(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118234711 A
(43)申请公布日 2024.06.21

(21)申请号 202280061594.X

(22)申请日 2022.07.20

(30)优先权数据
2021-120560 2021.07.21 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.12

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2022/028138 2022.07.20

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/003002 JA 2023.01.26

(71)申请人 尼科治疗有限公司
地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 稻垣勇典 鹫尾卓哉 小泉由佳 户谷博希 山下有美 栗胁生实 前田顺子 小池贵德 上久保隆 山木晋 仓本和幸 佐波谦吾 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 237/32(2006.01)
A61K 31/502(2006.01)
A61K 31/5025(2006.01)
A61K 31/504(2006.01)
A61P 25/00(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)
C07D 237/26(2006.01)
C07D 237/34(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 405/12(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 487/04(2006.01)
C07D 491/044(2006.01)
C07D 491/052(2006.01)
C07D 491/107(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)

权利要求书6页 说明书88页

(54)发明名称

缩环哒嗪化合物

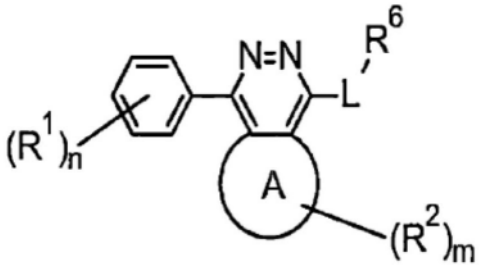
(57)摘要

本发明的课题是提供一种医药组合物,特别是适于炎症性疾病和/或神经变性疾病的预防和/或治疗的化合物。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研究,发现缩环哒嗪化合物具有NLRP3炎性小体活化抑制作用,从而完成了本发明。本发明的缩环哒嗪化合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。

CN 118234711 A

1.式(I)的化合物或其盐,

[化学式1]



(I)

式中,

环A为C_{5-8}环烯基、5～11元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基;

R^1相同或彼此不同,为OH、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基;

R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基;

L为-NR^3-、-O-或-CR^4R^5-;

R^3为H或C_{1-6}烷基;

R^4和R^5相同或彼此不同,为H或C_{1-6}烷基;

R^6为被1～4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)、可被1～4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基;

R^7为-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、卤素、或氰基;

R^8和R^{10}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、或氰基;

R^9和R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、氰基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基;

R^{12}为H或C_{1-6}烷基;

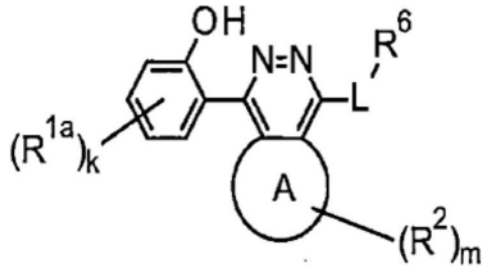
R^{13}和R^{14}相同或彼此不同,为H、C_{1-6}烷基、或-C(O)-C_{1-6}烷基;

n为1～4的整数,表示作为取代基的R^1的数量;

m为0～3的整数,表示作为取代基的R^2的数量;

其中,在环A为芳基或杂芳基情况下,式(I)为式(Ia),

[化学式2]



(Ia)

R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基;

k为0～3的整数,表示作为取代基的R^{1a}的数量。

2.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中,

环A为C_{5-8}环烯基、5～8元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基;

R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-S(O)$_2$-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)。

4.根据权利要求3所述的化合物或其盐,其中,

环A为C_{5-8}环烯基、或5～8元的部分不饱和杂环基。

5.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中,

式(I)为式(Ia),

R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、或-O-卤代C_{1-6}烷基;

R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基;

L为-NR^3-、-O-或-CR^4R^5-;

R^3为H;

R^4和R^5为H;

R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-(可被1个R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(4～7元饱和杂环基)、可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基;

R^7为-OR^{12}或-$NR^{13}R^{14}$;

R^8和R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、卤素、或氰基;

R^9和R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基;

R^{12}为H;

R^{13}和R^{14}均为H,或者R^{13}为-C(O)-C_{1-6}烷基、R^{14}为H;

k为0～2的整数,表示作为取代基的R^{1a}的数量;

m为0～2的整数,表示作为取代基的R^2的数量。

6.根据权利要求5所述的化合物或其盐,其中,

环A为C_{5-8}环烯基或5～11元的部分不饱和杂环基;

L为-NR^3-；

R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基、可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基；

R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、卤素、或氰基；

R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基。

7.根据权利要求6所述的化合物或其盐,其中,

环A为C_{5-8}环烯基或5～8元的部分不饱和杂环基；

R^{1a}相同或彼此不同,为卤代C_{1-6}烷基、卤素、或-O-卤代C_{1-6}烷基；

R^2为C_{1-6}烷基；

R^6为可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基；

R^{10}为C_{1-6}烷基或-OR^{12}；

R^{11}为C_{1-6}烷基或-OR^{12}；

k为1或2,表示作为取代基的R^{1a}的数量；

m为0或1,表示作为取代基的R^2的数量。

8.根据权利要求1所述的化合物或其盐,其中,

式(I)为式(Ia),

环A为5～11元的部分不饱和杂环基；

R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、或-O-卤代C_{1-6}烷基；

R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基；

L为-NR^3-；

R^3为H；

R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基、可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基；

R^7为-OR^{12}或-$NR^{13}R^{14}$；

R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、卤素、或氰基；

R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基；

R^{12}为H；

R^{13}和R^{14}均为H,或者R^{13}为-C(O)-C_{1-6}烷基、R^{14}为H；

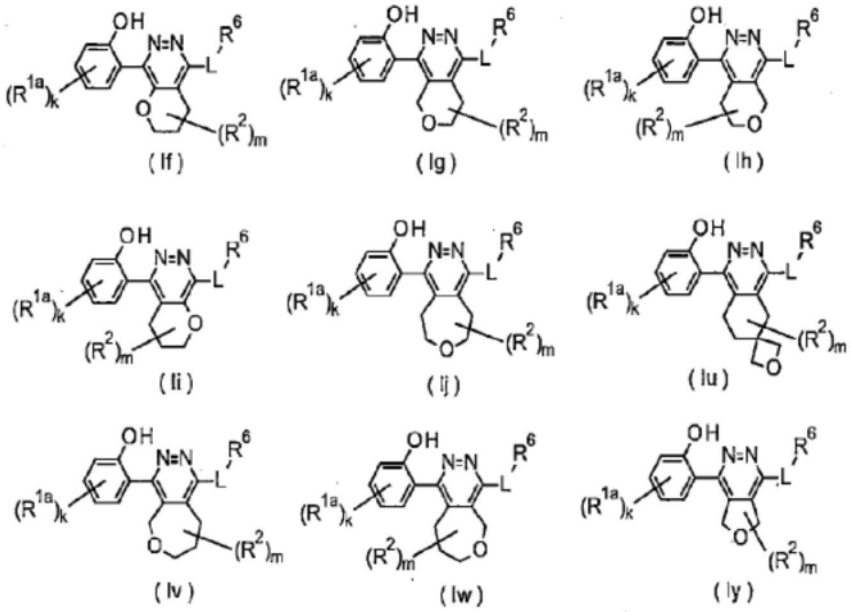
k为0～2的整数,表示作为取代基的R^{1a}的数量；

m为0～2的整数,表示作为取代基的R^2的数量。

9.根据权利要求8所述的化合物或其盐,其中,

式(I)为式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Iu)、(Iv)、(Iw)或(Iy),

[化学式3]



R[11]为C_{1-6}烷基或-OR[12]，

m为0。

10.根据权利要求9所述的化合物或其盐，其中，

式(I)为式(Ih)，

R[10]为C_{1-6}烷基、-OR[12]、或氰基，

R[13]为-C(O)-C_{1-6}烷基，R[14]为H。

11.根据权利要求1所述的或其盐，其中，化合物为选自由：

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

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

5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚、

5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-

d]哒嗪-1-基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、以及

5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚

组成的组中的化合物。

12.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:

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

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

5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、以及

5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚

组成的组中的化合物。

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

14.根据权利要求13所述的医药组合物,其为NLRP3炎性小体活化抑制剂。

15.根据权利要求13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。

16.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。

17.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/或神经变性疾病的用途。

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

19.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。

缩环哒嗪化合物

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化合物或其盐。

背景技术

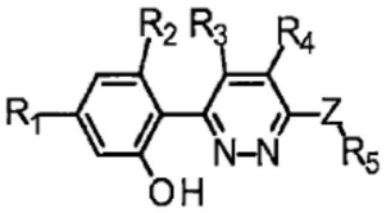
[0002] 炎性小体为由内因性/外因性警报分子所引起的细胞内的蛋白质的集合体,其是经由caspase1的活化而担负炎症性细胞因子IL-1β、IL-18的切断所引发的活化或细胞死亡的诱导所引发的炎症反应的加重的机构。作为警报分子的辨识分子,已知NLRP1、NLRP3、NLRC4、AIM2等多种类型,NLRP3辨识细胞外的ATP分子或病原体的毒素、尿酸或胆固醇的晶体、蛋白质的异常凝集体等所引发的细胞应激而活化。

[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 Exprimental 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-1β;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)。

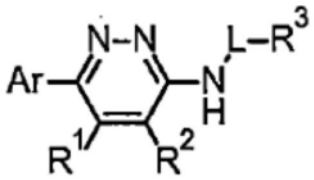
[0005] 专利文献1中记载了下式表示的化合物具有NLRP3炎性小体通路抑制作用(R^3、R^4为H、氰基、C_{1-4}烷基、或卤代C_{1-4}烷基。式中其他记号参照该公报)。

[0006] [化学式1]

[0007] 

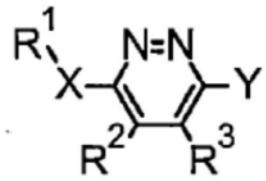
[0008] 本申请的优先权日之后公开的专利文献2中记载了下式表示的化合物具有NLRP3炎性小体活化抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0009] [化学式2]

[0010] 

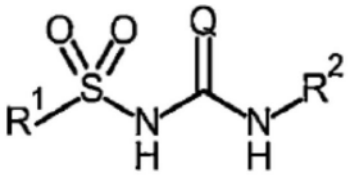
[0011] 本申请的优先权日之后公开的专利文献3中记载了下式表示的化合物具有NLRP3抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0012] [化学式3]

[0013] 

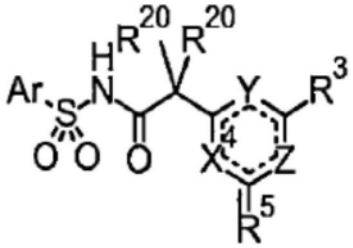
[0014] 专利文献4中记载了下式表示的化合物具有NLRP3抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0015] [化学式4]

[0016] 

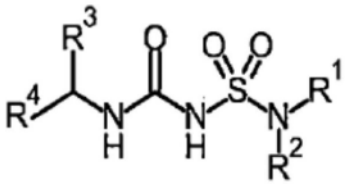
[0017] 专利文献5中记载了下式表示的化合物具有NLRP1/3调节作用(式中的记号参照该公报)。

[0018] [化学式5]

[0019] 

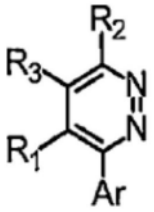
[0020] 专利文献6中记载了下式表示的化合物具有NLRP3炎性小体抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0021] [化学式6]

[0022] 

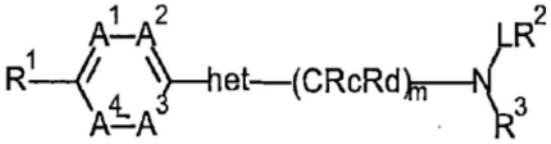
[0023] 专利文献7中记载了下式表示的化合物具有C5a受体抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0024] [化学式7]

[0025] 

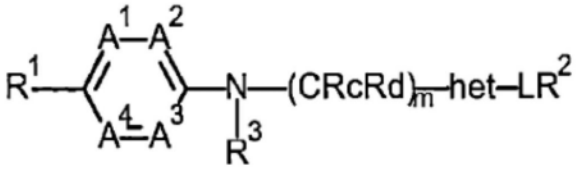
[0026] 专利文献8中记载了下式表示的化合物具有Hedgehog信号通路抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0027] [化学式8]

[0028] 

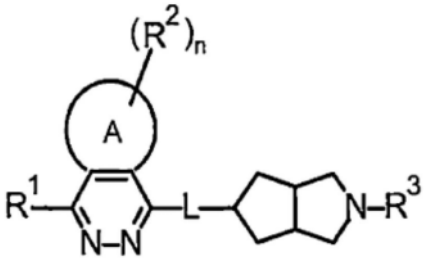
[0029] 专利文献9中记载了下式表示的化合物具有Hedgehog信号通路抑制作用(式中的记号参照该公报)。

[0030] [化学式9]

[0031] 

[0032] 专利文献10中记载了下式表示的化合物具有蕈毒碱M4受体拮抗作用(式中的记号参照该公报)。

[0033] [化学式10]

[0034] 

[0035] 现有技术文献

[0036] 专利文献

[0037] 专利文献1:国际公开第2020/234715号

[0038] 专利文献2:国际公开第2021/193897号

[0039] 专利文献3:美国专利第11319319号说明书

[0040] 专利文献4:国际公开第2019/008025号

[0041] 专利文献5:国际公开第2017/184604号

[0042] 专利文献6:国际公开第2018/015445号

[0043] 专利文献7:国际公开第2006/004589号

[0044] 专利文献8:国际公开第2014/191737号

[0045] 专利文献9:国际公开第2015/001348号

[0046] 专利文献10:国际公开第2021/067696号

发明内容

[0047] 发明所要解决的课题

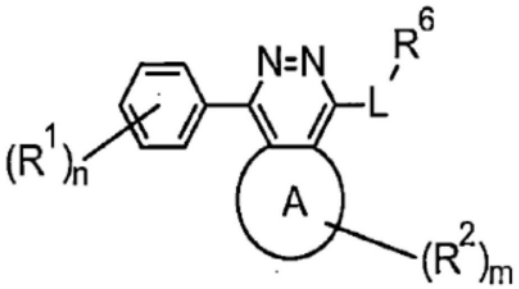
[0048] 提供具有NLRP3炎性小体活化抑制作用、可期待用作医药组合物特别是炎症性疾病和/或神经变性疾病等的预防和/或治疗用医药组合物的有效成分的化合物。

[0049] 用于解决课题的手段

[0050] 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,结果发现缩环哒嗪化合物具有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。

[0051] 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。

[0052] [化学式11]

[0053] 

(I)

[0054] (式中,

[0055] 环A为C_{5-8}环烯基、5～11元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基;

[0056] R^1相同或彼此不同,为OH、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基;

[0057] R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、氧代(oxo)、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基;

[0058] L为-NR^3-、-O-或-CR^4R^5-;

[0059] R^3为H或C_{1-6}烷基;

[0060] R^4和R^5相同或彼此不同,为H或C_{1-6}烷基;

[0061] R^6为被1～4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)、可被1～4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基;

[0062] R^7为-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、卤素或氰基;

[0063] R^8和R^{10}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素或氰基;

[0064] R^9和R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、氰基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基;

[0065] R^{12}为H或C_{1-6}烷基;

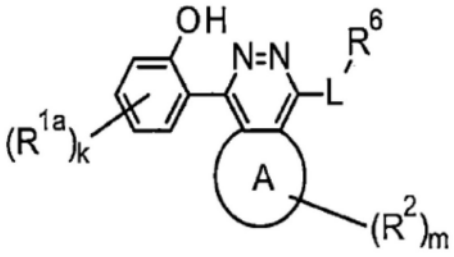
[0066] R^{13}和R^{14}相同或彼此不同,为H、C_{1-6}烷基或-C(O)-C_{1-6}烷基;

[0067] n为1～4的整数,表示作为取代基的R^1的数量;

[0068] m为0～3的整数,表示作为取代基的R^2的数量;

[0069] 其中,在环A为芳基或杂芳基的情况下,式(I)为式(Ia),

[0070] [化学式12]

[0071] 

(Ia)

[0072] R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基;

[0073] k为0～3的整数,表示作为取代基的R^{1a}的数量。)

[0074] 需要说明的是,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。

[0075] 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。

[0076] 另外,本发明涉及作为NLRP3炎性小体活化抑制剂的式(I)的化合物或其盐;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。

[0077] 发明的效果

[0078] 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

[0079] 以下,对本发明进行详细地说明。

[0080] 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。

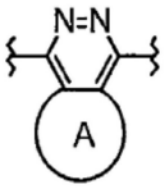
[0081] 在本说明书中,“C_{1-6}烷基”是直链或支链状的碳原子数为1～6(以下简记为C_{1-6})的饱和烃基,例如为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、正己基、1,3-二甲基丁基、1-乙基-2-甲基丙基等。作为某一方式,是直链或支链状的C_{1-4}烷基;作为某一方式,是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基;作为某一方式,是甲基、乙基、正丙基、正丁基、异丁基;进一步,作为某一方式,是正丙基、正丁基、异丁基。另外,作为另一方式,是甲基、乙基、正丙基或异丙基;作为某一方式,是甲基或乙基;作为某一方式是乙基;进一步作为某一方式是甲基。

[0082] “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。作为某一方式是C_{1-4}亚烷基;另外作为某一方式是亚甲基或亚乙基;进一步作为某一方式是亚乙基;另外作为一个方式是亚甲基。

[0083] “C_{3-8}环烷基”是C_{3-8}的饱和烃环基,可以具有桥联,也可以形成螺环。例如,为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[1.1.1]戊基、双环[3.1.0]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[3.1.1]庚基、双环[3.3.0]辛基、双环[2.2.2]辛基、螺[2.2]戊基、螺[3.3]庚基、或螺[2.5]辛基。作为某一方式,是C_{3-6}饱和烃环基;作为某一方式,是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或双环[1.1.1]戊基;进一步作为某一方式,是环丙基;作为另一方式,是环丁基、环戊基、环己基、或双环[1.1.1]戊基;作为某一方式,是环丁基、环戊基、或环己基;进一步作为某一方式,是环丁基或环己基;进一步作为某一方式,是环丁基;作为另一方式,是环戊基;另外作为另一方式,是环己基。

[0084] “C_{5-8}环烯基”是在分子内具有一个双键的C_{5-8}烃环基,可以具有桥联。例如为环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、双环[2.2.1]庚烯基、双环[2.2.2]辛烯基。作为某一方式,是环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、双环[2.2.2]辛烯基;进一步作为某一方式,是环戊烯基、环己烯基、环庚烯基;进一步作为某一方式是环戊烯基;作为另一方式是环己烯基;另外作为另一方式是环庚烯基。

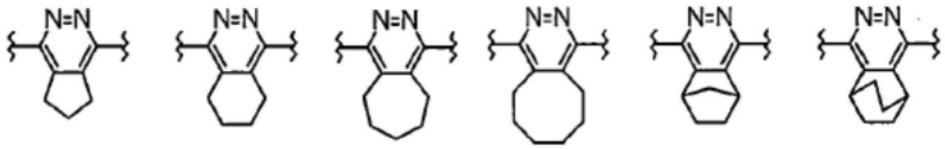
[0085] 在环A为C_{5-8}环烯基的情况下,在作为式(I)和式(Ia)的部分结构的[化学式13-1]

[0086] 

[0087] (波浪线分别表示与式(I)中的苯基和L的键合部。以下相同。)中,

[0088] 该C_{5-8}环烯基在其双键部位与哒嗪环缩合,例如,形成以下的部分结构,但是不限于此。

[0089] [化学式13-2]

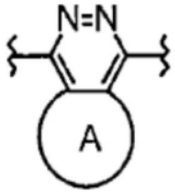
[0090] 

[0091] “4～7元饱和杂环基”是指含有1个以上的杂原子、特别是氧原子、氮原子或硫原子作为环构成原子的4～7元饱和烃环基，例如为氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基、氧杂环庚基、氮杂环庚基、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、二氧杂环己基、哌嗪基、二硫杂环己基、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，是氧杂环丁基、四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、哌啶基、四氢噻喃基；另外作为某一方式，是四氢呋喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基或哌啶基；进一步作为某一方式，是吡咯烷基、四氢吡喃基或哌啶基；进一步作为某一方式，是四氢吡喃基或哌啶基；进一步作为某一方式，是四氢呋喃基或四氢吡喃基；另外作为某一方式是四氢呋喃基；进一步作为某一方式是四氢吡喃基。作为另一方式是吡咯烷基或哌啶基；另外作为另一方式是吡咯烷基；进一步作为另一方式是哌啶基。进一步作为另一方式是氧杂环丁基。

[0092] “5～11元的部分不饱和杂环基”是含有1个以上的杂原子、特别是氧原子、氮原子或硫原子作为环构成原子、且在分子内具有一个双键的5～11元烃环基，另外，可以具有桥联，也可以形成螺环。例如，为二氢呋喃基、二氢吡咯基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、二氢噻喃基、四氢氧杂环庚烯基、四氢氮杂环庚烯基、四氢硫杂环庚烯基、四氢氧杂环辛烯基、六氢氧杂环辛烯基、四氢硫杂环辛烯基、二氧杂环戊烯基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二硫杂环戊烯基、二氢噁唑基、二氢异噁唑基、二氢噻唑基、二氢异噻唑基、二氢二氧杂环己烯基、四氢吡嗪基、二氢二硫杂环己烯基、二氢噁嗪基、二氢噻嗪基、二氢氧杂硫杂环己烯基、二氢二氧杂环庚烯基、四氢二氮杂环庚烯基、二氢二硫杂环庚烯基、四氢氧杂环庚烯基、四氢硫杂氮杂环庚烯基、二氢氧杂硫杂环庚烯基、2-氧杂螺[3.5]壬烯基、2-氧杂螺[4.5]癸烯基、3-氧杂螺[5.5]十一烯基，但是不限于此。作为某一方式，是二氢呋喃基、二氢吡咯基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、二氢噻喃基、四氢氧杂环庚烯基、2-氧杂螺[3.5]壬烯基。作为某一方式，是5～8元的部分不饱和杂环基；作为某一方式，是二氢呋喃基、二氢吡咯基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、二氢噻喃基、四氢氧杂环庚烯基、四氢氮杂环庚烯基、四氢硫杂环庚烯基、四氢氧杂环辛烯基、六氢氮杂环辛烯基、四氢硫杂环辛烯基、二氧杂环戊烯基、二氢咪唑基、二氢吡唑基、二硫杂环戊烯基、二氢噁唑基、二氢异噁唑基、二氢噻唑基、二氢异噻唑基、二氢二氧杂环己烯基、四氢吡嗪基、二氢二硫杂环己烯基、二氢噁嗪基、二氢噻嗪基、二氢氧杂硫杂环己烯基、二氢二氧杂环庚烯基、四氢二氮杂环庚烯基、二氢二硫杂环庚烯基、四氢氧杂环庚烯基、四氢硫杂氮杂环庚烯基、二氢氧杂硫杂环庚烯基；作为某一方式，是二氢吡咯基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢氧杂环庚烯基；进一步作为某一方式，是二氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢氧杂环庚烯基。作为另一方式，是二氢呋喃基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢氧杂环庚烯基；作为另一方式，是二氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢氧杂环庚烯基或2-氧杂螺[3.5]壬烯基；作为另一方式是二氢吡喃基；进一步作为另一方式是四氢吡啶基；另外作为另一方式是四氢氧杂环庚烯基。

