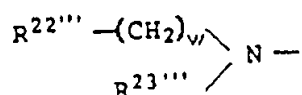
其中 R^{24} 是氢, 烷基或芳基, R^{25} 是氢或烷基且 R^{24} 和 R^{25} 可形成含相邻 N 原子的可被非强制取代的 5 - 7 元环氨基, 且 x 是 0 - 3 的整数或 (5) 可被烷硫基取代的烷基, w 是 0 - 3 的整数; 且 $R^{23'}$ 是氢或烷基。

上述 R^3 的更优选的例子包括六亚甲基四氨基或下式基团:

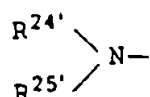


(其中 $R^{22''}$ 指 (1) 烷基, (2) 可被一个或多个卤素, 硝基, 烷基和下式基团: $-S(O)_n-R^6$ 其中 n 是 0 - 2 的整数且 R^6 是烷基或氨基的基团取代的苯基, (3) 可被一个或多个卤素和烷基取代的杂环基或 (4) N - 烷基氨基甲酰基, w 是 0 - 3 的整数; $R^{23''}$ 指氢或烷基)。

上述 R^3 更优选的例子包括下式取代的氨基:

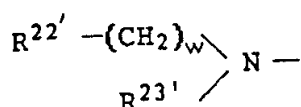


其中 $R^{22'''}$ 是 (1) 可被烷硫基取代的芳基, (2) 杂环基, (3) 下式基团:



其中 $R^{24'}$ 是氢或烷基, 且 $R^{25'}$ 是氢或烷基, 且 $R^{24'}$ 和 $R^{25'}$ 可形成含相邻氮原子的 5 - 7 元环氨基或 (4) 可被烷硫基取代的烷基, w 是 0 - 3 的整数; 且 $R^{23'''}$ 是氢或烷基。

上述 R^3 基团的优选的例子包括下式基团:

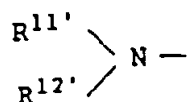


(其中, $R^{22'}$ 是苯基或吡啶基, 这些基团可未取代或被下式基团取代: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数且 R^6 烷基, w 是 0 - 3 的整数。 $R^{23'}$ 是氢或烷基)。

R^4 基团优选的例子包括可被下列一个或几个基团取代的芳基: (1) 非强

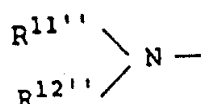
制取代的氨基, (2) 酰基, (3) 非强制取代的氨基甲酰基, (4) 羧基, (5) 硝基, (6) 羟基, (7) 非强制取代的烷氧基和 (8) 非强制取代的链烯基。

更优选的 R' 的例子包括可被下列一个或几个基团取代的芳基: (1) 下式基团:



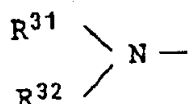
其中 $R^{11'}$ 是 (i) 氢, (ii) 烷基, (iii) 非强制取代的烷氧基, (iv) 非强制取代的酰基或 (v) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基且 $R^{12'}$ 是氢或烷基, (2) 酰基, (3) 氨基甲酰基, (4) N - 单或二烷基氨基甲酰基, (5) 硝基, (6) 可进一步被一个或几个烷氧基, 烷酰基, 氧, 羟基, 环烷基和卤素取代的烷氧基, (7) 可进一步被烷氧基羰基或烷基羰基取代的链烯基和 (8) 链烯基氧。

更优选的上述 R' 基团的例子包括可被下列一个或几个基团取代的芳基: (1) 下式基团:



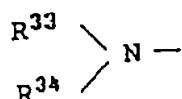
其中 $R^{11''}$ 是 (i) 氢, (ii) 烷基; (iii) 可被卤素或烷氧基取代的烷氧基, (iv) 甲酰基, (v) 可被卤素或烷氧基取代的烷酰基, (vi) 苯甲酰基或 (vii) 下式基团: $-S(O)_n-R^6$, 其中 n 是 0 - 2 的整数, 且 R^6 是烷基且 $R^{12''}$ 是氢或烷基, (2) 可被烷氧基, 烷酰基或环烷基取代的烷氧基, (3) N - 单或二烷基氨基甲酰基, (4) 硝基, (5) 可进一步被烷氧基羰基或烷基羰基取代的链烯基或 (6) 链烯基氧。

上述 R' 非强制取代的芳基中更优选的芳基的例子是苯基。 R' 代表的芳基上的取代基的更优选的例子包括氨基, 酰基, 氨基甲酰基, N - 单取代的烷基氨基甲酰基, 羧基, 硝基, 羟基, 可被 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基, 下式基团:



(其中, R^{31} 指 C_{1-6} 烷基; 可被 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基; 或甲酰基, R^{32} 指氢或 C_{1-6} 烷基), 或可被烷氧基羰基或烷基羰基取代的 C_{2-4} 链烯基。

上述 R^4 非强制取代的芳基中更优选的芳基的例子是苯基。 R^4 代表的芳基上的取代基的更优选的例子包括氨基; 酰基; N-取代的烷基氨基甲酰基; 硝基; 可被 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 烷氧基; 下式基团:



(其中, R^{33} 指 C_{1-6} 烷基; 可被 C_{1-3} 烷氧基取代的 C_{1-3} 酰基; 可被 C_{1-4} 酰基取代的 C_{1-3} 烷氧基; 苯甲酰基; 或甲酰基, R^{34} 指氢或 C_{1-6} 烷基), 可被 C_{1-3} 烷氧基羰基或 C_{1-3} 烷基羰基取代的 C_{2-4} 链烯基。

在上述每个基团中, 取代基数目优选 1 - 3。 r 优选 1, p 优选 1, 且 w 优选 1。

作为 5 - 7 元含氮原子的环氨基, 包括吡咯烷基, 吡咯啉基, 吡咯基, 吡唑烷基, 吡唑啉基, 吡唑基, 咪唑烷基, 咪唑啉基, 咪唑基, 1, 2, 3-三嗪基, 1, 2, 3-三唑烷基, 1, 2, 3-三唑基, 1, 2, 3, 4-四唑基, 哌啶基, 哌嗪基, 六亚甲基氨基, 噁唑烷并(oxazolidino), 吗啉代, 噻唑烷并或硫代吗啉代。作为更优选的环氨基包括吡咯烷基, 吡唑烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉代和硫代吗啉代。

环氨基可被取代。取代基的例子包括 C_{1-6} 烷基, C_{6-14} 芳基, C_{7-10} 芳烷基, 二苯甲基, C_{1-6} 烷基羰基, C_{6-14} 芳基羰基, C_{1-6} 烷氧羰基。作为优选的取代基, 包括 C_{1-6} 烷基, 优选 C_{1-3} 烷基。

在上述定义中, 作为优选的烷基包括, 例如 C_{1-10} 烷基。烷基的例子包括甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基, 叔丁基, 戊基, 异戊基, 新戊基和己基。在这些中, 更优选具有 1 - 6 个碳原子的烷基, 特别优选具有 1 - 3 个碳原子的烷基。

作为酰基, 包括 C_{1-10} 酰基, 且酰基的例子包括上述烷酰基, 芳基羰基, 芳烷基羰基和芳烷氧羰基。

作为上述定义中优选的酰基和烷基酰基, 包括烷基羰基, 且烷基定义

同上。

作为上述定义中优选的烷氧基，包括 C_1-6 烷氧基，且烷氧基的例子包括甲氧基，乙氧基，丙氧基，异丙氧基，丁氧基，仲丁氧基，叔丁氧基，戊氧基，异戊氧基，新戊氧基和己氧基。这些中，优选具有 1 - 3 个碳原子的烷氧基。

作为上述定义中优选的链烯基包括 C_2-4 链烯基。链烯基的例子包括乙烯基，丙烯基，1 - 丁烯基，2 - 丁烯基。

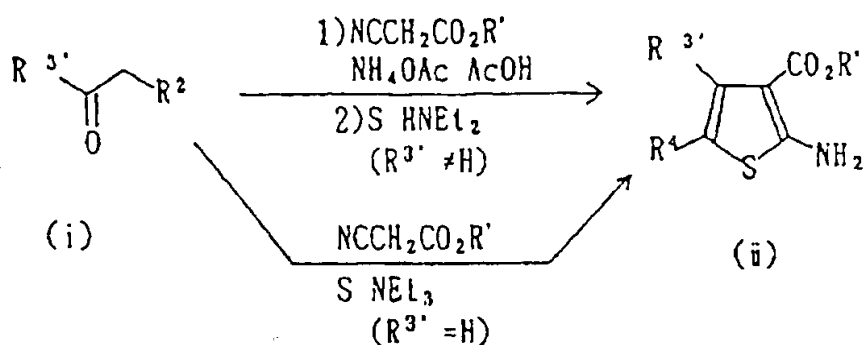
作为上述定义中优选的芳基包括 C_6-14 芳基。芳基的例子包括苯基，萘基。

作为上述定义中芳烷基的优选的例子包括 C_7-10 芳烷基，芳烷基的例子包括苄基，苯乙基。

作为卤素，包括氟，氯，溴，碘。

本发明的化合物(I)很容易用已知方法制备，如下所列举的制备方法，或它们的类似方法。

1. 方法 A：按照 K. Gewald, E. Schinke 和 H. Bottcher, Chem. Ber., 99, 94-100 (1966) 公开的方法，使具有活性亚甲基的适当的酮或醛(i)与氰基乙酸酯衍生物反应，并将硫转化为 2 - 氨基噻吩衍生物(ii)。更具体地讲，在使用酮($R^{3'} \neq H$)时，在乙酸和乙酸铵存在下，在合适的溶剂如甲苯中与氰基乙酸酯衍生物在回流条件下加热，得到亚烷基氰基乙酸酯衍生物，然后在合适的溶剂如乙醇中，在硫和碱存在下加热得到 2 - 氨基噻吩衍生物(ii)。当使用醛($R^{3'} = H$)时，在合适的溶剂中，例如二甲基甲酰胺，在氰基乙酸酯衍生物，硫和碱存在下加热，得到 2 - 氨基噻吩衍生物(ii)。



将上述制备方法 1 制备的 2 - 氨基噻吩衍生物(ii)或其盐与异氰酸酯衍生物反应。异氰酸酯衍生物可用通式 R^2-NCO 代表, (其中 R^2 定义同上)。化合物(ii)或其盐与异氰酸酯衍生物的反应在对反应无不良影响的溶剂中进行(例如, 四氢呋喃, 吡啶, 二噁烷, 苯, 二氯甲烷, 1, 2-二氯乙烷, 甲苯, 二甲苯), 温度范围为 15 - 130 °C。异氰酸酯衍生物的用量为相对于每 1 当量化合物(ii)使用 1 - 5 当量, 优选 1.1 - 2.5 当量异氰酸酯衍生物。反应时间从几小时到几天, 优选 15 分钟到 2 天。