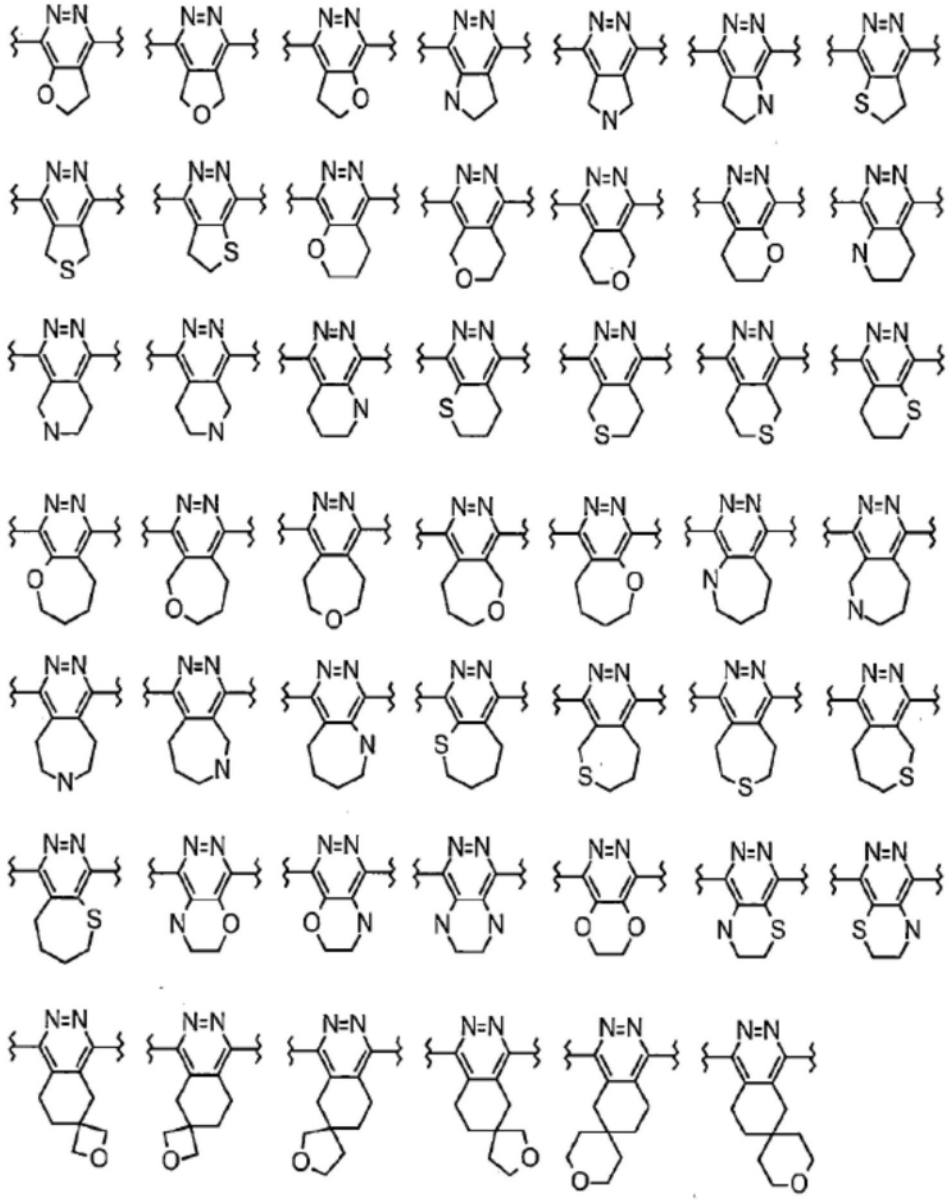
[0093] 在环A为5～11元的部分不饱和杂环基的情况下,在作为式(I)和式(Ia)的部分结构的

[0094] [化学式14-1]

[0095]  中,

[0096] 该5～11元的部分不饱和杂环基在其双键部位与哒嗪环缩合,例如,形成以下的部分结构,但是不限于此。

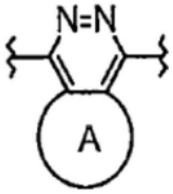
[0097] [化学式14-2]

[0098] 

[0099] “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、茚基、芴基等,作为某一方式,是苯基。

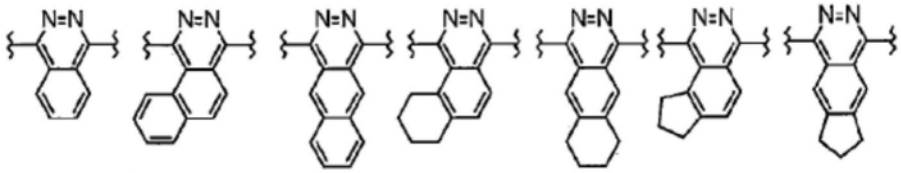
[0100] 在环A为芳基的情况下,在作为式(I)和式(Ia)的部分结构的

[0101] [化学式15-1]

[0102]  中,

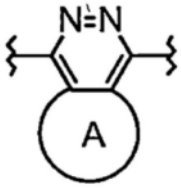
[0103] 该芳基的苯环与哒嗪环缩合,例如,形成以下部分结构,但是不限于此。

[0104] [化学式15-2]

[0105] 

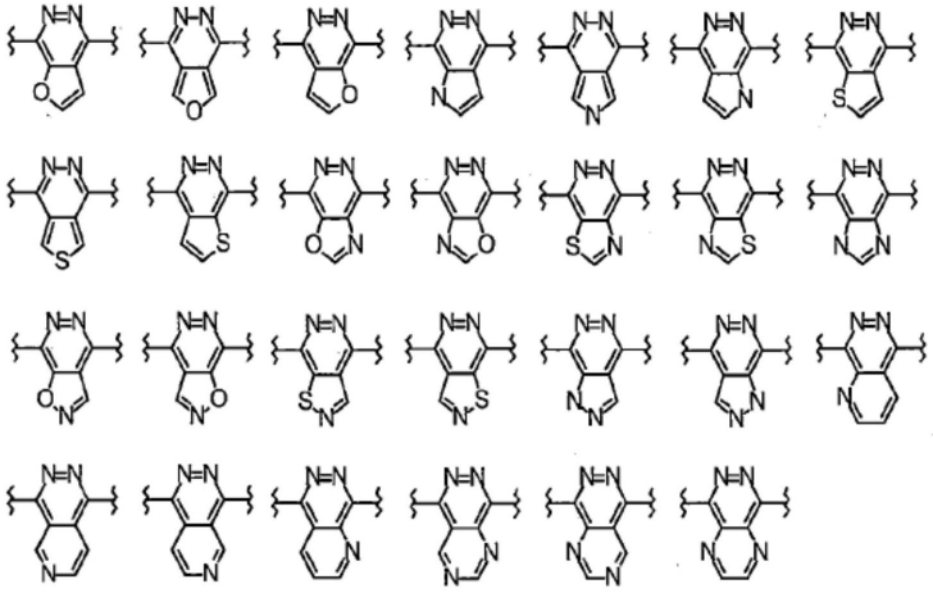
[0106] “杂芳基”是含有1～4个选自氧、硫及氮的杂原子的5～6元芳香族烃环基,例如可以列举出吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、四嗪基。作为某一方式,是噻吩基或吡啶基;进一步作为某一方式,是吡啶基;另外作为某一方式,是噻吩基。

[0107] 在环A为杂芳基的情况下,在作为式(I)和式(Ia)的部分结构的[化学式16-1]

[0108]  中,

[0109] 该杂芳基与哒嗪环缩合,例如,形成以下的部分结构,但是不限于此。

[0110] [化学式16-2]

[0111] 

[0112] “卤素”是指F、CI、Br或I。作为某一方式,是F或C1;进一步作为某一方式,是F;作为另一方式,是C1。

[0113] “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,是二氟乙基、三氟甲基或二氟甲基;进一步作为某一方式,是三氟甲基或二氟甲基;另外作为某一方式,是三氟甲基;作为另一方式,是二氟甲基。

[0114] 在本说明书中,“可被取代”是指无取代或“被1个以上的取代基取代”。取代只要是在该基团中氢通常所存在的位置,则可以是任何位置。

[0115] 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。

[0116] 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,是炎症性疾病和神经变性疾病;进一步作为某一方式,是炎症性疾病;另外作为某一方式,是神经变性疾病。

[0117] 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,是自身炎症性疾病;作为另一方式,是CAPS;进一步作为某一方式,是痛风。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。

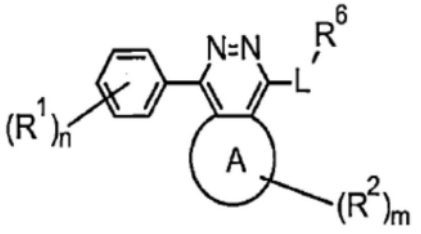
[0118] 在本说明书中,“神经变性疾病”是包括以下疾病的疾病组:包括帕金森氏症、多系统萎缩症及路易氏体型失智症的α-突触核蛋白病;阿尔茨海默病;肌萎缩性侧索硬化症;以及多发性硬化症,但是不限于这些。作为某一方式,是阿尔茨海默病、多发性硬化症及肌萎缩性侧索硬化症;进一步作为某一方式,为多发性硬化症。作为另一方式,是α-突触核蛋白病;进一步作为另一方式,是帕金森氏症;另外作为另一方式,是多系统萎缩症;另外作为另一方式,是路易氏体型失智症。

[0119] 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疾病的具有已知的风险因子的个人。

[0120] 本发明中的式(I)的化合物或其盐的某一方式如下所示。

[0121] (1-1)式(I)的化合物或其盐(n、m分别表示作为取代基的R^1、R^2的数量。以下相同)。

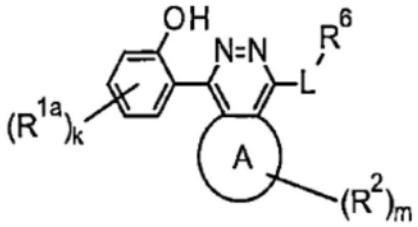
[0122] [化学式17]

[0123] 

(I)

[0124] 其中,在环A为芳基或杂芳基的情况下,式(I)为式(Ia)(k表示作为取代基的R^{1a}的数量。以下相同)。

[0125] [化学式18]

[0126] 

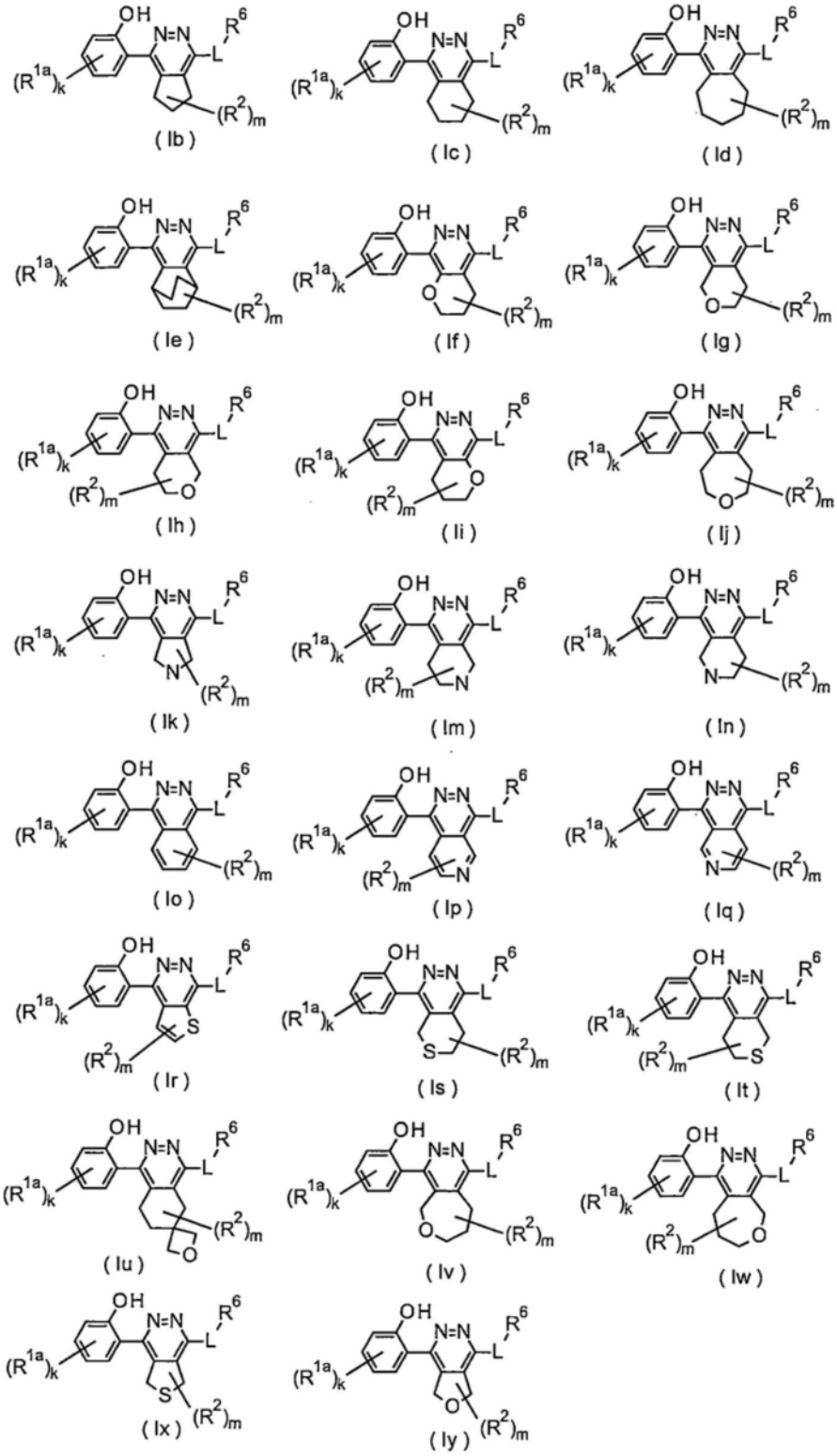
(Ia)

[0127] (1-2)式(Ia)的化合物或其盐。

[0128] (1-3)式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Io)、(Ip)、(Iq)、(Ir)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0129] [化学式19]

[0130]



[0131] (1-4)式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0132] (1-5)式(Ib)、(Ic)、(Id)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Is)、(It)、(Iv)、(Iw)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0133] (1-6)式(Ic)、(Ih)、(Ij)、(Im)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0134] (1-7)式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、

(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir)的化合物或其盐。

[0135] (1-8)式(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)或(In)的化合物或其盐。

[0136] (1-9)式(Ib)、(Ic)、(Id)或(Ie)的化合物或其盐。

[0137] (1-10)式(Ib)的化合物或其盐。

[0138] (1-11)式(Ic)的化合物或其盐。

[0139] (1-12)式(Id)的化合物或其盐。

[0140] (1-13)式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)或(In)的化合物或其盐。

[0141] (1-14)式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)或(Ij)的化合物或其盐。

[0142] (1-15)式(Ig)、(Ih)或(Ij)的化合物或其盐。

[0143] (1-16)式(Ig)的化合物或其盐。

[0144] (1-17)式(Ih)的化合物或其盐。

[0145] (1-18)式(Ij)的化合物或其盐。

[0146] (1-19)式(Ik)、(Im)或(In)的化合物或其盐。

[0147] (1-20)式(Ik)的化合物或其盐。

[0148] (1-21)式(Im)的化合物或其盐。

[0149] (1-22)式(In)化合物或其盐。

[0150] (1-23)式(Io)、(Ip)、(Iq)或(Ir)的化合物或其盐。

[0151] (1-24)式(Io)的化合物或其盐。

[0152] (1-25)式(Ip)的化合物或其盐。

[0153] (1-26)式(Iq)的化合物或其盐。

[0154] (1-27)式(Ir)的化合物或其盐。

[0155] (1-28)式(Ic)、(Ig)、(Ih)、(Ij)或(Im)的化合物或其盐。

[0156] (1-29)式(Ic)、(Ih)、(Ij)或(Im)的化合物或其盐。

[0157] (1-30)式(Ic)或式(Ih)的化合物或其盐。

[0158] (1-31)式(Ix)的化合物或其盐。

[0159] (1-32)式(Iy)的化合物或其盐。

[0160] (1-33)式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Ik)、(Im)、(In)、(Is)、(It)、(Iu)、(Iv)、(Iw)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0161] (1-34)式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Iu)、(Iv)、(Iw)或(Iy)的化合物或其盐。

[0162] (1-35)式(Ih)、(Ij)、(Im)、(Ix)或(Iy)的化合物或其盐。

[0163] (1-36)式(If)、(Ig)、(Ih)、(Ii)、(Ij)、(Iv)、(Iw)或(Iy)的化合物或其盐。

[0164] (2-1)环A为C_{5-8}环烯基、5～11元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基的化合物或其盐。其中,在环A为芳基或杂芳基的情况下,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基,k为0～3的整数。

[0165] (2-2)环A为C_{5-8}环烯基、5～8元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基的化合物或其盐。其中,在环A为芳基或杂芳基的情况下,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基,k为0

～3的整数。

[0166] (2-3)环A为C_{5-8}环烯基或5～8元的部分不饱和杂环基的化合物或其盐。

[0167] (2-4)环A为C_{5-8}环烯基的化合物或其盐。

[0168] (2-5)环A为5～8元的部分不饱和杂环基的化合物或其盐。

[0169] (2-6)环A为C_{5-8}环烯基、5～11元的部分不饱和杂环基、芳基或杂芳基的化合物或其盐。其中,在环A为芳基或杂芳基的情况下,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、或-O-卤代C_{1-6}烷基,k为0～2的整数。

[0170] (2-7)环A为C_{5-8}环烯基或5～11元的部分不饱和杂环基的化合物或其盐。

[0171] (2-8)环A为芳基或杂芳基的化合物或其盐。其中,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基,k为0～3的整数。

[0172] (2-9)环A为芳基的化合物或其盐。其中,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基,k为0～3的整数。

[0173] (2-10)环A为杂芳基的化合物或其盐。其中,式(I)为式(Ia),R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基,k为0～3的整数。

[0174] (2-11)环A为5～11元的部分不饱和杂环基的化合物或其盐。

[0175] (3-1)R^1相同或彼此不同,为OH、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0176] (3-2)R^1相同或彼此不同,为OH、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0177] (4-1)R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、氰基、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、或-O-C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0178] (4-2)R^{1a}相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、或-O-卤代C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0179] (4-3)R^{1a}相同或彼此不同,为卤代C_{1-6}烷基、卤素、或-O-卤代C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0180] (4-4)R^{1a}为卤代C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0181] (4-5)R^{1a}为卤素的化合物或其盐。

[0182] (4-6)R^{1a}为-O-卤代C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0183] (4-7)R^{1a}为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0184] (4-8)R^{1a}为C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0185] (4-9)R^{1a}为-O-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0186] (5-1)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0187] (5-2)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、C_{3-8}环烷基、卤素、-O-C_{1-6}烷基、-O-卤代C_{1-6}烷基、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-S(O)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0188] (5-3)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、

或-S(0)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0189] (5-4)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-芳基、-C(0)-C_{1-6}烷基、或-S(0)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0190] (5-5)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、氧代、-C(0)-C_{1-6}烷基、或-S(0)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0191] (5-6)R^2相同或彼此不同,为C_{1-6}烷基、-C(0)-C_{1-6}烷基、或-S(0)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0192] (5-7)R^2为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0193] (5-8)R^2为-C(0)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0194] (5-9)R^2为-S(0)$_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0195] (5-10)R^2为氧代的化合物或其盐。

[0196] (6-1)L为-NR^3-、-O-或-CR^4R^5-的化合物或其盐。

[0197] (6-2)L为-NR^3-或-O-的化合物或其盐。

[0198] (6-3)L为-NR^3-的化合物或其盐。

[0199] (6-4)L为-O-的化合物或其盐。

[0200] (6-5)L为-CR^4R^5-的化合物或其盐。

[0201] (7-1)R^3为H或C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0202] (7-2)R^3为H的化合物或其盐。

[0203] (7-3)R^3为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0204] (8-1)R^4和R^5相同或彼此不同,为H或C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0205] (8-2)R^4和R^5均为H的化合物或其盐。

[0206] (8-3)R^4和R^5均为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0207] (9-1)R^6为被1~4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-(可被1~4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(可被1~4个相同或彼此不同的R^9取代的4~7元饱和杂环基)、可被1~4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1~4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0208] (9-2)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1~4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(可被1~4个相同或彼此不同的R^9取代的4~7元饱和杂环基)、可被1~4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1~4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0209] (9-3)R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基、-C_{1-6}亚烷基-(可被1个R^8取代的C_{3-8}环烷基)、-C_{1-6}亚烷基-(4~7元饱和杂环基)、可被1~2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1~2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0210] (9-4)R^6为可被1~4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1~4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4~7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0211] (9-5)R^6为被1~4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0212] (9-6)R^6为被1~3个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0213] (9-7)R^6为被1~2个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0214] (9-8)R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0215] (9-9)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)的化合物或其盐。

[0216] (9-10)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～3个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)的化合物或其盐。

[0217] (9-11)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～2个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)的化合物或其盐。

[0218] (9-12)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1个R^8取代的C_{3-8}环烷基)的化合物或其盐。

[0219] (9-13)R^6为-C_{1-6}亚烷基-C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0220] (9-14)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)的化合物或其盐。

[0221] (9-15)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～3个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)的化合物或其盐。

[0222] (9-16)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1～2个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)的化合物或其盐。

[0223] (9-17)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(可被1个R^9取代的4～7元饱和杂环基)的化合物或其盐。

[0224] (9-18)R^6为-C_{1-6}亚烷基-(4～7元饱和杂环基)的化合物或其盐。

[0225] (9-19)R^6为可被1～4个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0226] (9-20)R^6为可被1～3个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0227] (9-21)R^6为可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0228] (9-22)R^6为可被1个R^{10}取代的C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0229] (9-23)R^6为C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0230] (9-24)R^6为可被1～4个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0231] (9-25)R^6为可被1～3个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0232] (9-26)R^6为可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0233] (9-27)R^6为可被1个R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0234] (9-28)R^6为4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0235] (9-29)R^6为被1个R^7取代的C_{1-6}烷基、可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0236] (9-30)R^6为可被1～2个相同或彼此不同的R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1～2个相同或彼此不同的R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0237] (9-31)R^6为可被1个R^{10}取代的C_{3-8}环烷基、或可被1个R^{11}取代的4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0238] (10-1)R^7为-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、卤素或氰基的化合物或其盐。

[0239] (10-2)R^7为-OR^{12}或-$NR^{13}R^{14}$的化合物或其盐。

[0240] (10-3)R^7为-OR^{12}的化合物或其盐。

[0241] (10-4)R^7为-$NR^{13}R^{14}$的化合物或其盐。

[0242] (10-5)R^7为卤素的化合物或其盐。

[0243] (10-6)R^7为氰基的化合物或其盐。

[0244] (11-1)R^8为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素或氰基的化合物或其盐。

[0245] (11-2)R^8为-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$的化合物或其盐。

[0246] (11-3)R^8为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、卤素、或氰基的化合物或其盐。

[0247] (11-4)R^8为-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}的化合物或其盐。

[0248] (11-5)R^8为-OR^{12}的化合物或其盐。

[0249] (11-6)R^8为-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}的化合物或其盐。

[0250] (12-1)R^9为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、氰基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0251] (12-2)R^9为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0252] (13-1)R^{10}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、或氰基的化合物或其盐。

[0253] (13-2)R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、卤素或氰基的化合物或其盐。

[0254] (13-3)R^{10}为C_{1-6}烷基、或-OR^{12}的化合物或其盐。

[0255] (13-4)R^{10}为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0256] (13-5)R^{10}为-OR^{12}的化合物或其盐。

[0257] (13-6)R^{10}为-$NR^{13}R^{14}$的化合物或其盐。

[0258] (13-7)R^{10}为-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}的化合物或其盐。

[0259] (13-8)R^{10}为卤素的化合物或其盐。

[0260] (13-9)R^{10}为氰基的化合物或其盐。

[0261] (13-10)R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、或氰基的化合物或其盐。

[0262] (13-11)R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、或氰基的化合物或其盐。

[0263] (13-12)R^{10}为C_{1-6}烷基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、或氰基的化合物或其盐。

[0264] (14-1)R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、-$NR^{13}R^{14}$、-C_{1-6}亚烷基-OR^{12}、-C_{1-6}亚烷基-$NR^{13}R^{14}$、卤素、氰基、氧代、-C(O)-C_{1-6}烷基、或-$S(O)_2$-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0265] (14-2)R^{11}为C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0266] (14-3)R^{11}为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0267] (14-4)R^{11}为C_{3-8}环烷基的化合物或其盐。

[0268] (14-5)R^{11}为4～7元饱和杂环基的化合物或其盐。

[0269] (14-6)R^{11}为-OR^{12}的化合物或其盐。

[0270] (14-7)R^{11}为氧代的化合物或其盐。

[0271] (14-8)R^{11}为-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0272] (14-9)R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、4～7元饱和杂环基、-OR^{12}、氧代、或-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0273] (14-10)R^{11}为C_{1-6}烷基或-OR^{12}的化合物或其盐。

[0274] (14-11)R^{11}为C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、-OR^{12}、或-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0275] (15-1)R^{12}为H或C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0276] (15-2)R^{12}为H的化合物或其盐。

[0277] (15-3)R^{12}为C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0278] (16-1)R^{13}和R^{14}相同或彼此不同,为H、C_{1-6}烷基或-C(O)-C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0279] (16-2)R^{13}和R^{14}相同或彼此不同,为H或C_{1-6}烷基的化合物或其盐。

[0280] (16-3)R^{13}和R^{14}均为H的化合物或其盐。

[0281] (16-4)R^{13}和R^{14}均为H的化合物或其盐,或者R^{13}为-C(O)-C_{1-6}烷基、R^{14}为H的化合物或其盐。

[0282] (16-5)R^{13}为-C(O)-C_{1-6}烷基、R^{14}为H的化合物或其盐。

[0283] (17-1)n为1～4的整数的化合物或其盐。

[0284] (17-2)n为1～3的整数的化合物或其盐。

[0285] (17-3)n为1或2的化合物或其盐。

[0286] (17-4)n为2的化合物或其盐。

[0287] (17-5)n为1的化合物或其盐。

[0288] (18-1)m为0～3的整数的化合物或其盐。

[0289] (18-2)m为0～2的整数的化合物或其盐。

[0290] (18-3)m为0或1的化合物或其盐。

[0291] (18-4)m为1的化合物或其盐。

[0292] (18-5)m为0的化合物或其盐。

[0293] (19-1)k为0～3的整数的化合物或其盐。

[0294] (19-2)k为0～2的整数的化合物或其盐。

[0295] (19-3)k为0或1的化合物或其盐。

[0296] (19-4)k为1的化合物或其盐。

[0297] (19-5)k为0的化合物或其盐。

[0298] (19-6)k为1或2的化合物或其盐。

[0299] (20)上述(1-1)～(19-6)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。

[0300] (20-1)上述(1-1)、(2-2)、(3-1)、(4-1)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)、(12-1)、(13-1)、(14-1)、(15-1)、(16-1)、(17-1)、(18-1)、以及(19-1)的组合的化合物或其盐。