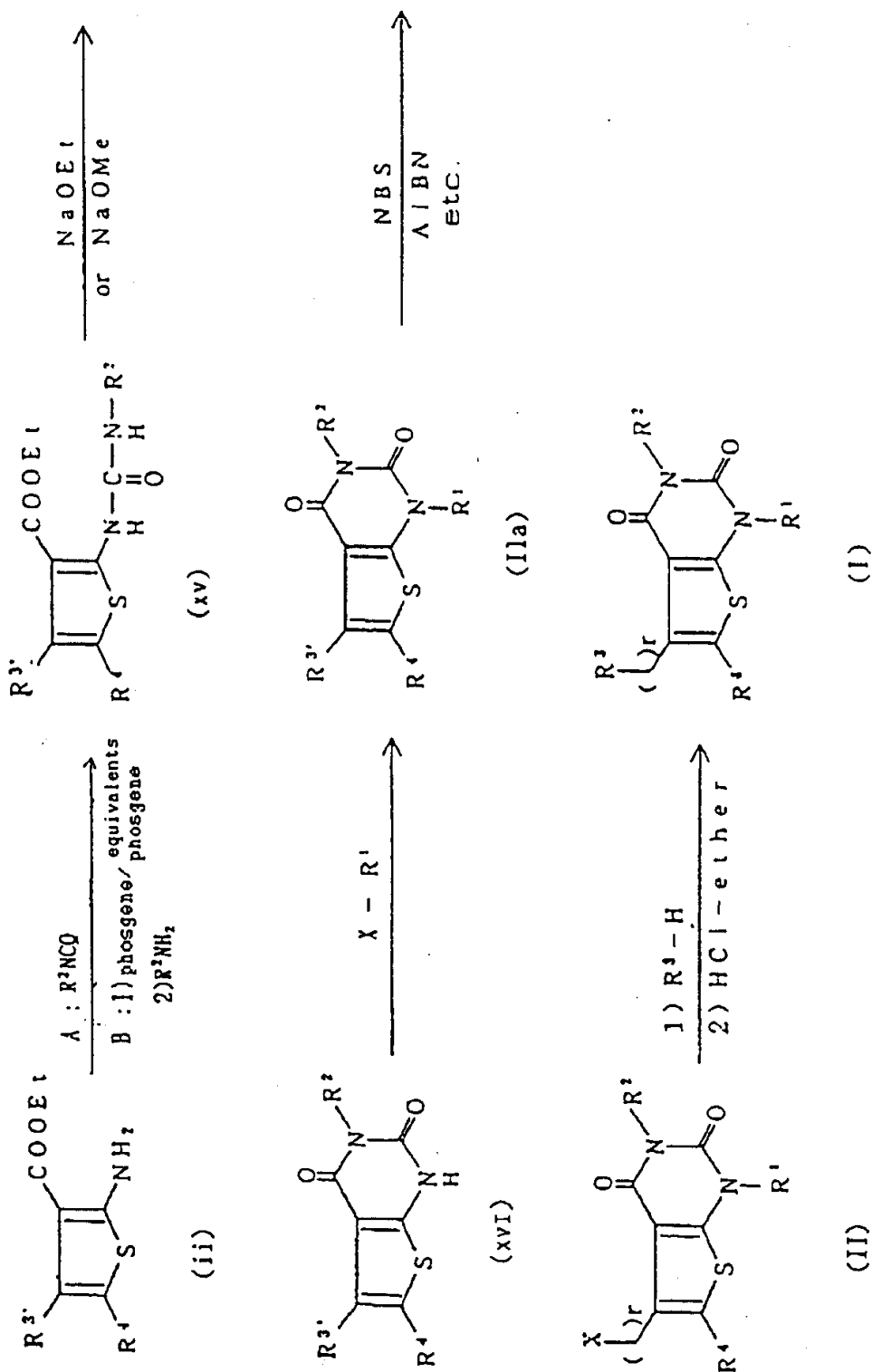
2. 方法 B: 将胺[例如通式 R^2-NH_2 代表的化合物, (其中 R^2 定义同上)]与 2 - 氨基噻吩衍生物(ii)或其盐与光气或其等价化合物[例如, 双光气如双(三氯甲基)碳酸酯, 三光气如三氯甲基氯代甲酸酯]反应得到的异氰酸酯衍生物进行加成反应。化合物(ii)或其盐与光气或其等价化合物的反应在对反应无不良影响的溶剂中进行(例如, 二噁烷, 四氢呋喃, 苯, 甲苯, 二甲苯, 1, 2-二氯乙烷, 氯仿), 反应温度范围 40 - 120 °C。光气或其等价化合物的用量为 0.5 - 2 当量, 优选 0.9 - 1.1 当量。反应时间从几分钟到几天, 优选 15 分钟到 2 天。胺的加成反应在对反应无不良影响的溶剂中进行(例如, 吡啶, 四氢呋喃, 二噁烷, 苯, 二氯甲烷, 1, 2-二氯乙烷, 甲苯, 二甲苯), 反应温度范围为 15 - 130 °C。胺的用量为 1 - 5 当量, 优选 1.1 - 3 当量。反应时间从几分钟到几天, 优选 15 分钟到 2 天。

如此得到的化合物(XV)或其盐与碱进行闭环反应, 得到噻吩并[2, 3-b]嘧啶衍生物(XVI)。闭环反应在对反应无不良影响的溶剂中进行。溶剂可以是醇如甲醇, 乙醇或丙醇, 和醚如二噁烷或四氢呋喃。作为碱, 可使用, 例如, 碱金属醇化物如甲醇钠, 乙醇钠或异丙醇钠, 和碱金属氢化物如氢化钠。碱的用量为相对于 1 当量化合物(XV), 使用 1 - 5 当量, 优选 1.5 - 3 当量碱。反应温度范围为 10 °C 到所使用溶剂的沸点, 优选从 25 °C 到所使用溶剂的沸点。反应时间从几分钟到几天, 优选 10 分钟到 2 天。

将化合物(XVI)与卤代烷基衍生物, 在碱存在下(例如, 有机碱如吡啶或三乙胺), 在对反应无不良影响的溶剂中(例如, 二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺), 在 10 - 100 °C 搅拌, 得到 2, 4-二氧代噻吩并[2, 3-d]嘧啶衍生物(IIa)。接着, 将化合物(IIa)与 N - 溴代琥珀酰亚胺(NBS)在对反应无不良影响的溶剂中(例如, 卤代烃如四氯化碳或氯仿), 在 α, α' - 偶氮二异丁腈

存在下搅拌，得到化合物(II)。接着，将化合物(II)与各种胺一起搅拌，在碱存在下，在对反应无不良影响的溶剂中（例如，酰胺如二甲基甲酰胺或二甲基乙酰胺，腈如乙腈，醇如乙醇），反应温度为 10 - 100 °C，0.5 - 8 小时，得到化合物(I)。如果需要，化合物(I)可与合适的酸(例如，盐酸或草酸)反应制成相应的盐。

前述制备方法由下面反应流程 1 表示:



上述反应流程中各个取代基定义同上。X 指离去基团。

作为 X 代表的离去基团，包括，例如易于被亲核试剂取代的基团（例如，带有负电荷杂原子（例如，氧原子，硫原子和氮原子）的烃基残基）。更具体地讲，例如，卤原子（例如，碘，溴，氯），烷酰氧基（例如，乙酰氧，烷基磺酰氧（例如，甲磺酰氧基）和烷基-芳基磺酰氧（例如，对甲苯磺酰氧）。

3. 方法 C：除了上述反应流程中从化合物(ii)制备化合物(IIa)的方法，还有许多已知的常规方法可从化合物(ii)制备化合物(IIa)。即，将化合物(ii)溶于合适的溶剂，例如，甲醇，乙醇等对反应无不良影响的溶剂，加入 2N 氢氧化钠，使混合物在室温到加热(至 100 °C)条件下反应 1 - 12 小时。将所得的其中-COOEt 转化为-COOH 的化合物溶于合适的溶剂，例如二噁烷，并向溶液中加入等量的三光气，在搅拌下使混合物在 80 - 150 °C 反应 1 - 10 小时。所得的 1 - 羟基噁嗪化合物用上述化合物(XVI)转化为化合物(IIa)的类似方法处理。这样将所得到的 1 - 位引入 R' 的噁嗪化合物溶于合适的溶剂，例如，二氯甲烷，向溶液中加入等量或稍微过量的胺，例如，铵，烷基胺，芳基胺，并使混合物在搅拌下，室温到加热(至 100 °C)条件下反应 1 - 12 小时。然后，再向反应混合物中加入三光气，并使用三乙胺作为碱，混合物在约 100 °C 回流下反应 1 - 6 小时，得到化合物(IIa)。

4. 其他方法：

可用已知的常规方法，将化合物(I)上的取代基转化为其他取代基。这些方法的例子如下所述。

(i) 将起始化合物溶于合适的溶剂，例如，乙醇，甲醇，并(a)向溶液中加入钨炭，使混合物在氢气氛围下，室温反应 1 - 12 小时，或(b)向溶液中加入铁粉和盐酸，使混合物在室温反应 1 - 12 小时，可将硝基取代基转化为氨基。

(ii) 将起始化合物溶于合适的溶剂，例如，四氢呋喃，二甲基亚砜，向溶液中加入碳酸钾，吡啶和三乙胺作为碱，和酸酐或酸卤化物。使混合物在搅拌下，室温反应 1 - 10 小时，可将氨基转化为酰化的氨基。

(iii) 从氨基化合物，具有氨基的化合物转化为链烯基-氨基化合物。例如，将起始化合物溶于合适的溶剂，例如，乙酸，二甲基甲酰胺，四氢呋喃，

二噁烷, 乙腈, 向溶液中加入重氮化试剂, 例如, 亚硝酸钠, 亚硝酸异戊酯, 向混合物中加入钯催化剂, 例如, 双(二亚苄基丙酮)钯和 1 当量或稍微过量的链烯基衍生物, 将混合物在室温至加热(80 °C)搅拌 1 - 12 小时。

(iv) 将碳原子引入氨基, 例如, 向起始化合物在合适的溶剂例如, 乙酸, 二甲基甲酰胺, 二氯乙烷, 四氢呋喃, 二噁烷中的溶液中, 加入丙烯酸衍生物或环氧乙烷衍生物, 例如环氧化合物。混合物在 0 - 80 °C 搅拌 6 - 24 小时。

(v) 将硫原子引入氨基, 例如, 向起始化合物在合适的溶剂, 例如, 吡啶, 二甲基甲酰胺, 二氯甲烷, 四氢呋喃乙醚, 二噁烷的溶液中, 加入硫化化合物的卤化物。混合物在 0 - 80 °C 搅拌 6 - 24 小时。

(vi) 将起始化合物溶于合适的溶剂, 例如, 四氢呋喃, 并向混合物中加入有机硼烷衍生物, 例如二甲基硫化物硼烷, 混合物在室温到加热回流条件下反应几小时, 例如 1 - 3 小时, 可将取代基甲酰基转化为甲基。

(vii) 从甲氧基衍生物制备 actonyloxy 衍生物, 将起始化合物溶于合适的溶剂, 例如, 二氯甲烷, 向溶液中加入等当量或过量路易斯酸, 例如, 氯化铝, 和硫醇化合物或硫化化合物(例如, 二甲基硫化物), 混合物在冰冷却到室温反应 1 - 10 小时, 然后将所得羟基衍生物溶于合适的溶剂, 例如, 二甲基甲酰胺, 向溶液中加入碱, 例如, 氢氧化钠或碳酸钾, 和烷基卤化物。混合物在室温反应 1 - 12 小时。

(viii) 将起始化合物溶于合适的溶剂, 例如, 二氯甲烷, 向溶液中加入等当量或过量路易斯酸, 例如, 氯化铝, 和硫醇化合物或硫化化合物, 例如, 二甲基硫化物, 混合物在室温到冰冷却反应 1 - 10 小时, 可将甲氧基转化为异丙氧基。

(ix) 将具有卤原子的起始化合物溶于合适的溶剂, 例如, 二甲氧乙烷, 向溶液中加入芳基硼酸(arylborric acid)衍生物, 碱, 例如, 碳酸钠, 钯化合物, 例如四(三苯基膦)钯(0), 作为催化剂, 将混合物回流 1 - 6 小时, 可引入氨基羰基。

(x) 通过起始化合物与氧化剂, 例如, 间氯过苯甲酸, 在合适的溶剂中, 例如, 二氯甲烷, 在冰冷却到加热的条件下反应, 可将烷硫基化合物转化为烷基亚磺酰基化合物或烷基磺酰基化合物。当加热强烈或用过量的氧化剂

处理时，可得到烷基磺酰基化合物。

作为如上方法获得的本发明化合物(I)的盐，优选生理上可接受的酸加成盐。这类盐的例子包括与无机酸（例如，盐酸，氢溴酸，硝酸，硫酸和磷酸）或有机酸（例如，甲酸，乙酸，三氟乙酸，富马酸，草酸，酒石酸，马来酸，柠檬酸，琥珀酸，苹果酸，甲烷磺酸，苯磺酸，和对甲苯磺酸）形成的盐。

另外，当本发明的化合物(I)具有酸性基团如-COOH，化合物(I)可与无机碱（例如，碱金属或碱土金属如钠，钾，钙和镁；铵）或有机碱（例如，三甲胺，三乙胺，吡啶，甲基吡啶，乙醇胺，二乙醇胺，三乙醇胺，二环己基胺和N,N-二苄基亚乙基二胺）形成盐。

可使用常规方法分离和纯化如上制备的本发明化合物(I)或其盐，如重结晶，蒸馏和色谱法。当制得化合物(I)的游离形式时，可使用已知的常规方法和类似方法将其转化为盐。相反地，当得到其盐的形式时，可将其转化为游离形式或其它盐。

当本发明化合物(I)或其盐是光学活性的化合物时，可使用常规的光学拆分方法将其分开为d-型和l-型。

由于本发明化合物(I)具有GnRH拮抗活性并且低毒性，它可安全地用于治疗男性激素或女性激素依赖性疾，同样也可治疗在哺乳动物（例如，人，猴子，母牛，马，狗，猫，兔，大鼠，小鼠等）中这些激素分泌过剩引起的疾病，通过GnRH受体拮抗作用抑制促性腺激素的分泌。更具体地说，本发明化合物是有效的预防和治疗剂，用于预防和治疗各种激素依赖性疾病，例如，依赖性激素的癌症（例如，前列腺癌，子宫颈癌，乳腺癌，垂体腺瘤），良性前列腺肥大，子宫肌瘤，子宫内膜异位，青春期早熟，经闭，月经前综合征，多囊卵巢综合征和普通痤疮。而且，本发明化合物还是有效的两性生育力控制剂（例如，妊娠控制剂和月经周期控制剂）。本发明的化合物还可用作男性或女性避孕药，和女性排卵诱导剂。本发明化合物还可利用其给药停止的回弹作用用作不孕症治疗剂。另外，本发明化合物还可用于调整农耕动物的发情周期，并作为可食肉质量提升剂或促进动物生长剂。另外，本发明化合物还可用于增加鱼产卵。本发明化合物可单独使用，它也可有效的与其它甾体或非甾体抗生雄性征药剂结合使用。

本发明化合物可用于血浆中睾丸素的短暂性升高，这种升高是由于服用 GnRH 过度拮抗剂如亮丙瑞林乙酸乙酯引起的。本发明化合物可有效地与其它癌症化学治疗剂结合使用。在治疗前列腺癌时，化学治疗剂的例子包括异环磷酰胺，UFT，阿霉素，培落霉素，顺铂等等。在治疗乳腺癌时，化学治疗剂的例子包括环磷酰胺，5 - FU - UFT，甲氨蝶呤，阿霉素，丝裂霉素 C，米托蒽醌等等。