[0301] (20-2)上述(1-2)、(2-2)、(4-1)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)、(12-1)、(13-1)、(14-1)、(15-1)、(16-1)、(18-1)、以及(19-1)的组合的化合物或其盐。

[0302] (20-3)上述(1-2)、(2-3)、(4-1)、(5-2)、(6-1)、(7-1)、(8-1)、(9-1)、(10-1)、(11-1)、(12-1)、(13-1)、(14-1)、(15-1)、(16-1)、(18-1)、以及(19-1)的组合的化合物或其盐。

[0303] (20-4)上述(1-2)、(2-6)、(4-2)、(5-5)、(6-1)、(7-2)、(8-2)、(9-3)、(10-2)、(11-3)、(12-2)、(13-2)、(14-9)、(15-2)、(16-4)、(18-2)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0304] (20-5)上述(1-2)、(2-7)、(4-2)、(5-5)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-2)、(14-9)、(15-2)、(16-4)、(18-2)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0305] (20-6)上述(1-2)、(2-3)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-30)、(13-3)、(14-10)、(15-2)、(18-3)、以及(19-6)的组合的化合物或其盐。

[0306] (20-7)上述(1-2)、(2-11)、(4-2)、(5-5)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-2)、(14-9)、(15-2)、(16-4)、(18-2)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0307] (20-8)上述(1-34)、(4-2)、(5-5)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-2)、(14-10)、(15-2)、(16-4)、(18-5)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0308] (20-9)上述(1-17)、(4-2)、(6-3)、(7-2)、(9-29)、(10-2)、(13-11)、(14-10)、(15-2)、(16-5)、(18-5)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0309] (20-10)上述(1-6)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-31)、(13-5)、(14-3)、(15-2)、(18-3)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0310] (20-11)上述(1-35)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-31)、(13-5)、(14-3)、(15-2)、(18-3)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0311] (20-12)上述(1-7)、(4-2)、(5-4)、(6-1)、(7-2)、(8-2)、(9-3)、(10-2)、(11-4)、(13-2)、(14-2)、(15-2)、(16-4)、(18-3)、以及(19-2)的组合的化合物或其盐。

[0312] (20-13)上述(1-28)、(4-3)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-3)、(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0313] (20-14)上述(1-11)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0314] (20-15)上述(1-17)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0315] (20-16)上述(1-17)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0316] (20-17)上述(1-11)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0317] (20-18)上述(1-21)、(4-4)、(5-7)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-4)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0318] (20-19)上述(1-18)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0319] (20-20)上述(1-17)、(4-5)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0320] (20-21)上述(1-16)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0321] (20-22)上述(1-16)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及

(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0322] (20-23)上述(1-16)、(4-5)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0323] (20-24)上述(1-31)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0324] (20-25)上述(1-32)、(4-4)、(6-3)、(7-2)、(9-22)、(13-5)、(15-2)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0325] (20-26)上述(1-17)、(4-6)、(6-3)、(7-2)、(9-27)、(14-3)、(18-5)、以及(19-4)的组合的化合物或其盐。

[0326] 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。

[0327] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0328] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0329] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚、

[0330] 2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0331] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0332] 5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0333] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0334] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚、

[0335] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0336] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0337] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、以及

[0338] 5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚。

[0339] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的某一方式,可以列举出选自以下组中的化合物或其盐。

[0340] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0341] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0342] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚、

[0343] 2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0344] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚、

[0345] 5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0346] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0347] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚、以及

[0348] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚。

[0349] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的某一方式,可以列举出选自以下组中的化合物或其盐。

[0350] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0351] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲氧基)苯酚、

[0352] 2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0353] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚、

[0354] 5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0355] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0356] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0357] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0358] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、以及

[0359] 5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚。

[0360] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的某一方式,可以列举出选自以下组中的

化合物或其盐。

[0361] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0362] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲氧基)苯酚、

[0363] 2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0364] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚、

[0365] 5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0366] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0367] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、以及

[0368] 5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚。

[0369] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的某一方式,可以列举出选自以下组中的化合物或其盐。

[0370] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0371] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基-5)-(三氟甲氧基)苯酚、

[0372] 2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚、

[0373] 5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、

[0374] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚、以及

[0375] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚。

[0376] 作为本发明所包含的具体化合物的例子,可以列举出以下组化合物。

[0377] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚一盐酸盐、

[0378] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚一盐酸盐、

[0379] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚一盐酸盐、以及

[0380] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并

[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚二盐酸盐。

[0381] 另外,作为本发明所包含的具体化合物的某一方式,可以列举出以下组化合物。

[0382] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚一盐酸盐、

[0383] 2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚一盐酸盐、以及

[0384] 5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚二盐酸盐。

[0385] 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。

[0386] 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括经分离后的各个(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。在某一方式中,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。

[0387] 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。

[0388] 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。

[0389] 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。

[0390] 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(^{2}H和^{3}H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(^{3}H)、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(^{2}H),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。例如,通过对2-[4-(4-氨基丁氧基)酞嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酚(制造例64的化合物)进行公知的[^{11}C]乙酰化反应(International Journal of Radiation Applications and Instrumentation.Part A.Applied Radiation and Isotopes,第39卷,第4期,第287-290页,1988年),可以得到实施例81的化合物的羰基的碳原子被取代为^{11}C的化合物。

[0391] (制造方法)

[0392] 式(I)的化合物或其盐可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。

[0393] 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。

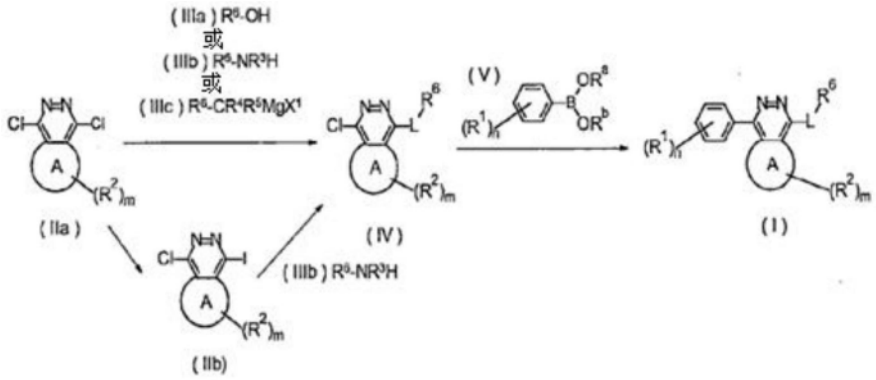
[0394] 以下,对式(I)的化合物的代表性制造方法进行说明。各制法也可以参照该说明所附的参考文献来进行。需要说明的是,本发明的制造方法不限于以下示出的例子。

[0395] 在本说明书中,有时使用以下的缩写。

[0396] CN:氰基、COMU:({[(1-氰基-2-氧代亚乙基)氨基]氧基}-4-吗啉亚甲基)二甲基铵六氟磷酸盐、DMF:N,N-二甲基甲酰胺、DMSO:二甲基亚砜、DIPEA:N,N-二异丙基乙胺、EDC·HCl:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、HATU:六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3三唑并[4,5-b]吡啶鎓-3-氧化物、HOBt:1-羟基苯并三唑、NMP:1-甲基吡咯烷-2-酮、Me:甲基、Oxone(注册商标):过一硫酸氢钾、Pd-118:[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯合钯(II)、$PdCl_2(PPh_3)_2$:双(三苯基膦)二氯化钯(II)、$PdCl_2$(dppf):[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2:[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)·二氯甲烷加成物、$Pd_2(dba)_3$:(1E,4E)-1,5-二苯基戊-1,4-二烯-3-酮/钯(3:2)、$Pd(PPh_3)_4$: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、TBS:叔丁基(二甲基)甲硅烷基、THF:四氢呋喃、Tf:三氟甲磺酰基、TFA:三氟乙酸、XPhos:2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯、ODS:十八烷基甲硅烷基。

[0397] (第一制法)

[0398] [化学式20]

[0399] 

[0400] (X^1为卤素,R^a和R^b均为H,或者R^a和R^b和与该R^a和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。)

[0401] (第一步骤)

[0402] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIa)～(IIIc)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物的步骤。可以根据作为连接基的L的种类,从以下1～5的步骤中进行选择。

[0403] (第一步骤-1)

[0404] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIa)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物当中L为-O-的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IIIa)的化合物和式(IIIa)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℃下,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,可以列举出氢化钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾等。在苄基三甲基氯化铵、四丁基溴化铵、18-冠-6-醚等相转移催化剂的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0405] (第一步骤-2)

[0406] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIb)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物当中L为-NR^3-的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IIa)的化合物和式(IIIb)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或无溶剂下,于冷却下至加热回流下,优选在0℃～220℃下,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;甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、环戊醇等醇类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。在三乙胺、N,N-二异丙基乙胺等有机碱,或者氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等无机碱的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0407] (第一步骤-3)

[0408] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIb)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物当中L为-NR^3-的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IIa)的化合物和式(IIIb)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂、配体及碱的存在下,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℃下,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,可以列举出醋酸钯、$Pd_2(dba)_3$等。作为配体

的例子,没有特别地限定,可以列举出2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、三叔丁基膦、XPhos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、氢氧化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾等。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。

[0409] [文献]

[0410] Journal of the American Chemical Society,127,pp4685-4696(2005)

[0411] (第一步骤-4)

[0412] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIb)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物当中L为$-NR^3-$的化合物的步骤。该步骤由将式(IIa)的化合物转化为式(IIb)的化合物的第一阶段、和将式(IIb)的化合物转化为式(IV)的化合物的第二阶段构成。

[0413] (第一阶段)

[0414] 在该反应中,将式(IIa)的化合物在金属碘化物的存在下,在氢碘酸中,于冷却下至加热回流下,优选在室温~100℃下,通常搅拌0.1小时~5天。作为这里所使用的金属碘化物的例子,没有特别地限定,可以列举出碘化钠、碘化钾等。

[0415] (第二阶段)

[0416] 在该反应中,使用等量的式(IIb)的化合物和式(IIIb)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~190℃下,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,可以列举出碘化铜(I)、氧化铜(I)、溴化铜(I)、氯化铜(I)、2-噻吩羧酸铜(I)等。在脯氨酸、乙二胺等配体的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。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、氢氧化钠、叔丁醇钠、叔丁醇钾、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺等。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;乙醇、2-丙醇、1-丁醇、乙二醇等醇类;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。

[0417] (第一步骤-5)

[0418] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIIc)的化合物的反应而得到式(IV)的化合物当中L为$-CR^4R^5-$的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IIa)的化合物和式(IIIc)的化合物或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂的存在下,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℃下,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,可以列举出碘化铜(I)、乙酰丙酮铁(III)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;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。

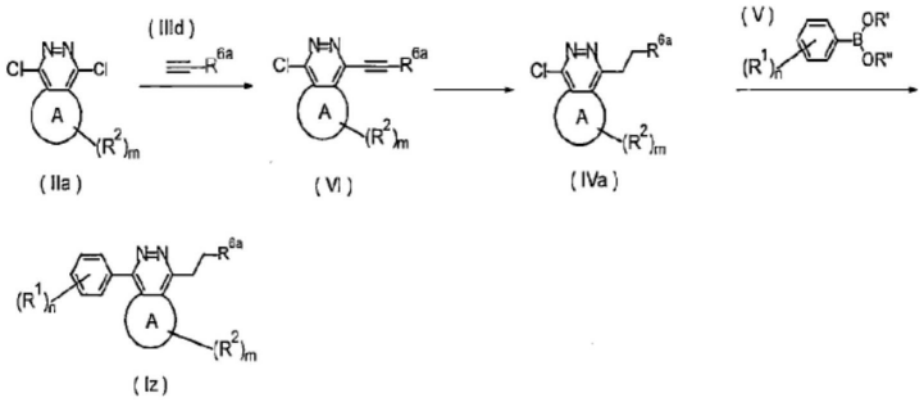
[0419] (第二步骤)

[0420] 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(I)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(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℃下,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$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2(dppf)$、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$、$Pd_2(dba)_3$、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。

[0421] (第二制法)

[0422] [化学式21]

[0423] 

[0424] (R^{6a}是被1～4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-5}烷基、-C_{1-5}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、或-C_{1-5}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)。以下相同)。

[0425] 本制法是得到以下化合物(Iz)的制法:在式(I)的化合物当中,L为-CR^4R^5-,R^4和R^5均为H,R^6为-CH_2-(被1～4个相同或彼此不同的R^7取代的C_{1-5}烷基)、-CH_2-C_{1-5}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^8取代的C_{3-8}环烷基)、或-CH_2-C_{1-5}亚烷基-(可被1～4个相同或彼此不同的R^9取代的4～7元饱和杂环基)。

[0426] (第一步骤)

[0427] 本步骤是通过式(IIa)的化合物与式(IIId)的化合物的反应而得到式(VI)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IIa)的化合物和式(IIId)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,优选在铜盐的存在下,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℃下,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$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2(dppf)$、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$、$Pd_2(dba)_3$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、氢氧化钠、叔丁醇钠、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、二异丙基胺、吡咯烷等。作为铜盐,可以列举出碘化铜(I)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;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。需要说明的是,本反应也可以在通过第一制法中记载的第一步骤-4中的第一阶段的反应将式(IIa)的化合物转化为式(IIb)的化合物之后进行。

[0428] [文献]

[0429] Chemical Reviews,107,pp874-922(2007)

[0430] (第二步骤)

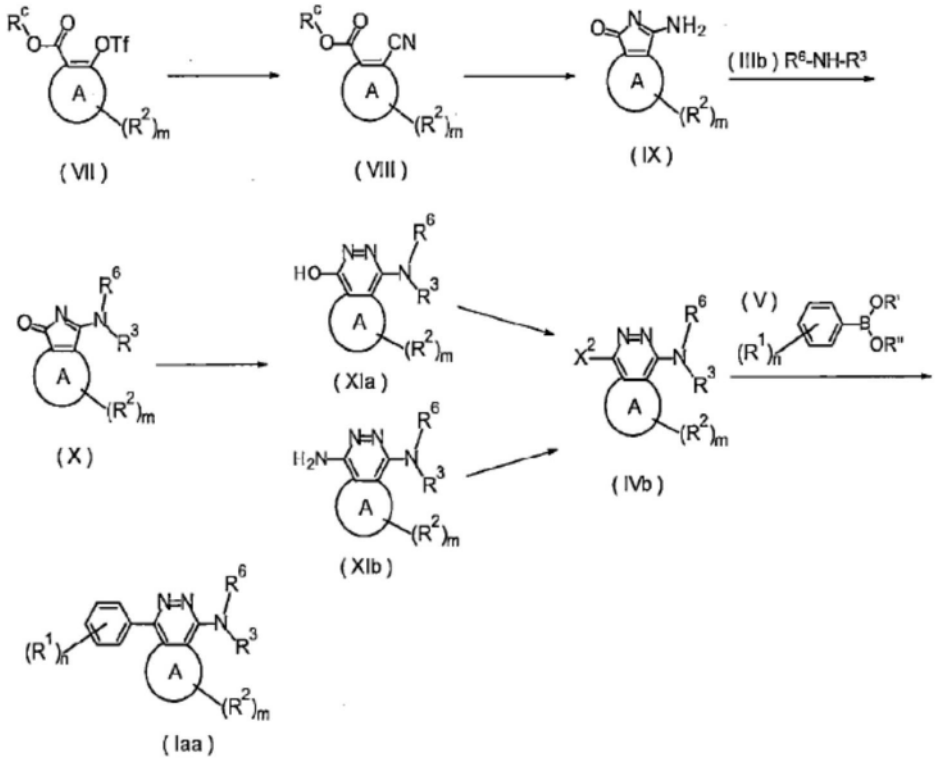
[0431] 本步骤是通过式(VI)的化合物的还原反应而得到式(IVa)的化合物的步骤。在该反应中,将式(VI)的化合物在催化剂的存在下,在氢气氛下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～50℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出钯负载碳、氢氧化钯、氧化铂等。作为溶剂的的例子,没有特别地限定,可以列举出甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类;水、乙酸乙酯、醋酸及它们的混合物。

[0432] (第三步骤)

[0433] 本步骤是与第一制法的第二步骤同样地通过式(IVa)的化合物与式(V)的化合物的反应而得到式(Iz)的化合物的步骤。

[0434] (第三制法)

[0435] [化学式22]

[0436] 

[0437] (R^c为C_{1-6}烷基,X^2为卤素或-OTf。以下相同。)

[0438] 本制法是得到式(I)的化合物当中L为-NR^3-的化合物(Iaa)的制法。

[0439] (第一步骤)

[0440] 本步骤是通过式(VII)的化合物的氰化反应而得到式(VIII)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(VII)的化合物和氰化金属或者过量使用任一者,将它们的混合物在催化剂的存在下,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℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的氰化金属的例子,没有特别地限定,可以列举出氰化锌、氰化铜、氰化钠、氰化钾等。作为催化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2$(dppf)、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2、$Pd_2(dba)_3$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。

[0441] (第二步骤)

[0442] 本步骤是通过式(VIII)的化合物与氨的反应而得到式(IX)的化合物的步骤。在该反应中,将式(VIII)的化合物和氨在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在0℃～100℃下,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,可以列举出甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0443] (第三步骤)

[0444] 本步骤是通过式(IX)的化合物与式(IIIb)的化合物的反应而得到式(X)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IX)的化合物和式(IIIb)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～150℃下,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;甲醇、乙醇、1-丙醇、2-丙醇、1-丁醇、环戊醇等醇类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。在三乙胺、N,N-二异丙基乙胺等有机碱,或者碳酸钾、碳酸钠、碳酸铯等无机碱的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0445] (第四步骤)

[0446] 本步骤是通过式(X)的化合物与肼一水合物的反应而得到式(XIa)的化合物和/或式(XIb)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(X)的化合物和肼一水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0℃～100℃下,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,可以列举出甲醇、乙醇、2-丙醇等醇类;乙腈等。另外,本反应也可以在微波照射下进行。

[0447] (第五步骤)

[0448] 本步骤是由式(XIa)或式(XIb)的化合物得到式(IVb)的化合物的步骤。可以根据起始原料和X^2的种类,从以下1～3的步骤中选择。

[0449] (第五步骤-1)

[0450] 本步骤是由式(XIa)的化合物得到式(IVb)的化合物当中X^2为-OTf的化合物的步骤。在该反应中,将式(XIa)的化合物和三氟甲烷磺酰化剂在碱的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热下,优选在0℃～室温下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的三氟甲烷磺酰化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出三氟甲烷磺酸酐、1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲磺酰基)甲烷磺酰胺等。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出氢化钠、叔丁醇钾、氢氧化钠、氢氧化钾等。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;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;水、吡啶、乙腈、NMP、DMF、DMSO及它们的混合物。

[0451] (第五步骤-2)

[0452] 本步骤是由式(XIa)的化合物得到式(IVb)的化合物当中X^2为卤素的化合物的步骤。在该反应中,将式(XIa)的化合物和卤化剂在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在0℃～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的卤化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出三氯氧磷、三溴氧磷、亚硫酰氯等。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;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;NMP、DMF及它们的混合物。

[0453] (第五步骤-3)

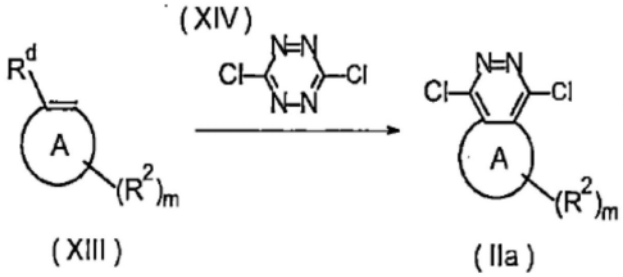
[0454] 本步骤是由式(XIb)的化合物得到式(IVb)的化合物当中X^2为卤素的化合物的步骤。在该反应中,将式(XIb)的化合物和重氮化剂在卤化铜的存在下,在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在0℃～室温下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的重氮化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出亚硝酸钠、亚硝酸叔丁酯等。作为卤化铜的例子,没有特别地限定,可以列举出氯化铜(I)、溴化铜(I)、碘化铜(I)等。作为溶剂的例子,没有特别地限定,可以列举出二氯甲烷、氯仿等卤代烃类;乙腈、NMP、DMF及它们的混合物。在盐酸、氢溴酸、氢碘酸等卤化氢的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。

[0455] (第六步骤)

[0456] 本步骤是通过式(IVb)的化合物与式(V)的化合物的反应而得到式(Iaa)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(IVb)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℃下,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$Pd(PPh_3)_4$、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$PdCl_2$(dppf)、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2、$Pd_2(dba)_3$、RuPhos Pd G3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、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。

[0457] (原料合成-1)

[0458] [化学式23]

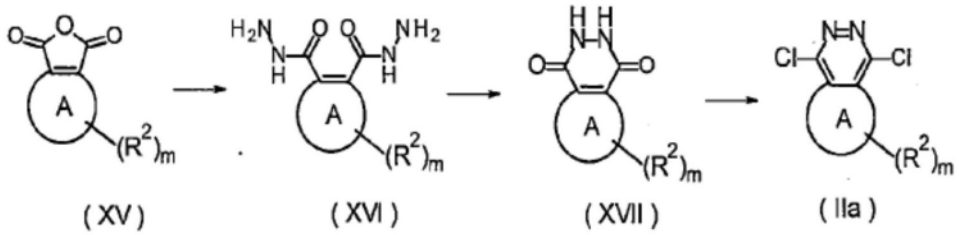
[0459] 

[0460] (R^d为三(C_{1-6}烷基)甲硅烷氧基、或吡咯烷-1-基。以下相同。)

[0461] 本制法是通过式(XIII)的化合物与式(XIV)的化合物的反应而得到式(IIa)的化合物当中环A为C_{5-8}环烯基或5～11元的部分不饱和杂环基的化合物的制法。在该制法的反应中,使用等量的式(XIII)的化合物和式(XIV)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～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为本反应中使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出苯、甲苯、二甲苯等芳香族烃类;二氯甲烷、氯仿等卤代烃类等以及它们的混合物。

[0462] (原料合成-2)

[0463] [化学式24]

[0464] 

[0465] 本制法是由式(XV)的化合物得到式(IIa)的化合物的制法。

[0466] (第一步骤)

[0467] 本步骤是通过式(XV)的化合物与肼一水合物的反应而得到式(XVI)的化合物的步骤。在该反应中,使用过量的肼一水合物,将其与式(XV)的化合物的混合物在无溶剂或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～200℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为本反应中使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出乙醇、2-丙醇、1-丁醇、乙二醇等醇类;乙腈、DMF、NMP、DMSO等以及它们的混合物。

[0468] (第二步骤)

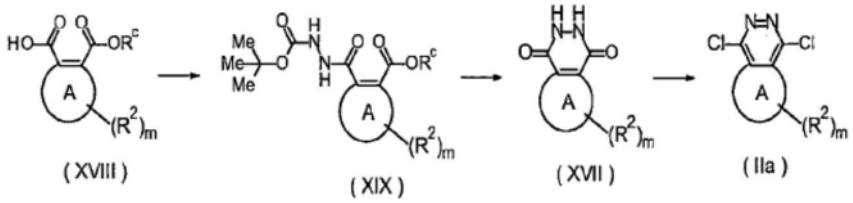
[0469] 本步骤是由式(XVI)的化合物得到式(XVII)的化合物的步骤。在该反应中,在酸的存在下,将式(XVI)的化合物在对反应呈惰性的溶剂中,于冷却下至加热回流下,优选在室温～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的酸的例子,没有特别地限定,可以列举出盐酸、硫酸、醋酸等。作为本反应中使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出乙醇、2-丙醇、1-丁醇、乙二醇等醇类;水、乙腈、DMF、NMP、DMSO等以及它们的混合物。

[0470] (第三步骤)

[0471] 本步骤是通过式(XVII)的化合物与氯化剂的反应而得到式(XIIa)的化合物的步骤。在该反应中,使用过量的氯化剂,将其与式(XVII)的化合物的混合物在冷却下至加热回流下,优选在室温～200℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的氯化剂的例子,没有特别地限定,可以列举出三氯氧磷、亚硫酰氯等。添加少量的DMF有时在使反应顺利地进行上是有利的。

[0472] (原料合成-3)

[0473] [化学式25]

[0474] 

[0475] 本制法是由式(XVIII)的化合物得到式(IIa)的化合物的制法。

[0476] (第一步骤)