本发明化合物(I)通过皮下或口服给药可显示足够的 GnRH 活性，它可通过口服给药稳定地吸收并长时间显示 GnRH 活性。

当在农耕动物或渔业，使用本发明化合物(I)作为预防和治疗剂治疗上述疾病时，可根据经验口服或非口服给药。一般地与药学上可接受的载体混合并以固体制剂如片剂，胶囊，颗粒或粉末等形式口服给药，或作为静脉，皮下或肌肉注射液，或栓剂或可舌下给药片剂非口服给药。另外，可以缓释制剂如可舌下给药片剂或微胶囊通过舌下，皮下或肌肉给药。本发明化合物(I)的每日给药量根据病情；年龄，性别，体重和被给药个体的敏感性不同；给药间隔时间，属性，药物制剂的剂量形式；活性组分的种类，和其一般应用范围而变化，没有特别的限制，一般为 0.01 - 10mg，优选 0.02 - 2mg，更优选 0.01 - 1mg，相对于哺乳动物 1kg 体重，一般 1 天一次或分 2 - 4 次给药。用于农耕动物或渔业的每日剂量根据上述类似条件而变化，其范围，相对于目的动物或鱼的 1kg 体重，使用 0.001 - 5mg，优选 0.002 - 2mg，一次或分 2 - 3 次给药。

作为上述药学上可接受的载体，可使用传统的各种有机或无机载体，在固体组合物中它们作为赋形剂，润滑剂，粘合剂和崩解剂被加入，在液体制剂中，它们作为溶剂，增溶剂，悬浮剂，等渗剂，缓冲剂和缓疼痛剂被加入。另外，根据需要，还可使用防腐剂，抗氧化剂，着色剂，和甜味剂等添加剂。

优选的上述赋形剂的例子包括乳糖，糖，D - 甘露糖醇，淀粉，结晶纤维素和挥发性二氧化硅。优选的上述润滑剂的例子包括硬脂酸镁，硬脂酸钙，滑石和硅胶。优选的上述粘合剂的例子包括结晶纤维素，糖，D - 甘露糖醇，糊精，羟丙基纤维素，羟甲基纤维素和聚乙烯基吡咯烷酮。优选的上述崩解剂的例子包括淀粉，羧甲基纤维素，羧甲基纤维素钙和交联

carmellose 钠, 和羧甲基淀粉钠。优选的上述溶剂的例子包括注射用水, 醇, 丙二醇, macrogol, 芝麻油和玉米油。优选的上述增溶剂的例子包括聚乙二醇, 丙二醇, D - 甘露糖醇, 苯甲酸苄基酯, 乙醇, 三氨基甲烷, 胆固醇, 三乙醇胺, 十二烷基硫酸钠, 十二烷基氨基丙酸, 卵磷脂, 氯化苯甲羟铵, 苄索氯铵和单硬脂酸甘油基酯; 和亲水聚合物如聚乙烯醇, 聚乙烯基吡咯烷酮, 羧甲基纤维素钠, 甲基纤维素, 羟甲基纤维素, 羟乙基纤维素和羟丙基纤维素。优选的上述等渗剂的例子包括氯化钠, 甘油和 D - 甘露糖醇。优选的上述缓冲剂的例子包括如磷酸盐, 乙酸盐, 碳酸盐和柠檬酸盐缓冲液。优选的上述缓疼痛剂的例子包括苄基醇。优选的上述防腐剂的例子包括对羟基苯甲酸酯, 氯丁醇, 苄基醇, 苯乙醇, 脱氢醋酸和山梨酸。优选的上述抗氧化剂的例子包括亚硫酸盐和维生素 C。

向本发明的化合物(I)中加入, 例如, 悬浮剂, 增溶剂, 稳定剂, 等渗剂和防腐剂, 然后混合, 按照已知方法制备成静脉, 皮下或肌肉注射剂。如果需要, 可按已知方法, 将这些注射剂制备成冷冻干燥制剂。

上述药物组合物的例子可以是口服制剂(例如, 稀释的粉末, 颗粒, 胶囊和片剂), 注射剂, 滴注剂, 外用制剂(例如, 透鼻用制剂, 透皮制剂等), 软膏(例如, 直肠用软膏, 阴道用软膏等)等等。

这些药物组合物可按照制药领域已知的常用的方法制备。

本发明的化合物(I)或其盐, 可与分散剂[例如, Tween 80 (Atlas Powder, U.S.A), HCO 80 (Nikko Chemicals, Japan), 聚乙二醇, 羧甲基纤维素, 藻酸钠等, 防腐剂(例如, 对羟基苯甲酸甲酯, 对羟基苯甲酸丙酯, 苄基醇等), 等渗剂(例如, 氯化钠, 甘露糖醇, 山梨醇, 葡萄糖等)等结合制备含水注射剂, 或在植物油(例如, 橄榄油, 芝麻油, 棉籽油, 玉米油等), 丙二醇等中溶解, 悬浮或乳化制备油基注射剂。

在制备口服的药物组合物时, 将本发明化合物或其盐例如与填充剂(例如, 乳糖, 蔗糖, 淀粉等), 崩解剂(例如, 淀粉, 碳酸钙等), 粘合剂(例如, 淀粉, 阿拉伯胶, 羧甲基纤维素, 聚乙烯基吡咯烷酮, 羟丙基纤维素等)或润滑剂(例如滑石, 硬脂酸镁, 聚乙二醇 6000 等)等一起压成型。如果需要, 根据隐藏味道, 肠包衣或长效的目的按照已知方法包衣。其包衣剂的例子包括羟丙基甲基纤维素, 乙基纤维素, 羟甲基纤维素, 羟

丙基纤维素, 聚氧化乙烯乙二醇, Tween 80, pluronic F 68, 纤维素乙酸酯邻苯二甲酸盐, 羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸盐, 羟甲基纤维素乙酸酯琥珀酸盐, Eudragit (甲基丙烯酸和丙烯酸的共聚物, Rohm 制造, 德国), 铁红氧化物等等. 可在肠包衣层和核之间按照已知方法加入中间包衣层 (subcoating layer).

在制备体外组合物时, 将本发明化合物 (I) 或其盐按照已知方法制成固体, 半固体或液体制剂用于体外使用. 例如, 固体制剂制备如下. 将本发明化合物本身或加入/混合填充剂 (例如, 乙二醇, 甘露糖醇, 淀粉, 微晶纤维素等), 增稠剂 (例如, 天然胶, 纤维素衍生物, 丙烯酸聚合物等) 等后制成粉末组合物. 如果是液体组合物, 可按照制备注射剂的类似方法制成油基或含水的悬浮液. 制备半固体组合物时, 优选含水或油基胶或软膏. 它们中每种都可再混合入 pH 调节剂 (例如, 碳酸, 磷酸, 柠檬酸, 盐酸, 氢氧化钠等), 杀菌剂 (例如, 对羟基苯甲酸酯, 氯丁醇, 苯扎氯铵等) 等等.

在制备软膏时, 例如, 本发明化合物 (I) 或其盐可制成油基或含水固体, 半固体或液体软膏. 上述组合物中可使用的油基材料的例子包括高级脂肪酸的甘油酯 [例如, 可可脂, Witepsols (Dynamite-Nobel 制造) 等], 中级脂肪酸 [例如, Miglyol (Dynamite-Nobel 制造) 等] 和植物油 (例如, 芝麻油, 大豆油, 棉籽油等) 等等. 水基材料的例子包括聚乙二醇和丙二醇, 且用于含水胶的碱性材料是天然胶, 纤维素衍生物, 乙烯基聚合物, 丙烯酸聚合物等.

实施本发明的最好方式

通过下列参考实施例和制备实施例将更加详细地描述本发明, 但它们并不用于限制本发明.

¹H-NMR 谱是使用 Varian GEMINI 200 (200MHz) 型分光计, JEOL LAMBDA300 (300MHz) 型分光计或 Bruker AM 500 (500MHz) 型分光计, 使用四甲基硅烷作为内标测定的. 所有 δ 值以 ppm 表示.

在说明书中使用的符合具有下列含义:

s: 单峰, d: 双峰, t: 三峰; dt: 双重三峰, m: 多峰, br: 宽

参考实施例 1

2 - 氨基 - 5 - 苯基噻吩 - 3 - 羧酸乙酯的制备

在搅拌下, 45 °C, 用 20 分钟向氨基乙酸乙酯 (6.1g, 50mmol), 硫 (1.61g, 50mmol) 三乙胺 (3.5ml, 25mmol) 和二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合物中, 滴加入苯乙醛 (50 % 邻苯二甲酸二乙酯的溶液, 12.05g, 50mmol)。将混合物在 45 °C 搅拌 9 小时, 然后将混合物浓缩。所得剩余物用乙酸乙酯萃取。萃取物用氯化钠水溶液洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后减压蒸除溶剂。剩余物用硅胶色谱纯化, 然后用乙醚 - 己烷重结晶得淡黄色片 (5.55g, 45%), 熔点 124.5-125.5 °C (文献参考值为 123 - 124 °C)。

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	63.13;	5.30;	5.66
测量值:	62.99;	5.05;	5.63

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.30 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 5.97 (2H, br), 7.17-7.46 (6H, m)。

IR (KBr): 3448, 3320, 1667, 1590, 1549 cm^{-1} 。

参考实施例 2

2 - 氨基 - 4 - 甲基 - 5 - (4 - 甲氧苯基) 噻吩 - 3 - 羧酸乙酯的制备

将 4 - 甲氧苯基丙酮 (16.5g, 0.10mol), 氨基乙酸乙酯 (12.2g, 0.10mol), 乙酸铵 (1.55g, 20mmol), 乙酸 (4.6ml, 80mmol) 和苯 (20ml) 的混合物在回流下加入 24 小时, 使用迪安 - 斯达克装置除去反应混合物中生成的水。冷却后, 将反应混合物减压浓缩。剩余物用二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液分配。有机层用氯化钠水溶液洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后减压蒸除溶剂。向剩余物的乙醇 (30ml) 溶液中加入硫 (3.21g, 0.10mol) 和二乙胺 (10.4ml, 0.10mol)。将混合物在 50 - 60 °C 搅拌 2 小时然后浓缩, 浓缩物用乙酸乙酯萃取。萃取液用氯化钠水溶液洗涤, 干燥 (MgSO_4), 然后减压蒸除溶剂。剩余物用硅胶色谱纯化, 然后用乙醚 - 己烷重结晶得

暗黄色片 (11.5g, 40%), 熔点 79-80 °C

C₁₅H₁₇NO₂S 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
计算值:	61.83;	5.88;	4.81;	11.01
测量值:	61.81;	5.75;	4.74;	10.82

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J=7.1Hz), 2.28 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.31 (2H, q, J=7.1Hz), 6.05 (2H, brs), 6.91 (2H, d, J=8.8Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz).

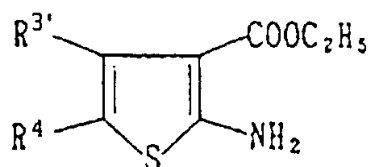
IR (KBr): 3426, 3328, 1651, 1586, 1550, 1505, 1485cm⁻¹.

FAB-MS m/z: 291 (M⁺)

参考实施例 3

使用不同的丙酮衍生物代替 4 - 甲氧苯基丙酮, 按照与参考实施例 2 基本相同的方法制得的化合物列于表 1。

表 1



参考实施例 3 化合物号	R ^{3'}	R ⁴	产率 (%)	熔点 (°C)
1	甲基	苯基	40	64-65
2	甲基	2 - 甲氧苯基	12	70-71
3	甲基	溴		

参考实施例 4

2 - 氨基 - 4 - 甲基 - 5 - (4 - 硝基苯基) 噻吩 - 3 - 羧酸乙酯的制

备

按照与参考实施例1基本相同的方法,使用4-硝基苯基丙酮(35.0g, 195mmol)代替4-甲氧苯基丙酮,氰基乙酸乙酯(23g, 19.5mmol),乙酸铵(3.1g, 40mmol),乙酸(9.1ml, 159mmol),硫(5.0g, 160mmol)和二乙胺(16.0ml, 160mmol),得到无色结晶标题化合物(22.2g, 52%),熔点168-170℃(从乙醚-己烷重结晶得到)。

C₁₄H₁₄N₂O₄S的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	54.89;	4.61;	9.14
测量值:	54.83;	4.90;	9.09

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J=7.1Hz), 2.40 (3H, s), 4.34 (2H, q, J=7.1Hz), 6.27 (2H, brs), 7.48 (2H, d, J=8.7Hz), 8.23 (2H, d, J=8.7Hz). IR (KBr): 3446, 3324, 1667, 1580, 1545, 1506, 1491, 1475, 1410, 1332cm⁻¹.