[0477] 本步骤是通过式(XVIII)的化合物与肼基甲酸叔丁酯的反应而得到式(XIX)的化合物的步骤。在该反应中,使用等量的式(XVIII)的化合物和肼基甲酸叔丁酯或者过量使用任一者,将它们的混合物在缩合剂和碱的存在下,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℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的缩合剂的例子,没有特别地限定,可以列举出HATU、EDC·HCl、COMU等。作为碱的例子,没有特别地限定,可以列举出三乙胺、DIPEA等。作为本反应中使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出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;乙腈、NMP、DMF、DMSO等以及它们的混合物。在HOBt的存在下进行反应有时在使反应顺利地进行上是有利的。

[0478] (第二步骤)

[0479] 本步骤是由式(XIX)的化合物得到式(XVII)的化合物的步骤。在该反应中,在酸的存在下,将式(XIX)的化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～150℃下,通常搅拌0.1小时～5天。作为这里所使用的酸的例子,没有特别地限定,可以列举出盐酸、硫酸等。作为本反应中使用的溶剂,没有特别地限定,可以列举出水、乙酸乙酯、1,4-二噁烷等。

[0480] (第三步骤)

[0481] 本步骤是与原料合成-2的第三步骤同样地通过式(XVII)的化合物与氯化剂的反应而得到式(XIIa)的化合物的步骤。

[0482] (其他制法)

[0483] 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、氧化反应、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。

[0484] 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,也可由适当的光学活性原料化合物来制造光学异构体。

[0485] 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。

[0486] 试验例1THP-1IL-1β产生抑制试验

[0487] 在THP-1细胞中添加50ng/mL的PMA(phorbol myristate acetate,SIGMA,P1585)并于37℃培养2天。将培养液更换成不含血清的RPMI-1640培养基,添加浓度已知的化合物并于37℃培养15分钟。以最终浓度分别成为50ng/mL、5mM的方式添加LPS(Lipopolysaccharide,SIMGA,L2880)、ATP(Adenosine triphosphate,SIGMA,A2383),于37℃培养2小时。回收上清液,利用ELISA法测定IL-1β的浓度(DuoSet ELISA human IL-1β,R&D Systems,DY201)。相对于被测化合物的浓度的对数值,绘制IL-1β浓度,并通过Sigmoid Emax模型非线性回归分析算出IC_{50}值。

[0488] 结果如表1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-1β产生。

[0489] [表1-1]

[0490] 表1

[0491]

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
1	10	25	4.6	52(2)	27	75	54
2(1)	3.4	26	15	53	15	76	23
2(2)	14	27	4.1	54	21	77	33
3(1)	2.2	28	14	55	36	78	54
3(2)	7.0	29	18	56(1)	7.0	79	4800
4(1)	2.5	30	22	56(2)	36	80	5200
4(2)	15	31	44	57(1)	19	81	33
5	4.7	32	76	57(2)	94	82	28
6	9000	33	100	58	88	83	4.8
7	8500	34	3.9	59	40	84	18
8	210	35	16	60	1600	85	58
9	1300	36	32	61	96	86	11
10	24	37	18	62(1)	6.1	87	6.5
11	16	38	54	62(2)	27	88	1.8
12	58	39	19	63	9.4	89	31
13	15	40	50	64	6.3	90	12
14	7.6	41	40	65	48	91	560
15	2.8	42	37	66(1)	990	92	47
16(1)	1.9	43	8.7	66(2)	180	93	200
16(2)	20	44	6.8	67	13	94	5.1
17	20	45	14	68	11	95	61
18	34	46	11	69	6.5	96	45
19	81	47	16	70	2.1	97	3.4
20	22	48	36	71	150	98	95
21	81	49	22	72(1)	27	99	16
22	69	50	8.2	72(2)	14		
23	17	51	13	73	7.6		
24	74	52(1)	4.1	74	1400		

[0492] [表1-2]

[0493] 表1(续)

[0494]

Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)	Ex	IC_{50} (nM)
100	4.9	108(2)	3.0	118	4.8	128	3.3
101(1)	2.0	109	1.5	119	6.0	129	86
101(2)	8.6	110	1.4	120	1.0	130	22
102	5.1	111	2.9	121	8.5	131(1)	3.0
103	4.4	112	1.3	122	8.4	131(2)	79
104	3.5	113	1.2	123	47	132	95
105	8.9	114	15	I24	0.62	133	1.3
106	4.8	115	11	125	1.5	134	4.6

107	3.6	116	4.4	126	7.1	135	2.9
108(1)	27	117	130	127	5.6	136	2.2

[0495] 试验例2TNF-α产生抑制试验

[0496] 在THP-1细胞中添加50ng/mL的PMA(phorbol myristate acetate,SIGMA,P1585)并于37℃培养2天。将培养液更换成不含血清的RPMI-1640培养基,添加浓度已知的化合物并于37℃培养15分钟。以最终浓度分别成为50ng/mL的方式添加LPS(Lipopolysaccharide,SIMGA,L2880),于37℃培养2小时。回收上清液,利用ELISA法测定TNF-α的浓度(DuoSet ELISA human TNF-α,R&D Systems,DY210)。相对于被测化合物的浓度的对数值,绘制TNF-α浓度,并通过Sigmoid Emax模型非线性回归分析算出IC_{50}值。

[0497] 可以确认,作为式(I)化合物的实施例1、2(1)、3(1)、4(1)、5、70、73、83、88、99、111、124及125在本试验中显示出10μM以上的IC_{50}值。

[0498] 试验例3大鼠中枢神经IL-1β产生试验

[0499] 在异氟烷麻醉下向10～14周龄的雄性Wistar大鼠脑池内给予12.5μg/5μL的LPS(SIGMA,L2880),2小时后,经口给药被测化合物。此外,1小时后,向脑池内给予50μg/5μL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。以使用抗IL-1β抗体(Millipore,AB1832P)的Western blotting法对脑脊髓液的IL-1β p17进行定量,算出相对于溶剂给药组的抑制率。

[0500] 对于作为式(I)化合物的实施例1、2(1)、3(1)以及124,相对于溶剂给药组的IL-1β p17抑制率如下表所示。需要说明的是,表中,Dose表示各被测化合物的给药量,Ex1、Ex2(1)、Ex3(1)以及Ex124表示实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124,将未测定的情况表示为NT。可以确认这些化合物显示出IL-1β产生抑制作用。

[0501] [表2]

[0502]

Dose	Ex1	Ex2(1)	Ex3(1)	Ex124
0.1mg/kg	NT	NT	NT	55%
0.3mg/kg	-12%	81%	75%	49%
1mg/kg	74%	75%	82%	96%
3mg/kg	84%	88%	72%	NT

[0503] 试验例4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

[0504] 对于雄性C57BL/6J小鼠,将8μg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。14～15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,采用悬挂试验评价运动机能。使小鼠抓住水平拉紧的金属丝,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。在本试验中,可以确认特定的式(I)化合物或其盐显示出对运动障碍的改善效果。

[0505] 试验例5小鼠离体(ex vivo)IL-1β产生试验

[0506] 将混悬于0.5%甲基纤维素中的化合物以任意的用量对雄性C57BL/6J小鼠进行单次或多次经口给药,采集任意时间后的血液。将LPS以最终浓度成为50ng/mL的方式加入至血液中,于37℃培养3小时。然后,以最终浓度成为5mM的方式加入ATP,于37℃培养30分钟。

通过离心分离除去血细胞后,利用ELISA法测定IL-1β的浓度(DuoSet ELISA mouse IL-1β,R&D Systems,DY401)。

[0507] 试验例6体外(in vitro)光毒性试验

[0508] 体外光毒性试验的评价按照ICH S10:医药品的光安全性评价指南(药食审查发0521第1号),并按照OECD指南(OECD guideline for testing of chemicals 432:In vitro 3T3 NRU phototoxicity test,2019)中记载的方法进行。在本试验中,可以确认实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124的化合物没有光毒性作用。

[0509] 试验例7安全性药理试验

[0510] 作为安全性药理试验,进行human Ether-a-go-go Related Gene(以下表示为hERG)通道抑制作用的评价。hERG通道抑制作用的评价使用了对Combinatorial Chemistry&High Throughput Screening,12,1,78-95(2009)所记载的方法进行了改良后的方法。在本试验中,实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124的化合物显示出10μM以上的IC_{50}值。

[0511] 根据以上结果,可期待式(I)的化合物或其盐可作为安全性高的医药品而用于炎症性疾病和/或神经变性疾病等的预防和/或治疗等。

[0512] 表1所示的式(I)的化合物或其盐通过试验例1显示出抑制IL-1β的产生,另外,实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124的化合物通过试验例3显示出在中枢神经系统中也具有IL-1β的产生抑制作用。此外,特定的式(I)的化合物或其盐在试验例4所记载的由α-突触核蛋白纤维诱导的α-突触核蛋白病变的小鼠模型中显示出对运动机能的改善。根据以上结果,可以强烈期待式(I)的化合物或其盐可用于炎症性疾病和/或神经变性疾病、特别是包括帕金森氏症、多系统萎缩症及路易氏体型失智症在内的α-突触核蛋白病的预防和/或治疗。

[0513] 另外,根据试验例6、7的结果显示,实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124的化合物不显示出光毒性作用,hERG通道抑制作用也弱。根据以上结果,可以强烈期待实施例1、实施例2(1)、实施例3(1)以及实施例124的化合物成为安全性高的医药品。

[0514] 含有1种或2种以上的式(I)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。

[0515] 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,或者为利用关节内、静脉内、肌肉内等的注射剂、栓剂、滴眼剂、眼软膏、经皮用液体制剂、软膏剂、经皮贴剂、经粘膜液体制剂、经粘膜贴剂、吸入剂等的非经口给药中的任意一种方式。

[0516] 作为用于经口给药的固体组合物,可使用片剂、散剂、颗粒剂等。在这样的固体组合物中,可将1种或2种以上的有效成分与至少1种惰性赋形剂混合。组合物可以根据常规方法含有惰性添加剂,例如润滑剂或崩解剂、稳定剂、溶解助剂。片剂、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。

[0517] 用于经口给药的液体组合物含有药学上可容许的乳浊剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂或酏剂等,且含有常用的惰性稀释剂,例如精制水或乙醇。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。

[0518] 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、或溶解辅助剂。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无菌化。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。

[0519] 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。

[0520] 吸入剂或经鼻剂等经粘膜剂可使用固体、液体、或半固体状的制剂,并根据以往公知的方法来制造。也可以适当添加(例如)公知的赋形剂、或进一步适当添加pH调节剂、防腐剂、表面活性剂、润滑剂、稳定剂或增粘剂等。给药可使用用于适当的吸入或吹送的装置。例如,可使用计量给药吸入装置等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悬浮液的形式来给药。干燥粉末吸入器等可单次或多次地给药用,可以使用干燥粉末或含有粉末的胶囊。或者,可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。

[0521] 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。

[0522] 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)化合物或其盐。

[0523] 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复方制剂,也可以分别制成制剂。

[0524] 实施例

[0525] 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。

[0526] 需要说明的是,将在以下条件下测定而得的DSC曲线的起始温度记载于下表中。DSC测定使用DSC Q2000(TA Instruments制造),在测定温度范围:25～300℃、升温速度:10℃/分钟、氮流量:50mL/分钟的条件下,使用铝制样品盘,在未盖住样品盘的状态下进行测定。DSC曲线的起始温度根据测定条件而稍有变化,因此不应该严格地解释。

[0527] 粉末X射线衍射使用Empyrean(PANalytical制造),在管球:Cu、管电流:40mA、管电压:45kV、步长宽度:0.013°、波长:1.5418Å、测定衍射角范围(2θ):2.5～40°的条件下进行测定,或者使用SmartLab(Rigaku制造),在管球:Cu、管电流:200mA、管电压:45kV、步长宽度:0.005°、波长:1.5418Å、测定衍射角范围(2θ):2.5～40°的条件下进行测定。需要说明的是,在数据的性质上,在结晶的同一性认定中,粉末X射线衍射图案的晶格间隔或整体的

图案是重要的,粉末X射线衍射中的衍射角(2θ(°))的误差范围通常为±0.2°,但是衍射角和衍射强度根据晶体生长的方向、粒子的大小、测定条件而稍有变化,因此不应该严格地解释。

[0528] 另外,在实施例、制造例以及后述表中,有时使用以下缩写。

[0529] 分别表示:PEx:制造例编号,Ex:实施例编号,PSyn:以同样的方法制造的制造例编号,Syn:以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,EI+:质量分析中的m/z值(电子离子化法EI,在没有特别说明的情况下为[M]+),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]+),FAB:质量分析中的m/z值(离子化法FAB,在没有特别说明的情况下为[M+H]+),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]+)、^{1}H-NMR(400MHz、$CDCl_3$):$CDCl_3$中的^{1}H-NMR中的信号的δ值(ppm),^{1}H-NMR(500MHz、$CDCl_3$):$CDCl_3$中的^{1}H-NMR中的信号的δ值(ppm),^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6):DMSO-d_6中的^{1}H-NMR中的信号的δ值(ppm),^{1}H-NMR(500MHz、DMSO-d_6):DMSO-d_6中的^{1}H-NMR中的信号的δ值(ppm),J:耦合常数,s:单峰,d:双峰,t:三重峰,q:四重峰,dd:二重二重峰,br:宽峰(例如:br s),m:多重峰,DSC^1:利用DSC测定观察到吸热峰(分解点)的温度(起始温度),DSC^2:利用DSC测定观察到吸热峰(无定形的分解点)的温度(起始温度),2θ:粉末X射线衍射中的峰的衍射角。

[0530] 在后述表中的PSyn和Syn一栏中记载了-(连字符)的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。

[0531] 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。

[0532] 制造例1

[0533] 将1,4-二氯-5,6,7,8-四氢酞嗪(10.92g)、(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(16.3g)、DIPEA(28mL)、环戊醇(55mL)的混合物在160℃搅拌2天。将反应混合物放冷至室温后,加入水/饱和氯化钠水溶液(1/1)、氯仿/甲醇(9/1),分离出有机层。用氯仿/甲醇(9/1)萃取水层,合并有机层,用无水硫酸镁进行干燥,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(8.24g)。

[0534] 制造例2

[0535] 在室温下向1,4-二氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪(1g)、环戊醇(5mL)的混合物中加入(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(1.48g)、DIPEA(1.7mL),在160℃搅拌44小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿、水,在室温下搅拌10分钟。分离有机层,用无水硫酸钠进行干燥,然后将溶液浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇、(1R,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇的混合物(386mg)。

[0536] 制造例3

[0537] 将6-苄基-1,4-二氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪(1.145g)、(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(890mg)、DIPEA(2.7mL)、NMP(15mL)的混合物在160℃搅拌24小时。在反应混合物中加入(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(420mg)、DIPEA(1.3mL),在160℃搅

拌20小时。将反应混合物放冷至室温后,加入乙酸乙酯、水,分离出有机层。用乙酸乙酯萃取水层,合并有机层,并用水/饱和氯化钠水溶液(1/1)、饱和氯化钠水溶液清洗,然后用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩,并将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从低极性侧的流份中以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(6-苄基-1-氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环已-1-醇(36.1mg),从高极性侧的流份中以油状物形式得到了(1R,2R)-2-[(6-苄基-4-氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环已-1-醇(504.8mg)。

[0538] 制造例4

[0539] 在室温下向1,4-二氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪(1g)、环戊醇(5mL)的混合物中加入(1S,2R)-2-氨基环已-1-醇一盐酸盐(1.48g)、DIPEA(1.68mL),在160℃搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温后,加入DIPEA(1mL),在160℃搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、水/饱和氯化钠水溶液(1/1),在室温下搅拌10分钟。分离有机层并用无水硫酸钠进行干燥。将溶液浓缩后,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(1S,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环已-1-醇和(1S,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环已-1-醇的混合物(774mg)。

[0540] 制造例5

[0541] 在室温下向1,4-二氯-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪(502.7mg)、环戊醇(3mL)的混合物中加入(1R,2R)-2-氨基环已-1-醇一盐酸盐(394mg)、DIPEA(0.393mL),在氩气氛下,于160℃搅拌2天。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、饱和氯化钠水溶液/水(1/1),在室温下搅拌10分钟。分离有机层,浓缩后,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)氨基]环已-1-醇(57.4mg)。

[0542] 制造例42

[0543] 在2,3-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(1g)、甲醇(20mL)的混合物中加入盐酸(12M、0.6mL)、氧化铂(100mg),在氢气氛下,于室温下搅拌整夜。在反应混合物中加入甲醇(20mL)、DMF(20mL),在氩气氛下搅拌1小时。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并将滤液在减压下浓缩。在所得到的残渣中加入甲苯,在减压下进行浓缩。在所得到的固体中加入乙酸乙酯并进行研磨。滤取固体,用乙酸乙酯清洗,从而以固体形式得到了2,3,5,6,7,8-六氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮一盐酸盐(1.19g)。

[0544] 制造例43

[0545] 在2,3,5,6,7,8-六氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮一盐酸盐(800mg)、二氯甲烷(16mL)的混合物中加入DIPEA(0.250mL)、苯甲醛(0.500mL)、三乙酰氧基硼氢化钠(1.1g),在室温下搅拌整夜。在反应混合物中加入水,用氯仿/甲醇(5/1)进行萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥后,将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了6-苄基-2,3,5,6,7,8-六氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(515mg)。

[0546] 制造例44

[0547] 将6-苄基-2,3,5,6,7,8-六氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(100mg)、磷酰氯

(2mL)的混合物在120℃搅拌2小时。在减压下对反应混合物进行浓缩后,加入甲苯,在减压下进行浓缩。在所得到的残渣中加入氯仿(3mL),在冰冷下加入DIPEA(1mL)。在反应混合物中加入水后,用氯仿进行萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥后,将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了6-苄基-1,4-二氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪(87mg)。

[0548] 制造例45

[0549] 在氮气氛下,在1,4-二氯酞嗪(720mg)、4-羟基-1λ^6-硫杂环己-1,1-二酮(540mg)、THF(14mL)的混合物中,在冰冷下加入氢化钠(55%、液体石蜡分散体、190mg),在同一温度下搅拌30分钟,然后升温至室温,搅拌3天。在反应混合物中加入水、乙酸乙酯,滤取固体,并用水、乙酸乙酯进行清洗,从而以固体形式得到了4-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]-1λ^6-硫杂环己-1,1-二酮(681mg)。

[0550] 制造例47

[0551] 在(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(100mg)、1,4-二噁烷(3.2mL)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(350mg)、RuPhos Pd G3(45mg)、碳酸钾(147mg)、水(0.64mL),在微波照射下,于100℃搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿、水,分离出有机层。将溶液浓缩后,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-({4-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基}氨基)环己-1-醇(106mg)。

[0552] 制造例48

[0553] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-[(6-苄基-1-氯-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(34mg)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(38mg)、RuPhos Pd G3(3mg)、碳酸钾(38mg)、1,4-二噁烷(1mL)、水(0.100mL)的混合物在微波照射下于130℃搅拌60分钟。在反应混合物中加入水、氯仿,分离出有机层。用氯仿萃取水层,然后合并有机层,用无水硫酸镁进行干燥,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(15.6mg)。

[0554] 制造例63

[0555] 在[4-({4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]酞嗪-1-基}氧基)丁基]氨基甲酸叔丁酯(1.38g)、二氯甲烷(14mL)、三乙胺(1.21mL)的混合物中加入乙酸酐(0.330mL)、4-二甲基氨基吡啶(71mg),在室温下搅拌整夜。在反应混合物中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)纯化后,用己烷/乙酸乙酯(4/1)洗涤所得到的固体,从而以固体形式得到了乙酸2-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁氧基}酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酯(1.24g)。

[0556] 制造例64

[0557] 在乙酸2-(4-{4-[(叔丁氧基羰基)氨基]丁氧基}酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酯(1.24g)、二氯甲烷(13mL)的混合物中加入三氟乙酸(1.83mL),在室温下搅拌整夜。在反应混合物中加入1M氢氧化钠水溶液、饱和碳酸氢钠水溶液,用氯仿进行萃取。将有机层用无水硫酸镁干燥后,将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇/氨水)进

行纯化。将所得到的残渣与氯仿、甲醇混合,用无水硫酸镁干燥。将溶液在减压下浓缩,并用己烷/乙酸乙酯(4/1)清洗所得到的固体,从而以固体形式得到了2-[4-(4-氨基丁氧基)酞嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酚(607mg)。

[0558] 制造例65

[0559] 将2-[4-(4-氨基丁氧基)酞嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酚(403mg)、乙酰氯(0.075mL)、DIPEA(0.495mL)、二氯甲烷(4mL)的混合物在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入乙酰氯(0.075mL),在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入DIPEA(0.495mL)、乙酰氯(0.075mL),在室温下搅拌30分钟。在反应混合物中加入乙酰氯(0.075mL),在室温下搅拌4天。在反应混合物中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁进行干燥,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了乙酸2-[4-(4-乙酰氨基丁氧基)酞嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酯(401mg)。

[0560] 制造例67

[0561] 在氩气氛下,在1-氯-4-碘-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪(500mg)、(2R)-丁-3-炔-2-醇(0.150mL)、THF(8mL)的混合物中,在冰冷下加入$PdCl_2(PPh_3)_2$(126mg)、碘化铜(I)(17mg)、二异丙基胺(0.755mL)后,升温至室温,搅拌5小时。在反应混合物中加入水、饱和氯化铵水溶液,并用氯仿进行萃取。用氯仿萃取水层,合并有机层,用无水硫酸镁进行干燥,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以油状物形式得到了(2R)-4-(4-氯-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪-1-基)丁-3-炔-2-醇(267mg)。

[0562] 制造例69

[0563] 在(2R)-4-(4-氯-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪-1-基)丁-3-炔-2-醇(267mg)、乙醇(6mL)的混合物中加入氧化铂(67mg),在氢气氛下,于室温下搅拌1.5小时。在反应混合物中加入Celite(注册商标)并进行搅拌,然后对混合物进行Celite(注册商标)过滤,将滤液在减压下浓缩,从而以油状物形式得到了(2R)-4-(4-氯-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪-1-基)丁-2-醇(260mg)。

[0564] 制造例70

[0565] 在氩气氛下,将1,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪(1.50g)、碘化钠(3.1g)、57%氢碘酸(9mL)的混合物在微波照射下于100℃搅拌30分钟。将反应混合物冷却至室温,加入水,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和硫代硫酸钠水溶液、饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩,并将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了1-氯-4-碘-6,7-二氢-5H-环戊烷并[d]哒嗪(1.9g)。

[0566] 制造例72

[0567] 在氩气氛下,将1,4-二氯-5,6,7,8-四氢酞嗪(100mg)、(3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-基)甲醇一盐酸盐(95mg)、醋酸钯(22mg)、(+/-)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基(90mg)、碳酸铯(385mg)、1,4-二噁烷(2mL)的混合物在100℃搅拌24小时。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并将滤液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了{3-[(4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基]双环

[1.1.1]戊烷-1-基}甲醇(46.2mg)。

[0568] 制造例73

[0569] 在冰冷下,向叔丁基[(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)氧基]二(甲基)硅烷(1.42g)、甲苯(20mL)的混合物中加入3,6-二氯-1,2,4,5-四嗪(1g),在室温下搅拌0.5小时,并于120℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温后,在减压下进行浓缩,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了1,4-二氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪(1.08g)。

[0570] 制造例74

[0571] 在氩气氛下,向叔丁基二(甲基)[(2,3,6,7-四氢氧杂环庚烯-4-基)氧基]硅烷和叔丁基二(甲基)[(2,5,6,7-四氢氧杂环庚烯-4-基)氧基]硅烷的混合物(11.67g)中加入甲苯(121mL)、3,6-二氯-1,2,4,5-四嗪(6.61g),于120℃搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温后,使用甲醇、氯仿进行过滤。将溶液在减压下浓缩,并将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了1,4-二氯-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪(502.7mg)。

[0572] 制造例76

[0573] 在-15℃下向2-氨基-5-环丙基苯酚(3.50g)、乙醇(50mL)的混合物中加入盐酸(12M、15.8mL),在同一温度下搅拌10分钟。在-15℃下向反应混合物中加入亚硝酸戊酯(9.6mL),在同一温度下搅拌30分钟,然后在-15℃下滴加碘化钾(50.6g)和水(50mL)的混合物,升温至室温,搅拌20小时。在反应混合物中加入乙酸乙酯,分离出有机层。用饱和硫代硫酸钠水溶液、饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠进行干燥。将溶液在减压下浓缩,并将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了5-环丙基-2-碘苯酚(5g)。

[0574] 制造例77

[0575] 在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)、$PdCl_2$(dppf)(238mg)、醋酸钾(957mg),在100℃搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温后,加入$PdCl_2$(dppf)(238mg),在100℃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),在100℃搅拌3小时。将反应混合物冷却至室温后,加入己烷,在室温下搅拌30分钟。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并将滤液在减压下浓缩,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)。

[0576] 制造例81

[0577] 在4-溴-3-羟基苯甲醛(2.86g)、二氯甲烷(30mL)的混合物中加入DIPEA(2.93mL)、氯甲基甲醚(1.19mL),在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入水,分离出有机层,然后在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(1.35g)。

[0578] 制造例83

[0579] 在冰冷下向4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯甲醛(1.35g)、二氯甲烷(20mL)的混合物中加入二乙基氨基三氟化硫(2.2mL),在同一温度下搅拌1小时,然后升温至室温,搅拌3小时。

将反应混合物加入到冰水、碳酸氢钠、氯仿的混合物中并进行搅拌。分离有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,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(1.3g)。

[0580] 制造例84

[0581] 在95℃下花费1小时将4-溴-3-(甲氧基甲氧基)苯酚(1.86g)、氯二(氟)醋酸钠(2.43g)、DMF(11mL)的混合物滴加到碳酸钾(1.65g)、DMF(7.4mL)的混合物中,在同一温度下搅拌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),在95℃搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温后,加入乙酸乙酯、水,分离出有机层。用乙酸乙酯萃取水层,并用水、饱和氯化钠水溶液清洗合并后的有机层,然后用无水硫酸钠干燥。将溶液在减压下浓缩,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,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)。

[0582] 制造例85

[0583] 在氩气氛下,将1-氯-4-碘-5,6,7,8-四氢酞嗪(500mg)、(1R,2R)-2-氨基-1-甲基环已-1-醇(270mg)、碘化铜(I)(30mg)、磷酸钾(725mg)、乙二醇(0.100mL)、1-丙醇(5mL)的混合物在90℃搅拌24小时。将反应混合物放冷至室温后,加入氯仿、饱和氯化铵水溶液,分离出有机层。用氯仿萃取水层,合并有机层,用无水硫酸镁干燥,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基]-1-甲基环已-1-醇(292mg)。

[0584] 制造例86

[0585] 在氩气氛下,将1-苄基-5-[(三氟甲磺酰基)氧基]-1,2,3,6-四氢吡啶-4-羧酸乙酯(3.37g)、氰化锌(1.5g)、Pd(PPh$_3$)$_4$(1.2g)、DMF(42mL)的混合物在100℃搅拌1.5小时。放冷至室温后,向反应混合物中加入水、乙酸乙酯,分离出有机层。用乙酸乙酯萃取水层后,合并有机层,用水/饱和氯化钠水溶液(1/1)、饱和氯化钠水溶液进行清洗,并用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱法(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了1-苄基-5-氰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-羧酸乙酯(2.04g)。

[0586] 制造例87

[0587] 在氩气氛下,将5-[(三氟甲磺酰基)氧基]-3,6-二氢-2H-吡喃-4-羧酸乙酯(7.4g)、氰化锌(4.3g)、Pd(PPh$_3$)$_4$(2.8g)、DMF(74mL)的混合物在100℃搅拌2小时。冷却至室温后,向反应混合物中加入乙酸乙酯、水,进行Celite(注册商标)过滤。分离出2层后,用乙酸乙酯萃取水层。将合并后的有机层用水/饱和氯化钠水溶液(1/1)进行清洗,并用无水硫酸钠进行干燥。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了5-氰基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-羧酸乙酯(4g)。

[0588] 制造例88

[0589] 将1-苄基-5-氰基-1,2,3,6-四氢吡啶-4-羧酸乙酯(930mg)、氨(7M甲醇溶液、8mL)的混合物在冰冷下搅拌6小时。将反应混合物在冰箱中静置18小时,然后升温至室温,搅拌10分钟。将反应混合物在减压下浓缩,从而以固体形式得到了3-氨基-5-苄基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(828mg)。

[0590] 制造例89

[0591] 在冰冷下,向5-氰基-3,6-二氢-2H-吡喃-4-羧酸乙酯(4g)中加入氨(7M甲醇溶液、

44mL),在0℃搅拌3天。将反应混合物在减压下浓缩,从而以固体形式得到了3-氨基-6,7-二氢吡喃并[3,4-c]吡咯-1(4H)-酮(3.261g)。

[0592] 制造例90

[0593] 将3-氨基-5-苄基-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(825mg)、(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(530mg)、DIPEA(0.7mL)、乙腈(20mL)的混合物在70℃搅拌19小时。将反应混合物放冷至室温后,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了5-苄基-3-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(1.12g)。

[0594] 制造例91

[0595] 将3-氨基-6,7-二氢吡喃并[3,4-c]吡咯-1(4H)-酮(3.26g)、(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(3.4g)、DIPEA(5.5mL)、乙腈(70mL)的混合物在70℃搅拌18小时。将反应混合物放冷至室温后,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了3-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢吡喃并[3,4-c]吡咯-1(4H)-酮(5.63g)。

[0596] 制造例92

[0597] 在5-苄基-3-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-1-酮(560mg)、乙醇(10mL)的混合物中加入肼一水合物(0.16mL),在室温下搅拌3天。将反应混合物在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-醇(201mg)。

[0598] 制造例93

[0599] 在氩气氛下,在6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-醇(90mg)、THF(3mL)的混合物中,在冰冷下加入氢化钠(55%、液体石蜡分散体、12mg),在同一温度下搅拌20分钟。在反应混合物中加入1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲磺酰基)甲磺酰胺(108mg),在冰冷下搅拌1小时。在反应混合物中加入水、氯仿,分离出有机层。用氯仿萃取水层后,合并有机层,用无水硫酸镁进行干燥,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯,然后氯仿/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了三氟甲磺酸6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基酯(40mg)。

[0600] 制造例94

[0601] 在(3R)-3-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2g)、二氯甲烷(5mL)的混合物中加入氢氧化钠(0.596g)、氯化苄基三乙铵(0.922g),在室温下搅拌30分钟。在反应混合物中加入1,4-二氯酞嗪(2.37g),在室温下搅拌24小时。在反应混合物中加入水、二氯甲烷,分离出有机层,然后用二氯甲烷萃取水层。用水清洗合并后的有机层,然后用无水硫酸钠进行干燥,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(3R)-3-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.960g)。

[0602] 制造例96

[0603] 在(3R)-3-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(960mg)、二氯甲烷(10mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、10mL),在室温下搅拌16小时。将反应混合物在

减压下浓缩,然后在所得到的固体中加入二乙醚并进行研磨。滤取固体,从而以固体形式得到了1-氯-4-{[(3R)-哌啶-3-基]氧基}酞嗪一盐酸盐(850mg)。

[0604] 制造例97

[0605] 在1-氯-4-{[(3R)-哌啶-3-基]氧基}酞嗪一盐酸盐(100mg)、二氯甲烷(2mL)的混合物中加入三乙胺(0.26mL),在室温下搅拌30分钟,加入乙酰氯(0.04mL),在同一温度下搅拌2小时。在反应混合物中加入水、乙酸乙酯,分离出有机层,然后用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗合并后的有机层,并用无水硫酸钠进行干燥,然后将溶液在减压下浓缩(作为混合物A)。在1-氯-4-{[(3R)-哌啶-3-基]氧基}酞嗪一盐酸盐(300mg)、二氯甲烷(10mL)的混合物中加入三乙胺(0.70mL),在室温下搅拌30分钟,加入乙酰氯(0.10mL),在同一温度下搅拌2小时。在反应混合物中加入水、乙酸乙酯,分离出有机层,然后用乙酸乙酯萃取水层。用饱和氯化钠水溶液清洗合并后的有机层,并用无水硫酸钠进行干燥,然后将溶液在减压下浓缩(作为混合物B)。将混合物A和混合物B合并,用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而得到了1-{(3R)-3-[(4-氯酞嗪-1-基)氧基]哌啶-1-基}乙-1-酮(280mg)。

[0606] 制造例98

[0607] 在冰冷下向氧杂环庚-4-酮(5g)、二乙醚(50mL)的混合物中加入三乙胺(6.3mL),然后加入三氟甲磺酸叔丁基二(甲基)甲硅烷酯(12.3mL),在同一温度下搅拌10分钟。在反应混合物中加入三乙胺(1.4mL),在冰冷下搅拌1.5小时。在反应混合物中加入己烷、水,分离出有机层。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸钠进行干燥。对溶液进行浓缩,从而以油状物形式得到了叔丁基二(甲基)[(2,3,6,7-四氢氧杂环庚烯-4-基)氧基]硅烷和叔丁基二(甲基)[(2,5,6,7-四氢氧杂环庚烯-4-基)氧基]硅烷的混合物(11.7g)。

[0608] 制造例99

[0609] 在3-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢吡喃并[3,4-c]吡咯-1(4H)-酮(500mg)、2-丙醇(20mL)的混合物中加入肼一水合物(0.300mL),在室温下搅拌20小时。将反应混合物在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(1-氨基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(200mg)。

[0610] 制造例100

[0611] 在氩气氛下,向(1R,2R)-2-[(1-氨基-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(198mg)、氯化铜(I)(75mg)、盐酸(12M、2.5mL)的混合物中,在冰冷下加入亚硝酸钠(80mg),在同一温度下搅拌1小时。在冰冷下向反应混合物中加入二氯甲烷(10mL)、水、三乙胺(4.2mL)并搅拌。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并用二氯甲烷/甲醇(10/1)进行清洗。分离出有机层,用二氯甲烷萃取水层。将合并后的有机层用无水硫酸镁进行干燥,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(170mg)。

[0612] 制造例101

[0613] 将2-(6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚(131.6mg)、10%钯负载碳(含水51%、84.5mg)、甲醇(3mL)的混合物在氢气氛下于室温搅拌4小时。在反应混合物中加入氯仿,进行Celite(注册商标)过

滤,然后将滤液在减压下浓缩,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚(89.3mg)。

[0614] 制造例102

[0615] 在室温下向环丁酮(0.640g)、二氯甲烷(25mL)的混合物中加入[(3R)-哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.524g)、三乙酰氧基硼氢化钠(2.416g),在室温下搅拌5小时。将反应混合物注入到饱和碳酸氢钠水溶液中,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了[(3R)-1-环丁基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(1.940g)。

[0616] 制造例103

[0617] 在室温搅拌下,向[(3R)-1-环丁基哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(225mg)、二氯甲烷(1.8mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、1.8mL),然后在室温下搅拌3小时。将反应混合物在减压下浓缩,从而以固体形式得到了(3R)-1-环丁基哌啶-3-胺二盐酸盐(250mg)。

[0618] 制造例104

[0619] (1R,2R)-N^1-(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)环己-1,2-二胺和(1R,2R)-N^1-(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)环己-1,2-二胺的混合物(393mg)中加入二氯甲烷(14mL)、三乙胺(0.23mL)、二碳酸二叔丁酯(0.34mL),在室温下搅拌1.5小时。在反应混合物中加入水,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了{(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己基}氨基甲酸叔丁酯和{(1R,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己基}氨基甲酸叔丁酯的混合物(352mg)。

[0620] 制造例105

[0621] 在室温搅拌下,向1,4-二氯-6-(三苯基甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪(1.569g)、二氯甲烷(18mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、6mL),然后在室温下搅拌18.5小时。过滤反应混合物,用二乙醚清洗过滤后的固体,然后在减压下进行干燥,从而得到了1,4-二氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪一盐酸盐(770mg)。

[0622] 制造例106

[0623] 在冰冷搅拌下,向1,4-二氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪一盐酸盐(765mg)、二氯甲烷(23mL)的混合物中加入三乙胺(1.4mL)、二碳酸二叔丁酯(1.2mL),在自然升温至室温的同时搅拌17小时。将反应混合物注入水中,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。在所得到的固体中加入二乙醚并进行研磨。滤取析出的固体,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了1,4-二氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-羧酸叔丁酯(788mg)。将滤液在减压下浓缩而得的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了1,4-二氯-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-羧酸叔丁酯(142mg)。

[0624] 制造例114

[0625] 将1,4-二氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪(700mg)和(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.4g)的混合物在120℃搅拌24小时。放冷至室温后,将混合物用硅胶柱色谱(己

烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(3R)-3-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯和(3R)-3-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯的混合物(481mg)。

[0626] 制造例116

[0627] 将1,4-二氯-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪(384mg)、(1R,2R)-2-氨基环己-1-醇(426mg)、DIPEA(0.77mL)、环戊醇(7.4mL)的混合物在氩气氛下于145～155℃搅拌18.5小时。将反应混合物冷却至室温,然后加入水、饱和氯化钠水溶液,用乙酸乙酯进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了(1R,2R)-2-[(4-氯-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(236mg)。

[0628] 制造例120

[0629] 将1,4-二氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪(500mg)、(1S,3R)-3-氨基环己-1-醇一盐酸盐(795mg)、DIPEA(1.8mL)、环戊醇(5mL)的混合物在120～130℃搅拌22小时。将反应混合物冷却至室温后,注入水中,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠进行干燥,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯,然后乙酸乙酯/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(1S,3R)-3-[(4-氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(556mg)。

[0630] 制造例122

[0631] 将2,3,5,7-四氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(78mg)、三氯氧化磷(1mL)的混合物在98～100℃搅拌2.5小时。将反应混合物冷却至室温后,注入冰水中,用冰水和二氯甲烷进行清洗。在室温搅拌下,滴加饱和碳酸氢钠水溶液以使pH约为8,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩,从而以固体形式得到了1,4-二氯-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪(92mg)。

[0632] 制造例128

[0633] 将(3R)-3-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯和(3R)-3-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯的混合物(478mg)、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(680mg)、RuPhos Pd G3(163mg)、碳酸钾(450mg)、1,4-二噁烷(10mL)、水(2mL)的混合物在100℃搅拌4小时。放冷至室温后,在混合物中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而分别以固体形式得到了(3R)-3-({1-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(150mg)和(3R)-3-({4-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(200mg)。

[0634] 制造例134

[0635] 在氩气氛下,将(1S,3R)-3-[(4-氯-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(155mg)、2-[4-(二氟甲基)-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(361mg)、$PdCl_2(dppf)\cdot CH_2Cl_2$(94mg)、碳酸钾(159mg)、1,4-二噁烷(6mL)、水

(1.4mL)的混合物在90～110℃搅拌20小时。将反应混合物冷却至室温,注入水中,然后进行Celite(注册商标)过滤,用乙酸乙酯萃取滤液。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯,然后乙酸乙酯/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(1S,3R)-3-({4-[4-(二氟甲基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基}氨基)环己-1-醇(128mg)。

[0636] 制造例144

[0637] 通过与制造例74同样的反应,以固体形式得到了作为副产物的1,4-二氯-5,7,8,9-四氢氧杂环庚烯并[3,4-d]哒嗪。

[0638] 制造例152

[0639] 在冰冷下,向4-{[(1R,2S)-2-{[叔丁基二(甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-醇(261mg)、2,6-卢剔啶(0.16mL)、二氯甲烷(6mL)的混合物中加入三氟甲磺酸酐(0.17mL),在同一温度下搅拌1.5小时。在反应混合物中加入二氯甲烷、水并进行搅拌,然后分离出两层。用二氯甲烷萃取水层,并用无水硫酸镁干燥合并后的有机层。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了三氟甲磺酸4-{[(1R,2S)-2-{[叔丁基二(甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基酯(311mg)。

[0640] 制造例154

[0641] 在氩气氛下,在-30℃搅拌下,向5,5-二甲基-4-氧代硫杂环戊烷-3-羧酸乙酯(16.169g)、DIPEA(15.3mL)、二氯甲烷(80mL)的混合物中边滴边加入三氟甲磺酸酐(14.1mL),然后将反应混合物在-45～-15℃搅拌1小时。在反应混合物中加入水,升温至室温,然后用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了5,5-二甲基-4-[(三氟甲磺酰基)氧基]-2,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯(17.559g)。

[0642] 制造例159

[0643] 在冰冷下,向(1S,2R)-2-氨基环己-1-醇一盐酸盐(608mg)、二氯甲烷(8mL)、2,6-卢剔啶(1.1mL)的混合物中加入三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷酯(1.2mL),在同一温度下搅拌1小时,在室温下搅拌3小时。在室温下向所得的混合物中加入2,6-卢剔啶(0.16mL)、三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷酯(0.3mL),在同一温度下搅拌20小时。在反应混合物中加入二氯甲烷和饱和碳酸氢钠水溶液并搅拌,然后分离出两层。用二氯甲烷萃取水层,并用无水硫酸镁干燥合并后的有机层。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以油状物形式得到了(1R,2S)-2-{[叔丁基二(甲基)甲硅烷基]氧基}环己烷-1-胺(445mg)。

[0644] 制造例160

[0645] 在室温下,向(3R)-3-({1-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(150mg)和甲醇(3mL)的混合物中加入盐酸(12M、0.5mL),在60℃搅拌1小时。放冷至室温后,将反应混合物在减压下浓缩。在所得到的残渣中加入氯仿/甲醇(9/1)和碱性硅胶,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性二氧化硅、氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚

(102mg)。

[0646] 制造例162

[0647] 将(1R,2R)-2-[(1-氯-5,7,8,9-四氢氧杂环庚烯并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇和(1R,2R)-2-[(4-氯-5,7,8,9-四氢氧杂环庚烯并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇的混合物(113mg)用反相制备HPLC分离(ODS柱、0.1%甲酸/甲醇)进行纯化,从而以油状物形式得到了(1R,2R)-2-[(1-氯-5,7,8,9-四氢氧杂环庚烯并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(62.4mg)。

[0648] 制造例163

[0649] 在25℃下向1-氯-N-[(3R)-哌啶-3-基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-胺二盐酸盐(110mg)和DMF(6mL)的混合物中加入碳酸钾(197.99mg)和碘甲烷(58.10mg),在同一温度下搅拌16小时。将反应混合物加入水中,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥,将溶液在减压下浓缩,从而以油状物形式得到了1-氯-N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-胺(110mg)。

[0650] 制造例164

[0651] 在0℃下向3-环丙基苯酚(20g)和氯仿(200mL)的混合物中加入N-溴代琥珀酰亚胺(23.88g),于15℃搅拌16小时。在减压下对反应混合物进行浓缩,并用硅胶柱色谱(石油醚)进行纯化,从而以油状物形式得到了2-溴-5-环丙基苯酚(7.7g)。

[0652] 制造例165

[0653] 将2,5-二氢噻吩-3,4-二甲酰肼(127mg)、10%硫酸(8mL)的混合物在115~120℃下搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温后过滤。用水清洗过滤后的固体,干燥,从而以固体形式得到了2,3,5,7-四氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(94mg)。

[0654] 制造例166

[0655] 在将4,6-二氢-1H,3H-噻吩并[3,4-c]呋喃-1,3-二酮(308mg)、肼一水合物(0.96mL)、2-丙醇(20mL)的混合物于100℃加热回流的同时搅拌14.5小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。用2-丙醇清洗滤取后的固体后,干燥,从而以固体形式得到了2,5-二氢噻吩-3,4-二甲酰肼(246mg)。

[0656] 制造例167

[0657] 将2-[4-(乙氧基羰基)-2,2-二甲基-2,5-二氢噻吩-3-羰基]肼-1-羧酸叔丁酯(6.259g)、氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、9.1mL)、乙酸乙酯(90mL)的混合物在60~67℃下搅拌19小时。将反应混合物冷却至室温并过滤。用乙酸乙酯清洗滤取后的固体,干燥,从而以固体形式得到了5,5-二甲基-2,3,5,7-四氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1,4-二酮(2.717g)。

[0658] 制造例168

[0659] 将4-(乙氧基羰基)-2,2-二甲基-2,5-二氢噻吩-3-羧酸(5.095g)、肼基甲酸叔丁酯(3.509g)、HATU(10.095g)、DIPEA(7.73mL)、DMF(110mL)的混合物在室温下搅拌2.5小时。在反应混合物中加入水,用二乙醚进行萃取。用水、饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(已烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以油状物形式得到了2-[4-(乙氧基羰基)-2,2-二甲基-2,5-二氢噻吩-3-羰基]肼-1-羧酸叔丁酯(6.259g)。

[0660] 制造例169

[0661] 在氩气氛下,将5,5-二甲基-4-[(三氟甲磺酰基)氧基]-2,5-二氢噻吩-3-羧酸乙酯(15.556g)、甲酸钠(9.493g)、醋酸酐(8.8mL)、DIPEA(16.3mL)、氯化锂(5.917g)、醋酸钯(1.045g)、DMF(230mL)的混合物在室温下搅拌17小时。过滤反应混合物,向滤液中加入10%盐酸以使pH约为1,然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)进行纯化。在所得到的纯化物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,在室温下搅拌以使pH约为8,然后用乙酸乙酯进行清洗。在室温搅拌下,在水层中加入10%盐酸以使pH约为1,然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠进行干燥,然后在减压下进行浓缩,从而以油状物形式得到了4-(乙氧基羰基)-2,2-二甲基-2,5-二氢噻吩-3-羧酸(9.659g)。

[0662] 实施例1

[0663] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(4.4g)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(4.5g),RuPhos Pd G3(1.3g)、碳酸钾(5.4g)、1,4-二噁烷(40mL)、水(8mL)的混合物在100℃搅拌2小时。在反应混合物中加入[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(965mg)、RuPhos Pd G3(260mg),在100℃搅拌3小时。在反应混合物中加入[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(965mg)、RuPhos Pd G3(260mg),在100℃搅拌19小时。将反应混合物放冷至室温后,加入水、氯仿,分离出有机层。用氯仿萃取水层,并用饱和氯化钠水溶液清洗合并后的有机层,然后用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性和中性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的纯化物中加入乙酸乙酯(10mL)、己烷(50mL),在室温下搅拌18小时。滤取固体,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(3.97g)。

[0664] 实施例2

[0665] 在(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇和(1R,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇的混合物(386mg)中,加入1,4-二噁烷(12mL)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(562mg),RuPhos Pd G3(171mg)、碳酸钾(563mg)、水(2.5mL),在微波照射下,于100℃搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、水,分离出有机层。将有机层浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、氯仿/乙酸乙酯,然后,使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的两种纯化物中分别加入二乙醚(3mL)、己烷(12mL),搅拌15分钟。滤取固体,分别以固体形式,从低极性侧的流份中得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(108mg),从高极性侧的流份中得到了2-(1-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基-5-(三氟甲基)苯酚(172mg)。

[0666] 实施例3

[0667] 在(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇和(1R,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇的混合物(440mg)中,加入1,4-二噁烷(14mL)、[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]硼酸(690mg),RuPhos Pd G3(195mg)、碳酸钾(643mg)、水(2.9mL),在微波照射下,于100℃搅拌1.5小时。将反应混

合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、水,分离出有机层。将有机层浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、己烷/乙酸乙酯,然后,使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的两种纯化物中分别加入二乙醚(2mL)、己烷(8mL),搅拌30分钟。滤取固体,分别以固体形式,由低极性侧的流分中得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚(124mg),由高极性侧的流分中得到了2-(1-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚(242mg)。

[0668] 实施例4

[0669] 在(1S,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇和(1S,2R)-2-[(4-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇的混合物(380mg)中,加入1,4-二噁烷(12.2mL)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(553mg)、RuPhos Pd G3(168mg)、碳酸钾(555mg)、水(2.4mL),在微波照射下,于100℃搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、水,分离出有机层。将有机层浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、氯仿/乙酸乙酯,然后,使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的两种纯化物中分别加入二乙醚(2mL)、己烷(6mL),搅拌1小时。滤取固体,分别以固体形式,从低极性侧的流分中得到了2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(93mg),从高极性侧的流分中得到了2-(1-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基-5-(三氟甲基)苯酚(103mg)。

[0670] 实施例5

[0671] 在氩气氛下,在(1R,2R)-2-[(4-氯-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(57.4mg)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(59.8mg)、碳酸钾(80mg)、1,4-二噁烷(2.4mL)、水(0.600mL)的混合物中,加入RuPhos Pd G3(17mg),在100℃搅拌3小时。在反应混合物中加入RuPhos Pd G3(16mg),在100℃搅拌1小时,然后加入RuPhos Pd G3(17.7mg)、1,4-二噁烷(0.800mL)、水(0.200mL),在100℃搅拌6小时。将反应混合物冷却至室温后,加入氯仿/甲醇(9/1)、饱和氯化钠水溶液、水,在室温下搅拌10分钟。分离出有机层,进行浓缩,然后将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、氯仿/乙酸乙酯,然后,使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,8,9-四氢氧杂环庚烯并[4,5-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(9.1mg)。

[0672] 实施例70

[0673] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(150mg)、(4-氯-2羟基苯基)硼酸(120mg)、RuPhos Pd G3(46mg)、碳酸钾(150mg)、1,4-二噁烷(4mL)、水(0.5mL)的混合物在100℃搅拌5小时。在反应混合物中加入(4-氯-2羟基苯基)硼酸(120mg)、RuPhos Pd G3(22mg),在100℃搅拌8小时。将反应混合物放冷至室温后,加入碱性硅胶,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用碱性硅胶、氯仿/甲醇,然后,使用中性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化,得到固体。在所得到的固体中加入己烷/乙酸乙酯(10/1),滤取固体,从而以固体形式得到了5-氯-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(25.2mg)。