参考实施例5

2,4(1H, 3H)-二氧-5-甲基-6-(4-甲氧苯基)-噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-乙酸乙酯的制备:

向参考实施例1制得的化合物(5.00g, 17.20mmol)的溶液中加入异氰基乙酸乙酯(2.90ml, 25.80mmol)。将混合物在45℃搅拌6小时,然后减压浓缩。将浓缩物溶于乙醇(6ml),向其中加入乙醇钠{从乙醇(30ml)和钠(0.79g, 34.30mmol)制得},将混合物在室温搅拌24小时,向其中加入2N盐酸(18ml, 36mmol)。减压蒸除乙醇,将剩余物过滤,用水-乙醇洗涤并减压干燥,然后用乙醇重结晶,得到白色针状物质(5.70g, 89%),熔点164-165℃。

C₁₈H₁₈N₂O₅S的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.74;	4.85;	7.48
测量值:	57.78;	5.03;	7.45

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ: 1.30 (3H, t, J=7.2Hz), 2.45 (3H, s), 3.85 (3H, s),

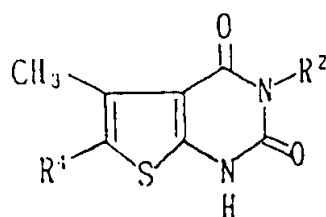
4.26 (2H, q, J=7.2Hz), 4.78 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 10.58 (1H, s).

IR (KBr): 2914, 1742, 1713, 1655, 1605, 1568, 1528, 1499 cm^{-1} .

参考实施例 6

使用参考实施例 2, 3 或 4 制备的化合物为原料, 按照与参考实施例 5 基本相同的方法制得的化合物列于表 2.

表 2



参考实施例 6 化合物号	R ²	R ⁴	产率 (%)	熔点 (℃)
1	(乙氧羰基) 甲基	苯基	85	119-120
2	甲基	4-甲氧苯基	84	273-276
3	苯基	4-甲氧苯基	85	>300
4	苯基	4-硝基苯基	84	>300
5	苄基	4-甲氧苯基	92	241-242
6	4-甲氧苯基	4-甲氧苯基	99	>300
7	环己基	4-甲氧苯基	84	275-276
8	2-甲氧苯基	4-甲氧苯基	81	257-258
9	3-甲氧苯基	4-甲氧苯基	93	>300
10	2-氯苯基	4-甲氧苯基	95	285-286
11	3-氯苯基	4-甲氧苯基	97	>300
12	4-氯苯基	4-甲氧苯基	95	>300
13	3-甲氧苯基	溴	100	245-247

14	3-异丙氧基苯基	溴		
15	3-异丙氧基苯基	4-甲氧基苯基		
16	3-甲氧基甲氧基苯基	4-硝基苯基	86	263-267

参考实施例 7

2, 4 (1H, 3H) - 二氧 - 6 - (4 - 硝基苯基) - 5 - 甲基噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶 - 3 - 乙酸乙酯的制备:

向参考实施例 6 制得的化合物 1 (2.20g, 6.39mmol) 中加入浓硫酸 (12ml)。在冰冷却下向混合物中滴加硝酸钠 (550mg, 6.47mmol) 在浓硫酸中的溶液, 然后在冰冷却下搅拌 1 小时。将反应混合物倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取。萃取物用氯化钠水溶液洗涤, 并干燥 ($MgSO_4$), 然后减压蒸除溶剂。剩余物用硅胶色谱纯化, 得到黄色固体 (1.30g, 52%), 然后将其用乙酸乙酯 - 己烷重结晶, 得到黄色晶体, 熔点 277-280 $^{\circ}C$ 。

$C_{17}H_{15}N_3O_6S \cdot 0.4H_2O$ 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	51.48;	4.01;	10.59
测量值:	51.64;	3.79;	10.61

^1H -NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ : 1.33 (3H, t, $J=7.2Hz$), 2.56 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J=7.2Hz$), 4.79 (2H, s), 7.57 (2H, d, $J=8.8Hz$), 8.30 (2H, d, $J=8.8Hz$), 10.30 (1H, s).

IR (KBr): 1748, 1719, 1663, 1522, 1460 cm^{-1} .

参考实施例 8

2, 4 (1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2 - 氟苄基) - 6 - (4 - 硝基苯基) - 5 - 甲基噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶 - 3 - 乙酸乙酯的制备:

向参考实施例 7 制得的化合物 (700mg, 1.80mmol) 在二甲基甲酰胺 (10ml) 中的溶液中加入碳酸钾 (372mg, 2.70mmol), 碘化钾 (299mg, 1.80mmol) 和 2-氟苄基氯 (0.43ml, 3.60mmol)。将混合物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物浓缩, 浓缩物用乙酸乙酯和氯化钠

水溶液分配。含水层用乙酸乙酯萃取，合并后的萃取物用氯化钠水溶液洗涤，干燥（ MgSO_4 ），然后减压蒸除溶剂。剩余物用硅胶色谱纯化，得到白色粉末（500mg，56 %）。熔点 155-158 $^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6\text{SF} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	56.91;	4.18;	8.30
测量值:	56.74;	3.84;	8.25

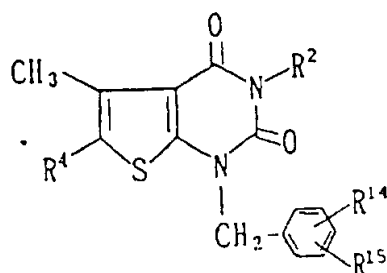
$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.84 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.84 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.06-7.33 (4H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=8.9\text{Hz}$).

IR (KBr): 1748, 1711, 1673, 1520, 1491 cm^{-1} .

参考实施例 9

从参考实施例 6 制备的化合物作为起始物，按照与参考实施例 8 的类似方法制备的化合物列于表 3。

表 3



参考实 施例 9 化 合物号	R ²	R ¹⁴ , R ¹⁵	R ⁴	产率 (%)	熔点 (℃)
1	(甲氧羰基) 甲基	2-氟	4-甲氧苯基	87	127-128
2	甲基	2-甲氧	4-甲氧苯基	92	174-175
3	甲基	2-氟	4-甲氧苯基	97	179-180
4	苯基	2-甲氧	4-甲氧苯基	93	240-241
5	苯基	2-氟	4-甲氧苯基	96	252-253
6	苯基	2-氟	4-硝基苯基	87	294-295
7	苯基	3-氟	4-甲氧苯基	88	215-217
8	苯基	4-氟	4-甲氧苯基	66	209-212
9	苯基	2, 4-二氟	4-甲氧苯基	73	227-228
10	苯基	2, 6-二氟	4-甲氧苯基	87	291-292
11	苯基	2-氟, 6-氟	4-甲氧苯基	91	287-288
12	苯基	2-甲硫基	4-甲氧苯基	81	239-240
13	苄基	2-氟	4-甲氧苯基	86	124-126
14	苄基	2, 6-二氟	4-甲氧苯基	82	161-163
15	4-甲氧苯基	2-氟	4-甲氧苯基	87	270-272
16	4-甲氧苯基	2, 6-二氟	4-甲氧苯基	83	>300
17	环己基	2-氟	4-甲氧苯基	79	172-173
18	环己基	2, 6-二氟	4-甲氧苯基	73	207-208
19	苯基	2, 6-二氟	4-硝基苯基	93	280-282
20	2-甲氧苯基	2-氟	4-甲氧苯基	84	195-198
21	2-甲氧苯基	2, 6-二氟	4-甲氧苯基	86	205-208
22	3-甲氧苯基	2-氟	4-甲氧苯基	89	241-242
23	3-甲氧苯基	2, 6-二氟	4-甲氧苯基	85	253-255
24	2-氯苯基	2-氟	4-甲氧苯基	91	220-221
25	2-氯苯基	2, 6-二氟	4-甲氧苯基	83	178-182
26	3-氯苯基	2-氟	4-甲氧苯基	90	247-248
27	3-氯苯基	2, 6-二氟	4-甲氧苯基	93	278-279
28	4-氯苯基	2-氟	4-甲氧苯基	79	269-270
29	4-氯苯基	2, 6-二氟	4-甲氧苯基	91	>300
30	3-甲氧苯基	2, 6-二氟	溴	89	261-262
31	3-异丙氧苯基	2, 6-二氟	溴		
32	3-异丙氧苯基	2, 6-二氟	4-甲氧苯基		

参考实施例 10

5 - 溴甲基 - 2,4(1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2 - 氟苄基) - 6 - (4 - 硝基苄基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶 - 3 - 乙酸乙酯的制备:

将参考实施例 8 制备的化合物 (0.300g, 0.603mmol), N - 溴代琥珀酰亚胺 (0.107g, 0.603mmol), α, α' - 偶氮二异丁腈 (10mg, 0.60mmol) 和四氯化碳 (15ml) 的混合物回流 2 小时。冷却, 滤除不溶物。滤液用氯仿稀释。有机层用氯化钠水溶液洗涤并干燥 (MgSO_4), 然后减压蒸除溶剂。剩余物用乙酸乙酯重结晶得到无色针状物质 (0.284g, 82%), 熔点 165-167 $^{\circ}\text{C}$ 。

$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_6\text{SBrF}$ 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	50.01;	3.32;	7.29
测量值:	49.87;	3.27;	7.23

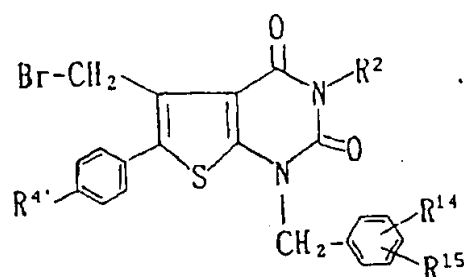
$^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 4.78 (2H, s), 4.86 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.07-7.37 (4H, m), 7.75 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 8.33 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

IR (KBr): 1713, 1673, 1524, 1477 cm^{-1} .

参考实施例 11

从参考实施例 9 制备的化合物开始, 按照与参考实施例 10 基本相同的方法制备的化合物列于表 4。化合物 30 - 33 是从实施例 9 的化合物 30 或 31 按照实施例 18 的方法制备的。

表 4



参考实施 例 11 化合 物号	R ²	R ¹⁴ , R ¹⁵	R ^{4'}	产率 (%)	熔点 (℃)
1	(乙氧羰基) 甲基	2-氟	甲氧基	70	152-153
2	甲基	2-甲氧	甲氧基	63	173-176
3	甲基	2-氟	甲氧基	82	175-177
4	苯基	2-甲氧	甲氧基	93	240-241
5	苯基	2-氟	甲氧基	86	230-233
6	苯基	2-氟	硝基	86	224-225
7	苯基	3-氟	甲氧基	84	215-216
8	苯基	4-氟	甲氧基	84	232-233
9	苯基	2, 4-二氟	甲氧基	84	230-231
10	苯基	2, 6-二氟	甲氧基	87	250-252
11	苯基	2-氟, 6-氟	甲氧基	86	255-257
12	苯基	2-甲硫基	甲氧基	90	212-214
13	苄基	2-氟	甲氧基	83	132-134
14	苄基	2, 6-二氟	甲氧基	89	154-155
15	4-甲氧苯基	2-氟	甲氧基	88	226-228
16	4-甲氧苯基	2, 6-二氟	甲氧基	80	249-251
17	环己基	2-氟	甲氧基	86	149-151
18	环己基	2, 6-二氟	甲氧基	77	192-194
19	苯基	2, 6-二氟	硝基	94	228-229
20	2-甲氧苯基	2-氟	甲氧基	77	180-181
21	2-甲氧苯基	2, 6-二氟	甲氧基	79	212-214

22	3-甲氧苄基	2-氟	甲氧基	82	234-235
23	3-甲氧苄基	2,6-二氟	甲氧基	88	255-256
24	2-氯苄基	2-氟	甲氧基	85	175-178
25	2-氯苄基	2,6-二氟	甲氧基	88	191-193
26	3-氯苄基	2-氟	甲氧基	81	243-246
27	3-氯苄基	2,6-二氟	甲氧基	92	270-273
28	4-氯苄基	2-氟	甲氧基	84	271-274
29	4-氯苄基	2,6-二氟	甲氧基	78	265-268
30	3-甲氧苄基	2,6-二氟	丙氨基羰基		
31	3-甲氧苄基	2,6-二氟	异丙氨基羰基		
32	3-异丙氧苄基	2,6-二氟	丙氨基羰基		
33	3-异丙氧苄基	2,6-二氟	异丙氨基羰基		
34	3-异丙氧苄基	2,6-二氟	甲氧基		

参考实施例 12

5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) - 2,4 (1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2 - 氟苄基) - 6 - (4 - 硝基苄基) 噻吩并 [2,3-d] 嘧啶 - 3 - 乙酸乙酯盐酸盐的制备:

在冰冷却下, 向参考实施例 10 制备的化合物 (0.270g, 0.47mmol) 在二甲基甲酰胺 (10ml) 的溶液中, 加入乙基二异丙基胺 (0.12ml, 0.710mmol) 和苄基甲基胺 (0.07ml, 0.56mmol)。将混合物在室温搅拌 20 小时。浓缩反应混合物, 将浓缩物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。含水层用乙酸乙酯萃取。合并有机层并干燥 (MgSO₄), 然后减压蒸除溶剂。剩余物用硅胶色谱纯化, 得到无色油状物 (0.297g, 100%)。在冰冷却下, 向此油状物在乙酸乙酯的溶液中加入, 1N 盐酸在乙醚中的溶液。将混合物在相同温度下搅拌 10 分钟。减压浓缩反应混合物, 浓缩物用乙酸乙酯 - 乙醚重结晶得到相应的盐酸盐 (0.084g) 为白色晶体。

熔点 120-128 °C

C₃₂H₂₉N₄O₆SF · HCl · H₂O 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	57.27;	4.81;	8.35
测量值:	57.23;	4.55;	8.42

IR (KBr): 1711, 1665, 1522, 1493 cm^{-1} .

参考实施例 13

3-异丁基-2,4(1H,3H)-二氧-5-甲基-6-(4-甲氧苯基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的制备:

将异戊酸 (1.15ml, 10.03mmol), 二苯基磷基叠氮化物 (2.83g, 10.03mmol), 三乙胺 (1.45ml, 10.03mmol) 和苯 (15ml) 的混合物在回流下加热 1 个半小时, 以制备异丁基异氰酸酯. 向所得混合物中加入参考实施例 2 制备的化合物 (2.00g, 6.85mmol) 和苯 (5ml), 并将反应混合物加热回流 4 天. 将反应混合物用乙酸乙酯和氯化钠水溶液分配. 含水层用乙酸乙酯萃取, 合并后的萃取液用氯化钠水溶液洗涤, MgSO_4 干燥, 并减压蒸除溶剂. 剩余物用硅胶色谱纯化, 得到白色粉末 (2.64g, 99%). 将所得脲衍生物溶于乙醇 (30ml), 向溶液中加入 28% 甲醇钠 (3.93g, 20.37mmol), 将混合物在室温搅拌 16 小时, 加入 1N 盐酸 (22ml, 22mmol). 减压蒸除溶剂, 乙醇. 所得剩余物过滤, 用水-乙醇洗涤, 减压干燥, 用乙醇结晶, 得到白色针状晶体 (1.61g, 70%).

熔点 215-216 $^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	62.77;	5.85;	8.13
测量值:	62.75;	5.82;	8.04

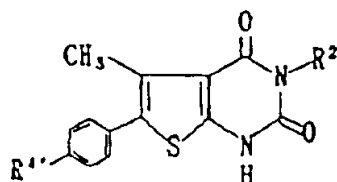
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.20 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$), 2.50 (3H, s), 3.85-3.87 (5H, m), 6.96 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 9.50 (1H, s).

IR (KBr): 1711, 1657, 1537, 1499, 1458 cm^{-1} .

参考实施例 14

使用参考实施例 2 或 4 制备的化合物作为原料, 按照与参考实施例 13 基本相同的方法制备的化合物列于表 5。

表 5



参考实施例 14 化合物号	R ²	R ^{4'}	产率 (%)	熔点 (℃)
1	甲氧乙基	甲氧基	95	131-233
2	3,5-二甲氧苯基	甲氧基	87	>300
3	3,5-二甲氧苯基	硝基	85	>300

参考实施例 15

2-氨基-4-甲基-5-(4-甲氧苯基)噻吩-3-羧酸的制备:

向参考实施例 2 制备的化合物 (3.0g, 10.3mmol) 在乙醇的溶液 (60ml) 中, 加入 2N 氢氧化钠 (20.0ml, 40.0mmol), 并将混合物加热回流 1.5 小时。冷却后, 向反应混合物中加入 2N 盐酸 (20.0ml, 40.0mmol) 中和溶液, 用乙酸乙酯萃取。有机层用氯化钠水溶液洗涤, 然后用 MgSO₄ 干燥, 减压蒸除溶剂。剩余物用乙醚-己烷洗涤得到暗黄色粉末 (2.2g, 91%)。

熔点 142 - 145 °C

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ : 2.22 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, s).

IR (KBr): 3470, 1647, 1576, 1508, 1475cm⁻¹.

参考实施例 16

2,4(1H)-二氧-6-(4-甲氧苄基)-5-甲基噻吩并[2,3-d]噁嗪的制备:

向参考实施例 15 制备的化合物 (6.00g, 22.8mmol) 在二噁烷的溶液 (10ml) 中, 加入三光气 (6.76g, 22.8mmol), 将混合物在 100 °C 搅拌 4 小时. 反应完成后, 将反应液浓缩, 过滤剩余物并用乙醚洗涤, 得到暗黄色粉末 (596g, 90 %).

熔点 209 - 210 °C.

¹H-NMR (200MHz, DMSO-d₆) δ : 2.36 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.06 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8Hz), 10.50 (1H, s).

IR (KBr): 1779, 1709, 1533, 1497cm⁻¹.

参考实施例 17

2,4(1H)-二氧-1-(2-氟苄基)-6-(4-甲氧苄基)-5-甲基噻吩并[2,3-d]噁嗪:

向参考实施例 16 制备的化合物 (4.80g, 16.59mmol) 在二甲基甲酰胺 (30ml) 中的溶液中, 加入碳酸钾 (3.43g, 24.88mmol), 碘化钾 (2.75g, 16.59mmol) 和 2-氟苄基氯 (2.96ml, 24.88mmol), 并将混合物在室温搅拌 2 小时. 将反应混合物浓缩, 剩余物用乙酸乙酯和氯化钠水溶液分配. 含水层用乙酸乙酯萃取, 合并后的萃取物用氯化钠水溶液洗涤, MgSO₄ 干燥, 减压蒸除溶剂. 所得剩余物用硅胶柱色谱纯化得到白色晶体 (4.87g, 74%).

熔点 162-163 °C.

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.95 (2H, d, J=8.8Hz), 7.05-7.44 (6H, m).

IR (KBr): 1769, 1719, 1562, 1531, 1493cm⁻¹.

FAB-MS m/z: 398.1 (MH⁺).

参考实施例 18

2,4(1H)-二氧-1-(2,6-二氟苄基)-6-(4-甲氧苄基)-5-甲基噻吩并[2,3-d]噁嗪:

按照与参考实施例17基本相同的方法,使用2,6-二氯苄基氯(1.18g, 7.26mmol)代替2-氯苄基氯。从参考实施例17制备的化合物(2.00g, 6.91mmol), 碳酸钾(0.95g, 6.91mmol)和碘化钾(1.15g, 6.91mmol), 得到无色结晶标题化合物(2.34g, 82%)。

熔点 189-190 °C (从乙酸乙酯-己烷重结晶得到)。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s), 3.84 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.90-6.96 (4H, m), 7.24-7.36 (3H, m)。

IR (KBr): 1775, 1731, 1528, 1468cm⁻¹。

参考实施例 19

2,4-(1H, 3H)-二氧-1-(2-氯苄基)-6-(4-甲氧苄基)-3-(3-甲氧丙基)-5-甲基噻吩[2,3-d]嘧啶的制备:

在冰冷却下,向参考实施例17制备的化合物在二氯甲烷(12ml)中的溶液中,加入3-甲氧丙基胺(0.17ml, 1.67mmol),并将混合物在室温搅拌1小时。浓缩反应混合物所得剩余物用二氯甲烷和氯化钠水溶液分配。含水层用二氯甲烷萃取,合并萃取物,用氯化钠水溶液洗涤, MgSO₄干燥,然后蒸除溶剂。所得剩余物用硅胶柱色谱纯化,得到白色粉末(524mg, 78%)。将所得胺衍生物溶于四氢呋喃(20ml),向此溶液中加入三光气(351mg, 1.18mmol)和三乙胺(0.15ml, 2.37mmol),将混合物在加热下搅拌1.5小时。冷却后,反应混合物用乙酸乙酯萃取,有机层用氯化钠水溶液洗涤, MgSO₄干燥,减压蒸除溶剂。所得剩余物用硅胶色谱纯化,干燥后,用乙酸乙酯-己烷重结晶,得到白色结晶片(398mg, 72%)。

熔点 113 - 115 °C。

C₂₅H₂₅N₂O₄SF 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	64.09;	5.38;	5.98
测量值:	63.89;	5.39;	5.92

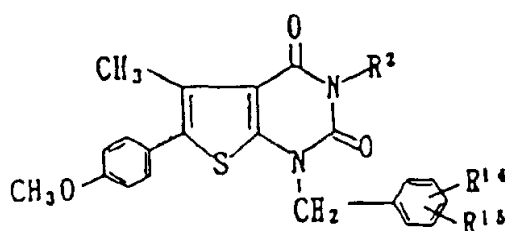
¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.00 (2H, quint, J=6.7Hz), 2.50 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.50 (2H, t, J=6.7Hz), 3.83 (3H, s), 4.18 (2H, t, J=6.7Hz), 5.26 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.07-7.12 (2H, m), 7.24-7.29 (4H, m)。

IR (KBr): 1700, 1659, 1473cm⁻¹.

参考实施例 20

使用参考实施例 18 制备的化合物为原料, 按照与参考实施例 15 基本相同的方法制得的化合物列于表 6.

表 6



参考实施例 20 化合物号	R ¹⁴ , R ¹⁵	R ²	产率 (%)	熔点 (℃)
1	2, 6-二氯	甲氧丙基	76	173 - 174
2	2, 6-二氯	3-甲硫基苯基	39	243 - 245

参考实施例 21

2, 4(1H, 3H)-二氧 - 3 - 苯基 - 5 - 甲基 - 6 - (4 - 甲氧苯基) 噻吩并[2, 3-d]嘧啶:

向参考实施例 4 制备的化合物 (5.00g, 16.32mmol) 在吡啶 (30ml) 中的溶液中加入异氰酸苯酯 (2.66ml, 24.48mmol)。将混合物在 45℃ 搅拌 6 小时, 减压浓缩反应混合物。将所得剩余物溶于乙醇 (6ml)。向溶液中加入 28% 甲醇钠 (7.86g, 40.80mmol), 将混合物在室温搅拌 2 小时, 向所得物中加入 2N 盐酸 (25ml, 50mmol), 减压蒸除溶剂, 乙醇。剩余物过滤, 用水-乙醇洗涤, 减压干燥, 用乙醇重结晶, 得到黄色粉末 (6.09g, 98%)。

熔点 >300 °C

C₁₉H₁₃N₃O₄S · 0.3H₂O 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	59.30;	3.56;	10.92
测量值:	59.56;	3.52;	10.93

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 2.50 (3H, s), 7.31-7.46 (5H, m), 7.78 (2H, d, J=8.8Hz), 8.32 (2H, d, J=8.8Hz), 12.50 (1H, s).

IR (KBr): 1715, 1657, 1593, 1510cm⁻¹.

参考实施例 22

2, 4 (1H, 3H) - 二氧 - 5 - 甲基 - 3 - (3 - 甲氧苯基) - 6 - (4 - 甲氧苯基) 噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶的制备:

按照与参考实施例 21 基本相同的方法, 使用 3-甲氧苯基异氰酸酯 (1.57ml, 12.0mmol) 代替异氰酸苯酯, 从参考实施例 4 制备的化合物 (3.06g, 10.00mmol) 和 28 % 甲醇钠 (4.82g, 25.00mmol), 得到无色结晶标题化合物 (3.15g, 77%).

熔点 >300 °C.

C₂₀H₁₅N₃O₅S 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	58.67;	3.69;	10.26
测量值:	58.76;	3.67;	10.32

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2.50 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.87 (1H, d, J=8.1Hz), 6.92 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=8.1Hz), 7.38 (1H, t, J=8.1Hz), 7.77 (1H, d, J=8.7Hz), 8.31 (2H, d, J=8.7Hz), 12.48 (1H, s).

IR (KBr): 1717, 1661, 1593, 1510, 1429cm⁻¹.

参考实施例 23

2, 4 (1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2, 6 - 二氟苄基) - 5 - 甲基 - 3 - (3 - 甲基亚磺酰基苯基) - 6 - (4 - 甲氧苯基) 噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶的制备:

冰冷却下, 向参考实施例 20 (表 6) 中化合物 2 (200mg, 0.37mmol)

在二氯甲烷 (20ml) 中的溶液中, 加入间氯过苯甲酸 (129mg, 0.37mmol). 将混合物搅拌 30 分钟, 反应混合物用二氯甲烷和氯化钠水溶液分配. 含水层用二氯甲烷萃取, 合并萃取物用氯化钠水溶液洗涤, MgSO_4 干燥, 减压蒸除溶剂. 剩余物用硅胶色谱纯化, 得到白色粉末 (183mg, 89%).

熔点 267-268 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 2.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.35 (2H, s), 6.90-6.97 (4H, m), 7.33-7.72 (7H, m).

IR (KBr): 1717, 1667, 1628, 1562, 1533 cm^{-1} .

FAB-MS m/z : 553.1 (MH^+).

参考实施例 24

2, 4 (1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2, 6 - 二氟苄基) - 5 - 甲基 - 3 - (3 - 甲基磺酰基苄基) - 6 - (4 - 甲氧苄基) 噻吩并 [2, 3-d] 嘧啶的制备:

按照与参考实施例 23 基本相同的方法, 再使用间氯过苯甲酸 (62mg, 0.18mmol), 从参考实施例 23 的化合物 (100mg, 0.18mmol) 得到无色结晶标题化合物 (98mg, 95%).

熔点 256-257 $^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 2.46 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.85 (3H, s), 5.36 (2H, s), 6.90-6.97 (4H, m), 7.29-8.01 (7H, m).