[0674] 实施例73

[0675] 将2-(6-苄基-4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚(14mg)、甲醛(37％水溶液、0.020mL)、10％钯负载碳(含水50％、10mg)、甲醇(1mL)的混合物在氢气氛下于室温搅拌24小时。在反应混合物中加入氯仿,进行Celite(注册商标)过滤,将滤液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚(5.6mg)。

[0676] 实施例79

[0677] 在(2R)-1-({6-苄基-1-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)丙-2-醇(30mg)、甲醇(1mL)的混合物中加入10％钯负载碳(含水50％、6mg),在氢气氛下于室温下搅拌8小时。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并将滤液在减压下浓缩。在所得到的残渣和二氯甲烷(1mL)的混合物中,在冰冷下加入三乙胺(0.020ml)、乙酰氯(6mg),在同一温度下搅拌2小时。在反应混合物中加入水,用氯仿进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了1-{1-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-4-{[(2R)-2-羟丙基]氨基}-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-6(5H)-基}乙-1-酮(18mg)。

[0678] 实施例80

[0679] 在(2R)-1-({6-苄基-1-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)丙-2-醇(30mg)、甲醇(1mL)的混合物中加入10％钯负载碳(含水50％、6mg),在氢气氛下于室温搅拌8小时。对反应混合物进行Celite(注册商标)过滤,并将滤液在减压下浓缩。在所得到的残渣和二氯甲烷(1mL)的混合物中,在冰冷下加入三乙胺(0.020mL)、甲磺酰氯(8mg),在同一温度下搅拌30分钟。在反应混合物中加入水,用氯仿进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,并将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了(2R)-1-({1-[2,4-双(三氟甲基)苯基]-6-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)丙-2-醇(15mg)。

[0680] 实施例81

[0681] 在乙酸2-[4-(4-乙酰胺基丁氧基)酞嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酯(398mg)、甲醇(8mL)的混合物中加入氢氧化钠水溶液(1M、1.73mL),在室温下搅拌3小时。在反应混合物中加入盐酸(1M、1.73mL)、水,用氯仿/2-丙醇(4/1)进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,并用无水硫酸镁进行干燥。将溶液在减压下浓缩后,用乙酸乙酯清洗所得到的固体,从而以固体形式得到了N-[4-({4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]酞嗪-1-基}氧基)丁基]乙酰胺(309mg)。

[0682] 实施例82

[0683] 在0℃下向[(1R,2R)-2-({4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]酞嗪-1-基}氨基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.440g)、1,4-二噁烷(10mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、4mL),升温至室温,搅拌4小时。在5℃下向反应混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、4mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩,用二乙醚清洗所得到的固体,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚二盐酸盐(0.375g)。

[0684] 实施例83

[0685] 在(1R,2R)-2-({4-[-4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基}氨基)环己-1-醇(106mg)、甲醇(1.1mL)的混合物中加入盐酸(12M、0.060mL),在60℃下搅拌10小时。在反应混合物中加入乙酸乙酯、饱和碳酸氢钠水溶液,分离出有机层,然后用乙酸乙酯萃取水层。用水、饱和氯化钠水溶液清洗合并后的有机层,并用无水硫酸钠进行干燥。对溶液进行浓缩,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用中性硅胶、己烷/乙酸乙酯,然后,使用碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的固体中加入二乙醚(1mL)、己烷(3mL),搅拌15分钟后,滤取固体,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)苯酚(62mg)。

[0686] 实施例88

[0687] 在氩气氛下,向(1R,2R)-2-[(1-氯-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)氨基]环己-1-醇(162mg)、1,4-二噁烷(2mL)、水(0.500mL)的混合物中加入碳酸钾(159mg)、2-[4-(二氟甲氧基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-4,4,5,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(564mg)、RuPhos Pd G3(49.3mg),在100℃下搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至室温,加入甲醇(2mL)、盐酸(12M、0.590mL),在60℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温后,加入碱性硅胶并进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(使用碱性硅胶、氯仿/甲醇,然后,使用中性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的残渣中加入乙酸乙酯、二异丙基醚,进行超声处理后,滤取固体,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(46.3mg)。

[0688] 实施例90

[0689] 在冰冷下,向4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-1-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-6(5H)-羧酸叔丁酯(171mg)、二氯甲烷(2.6mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、0.84mL),在室温下搅拌6小时。将反应混合物在减压下浓缩,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5(三氟甲基)苯酚二盐酸盐(162mg)。

[0690] 实施例92

[0691] 在氩气氛下,在2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(46.7mg)、二氯甲烷(2mL)、THF(1mL)的混合物中,在冰冷下加入乙酰氯(0.041mL)、吡啶(0.010mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物升温至室温,加入氢氧化钠水溶液(1M、1mL),在同一温度下搅拌7小时。将反应混合物冰冷,加入盐酸(1M、1mL),然后升温至室温,加入氯仿,在同一温度下搅拌10分钟。分离有机层,并进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了1-[4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-1-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-7,8-二氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-6(5H)-基]乙-1-酮(17.2mg)。

[0692] 实施例93

[0693] 在氩气氛下,在2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(18.5mg)、二氯甲烷(2mL)的混合物中,在冰冷下加入甲磺酰氯(0.004mL)、DIPEA(0.039mL),在同一温度下搅拌30分钟。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、氯仿,升温至室温,搅拌5分钟。分离有机层,并进行浓缩(作为混合物A)。在氩气氛下,在2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒

嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(22.9mg)、二氯甲烷(3mL)的混合物中,在冰冷下加入甲磺酰氯(0.005mL)、DIPEA(0.048mL),在同一温度下搅拌30分钟。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、氯仿,升温至室温,搅拌5分钟。分离有机层,并进行浓缩(作为混合物B)。将混合物A和混合物B合并,用硅胶柱色谱(氯仿/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-[4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-(甲磺酰基)-5,6,7,8-四氢吡啶并[3,4-d]哒嗪-1-基]-5-(三氟甲基)苯酚(13.8mg)。

[0694] 实施例94

[0695] 在氩气氛下,在冰冷搅拌下向(1R,2R)-2-({4-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]噻吩并[2,3-d]哒嗪-7-基}氨基)环己-1-醇(210mg)、二氯甲烷(2.5mL)的混合物中滴加三溴化硼(17%二氯甲烷溶液、2.5mL),于0℃搅拌2小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液和甲醇,用二氯甲烷/甲醇进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,在所得到的纯化物中加入二氯甲烷并进行研磨。滤取析出的固体,用二氯甲烷清洗后,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了2-(7-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}噻吩并[2,3-d]哒嗪-4-基)-5-(三氟甲基)苯酚(75mg)。

[0696] 实施例95

[0697] 在冰冷搅拌下,向[(1R,2R)-2-({4-[2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基}氨基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(73mg)、二氯甲烷(1mL)的混合物中加入三溴化硼(17%二氯甲烷溶液、0.7mL),自然升温至室温的同时搅拌5小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(1-{[(1R,2R)-2-氨基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基)-5-(三氟甲基)苯酚(44mg)。

[0698] 实施例96

[0699] 将(3R)-3-({4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(194mg)、二氯甲烷(4mL)、三氟乙酸(0.66mL)的混合物在室温下搅拌5.5小时。在反应混合物中加入水,用二氯甲烷清洗水层。用10%盐酸萃取有机层,合并水层,加入碳酸钾、饱和碳酸氢钠水溶液以使其为碱性。用二氯甲烷/甲醇萃取水层。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。在所得到的残渣中加入二氯甲烷、己烷并进行研磨。滤取析出的固体,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(80mg)。对滤液进行减压浓缩,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(42mg)。

[0700] 实施例97

[0701] 将2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(42mg)、二氯甲烷(1mL)、甲醇(0.1mL)、3-氧杂环丁酮(19.9μL)、三乙酰氧基硼氢化钠(68mg)的混合物在室温下搅拌5小时。在反应混合物中加入3-氧杂环丁酮(39.9μL)、三乙酰氧基硼氢化钠(136mg),在室温下搅拌14小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,用二氯甲烷/甲醇进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,并在减压下进行浓缩。将所得到的

残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-1-(氧杂环丁-3-基)哌啶-3-基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(45mg)。

[0702] 实施例98

[0703] 将1-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-羧酸叔丁酯(264mg)、二氯甲烷(5mL)、三氟乙酸(0.9mL)的混合物在室温下搅拌5小时。在冰冷搅拌下,在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、二氯甲烷、甲醇。用二氯甲烷进行萃取,用无水硫酸钠干燥,在减压下进行浓缩。在所得到的残渣中加入乙酸乙酯并进行研磨。滤取析出的固体,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(72mg)。将滤液在减压下浓缩,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(21mg)。

[0704] 实施例99

[0705] 在室温搅拌下,在2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(70mg)、甲醇(1.8mL)、37%甲醛水溶液(20μL)的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(75mg),在室温下搅拌4小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液,滤取析出的固体,用水清洗。将滤取的固体干燥后,加入己烷/乙酸乙酯并进行研磨。滤取析出的固体,用己烷清洗后干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(35mg)。

[0706] 实施例111

[0707] 在氩气氛下,将(1R,2R)-2-[(4-氯-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)氨基]环己-1-醇(236mg)、[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(342mg)、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2(68mg)、碳酸钾(229mg)、1,4-二噁烷(8mL)、水(2mL)的混合物在107~112℃下搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温后,加入[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]硼酸(171mg)、$PdCl_2$(dppf)·CH_2Cl_2(68mg),在110~120℃下进一步搅拌2小时。将反应液注入到水和饱和氯化钠水溶液的混合液中,用乙酸乙酯进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩,将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化。将所得到的纯化物溶解在少量的二氯甲烷中之后,加入己烷,滤取析出的固体并进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(39mg)。

[0708] 实施例112

[0709] 在25℃下向1-[4-环丙基-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-N-[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-胺(250mg)和乙酸乙酯(5mL)的混合物中加入氯化氢乙酸乙酯溶液(4M、4mL),在同一温度下搅拌1小时。在反应混合物中加入水、饱和碳酸氢钠水溶液后,用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层后,用无水硫酸钠进行干燥。将溶液在减压下浓缩后,将所得到的残渣用反相制备HPLC(ODS柱、氨水+碳酸氢铵水溶液/乙腈)进行纯化,从而以固体形式得到了5-环丙基-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(29.3mg)。

[0710] 实施例114

[0711] 将(1S,3R)-3-({4-[4-(二氟甲基)-2-(甲氧基甲氧基)苯基]-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基}氨基)环己-1-醇(122mg)、三氟乙酸(0.48mL)、二氯甲烷(2mL)的混合物在室温下搅拌5小时。一边在冰冷下搅拌反应混合物,一边加入饱和碳酸氢钠水溶液直至发泡消退,然后用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了5-(二氟甲基)-2-(4-{[(1R,3S)-3-羟基环己基]氨基}-5,7-二氢呋喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(58mg)。

[0712] 实施例117

[0713] 在2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(62mg)、DIPEA(33μL)、二氯甲烷(1.6mL)的混合物中,一边在冰冷下搅拌一边加入醋酸酐(18μL),然后在室温下搅拌3小时。过滤反应混合物,用二氯甲烷清洗滤取的固体,干燥,从而以固体形式得到了1-(1-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-4-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]哒嗪-6-基)乙-1-酮(58mg)。

[0714] 实施例124

[0715] 在室温下向5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(100mg)和THF(4mL)的混合物中加入(1H-苯并三唑-1-基)甲醇(86mg)和醋酸钠(55mg),在同一温度下搅拌10分钟。在所得到的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(125mg),在室温下搅拌1小时。在反应混合物中加入水、饱和碳酸氢钠水溶液后,用氯仿/甲醇(9/1)进行萃取。用无水硫酸镁干燥有机层,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的纯化物中加入己烷/乙酸乙酯并进行研磨。滤取固体,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(72mg)。

[0716] 实施例126

[0717] 将2-(4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲基)苯酚(71mg)、[(1-乙氧基环丙基)氧基]三(甲基)硅烷(72μL)、氰基硼氢化钠(17mg)、乙酸(16μL)、THF(1mL)、甲醇(1mL)的混合物在49～54℃下搅拌15.5小时。将反应混合物冷却至室温,加入10％氢氧化钠水溶液以使pH约为7～8,然后用二氯甲烷进行萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠干燥,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷/甲醇)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-1-环丙基哌啶-3-基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(15mg)。

[0718] 实施例127

[0719] 在室温下向2-(4-{[(1R,2S)-2-{[叔丁基二(甲基)甲硅烷基]氧基}环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚(60mg)和甲醇(2mL)的混合物中加入盐酸(12M、0.5mL),在同一温度下搅拌2小时。将反应混合物冰冷,加入氢氧化钠水溶液(1M、6mL),然后用氯仿和氯仿/甲醇(9/1)进行萃取。用无水硫酸镁干燥合并后的有机层,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的纯化物中加入己烷/乙酸乙酯并进行研磨。滤取固体,在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2S)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并

[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚(25.7mg)。

[0720] 实施例128

[0721] 在室温下向(3R)-3-({1-[2-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基]-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(29mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物中加入TFA(0.5mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩后,在残渣中加入THF(4mL)、醋酸钠(15mg)、(1H-苯并三唑-1-基)甲醇(25mg),在室温下搅拌10分钟。在所得到的混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠(36mg),在室温下搅拌2小时。在反应混合物中加入饱和碳酸氢钠水溶液、饱和氯化钠水溶液,用氯仿/甲醇(9/1)进行萃取。在水层中加入1M盐酸中和后,用氯仿/甲醇(9/1)进行萃取。用无水硫酸镁干燥合并后的有机层,然后将溶液在减压下浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(碱性硅胶、氯仿/甲醇)进行纯化。在所得到的纯化物中加入己烷/乙酸乙酯并进行研磨。滤取固体,在减压进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚(14.3mg)。

[0722] 实施例129

[0723] 在25℃下向2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-噻喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(300mg)、乙腈(5mL)、水(5mL)的混合物中加入Oxone(注册商标)(1.3g),在同一温度下搅拌2小时。在反应混合物中加入水,用乙酸乙酯进行萃取。用水清洗有机层,然后用无水硫酸钠干燥,将溶液在减压下浓缩。在所得到的残渣中加入乙腈、水,冷冻干燥,从而以固体形式得到了4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-1-[2-羟基-4-(三氟甲基)苯基]-7,8-二氢-6λ^6-噻喃并[3,4-d]哒嗪-6,6(5H)-二酮(185mg)。

[0724] 实施例132

[0725] 将2-(7,7-二甲基-4-{[(3R)-哌啶-3-基]氨基}-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(50mg)、三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(19μL)、三乙胺(49μL)、乙醇(1.2mL)的混合物在54～62℃下搅拌17小时。将反应混合物冷却至室温,在减压下浓缩后,加入水,用二氯甲烷进行萃取。用无水硫酸钠干燥有机层,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(己烷/乙酸乙酯,然后二氯甲烷/甲醇)进行纯化。将所得到的纯化物溶解于甲苯中,用5%氢氧化钠水溶液、水以及饱和氯化钠水溶液进行萃取。用甲苯清洗水层,加入10%盐酸,然后用乙酸乙酯进行萃取。用饱和氯化钠水溶液清洗有机层,用无水硫酸钠进行干燥,并在减压下进行浓缩。将所得到的残渣用硅胶柱色谱(二氯甲烷/己烷/甲醇,然后己烷/乙酸乙酯)进行纯化,从而以固体形式得到了2-(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)哌啶-3-基]氨基}-7,7-二甲基-5,7-二氢噻吩并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(6mg)。

[0726] 实施例133

[0727] 在室温下向2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(150mg)和二氯甲烷(1.5mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、0.11mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩后,加入乙酸乙酯(3mL),并在50℃搅拌48小时。冷却至室温后,滤取固体,用冷乙酸乙酯(1mL)清洗。在减压下进行干燥,从而以结晶形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚一盐酸盐(149mg)。

[0728] 实施例134

[0729] 在室温下向2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(100mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、0.074mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩后,加入乙酸乙酯(2mL)并在室温下搅拌120小时。将混合物冰冷后,滤取固体,用冷乙酸乙酯(1mL)清洗。在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-5,6,7,8-四氢酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚一盐酸盐(103mg)。

[0730] 实施例135

[0731] 在室温下向2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基-5-(三氟甲氧基)苯酚(100mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、0.071mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩后,加入乙酸乙酯(2mL)并在室温下搅拌120小时。将混合物冰冷后,滤取固体,用冷乙酸乙酯(1mL)清洗。在减压下进行干燥,从而以结晶形式得到了2-(4-{[(1R,2R)-2-羟基环己基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲氧基)苯酚一盐酸盐(95mg)。

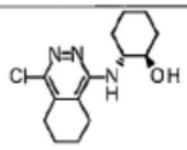
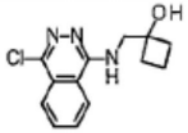
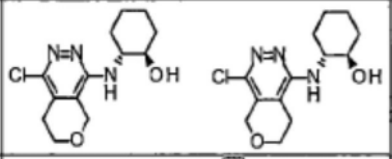
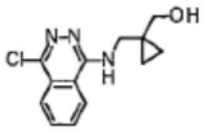
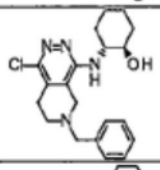
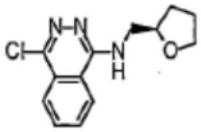
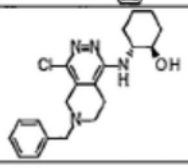
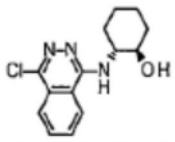
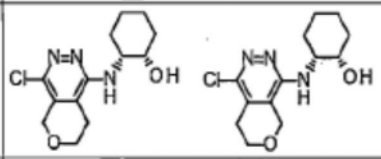
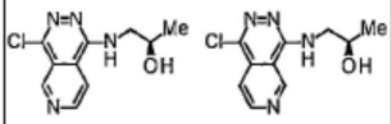
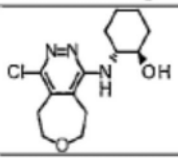
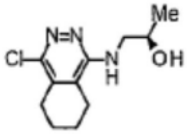
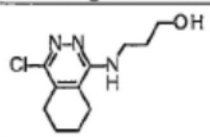
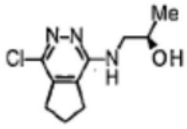
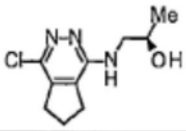
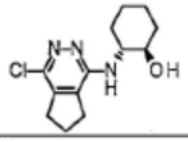
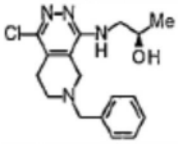
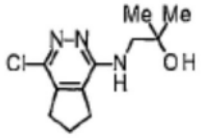
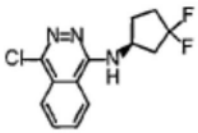
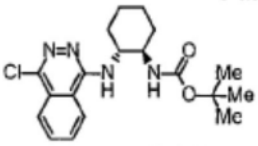
[0732] 实施例136

[0733] 在室温下向5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚(100mg)和二氯甲烷(2mL)的混合物中加入氯化氢1,4-二噁烷溶液(4M、0.147mL),在同一温度下搅拌1小时。将反应混合物在减压下浓缩后,加入乙酸乙酯(2mL)并在室温下搅拌120小时。将混合物冰冷后,滤取固体,用冷乙酸乙酯(1mL)清洗。在减压下进行干燥,从而以固体形式得到了5-(二氟甲氧基)-2-(4-{[(3R)-1-甲基哌啶-3-基]氨基}-7,8-二氢-5H-吡喃并[3,4-d]哒嗪-1-基)苯酚二盐酸盐(122mg)。

[0734] 与上述制造例或实施例的方法同样地,制造了后述表中所示的制造例和实施例的化合物。

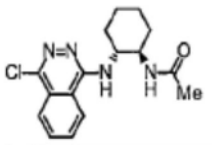
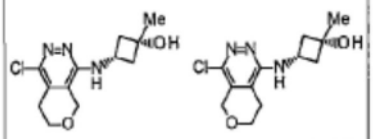
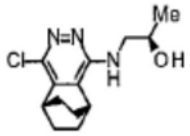
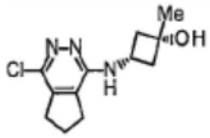
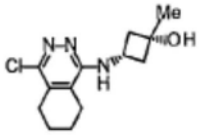
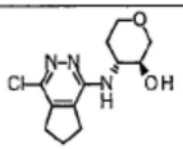
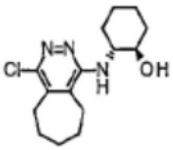
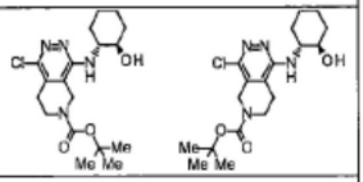
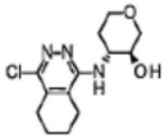
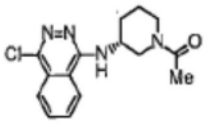
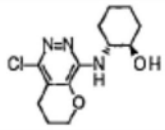
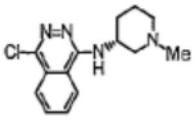
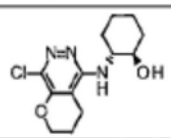
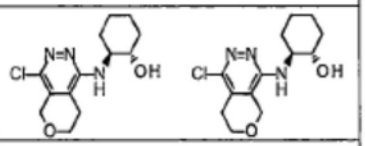
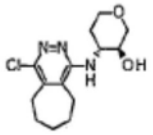
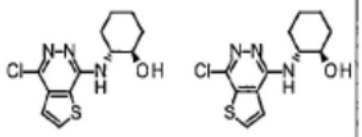
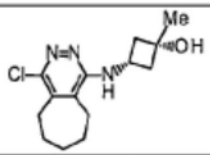
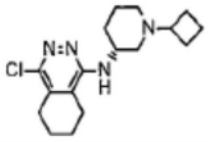
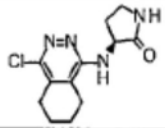
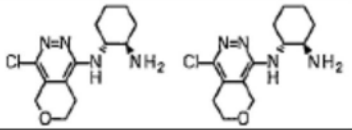
[0735] [表3-1]

[0736]

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

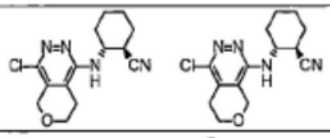
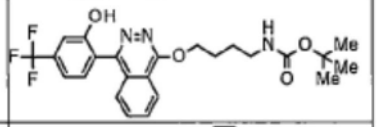
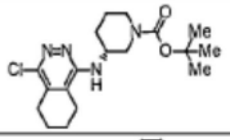
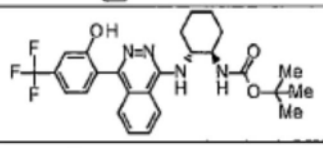
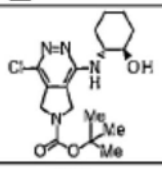
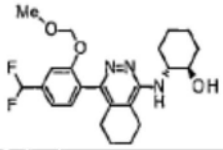
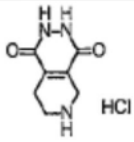
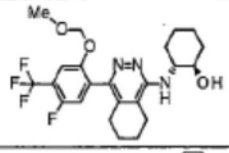
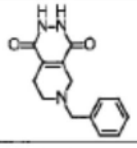
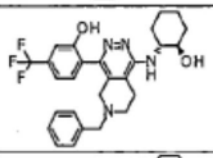
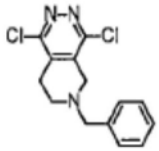
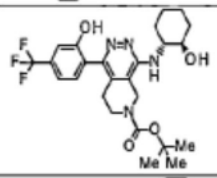
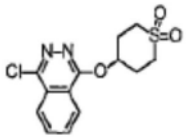
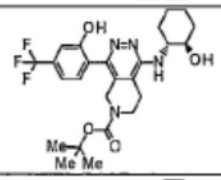
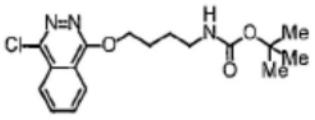
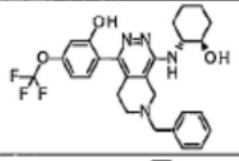
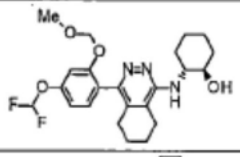
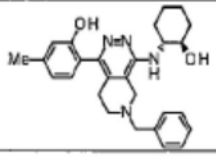
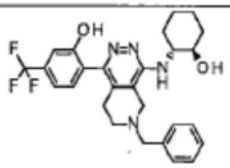
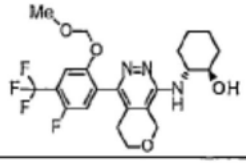
[0737] [表3-2]

[0738]

PEx	Str	PEx	Str
20		29	
21		30	
22		31	
23		32	
24		33	
25(1)		34	
25(2)		35	
26		36	
27		37	
28		38	

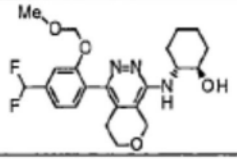
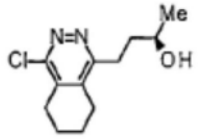
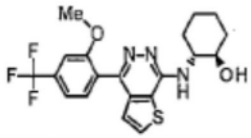
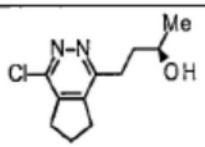
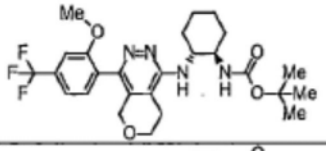
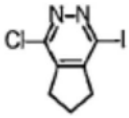
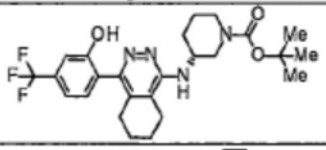
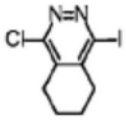
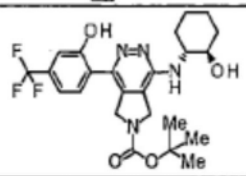
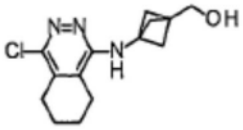
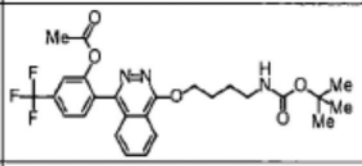
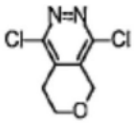
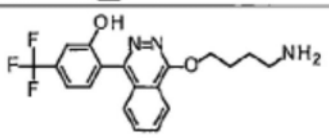
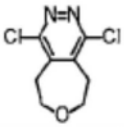
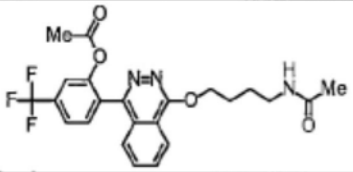
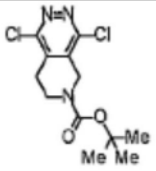
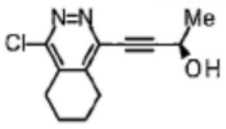
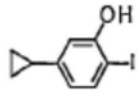
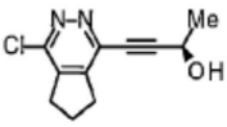
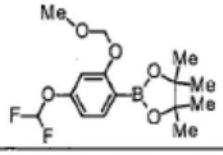
[0739] [表3-3]

[0740]

PEx	Str	PEx	Str
39		49	
40		50	
41		51	
42		52	
43		53	
44		54(1)	
45		54(2)	
46		55	
47		56	
48		57	

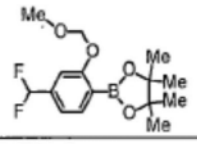
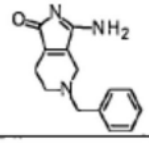
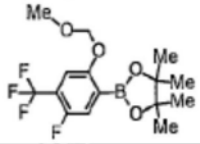
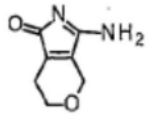
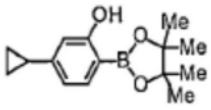
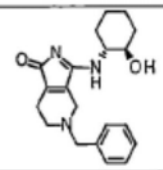
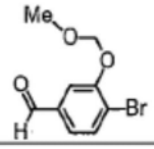
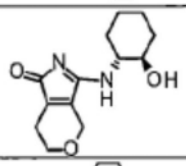
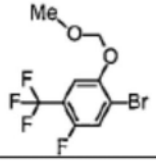
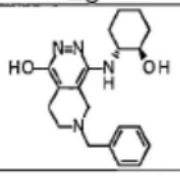
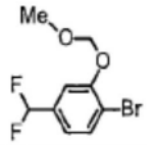
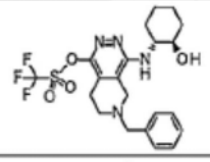
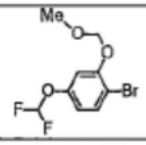
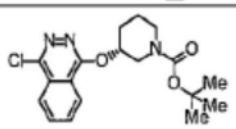
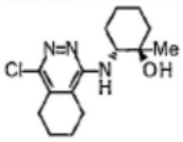
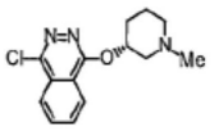
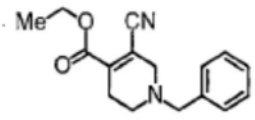
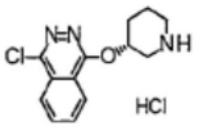
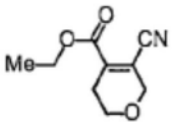
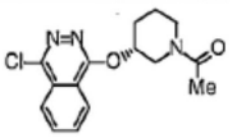
[0741] [表3-4]

[0742]

PEx	Str	PEx	Str
58		68	
59		69	
60		70	
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	

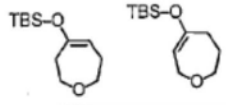
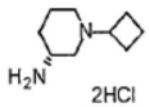
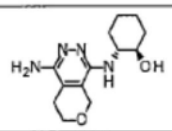
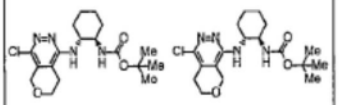
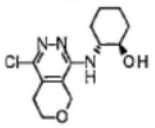
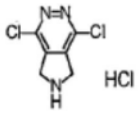
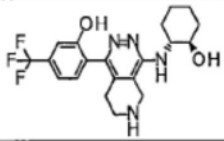
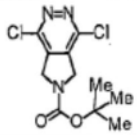
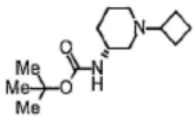
[0743] [表3-5]

[0744]

PEx	Str	PEx	Str
78		88	
79		89	
80		90	
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	

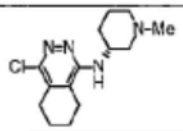
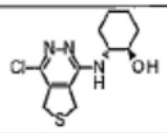
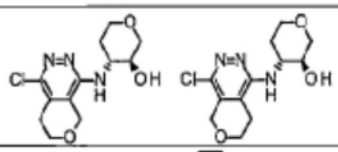
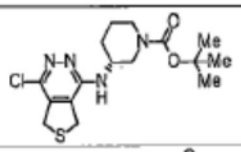
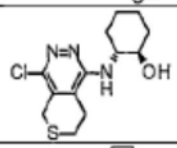
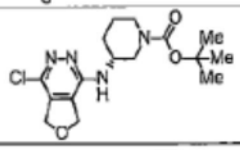
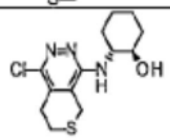
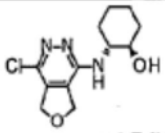
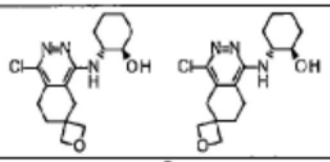
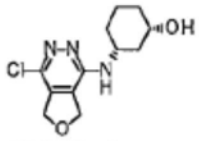
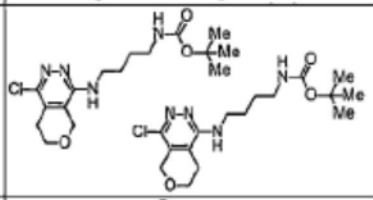
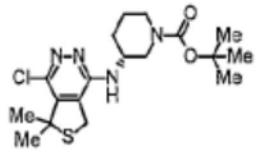
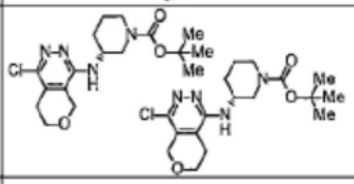
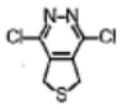
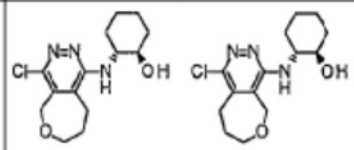
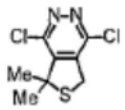
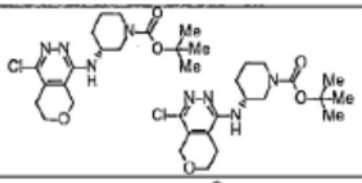
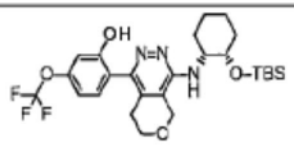
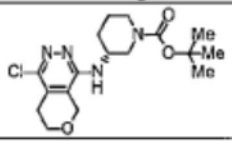
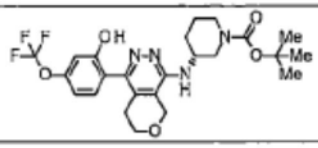
[0745] [表3-6]

[0746]

PEx	Str	PEx	Str
98		103	
99		104	
100		105	
101		106	
102			

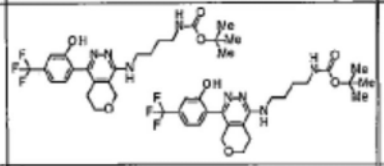
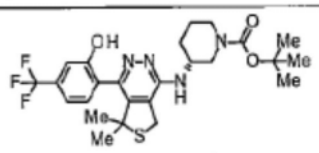
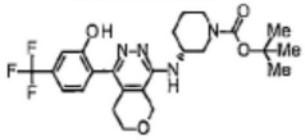
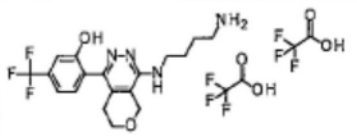
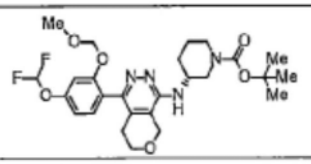
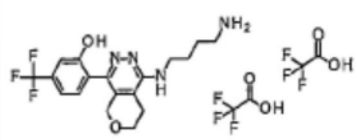
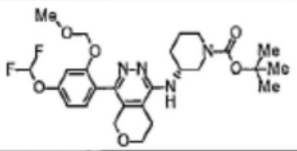
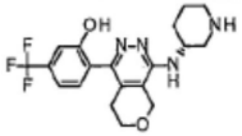
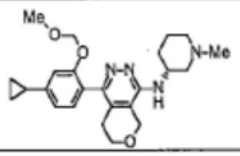
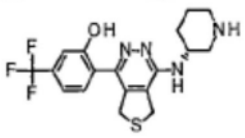
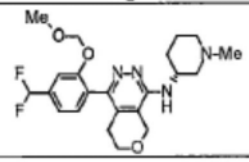
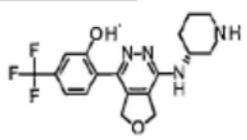
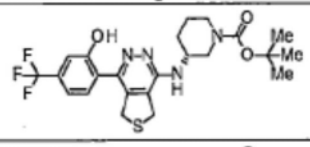
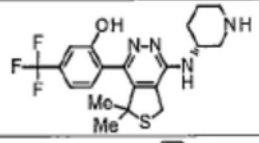
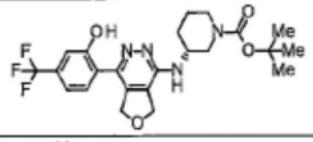
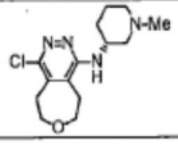
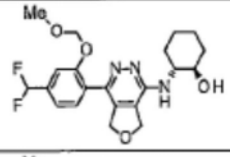
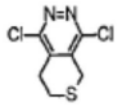
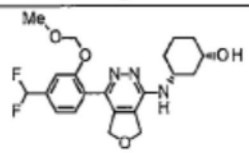
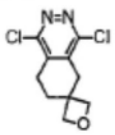
[0747] [表3-7]

[0748]

PEx	Str	PEx	Str
107		116	
108		117	
109(1)		118	
109(2)		119	
110		120	
111		121	
112		122	
113		123	
114		124	
115		125	

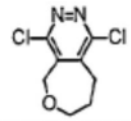
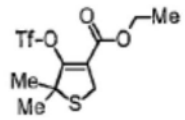
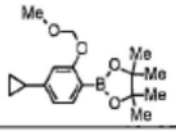
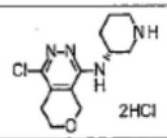
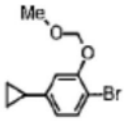
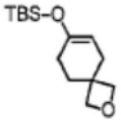
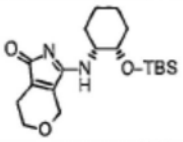
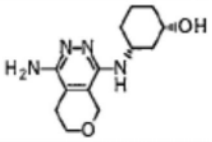
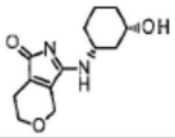
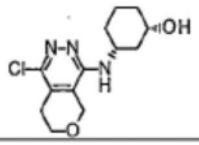
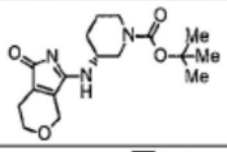
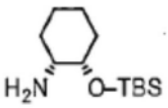
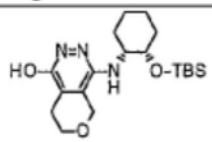
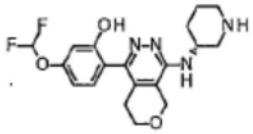
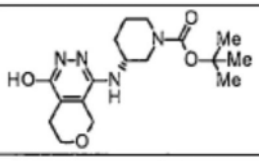
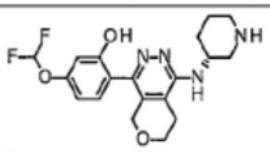
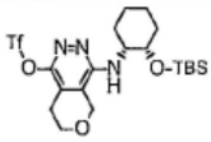
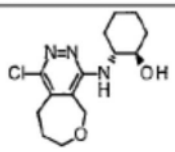
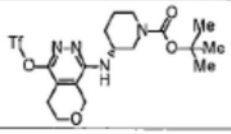
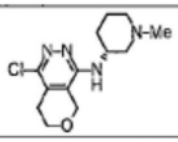
[0749] [表3-8]

[0750]

PEx	Str	PEx	Str
126		135	
127		136	
128(1)			
128(2)		137	
129		138	
130		139	
131		140	
132		141	
133		142	
134		143	

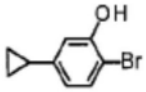
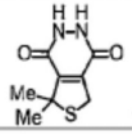
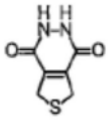
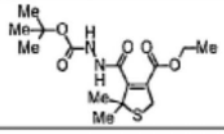
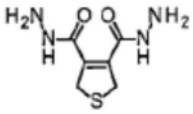
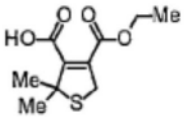
[0751] [表3-9]

[0752]

PEx	Str	PEx	Str
144		154	
145		155	
146		156	
147		157	
148		158	
149		159	
150		160	
151		161	
152		162	
153		163	

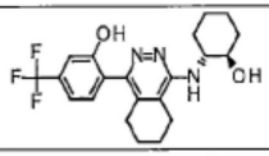
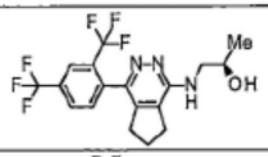
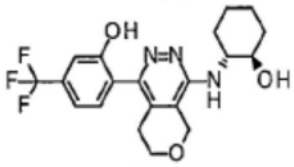
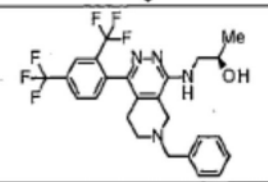
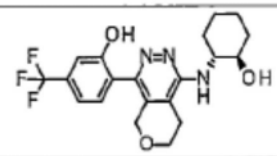
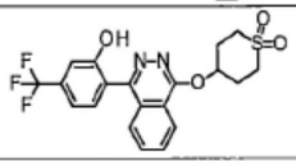
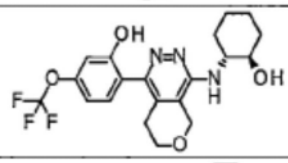
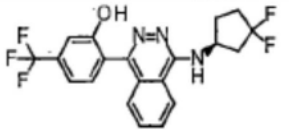
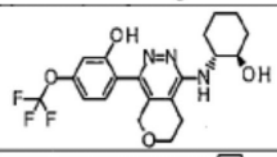
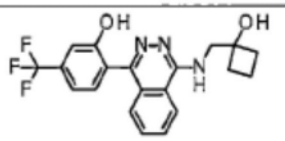
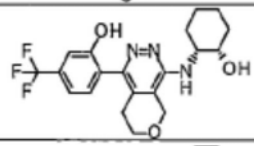
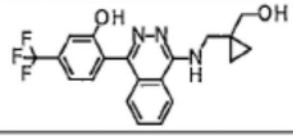
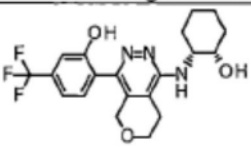
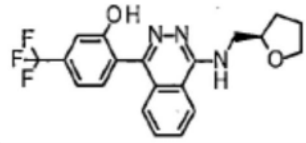
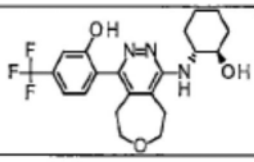
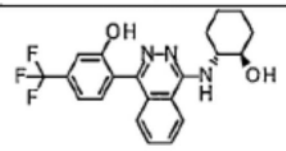
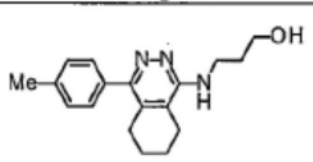
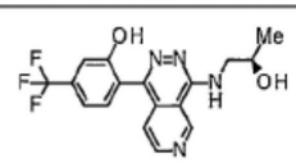
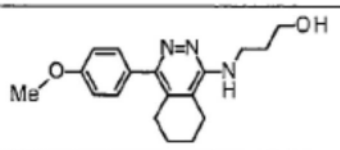
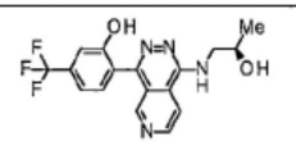
[0753] [表3-10]

[0754]

PEx	Str	PEx	Str
164		167	
165		168	
166		169	

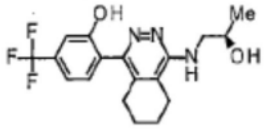
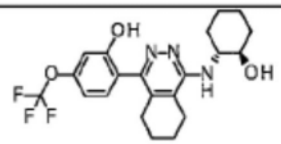
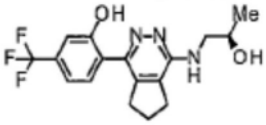
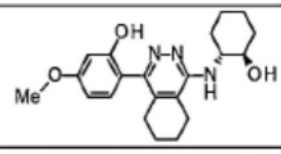
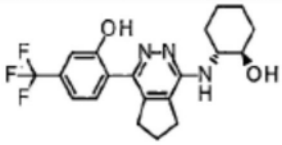
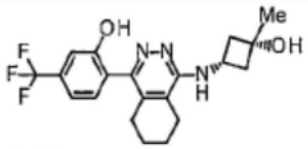
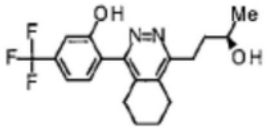
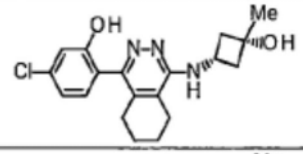
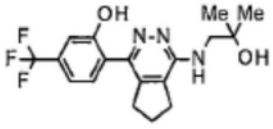
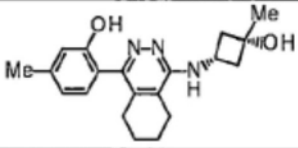
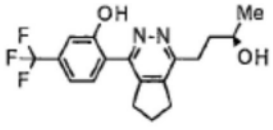
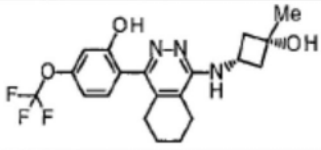
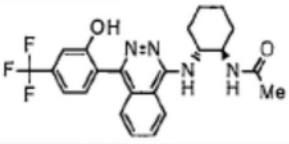
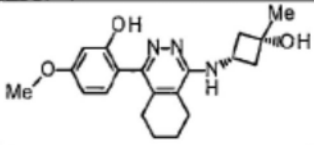
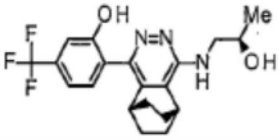
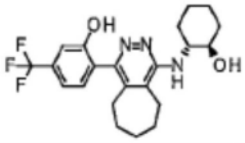
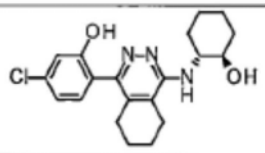
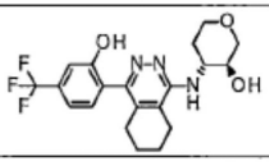
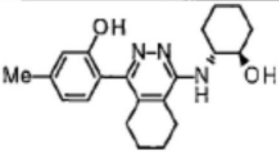
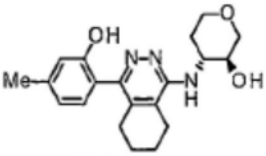
[0755] [表4-1]

[0756]

Ex	Str	Ex	Str
1		8	
2(1)		9	
2(2)		10	
3(1)		11	
3(2)		12	
4(1)		13	
4(2)		14	
5		15	
6		16(1)	
7		16(2)	

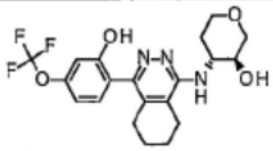
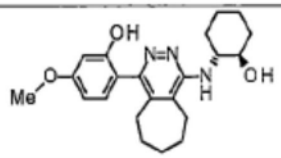
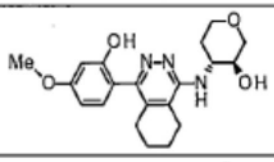
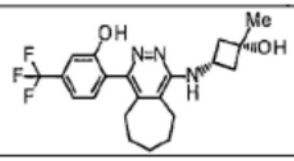
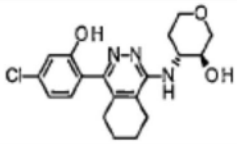
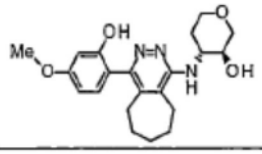
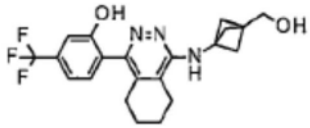
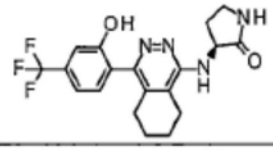
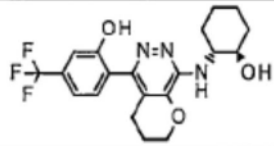
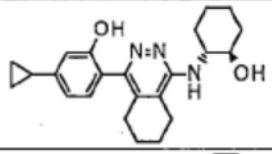
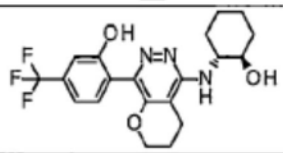
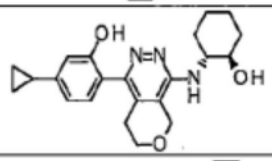
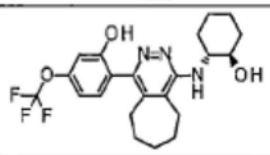
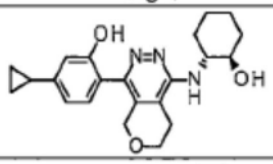
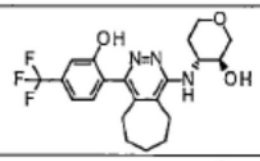
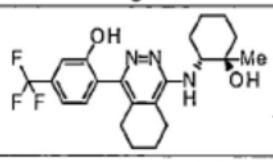
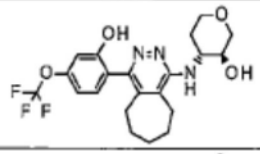
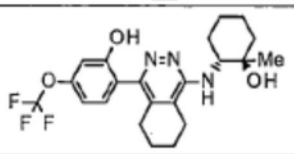
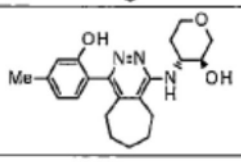
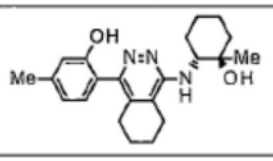
[0757] [表4-2]

[0758]

Ex	Str	Ex	Str
17		27	
18		28	
19		29	
20		30	
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	