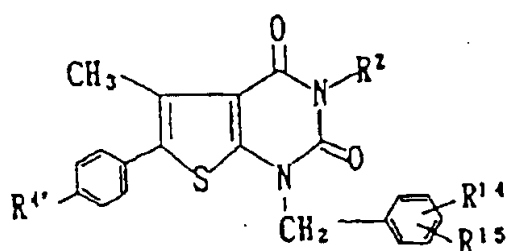
IR (KBr): 1719, 1665, 1531, 1473 cm^{-1} .

FAB-MS m/z : 569.1 (MH^+).

参考实施例 25

使用参考实施例 13 制备的化合物 14, 21 或 22 作为原料, 按照与参考实施例 17 基本相同的方法, 制得的化合物列于表 7.

表 7



参考实施 例 25 化合 物号	R ²	R ¹⁴ , R ¹⁵	R ^{4'}	产率 (%)	熔点 (℃)
1	异丁基	2-氟	甲氧基	80	136-138
2	异丁基	2,6-二氟	甲氧基	73	121-122
3	甲氧乙基	2-氟	甲氧基	74	102-104
4	甲氧乙基	2,6-二氟	甲氧基	86	152-153
5	3,5-二甲氧苯基	2-氟	甲氧基	76	250-252
6	3,5-二甲氧苯基	2,6-二氟	甲氧基	90	270-272
7	3,5-二甲氧苯基	2,6-二氟	硝基	95	257-258
8	苯基	2,6-二氟	硝基	93	280-282
9	3-甲氧苯基	2,6-二氟	硝基	84	231-234
10	3-异丙氧苯基	2,6-二氟	硝基		
11	3-甲氧-甲氧苯基	2,6-二氟	硝基	88	209-210

参考实施例 26

2,4(1H,3H)-二氧-1-(2-氟苄基)-5-溴甲基-6-(4-甲氧苯基)-3-(3-甲氧丙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶的制备:

将参考实施例 19 制备的化合物 (270mg, 0.576mmol), N-溴代琥珀酰亚胺 (103mg, 0.576mmol), α, α' -偶氮二异丁腈 (10mg, 0.058mmol) 和四氯化碳 (10ml) 的混合物回流 2 小时。冷却, 滤除不溶物。滤液用氯仿稀释。有机层用氯化钠水溶液洗涤并干燥 (MgSO₄), 然后减压蒸除溶剂。剩余物用乙酸乙酯重结晶得到无色粉末 (294mg, 93%)。

熔点 105-107 °C。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2.01 (2H, quint, J=6.7Hz), 3.33 (3H, s),

3.50 (2H, t, J=6.7Hz), 3.85 (3H, s), 4.21 (2H, t, J=6.7Hz), 4.81 (2H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09-7.34 (4H, m), 7.49 (2H, d, J=8.8Hz).

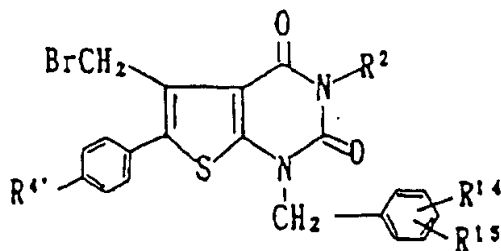
IR(KBr): 1713, 1661, 1628, 1541 cm^{-1} .

FAB-MS m/z: 548.1 (MH^+).

参考实施例 27

使用参考实施例 19, 20, 23, 24, 或 25 制备的化合物为原料, 按照与参考实施例 26 基本相同的方法制备的化合物列于表 8.

表 8



参考实施例 27 化合物号	R ²	R ¹⁴ , R ¹⁵	R ^{4'}	产率 (%)	熔点 (°C)
1	甲氧丙基	2,6-二氟	甲氧基	77	166-167
2	3-甲基巯基苯基	2,6-二氟	甲氧基	90	228-230
3	3-甲基-亚磺酰苯基	2,6-二氟	甲氧基	85	272-273
4	3-甲基-磺酰苯基	2,6-二氟	甲氧基	100	261-263
5	异丁基	2-氟	甲氧基	79	125-127
6	异丁基	2,6-二氟	甲氧基	88	155-157
7	甲氧乙基	2-氟	甲氧基	87	152-153
8	甲氧乙基	2,6-二氟	甲氧基	88	150-151
9	3,5-二甲氧苯基	2-氟	甲氧基	76	234-238

10	3, 5-二甲氧苯基	2, 6-二氟	甲氧基	86	251-253
11	3, 5-二甲氧苯基	2, 6-二氟	硝基	91	245-247
12	苯基	2, 6-二氟	硝基	94	228-229
13	3-甲氧苯基	2, 6-二氟	硝基	91	253-254
14	3-异丙氧苯基	2, 6-二氟	硝基		
15	3-甲氧-甲氧苯基	2, 6-二氟	硝基	97	207-209

实施例 1

2, 4(1H, 3H) - 二氧 - 6 - (4 - 甲氧苯基) - 3 - 苯基 - 1 - (2 - 氟苄基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) 噻吩并[2, 3-d] 嘧啶的制备:

在冰冷却下, 向参考实施例 11 制备的化合物 5 (0.150g, 0.310mmol) 在二甲基甲酰胺(10ml) 中的溶液中加入乙基二异丙基胺 (0.08ml, 0.460mmol) 和甲基苄基胺 (0.05ml, 0.370mmol)。在室温搅拌 2 小时后, 将反应混合物浓缩。剩余物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液分配。含水层用乙酸乙酯萃取, 合并的有机层干燥 (MgSO_4)。减压蒸除溶剂, 剩余物用硅胶色谱纯化, 得到无色油状物 (0.159g, 97%)。在冰冷却下, 向此油状物在乙酸乙酯 (4ml) 的溶液中, 加入 1N 盐酸在乙醚 (0.3ml) 中溶液。冰冷却下, 搅拌 10 分钟后, 减压浓缩反应混合物。剩余物用乙酸乙酯 - 乙醚结晶, 得到标题化合物盐酸盐 (0.144g), 为白色晶体。

熔点 140-143 °C

$\text{C}_{35}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3\text{SF} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	65.05;	5.14;	6.50
测量值:	65.14;	5.03;	6.37

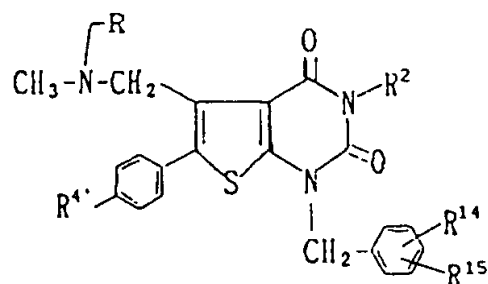
IR(KBr): 1711, 1665, 1543, 1477 cm^{-1} .

实施例 2

从参考实施例 11 制备的化合物开始, 按照与实施例 1 基本相同的方法

法，制得的化合物列于表 9。

表 9



实施 例 2 化合 物号	R ²	R ¹⁴ , R ¹⁵	R ^{4'}	R	产 率 (%)	熔点 (℃)
1	甲基	2-甲氧	甲氧基	苯基	46	119-122
2	甲基	2-氟	甲氧基	苯基	97	128-131
3	苯基	2-甲氧基	甲氧基	苯基	95	97-105
4	苯基	2-氟	硝基	苯基	100	140-143
5	苯基	3-氟	甲氧基	苯基	97	152-156
6	苯基	4-氟	甲氧基	苯基	100	165-170
7	苯基	2, 4-二氟	甲氧基	苯基	77	155-160
8	苯基	2, 6-二氟	甲氧基	苯基	100	160-162
9	苯基	2-氟, 6-氟	甲氧基	苯基	98	150-155
10	苯基	2-甲硫基	甲氧基	苯基	76	152-158
11	苄基	2-氟	甲氧基	苯基	89	128-134
12	苄基	2, 6-二氟	甲氧基	苯基	100	123-127
13	4-甲氧苯基	2-氟	甲氧基	苯基	93	150-155
14	4-甲氧苯基	2, 6-二氟	甲氧基	苯基	84	153-157

15	环己基	2-氟	甲氧基	苯基	93	144-150
16	环己基	2,6-二氟	甲氧基	苯基	97	145-150
17	苯基	2,6-二氟	硝基	苯基	93	155-160
18	2-甲氧苯基	2-氟	甲氧基	苯基	93	152-153
19	2-甲氧苯基	2,6-二氟	甲氧基	苯基	100	148-150
20	3-甲氧苯基	2-氟	甲氧基	苯基	92	155-158
21	3-甲氧苯基	2,6-二氟	甲氧基	苯基	91	160-163
22	2-氯苯基	2-氟	甲氧基	苯基	97	147-152
23	2-氯苯基	2,6-二氟	甲氧基	苯基	98	150-155
24	3-氯苯基	2-氟	甲氧基	苯基	100	148-153
25	3-氯苯基	2,6-二氟	甲氧基	苯基	100	152-157
26	4-氯苯基	2-氟	甲氧基	苯基	91	161-164
27	4-氯苯基	2,6-二氟	甲氧基	苯基	86	145-146
28	3-甲氧苯基	2,6-二氟	丙基氨基羰基	苯基		
29	3-甲氧苯基	2,6-二氟	异丙基氨基羰基	苯基		
30	3-异丙氧苯基	2,6-二氟	丙基氨基羰基	苯基		
31	3-异丙氧苯基	2,6-二氟	异丙基氨基羰基	苯基		
32	3-甲氧苯基	2,6-二氟	甲氧基	苯基	91	160-163
33	3-异丙氧苯基	2,6-二氟	甲氧基	苯基		
34	3-甲氧苯基	2,6-二氟	甲氧基	2-甲硫 基苯基		
35	3-甲氧苯基	2,6-二氟	甲氧基	2-吡啶 基		
36	苯基	2,6-二氟	甲氧基	2-甲硫 基苯基		
37	苯基	2,6-二氟	甲氧基	2-吡啶 基		
38	苯基	2,6-二氟	甲氧基	二甲基 氨基甲		

				基		
39	苯基	2,6-二氟	甲氧基	二甲基 氨基甲 基		
40	苯基	2,6-二氟	甲氧基	1-吡咯 烷基甲 基		

实施例 3

6 - (4 - 氨基苯基) - 2, 4 - (1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2 - 氟苄基) - 3 - 苯基 - 5 - (N - 甲基 - N - 苄基氨基甲基) 噻吩并[2,3-d] 嘧啶的制备:

将实施例 2 制备的化合物 4 (0.15g, 0.247mmol) 溶于乙醇 (15ml) 中, 向其中加入 10 % 钨 - 炭 (15mg)。将混合物在氢气氛围下常压室温氢化 8 小时。反应混合物用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 浓缩物用硅胶色谱纯化, 得到黄色无定形结晶 (0.046g, 32%)。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.05 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.81 (2H, br, s), 3.89 (2H, s), 5.29 (2H, s), 6.69 (2H, d, J=8.7Hz), 7.05-7.56 (16H, m). FAB-MS m/z: 577 (MH⁺).

实施例 4

6 - (氨基苯基) - 2, 4 - (1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2, 6 - 二氟苄基) - 5 - (N - 甲基 - N - 苄基氨基甲基) - 3 - 苯基噻吩并[2,3-d] 嘧啶的制备:

从实施例 2 制备的化合物 17 开始, 按照实施例 3 的方法, 制得标题化合物为无定形结晶 (65%)。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 2.05 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.81 (2H, br, s), 3.88 (2H, s), 5.36 (2H, s), 6.71 (2H, d, J=8.7Hz), 6.91 (2H, t, J=8.7Hz), 7.21-7.53 (13H, m).

实施例 5

6 - (4 - 乙酰氨基苯基) - 2, 4 - (1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2 - 氟苄基) - 5 - (N - 甲基 - N - 苄基氨基甲基) - 3 - 苯基噻吩并[2, 3-d]嘧啶的制备:

将实施例 3 制备的化合物 (0.63g, 0.11mmol) 溶于无水吡啶 (5ml) 中, 向其中加入乙酸酐 (0.01ml, 0.11mmol)。将混合物在室温搅拌 2 小时。减压浓缩反混合物。浓缩物用二氯甲烷 (30ml) 和饱和氯化钠水溶液 (10ml) 分配。含水层用二氯甲烷 (30ml) 萃取。合并有机层用硫酸镁干燥, 然后减压浓缩。浓缩物用硅胶色谱纯化, 得到无水固体 (0.01g, 15%)。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2.06 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.90 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7.04-7.57 (16H, s), 7.70 (2H, d, J=8.4Hz)。

实施例 6

使用实施例 3 制备的化合物作为原料, 按照与实施例 5 基本相同的方法, 制备出下列化合物。

No. 1 2, 4 (2H, 3H) - 二氧 - 1 - (2 - 氟苄基) - 5 - (N - 甲基 - N - 苄基氨基甲基) - 3 - 苯基 - 6 - (4 - 丙酰氨基苯基) 噻吩并[2, 3-d]嘧啶盐酸盐 (产率 86 %, 熔点 172 - 175 °C)。

No. 2 2, 4 (2H, 3H) - 二氧 - 1 - (2 - 氟苄基) - 6 - (4 - 异丁酰氨基苯基) - 5 - (N - 甲基 - N - 苄基氨基甲基) - 3 - 苯基噻吩并[2, 3-d]嘧啶盐酸盐 (产率 77 %, 熔点 185 - 188 °C)。

No. 2 2, 4 (2H, 3H) - 二氧 - 1 - (2 - 氟苄基) - 6 - (4 - 甲氧乙酰氨基苯基) - 5 - (N - 甲基 - N - 苄基氨基甲基) - 3 - 苯基噻吩并[2, 3-d]嘧啶盐酸盐 (产率 88 %, 熔点 157 - 162 °C)。

实施例 7

2, 4 (1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2 - 氟苄基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) - 6 - (4 - 甲氧苯基) - 3 - (3 - 甲氧丙基) 噻吩并

[2, 3-d] 嘧啶的制备:

向参考实施例 26 制备的化合物 (284mg, 0.519mmol) 在二甲基甲酰胺 (10ml) 中的溶液中, 加入乙基二异丙基胺 (0.140ml, 0.780mmol) 和甲基苄基胺 (0.080ml, 0.620mmol)。将混合物在室温搅拌 2 小时, 浓缩反应混合物, 浓缩物用乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液分配, 含水层用乙酸乙酯萃取, 合并萃取液和有机层, 用 $MgSO_4$ 干燥, 减压蒸除溶剂。剩余物用硅胶柱色谱纯化, 得到无水油状物 (280mg, 92%)。将油状物溶于乙酸乙酯 (4ml), 在冰冷却下, 向溶液中加入 1N 盐酸在乙醚 (3ml) 中的溶液。在冰冷却下搅拌混合物, 减压浓缩反应混合物, 剩余物用乙酸乙酯-乙醚结晶, 得到标题化合物的盐酸盐 (220mg), 为白色结晶。

熔点 95-100 °C.

$C_{15}H_{14}N_3O_4SF \cdot 1.0HCl \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

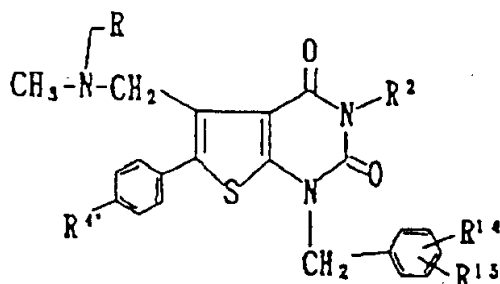
	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	62.60;	5.73;	6.64
测量值:	62.73;	5.67;	6.56

IR(KBr): 1702, 1657, 1562, 1543, 1489 cm^{-1} .

实施例 8

从参考实施例 27 制备的化合物开始, 按照实施例 7 的方法制备的化合物列于表 10。化合物 19 和 20 是通过水解化合物 21 制备化合物 22, 使化合物 22 与烷基卤化物在碱存在下反应制备的。

表 10



实施 例 8 化合 物号	R ²	R ¹⁴ , R ¹⁵	R ^{4'}	R	产 率 (%)	熔点 (℃)
1	甲氧丙基	2, 6-二氟	甲氧基	苯基	69	95-100
2	3-甲硫基苯基	2, 6-二氟	甲氧基	苯基	94	139-144
3	3-甲基亚磺酰基苯基	2, 6-二氟	甲氧基	苯基	93	153-156
4	3-甲基磺酰基苯基	2, 6-二氟	甲氧基	苯基	98	155-159
5	异丁基	2-氟	甲氧基	苯基	100	150-153
6	异丁基	2, 6-二氟	甲氧基	苯基	98	165-167
7	甲氧乙基	2-氟	甲氧基	苯基	95	154-156
8	甲氧乙基	2, 6-二氟	甲氧基	苯基	91	126-130
9	3, 5-二甲氧苯基	2-氟	甲氧基	苯基	90	140-145
10	3, 5-二甲氧苯基	2, 6-二氟	甲氧基	苯基	91	146-148
11	3, 5-二甲氧苯基	2, 6-二氟	硝基	苯基	97	142-146
12	苯基	2, 6-二氟	硝基	苯基	93	152-153
13	3-甲氧苯基	2, 6-二氟	硝基	苯基	82	142-144
14	3-异丙氧苯基	2, 6-二氟	硝基	苯基	70	无定形 (80-90)
15	3-异丙氧苯基	2, 6-二氟	硝基	2-硫甲基 苯基		
16	3-异丙氧苯基	2, 6-二氟	硝基	2-吡啶基		
17	3-甲氧苯基	2, 6-二氟	硝基	2-硫甲基 苯基		
18	3-甲氧苯基	2, 6-二氟	硝基	2-吡啶基		
19	3-乙氧苯基	2, 6-二氟	硝基	苯基	93	171-176
20	3-丙氧苯基	2, 6-二氟	硝基	苯基	86	149-151
21	3-甲氧-甲氧苯基	2, 6-二氟	硝基	苯基	86	110-120

22	3-羟基苯基	2,6-二氟	硝基	苯基	86	207-209
23	3-甲氧苯基	2,6-二氟	硝基	二乙基氨基 基甲基		
24	3-甲氧苯基	2,6-二氟	硝基	二乙基氨基 基甲基		
25	3-甲氧苯基	2,6-二氟	硝基	1-吡咯烷 基甲基		

实施例 9

6 - (4 - 氨基苯基) - 2,4(1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2,6 - 二氟苄基)
- 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) - 3 - (3 - 甲氧苯丙基) 噻吩
并[2,3-d]嘧啶盐酸盐的制备:

在冰冷却下, 向实施例 8 制备的化合物 13 在甲酸 (200ml) 中的溶液
中, 加入 50 % 钨炭粉 (0.90g), 将混合物在氢气氛围下室温搅拌 2 小时。
浓缩反应混合物, 剩余物用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液分配。含水层用
二氯甲烷萃取, 合并萃取物和有机层。混合物用 $MgSO_4$ 干燥, 减压蒸除溶剂。
剩余物用硅胶柱色谱纯化, 得到无水粉末 (5.13g, 60%)。将所得化合物
(100mg) 溶于乙酸乙酯 (4ml), 在冰冷却下, 向溶液中加入 1N 盐酸在乙
醚 (0.3ml) 中的溶液, 并将混合物在冰冷却下搅拌 10 分钟。减压浓缩反
应混合物, 剩余物用乙酸乙酯 - 乙醚结晶, 得到标题化合物 (95mg), 为
白色结晶。

熔点 162-165 $^{\circ}C$ 。

$C_{35}H_{30}N_4O_3SF_2 \cdot 2.0HCl \cdot 1.0H_2O$ 的元素分析:

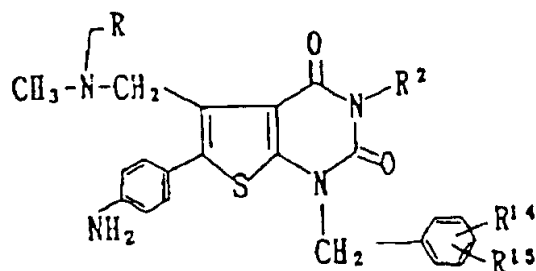
	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	58.74;	4.79;	7.83
测量值:	58.44;	4.72;	7.66

IR (KBr): 1715, 1659, 1537, 1473 cm^{-1} 。

实施例 10

从实施例 8 制备的化合物开始, 按照实施例 9 的方法制备的化合物列于表 11.

表 11



实施例 10 化合 物号	R ²	R ¹⁴ , R ¹⁵	R	产 率 (%)	熔点 (℃)
1	3,5-二甲氧苯基	2,6-二氟	苯基	69	95-100
2	苯基	2,6-二氟	苯基	94	139-144
3	3-异丙氧苯基	2,6-二氟	苯基	77	138-140
4	3-异丙氧苯基	2,6-二氟	2-甲硫基苯基		
5	3-异丙氧苯基	2,6-二氟	2-吡啶基		
6	3-甲氧苯基	2,6-二氟	2-甲硫基苯基		
7	3-甲氧苯基	2,6-二氟	2-吡啶基		
8	3-乙氧苯基	2,6-二氟	苯基	67	169-172
9	3-丙氧苯基	2,6-二氟	苯基	73	115-120
10	3-甲氧苯基	2,6-二氟	二乙基氨基甲基		
11	3-甲氧苯基	2,6-二氟	二乙基氨基甲基		
12	3-甲氧苯基	2,6-二氟	1-吡咯烷基甲基		

实施例 11

2,4(1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2,6 - 二氟苄基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) - 6 - (4 - 甲酰氨基苯基) - 3 - 苯基噻吩并[2,3-d] 嘧啶的制备:

在冰冷却下, 向乙酸酐 (1.0ml, 10.6mmol) 中加入甲酸 (0.5ml, 13.3mmol), 将混合物在 50 °C 搅拌 1 小时制得甲酸 - 乙酸酐。在冰冷却下, 向实施例 10 制备的化合物 2 (200mg, 0.34mmol) 在四氢呋喃 (10ml) 中的溶液中加入甲酸 - 乙酸酐 (0.3ml)。将混合物搅拌 1 小时。减压浓缩反应混合物, 剩余物用硅胶柱色谱纯化, 得到标题化合物 (125mg), 为无色固体。

熔点 194-196 °C。

$C_{35}H_{40}N_4O_3SF_2 \cdot 0.5H_2O$ 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	66.55;	4.63;	8.87
测量值:	66.74;	4.56;	8.88

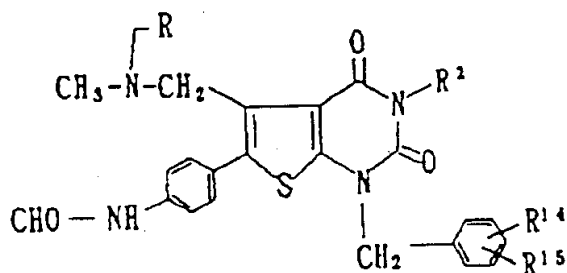
^1H -NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ : 3.57 (2H, s), 3.90 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.90-7.30 (12H, m), 7.34-7.79 (6H, m), 8.42 (1H, s).

IR (KBr): 1715, 1665, 1531, 1467 cm^{-1} .

实施例 12

从实施例 9 或 10 制备的化合物开始, 按照实施例 11 的方法制备的化合物列于表 12。

表 12



实施例 12 化合物号	R ²	R ¹⁴ , R ¹⁵	R	产率 (%)	熔点 (℃)
1	3,5-二甲氧基苯基	2,6-二氟	苯基	55	239-243
2	3-甲氧基苯基	2,6-二氟	苯基	56	213-215
3	3-异丙氧基苯基	2,6-二氟	苯基		
4	3-异丙氧基苯基	2,6-二氟	2-甲硫基苯基		
5	3-异丙氧基苯基	2,6-二氟	2-吡啶基		
6	3-甲氧基苯基	2,6-二氟	2-甲硫基苯基		
7	3-甲氧基苯基	2,6-二氟	2-吡啶基		

实施例 13

2,4(1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2,6 - 二氟苄基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) - 6 - (4 - 甲基氨基苯基) - 3 - (3 - 甲氧基苯基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶盐酸盐的制备:

在冰冷却下, 向实施例 12 制备的化合物 2 (730mg, 1.12mmol) 在四氢呋喃 (30ml) 中的溶液中, 加入二甲基硫醚 (0.28ml, 2.8mmol), 将混合物加热回流 2 小时。加入盐酸 (pH<2) 后, 再加热回流 1 小时, 所得物质浓缩, 剩余物用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠分配。含水层用二氯甲烷萃取, 萃取物与有机层合并, 混合物用 MgSO₄ 干燥, 减压蒸除溶剂。剩余物用硅胶柱色谱纯化得到无色粉末 (610mg, 85%)。在冰冷却下, 向所得化合物在乙酸乙酯 (4ml) 中的溶液中, 加入 1N 乙醚 (0.3ml) 盐酸溶液, 并将混合物在冰冷却下搅拌 10 分钟。减压浓缩反应混合物, 所得剩余物结晶, 得到标题化合物的盐酸盐, 为白色结晶 (95mg)。

熔点 155-160 ℃

C₃₅H₃₀N₄O₃SF₂ · 2.0HCl · 0.5AcOEt · 3.0H₂O 的元素分析:

	C (%)	H (%)	N (%)
计算值:	56.36;	5.47;	6.91
测量值:	56.08;	5.22;	6.86

IR (KBr): 1715, 1663, 1607, 1543, 1475 cm^{-1} .

实施例 14

2,4(1H, 3H) - 二氧 - 1 - (2,6 - 二氟苄基) - 6 - (4 - 丙酰氨基苄基) - 5 - (N - 苄基 - N - 甲基氨基甲基) - 3 - (3 - 甲氧苄基) 噻吩并[2,3-d]嘧啶盐酸盐的制备:

在冰冷却下, 向实施例 9 制得的化合物 (250mg, 0.38mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 中的溶液中, 加入三乙胺 (0.053mg, 0.38mmol) 和丙酰氯 (0.033ml, 0.38mmol), 并将混合物搅拌 1 小时. 将反应混合物用二氯甲烷和饱和碳酸氢钠溶液分配. 含水层用二氯甲烷萃取, 合并萃取液, 用氯化钠溶液洗涤, MgSO_4 干燥, 减压蒸除溶剂. 剩余物用硅胶柱色谱纯化, 得到无色油状物 (220mg, 82%). 在冰冷却下, 向如此得到的酰基衍生物的乙酸乙酯 (4ml) 溶液中加入 1N 盐酸在乙醚 (0.3ml) 中的溶液, 并在冰冷却下搅拌 10 分钟. 减压浓缩反应混合物, 剩余物结晶, 得到标题化合物的盐酸盐晶体 (213mg).

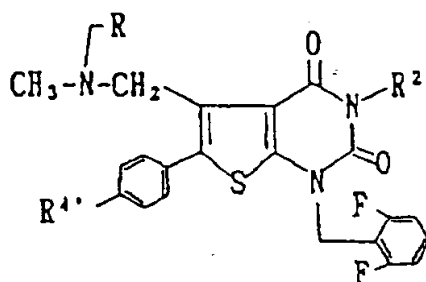
熔点 218-224 $^{\circ}\text{C}$.

IR (Kbr) : 1713, 1665, 1601, 1543, 1475 cm^{-1}

实施例 15

从实施例 9 或 10 制备的化合物开始, 按照实施例 14 的方法制得的化合物列于表 13.

表 13

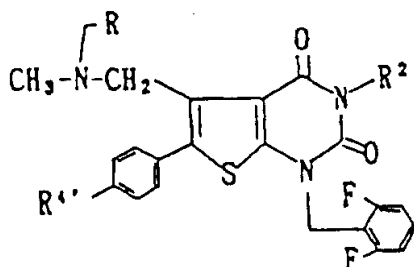


实施例 15 化合物 物号	R ²	R ^{4'}	R	产 率 (%)	熔点 (℃)
1	3-甲氧苯基	异丁酰氨基	苯基	85	170-173
2	苯基	异丁酰氨基	苯基	67	185-190
3	3,5-二甲氧苯基	丙酰氨基	苯基	82	218-224
4	3,5-二甲氧苯基	异丁酰氨基	苯基	76	240-245
5	3-甲氧苯基	N-甲基-N-丙酰 氨基	苯基	84	138-143
6	3-甲氧苯基	N-甲基-N-异丁 酰氨基	苯基	91	146-152
7	苯基	丙酰氨基	苯基	78	197-202
8	苯基	丁酰氨基	苯基	76	169-170
9	苯基	苯甲酰氨基	苯基	81	167-169
10	3-甲氧苯基	丙酰氨基	苯基	83	170-175
11	3-异丙氧苯基	异丁酰氨基	苯基		
12	3-异丙氧苯基	异丁酰氨基	2-甲硫基苯基		
13	3-异丙氧苯基	异丁酰氨基	2-吡啶基		
14	3-甲氧苯基	异丁酰氨基	3-甲硫基苯基		
15	3-甲氧苯基	异丁酰氨基	2-吡啶基		
16	3-异丙氧苯基	丙酰氨基	苯基	94	179-181
17	3-乙氧苯基	丙酰氨基	苯基	67	164-168
18	3-丙氧苯基	丙酰氨基	苯基	87	165-170
19	3-甲氧苯基	乙基磺酰氨基	苯基		
20	3-甲氧苯基	三氟乙酰氨基	苯基		
21	3-甲氧苯基	异丁酰氨基	二乙基氨基甲基		
22	3-甲氧苯基	异丁酰氨基	二甲基氨基甲基		
23	3-甲氧苯基	异丁酰氨基	1-吡咯烷基甲基		

实施例 16

按照与实施例 14 基本相同的方法，使用实施例 9 或 10 制备的化合物，并用无水三氟乙酸代替丙酰氯，得到三氟乙酰氨基衍生物。向此衍生物中加入卤代衍生物（例如，丙基溴，异丙基溴）在合适的碱（例如，碳酸钾）存在下，在不影响反应的溶剂（例如，二甲基甲酰胺）中，将混合物在室温搅拌 1 小时。向反应混合物中加入 2N 氢氧化钠水溶液用于水解 1 - 2 小时，所得化合物列于表 14。

表 14



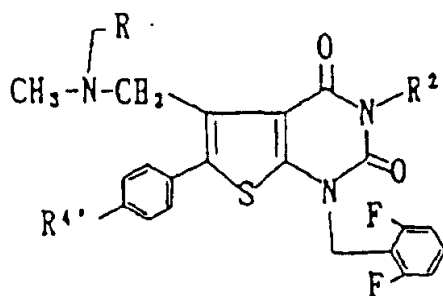
实施例 16 化合物号	R ²	R ^{4'}	R
1	3-甲氧苯基	丙基氨基	苯基
2	3-甲氧苯基	异丙基氨基	苯基
3	3-异丙氧苯基	丙基氨基	苯基
4	3-异丙氧苯基	异丙基氨基	苯基
5	3-异丙氧苯基	丙基氨基	2-甲硫基苯基
6	3-异丙氧苯基	丙基氨基	2-吡啶基
7	3-异丙氧苯基	异丙基氨基	2-甲硫基苯基
8	3-异丙氧苯基	异丙基氨基	2-吡啶基
9	3-甲氧苯基	乙基氨基	苯基
10	3-异丙氧苯基	乙基氨基	苯基
11	3-甲氧苯基	异丙基氨基	2-甲硫基苯基

12	3-甲氧苯基	异丙基氨基	2-吡啶基
13	3-甲氧苯基	丙基氨基	2-甲硫基苯基
14	3-甲氧苯基	丙基氨基	2-吡啶基
15	3-甲氧苯基	丙基氨基	二乙基氨基甲 基

实施例 17

使用实施例 9 或 10 制备的化合物为原料, 使原料与硝酸异戊酯, 乙烯基化合物和钨化合物 (例如, 四 (三苯基膦) 钨, 二亚苄基丙酮钨) 在乙酸中, 在室温或加热条件下搅拌 1 - 6 小时反应, 所得化合物列于表 15。

表 15



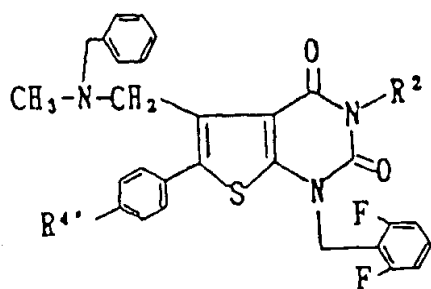
实施例 17 化合物号	R ²	R ^{4'}	R
1	3-甲氧苯基	乙氧羰基乙烯基	苯基
2	3-甲氧苯基	乙氧羰基乙烯基	2-甲硫基苯基
3	3-甲氧苯基	乙氧羰基乙烯基	2-吡啶基
4	3-甲氧苯基	丙酰基乙烯基	苯基
5	3-甲氧苯基	丙酰基乙烯基	2-甲硫基苯基
6	3-甲氧苯基	丙酰基乙烯基	2-吡啶基
7	3-异丙氧苯基	乙氧羰基乙烯基	苯基
8	3-异丙氧苯基	丙酰基乙烯基	苯基

9	3-异丙氧苯基	乙氧羰基乙烯基	2-甲硫基苯基
10	3-异丙氧苯基	乙氧羰基乙烯基	2-吡啶基
11	3-异丙氧苯基	丙酰基乙烯基	2-甲硫基苯基
12	3-异丙氧苯基	丙酰基乙烯基	2-吡啶基
13	3-甲氧苯基	丙酰基乙烯基	二甲基氨基甲基
14	3-甲氧苯基	丙酰基乙烯基	1-吡咯烷基甲基
15	3-甲氧苯基	丙酰基乙烯基	二乙基氨基甲基

实施例 18

向实施例参考实施例 9 制得的化合物 30 或 31, 少量芳基硼酸衍生物, 2M 碳酸钠水溶液和 1, 2-二甲氧乙烷的混合物中, 加入催化量的四(三苯基膦)钯(0), 如此得到的混合物在回流下搅拌 2 小时。向所得化合物中按照参考实施例 26 和实施例 1 的方法引入 N-甲基苄基氨基, 所制得的化合物列于表 16。

表 16



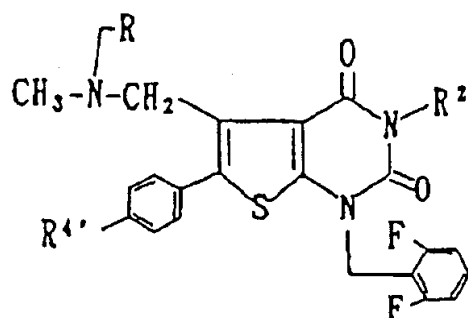
实施例 18 化合物号	R ²	R ^{4'}
1	3-甲氧苯基	丙基氨基羰基
2	3-异丙氧苯基	丙基氨基羰基
3	3-甲氧苯基	异丙基氨基羰基
4	3-异丙氧苯基	异丙基氨基羰基
5	3-甲氧苯基	乙基氨基羰基

6	3-甲氧苯基	N-甲基-N-丙基氨基羰基
---	--------	---------------

实施例 19

在冰冷却下，向实施例 2 制得的化合物中加入 3 当量二甲基硫化物和 3 当量氯化铵。将混合物搅拌 1 - 4 小时得到 R' 苯酚衍生物。将如此得到的化合物，少量烷基卤化物（例如，氯代丙酮）和碱（例如，碳酸钾）在二甲基甲酰胺中混合，制得的化合物列于表 17。

表 17



实施例 19 化合物号	R ²	R ⁴	R
1	苯基	丙酮基氧	苯基
2	苯基	丙酮基氧	2-甲硫基苯基
3	苯基	丙酮基氧	2-吡啶基
4	苯基	丙酮基氧	二乙基氨基甲基
5	苯基	丙酮基氧	二甲基氨基甲基
6	苯基	丙酮基氧	1-吡咯烷基甲基
7	苯基	烯丙氧基	苯基
8	苯基	丙氧基	苯基
9	苯基	异丁氧	苯基
10	苯基	环丙基甲氧	苯基

11	苯基	烯丙氧基	二乙基氨基甲基
12	苯基	丙氧基	二乙基氨基甲基

实施例 20

使用实施例 4 制备的化合物 (100mg) , 乳糖 (165mg) , 玉米淀粉 (5mg) , 聚乙烯醇 (4mg) 和硬脂酸镁 (1mg) , 使用常规方法制得片剂。

实施例 21

将实施例 4 制备的化合物 (5g) 溶于注射用水达到总体积 100ml 。将溶液通过 0.22 μ m 膜滤器 (Sumitomo Electric Industries, Ltd. 制造或 Zartolius , Inc. 制造) 无菌过滤, 每 2ml 分装在无菌小瓶中, 然后使用常规方法冷冻干燥, 得到 100mg/瓶冷冻干燥注射液。

实施例 22

使用实施例 15 制备的化合物 1 (100mg) , 乳糖 (165mg) , 玉米淀粉 (25mg) , 聚乙烯醇 (4mg) 和硬脂酸镁 (1mg) , 使用常规方法制得片剂。

实施例 23

将实施例 15 制备的化合物 1 (5g) 溶于注射用水达到总体积 100ml 。将溶液通过 0.22 μ m 膜滤器 (Sumitomo Electric Industries, Ltd. 制造或 Zartolius , Inc. 制造) 无菌过滤, 每 2ml 分装在无菌小瓶中, 然后使用常规方法冷冻干燥, 得到 100mg/瓶冷冻干燥注射液。

实施例 24

- | | |
|------------------------------------|------|
| (1) 实施例 4 制备的化合物或实施例 15 制备的化合物 1 | 5g |
| (2) 乳糖, 结晶纤维素 (颗粒) | 330g |
| (3) D - 甘露糖醇 | 29g |

(4) 低取代的羟丙基纤维素	20g
(5) 滑石	25g
(6) 羟丙基纤维素	50g
(7) Aspartame	3g
(8) 甘草宁酸二钾	3g
(9) 羟丙基甲基纤维素 2910	30g
(10) 氧化钛	3.5g
(11) 黄色倍半氧化铁(Yellow iron sesquioxide)	0.5g
(12) 轻硅酸酐(Light silicic acid anhydride)	1g

在精制的水中，悬浮或溶解(1)，(3)，(4)，(5)，(7)和(8)。核颗粒(2)用此悬浮液或溶液包衣，制备粗的细颗粒，再用(9)-(11)包衣制备包衣的细颗粒，然后与(12)混合，制得含1%实施例4制备的化合物或实施例15制备的化合物1的500g细颗粒。将每500mg如此制备的细颗粒分装。

工业应用

本发明的噻吩并嘧啶衍生物(I)可有效地用作预防和治疗剂用于预防和/或治疗各种激素依赖性疾病，例如，性激素依赖性癌症(例如，前列腺癌，子宫颈癌，乳腺癌，垂体腺瘤)，良性前列腺肥大，子宫肌瘤，子宫内膜异位，青春期早熟，经闭，月经前综合征，多囊卵巢综合征和普通痤疮；还可有效的用作两性生育力控制剂(例如，妊娠控制剂和月经周期控制剂)；还可用作男性或女性避孕药，和女性排卵诱导剂；还可利用其给药停止的回弹作用用作不孕症治疗剂；还可用于调整农耕动物的发情周期，并作为可食肉质量提升剂或促进动物生长剂；还可用于增加鱼产卵。