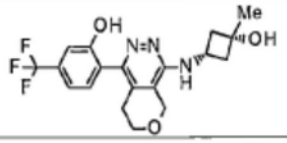
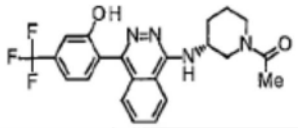
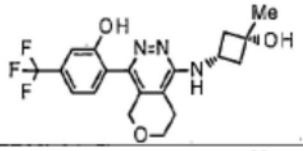
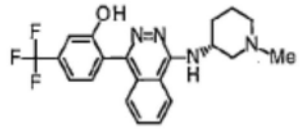
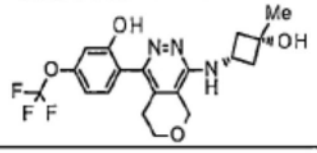
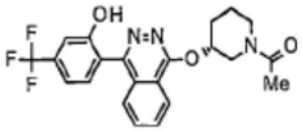
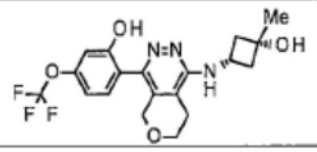
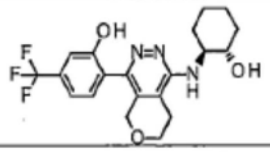
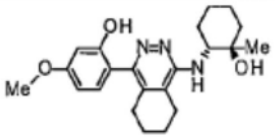
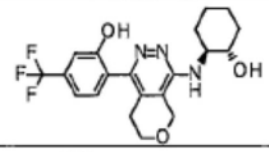
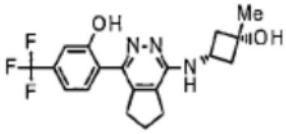
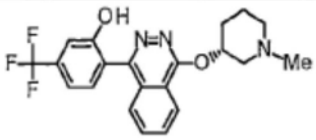
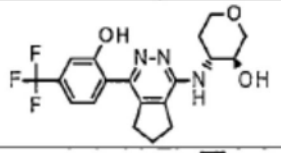
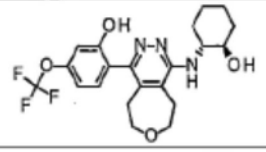
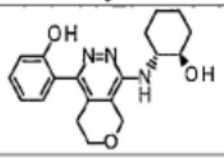
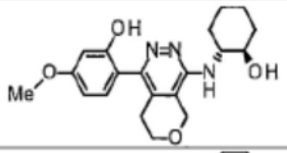
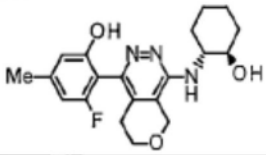
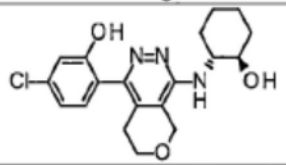
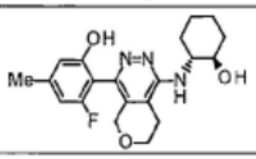
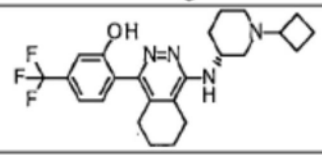
[0759] [表4-3]

[0760]

Ex	Str	Ex	Str
37		47	
38		48	
39		49	
40		50	
41		51	
42		52(1)	
43		52(2)	
44		53	
45		54	
46		55	

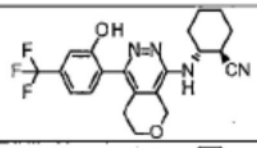
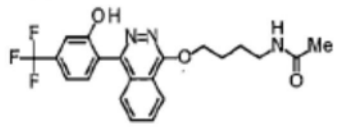
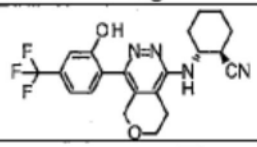
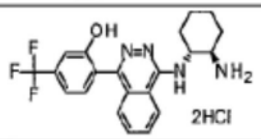
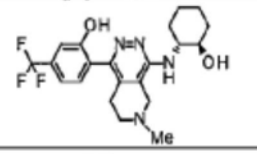
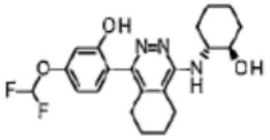
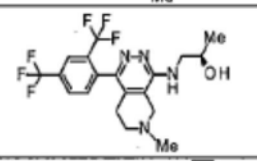
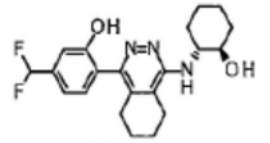
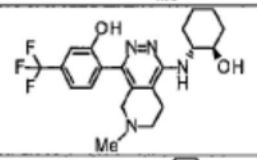
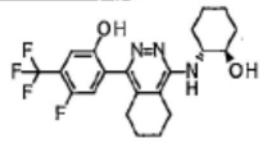
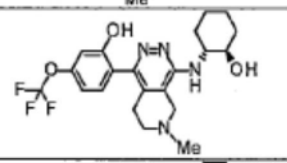
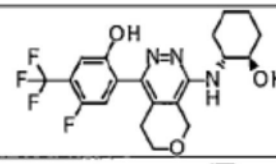
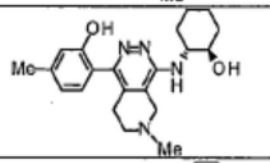
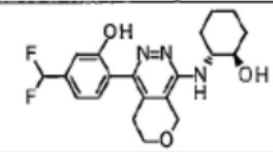
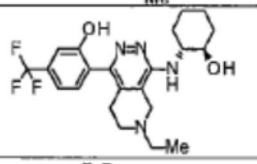
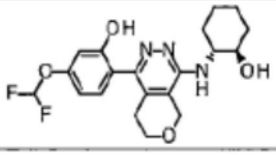
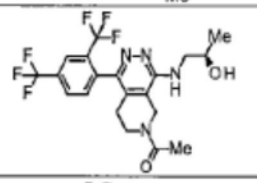
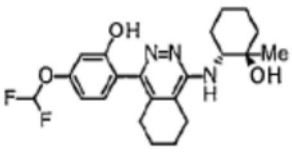
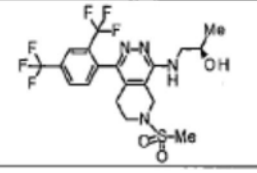
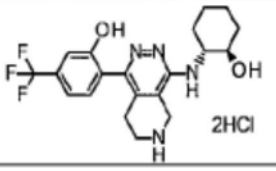
[0761] [表4-4]

[0762]

Ex	Str	Ex	Str
56(1)		63	
56(2)		64	
57(1)		65	
57(2)		66(1)	
58		66(2)	
59		67	
60		68	
61		69	
62(1)		70	
62(2)		71	

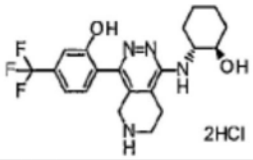
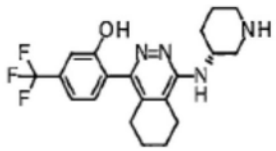
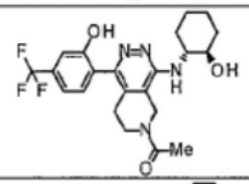
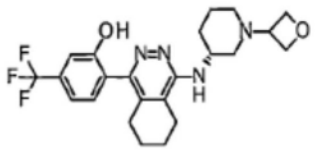
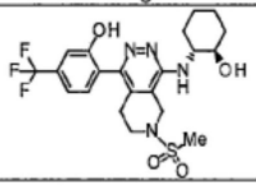
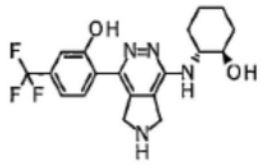
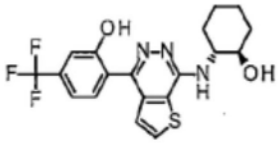
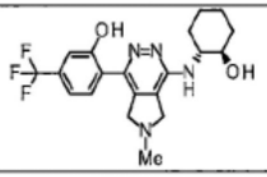
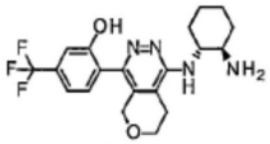
[0763] [表4-5]

[0764]

Ex	Str	Ex	Str
72(1)		81	
72(2)		82	
73		83	
74		84	
75		85	
76		86	
77		87	
78		88	
79		89	
80		90	

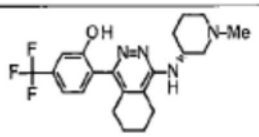
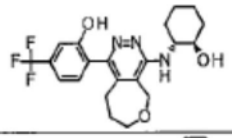
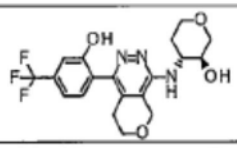
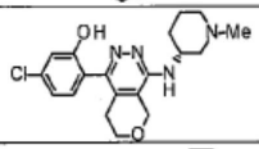
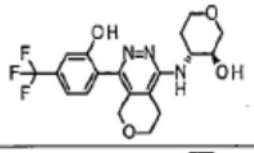
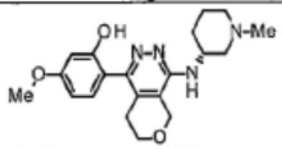
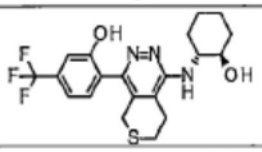
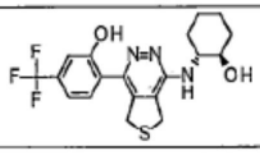
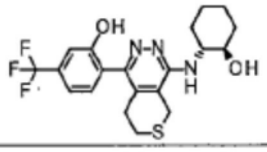
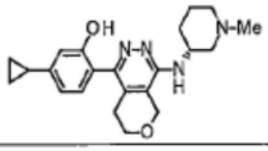
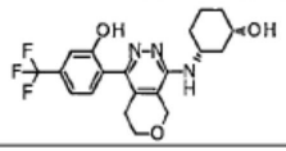
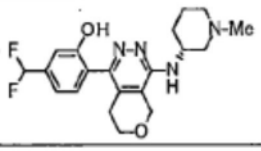
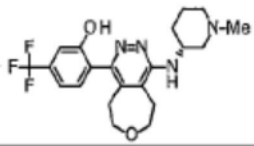
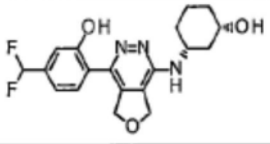
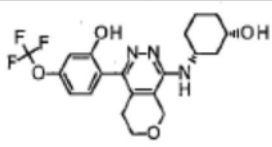
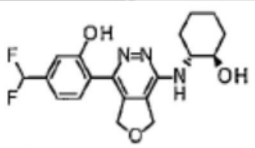
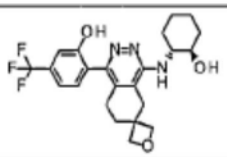
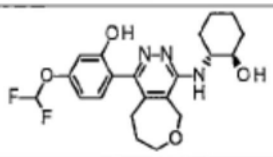
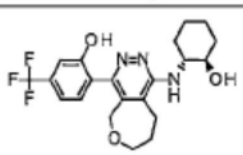
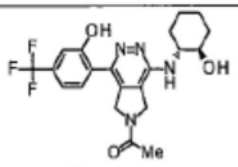
[0765] [表4-6]

[0766]

Ex	Str	Ex	Str
91		96	
92		97	
93		98	
94		99	
95			

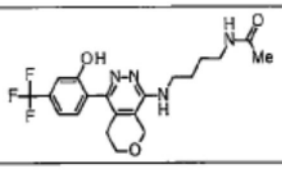
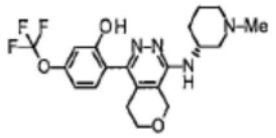
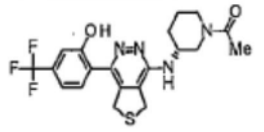
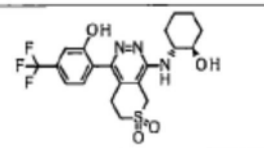
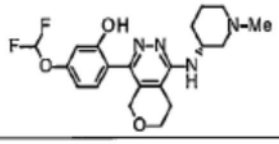
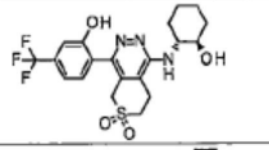
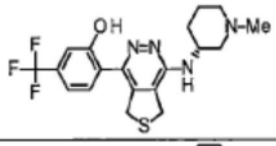
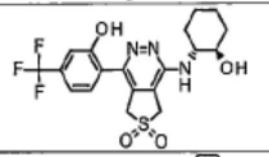
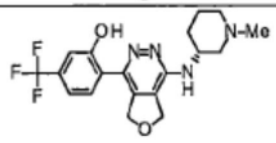
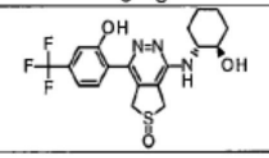
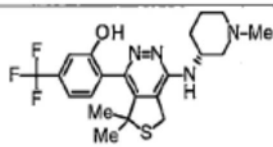
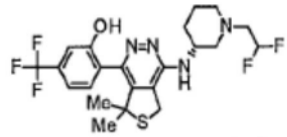
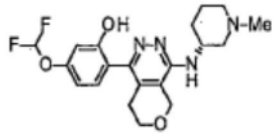
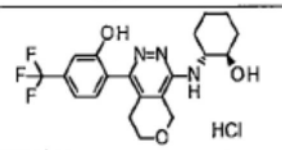
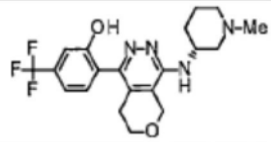
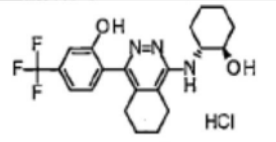
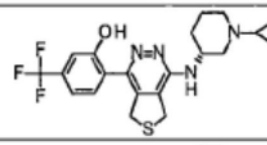
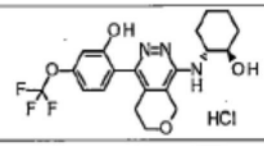
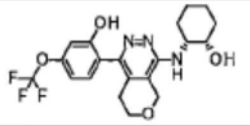
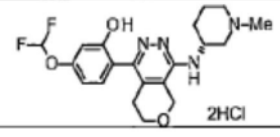
[0767] [表4-7]

[0768]

Ex	Str	Ex	Str
100		108(2)	
101(1)		109	
101(2)		110	
102		111	
103		112	
104		113	
105		114	
106		115	
107		116	
108(1)		117	

[0769] [表4-8]

[0770]

Ex	Str	Ex	Str
118		128	
119		129	
120		130	
121		131(1)	
122		131(2)	
123		132	
124		133	
125		134	
126		135	
127		136	

[0771] [表5-1]

[0772]

PEx	PSyn	DAT
1	-	ESI+;282.2,284.2
2	-	ESI+;284.2,286.1
3(1)	-	ESI+;373.2,375,2
3(2)	-	ES1+;373.2,376.2

4	-	ESI+;284.1,286.1
5	-	ESI+;298.1,300.2
6	1	FAB;242.2
7	1	ESI+;228.1,230.1
8	1	ESI+;333.2,335.2
9	1	ESI+;284.3,286.3
10	1	ESI+;264.3,266.3
11	1	ESI+;264.2,266.2
12	1	ESI+;264.3,266.3
13	1	ESI+;278.3,280.3
14	1	ESI+;239.1,241.1
15	1	ESI+;242.1,244.0
16	1	ESI+;228.1,230.1
17	1	ESI+;268.2,270.2
18	1	ESI+;242.2,244.2
19	1	FAB;377.1
20	1	FAB;319.0
21	1	FAB;268.0
22	1	ESI+;268.1,270.1
23	1	ESI+;296.1,298.2
24	1	ESI+;284.2,286.1
25(1)	1	ESI+;284.1,286.1
25(2)	1	ESI+;284.I,286.1
26	1	ESI+;298.1,300.1
27	1	ESI+;282.2,284.2
28	1	ESI+;267.1,269.1
29	1	ESI+;270.1,272.1
30	1	FAB;254.0
31	1	FAB;270.0
32	1	ESI+;383.2,385.2
33	1	FAB;305.0

[0773] [表5-2]

[0774]

PEx	PSyn	DAT
34	1	FAB;277.0
35	1	ESI+;284.1,286.1
36	1	ESI+;284.2,286.2
37	1	ESI+;321.3,323.3
38	1	ESI+;283.2,285.2
39	1	ESI+;293.0,295.0

40	1	ESI+;367.2,369.2
41	1	ESI+;369.3,371.4
42	-	ESI+;168.3
43	-	ESI+;258.3
44	-	ESI+;294.3,296.3,298.3
45	-	ESI+;313.2
46	45	ESI+;352.4
47	-	ESI+;450.3
48	-	ESI+;499.3
49	47	ESI+;478.4
50	47	FAB;503.6
51	47	ESI+;434.3
52	47	ESI+;470.3
53	47	ESI+;499.2
54(1)	47	ESI+;509.2
54(2)	47	ESI+;509.2
55	47	ESI+;515.2
56	47	ESI+;445.3
57	47	ESI+;472.3
58	47	ESI+;436.3
59	47	ESI+;424.4
60	47	ESI+;523.3
61	47	ESI+;493.5
62	47	ESI+;495.5
63	-	ESI+;520.4
64	-	ESI+;378.2
65	-	ESI+;462.3
66	67	FAB;236.9
67	-	ESI+;223.1,225.1

[0775] [表5-3]

[0776]

PEx	PSyn	DAT
68	69	FAB;241.0
69	-	ESI+;227.1,229.1
70	-	ESI+;281.0
71	70	ESI+;295.0
72	-	ESI+;280.1,282.1
73	-	ESI+;205.0,207.0
74	-	ESI+;219.0,221.0
75	73	ESI+;304.1

76	-	ESI-;259.0
77	-	ESI+;353.2[M+Na]+
78	77	EI;314.2
79	77	EI;350.1
80	77	ESI+;283.2[M+Na]+
81	-	ESI+;245.0
82	81	EI;302.0
83	-	EI;266.0
84	-	CI;282.9
85	-	ESI+;296.2,298.2
86	-	ESI+;271.2
87	-	ESI+;182.1
88	-	ESI+;242.1
89	-	ESI+;153.0
90	-	ESI+;340.2
91	-	ESI+;251.2
92	-	ESI+;355.2
93	-	ESI+;487.2
94	-	FAB;364.1
95	94	FAB;278.0
96	-	FAB;264.0
97	-	FAB;306.0
98	-	CI;229.1
99	-	ESI+;255.2
100	-	ESI+;284.1,286.0
101	-	ESI+;409.3
102	-	ESI+;255.2

[0777] [表5-4]

[0778]

PEx	PSyn	DAT
103	-	ESI+; 155.2
104	-	ESI+; 383.3, 385.2
105	-	^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.75 (4 H, s) 10.51 (2 H, br s)
106	-	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.53 (9 H, s) 4.77 - 4.82 (4 H, m)

[0779] [表5-5]

[0780]

PEx	PSyn	DAT
107	72	ESI+;281.1
108	1	ESI+;286.1
109(1)	1	ESI+;300.1,302.1

109(2)	1	ESI+;300.1,302.1
110	1	ESI+;324.2
111	1	ESI+;357.0
112	1	ESI+;369.2,371.2
113	1	ESI+;298.2,300.2
114	-	ESI+;369.3
115	1	ESI+;369.0
116	-	ESI+;286.1,288.0
117	1	ESI+;371.2,373.3
118	1	ESI+;377.3,379.3[M+Na]$^+$
119	1	ESI+;270.1,272.1
120	-	ESI+;270.1,272.0
121	1	ESI+;421.3,423,3[M+Na]$^+$
122	-	^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm4.40(4H,s)
123	44	^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δppm1.88(6H,s)4.25(2H,s)
124	47	ESI+;540.5
125	47	ESI+;511.4
126	47	ESI+;483.3
127	47	ESI+;495.3
128(1)	-	ESI+;537.4
128(2)	-	ESI+;537.4
129	47	ESI+;425.2
130	47	ESI+;435.2
131	47	ESI+;497.3
132	47	ESI+;481.4
133	47	ESI+;422.3
134	-	ESI+;422.3
135	47	ESI+;525.1
136	64	-
137	64	ESI+;395.2
138	64	ESI+;397.2
139	64	ESI+;381.3

[0781] [表5-6]

[0782]

PEx	PSyn	DAT
140	64	ESI+; 425.2
141	72	ESI+; 297.2, 299.2
142	73	ESI+; 221.1
143	73	ESI+; 244.8
144	-	ESI+; 219.0, 221.0
145	77	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.68 - 0.74 (2 H, m) 0.95 - 0.98 (2 H, m) 1.33 (12 H, s) 1.83 - 1.87 (1 H, m) 3.52 (3 H, s) 5.18 (2 H, s) 6.66 - 6.69 (1 H, m) 6.76 (1 H, d, *J*=1.2 Hz) 7.58 (1 H, d, *J*=7.6 Hz)
146	81	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.65 - 0.68 (2 H, m) 0.94 - 0.99 (2 H, m) 1.80 - 1.88 (1 H, m) 3.52 (3 H, s) 5.23 (2 H, s) 6.52 - 6.57 (1 H, m) 6.90 (1 H, d, *J*=2.0 Hz) 7.38 (1 H, d, *J*=8.3 Hz)
147	90	ESI+; 365.3
148	90	ESI+; 251.2
149	90	ESI+; 336.2
150	92	ESI+; 380.3
151	92	ESI+; 351.2
152	-	ESI+; 512.3
153	152	ESI+; 483.3
154	-	ESI+; 357.3 $[M+Na]^+$
155	96	ESI+; 269.1
156	98	-
157	99	ESI+; 265.2
158	100	ESI+; 284.1, 286.1
159	-	ESI+; 230.2
160	-	ESI+; 393.3
161	160	ESI+; 393.5
162	-	ESI+; 298.1, 300.1
163	-	ESI+; 283.1
164	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0.65 - 0.68 (2 H, m) 0.94 - 0.98 (2 H, m) 1.79 - 1.85 (1 H, m) 5.41 (1 H, s) 6.53 - 6.55 (1 H, m) 6.71 (1 H, d, *J*=2.0 Hz) 7.30 (1 H, d, *J*=8.4 Hz)
165	-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.10 (4 H, s) 11.26 (1 H, br s) 11.97 (1 H, br s)
166	-	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.05 (4 H, s) 6.43 (6 H, br s)

[0783] [表5-7]

[0784]

PEx	PSyn	DAT
167	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.85 (6 H, s) 4.23 (2 H, s)
168	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.29 (3 H, t, *J*=7.1 Hz) 1.49 (9 H, s) 1.70 (6 H, s) 3.97 (2 H, s) 4.22 (2 H, q, *J*=7.1 Hz) 6.54 (1 H, br s) 7.33 (1 H, br d, *J*= 2.3 Hz)
169	-	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.31 (3 H, t, *J*=7.1 Hz) 1.68 (6 H, s) 4.00 (2 H, s) 4.26 (2 H, q, *J*=7.2 Hz)

[0785] [表6-1]

Ex	Syn	DAT
1	-	ESI+; 408.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.35 (4 H, m) 1.56 - 1.72 (4 H, m) 1.72 - 1.82 (2 H, m) 1.88 - 1.98 (1 H, m) 2.06 - 2.16 (1 H, m) 2.29 - 2.48 (4 H, m) 3.46 - 3.54 (1 H, m) 3.85 - 3.93 (1 H, m) 4.79 (1 H, d, J=4.4 Hz) 5.55 (1 H, d, J=6.9 Hz) 7.17 - 7.23 (2 H, m) 7.34 (1 H, d, J=7.7 Hz) 10.39 (1 H, br s)
2(1)	-	ESI+; 410.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.35 (4 H, m) 1.58 - 1.72 (2 H, m) 1.87 - 1.99 (1 H, m) 2.01 - 2.10 (1 H, m) 2.34 - 2.47 (2 H, m) 3.43 - 3.53 (1 H, m) 3.72 - 3.83 (2 H, m) 3.90 - 4.01 (1 H, m) 4.48 (1 H, d, J=16.9 Hz) 4.53 (1 H, d, J=16.7 Hz) 4.71 (1 H, d, J=4.4 Hz) 5.61 (1 H, d, J=7.5 Hz) 7.17 - 7.26 (2 H, m) 7.40 (1 H, d, J=7.8 Hz) 10.53 (1 H, br s)
2(2)	-	ESI+; 410.2
3(1)	-	ESI+; 426.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.35 (4 H, m) 1.56 - 1.75 (2 H, m) 1.86 - 1.98 (1 H, m) 2.00 - 2.11 (1 H, m) 2.33 - 2.48 (2 H, m) 3.42 - 3.53 (1 H, m) 3.70 - 3.84 (2 H, m) 3.89 - 4.00 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, J=16.8 Hz) 4.52 (1 H, d, J=16.9 Hz) 4.71 (1 H, d, J=4.4 Hz) 5.57 (1 H, d, J=7.5 Hz) 6.83 - 6.90 (2 H, m) 7.26 - 7.32 (1 H, m) 10.50 (1 H, br s)
3(2)	-	ESI+; 426.2
4(1)	-	ESI+; 410.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.41 (2 H, m) 1.44 - 1.84 (6 H, m) 2.37 - 2.48 (2 H, m) 3.70 - 3.85 (2 H, m) 3.92 - 4.02 (1 H, m) 4.06 - 4.16 (1 H, m) 4.48 - 4.63 (2 H, m) 4.74 (1 H, br s) 5.69 (1 H, br s) 7.19 - 7.29 (2 H, m) 7.42 (1 H, d, J=7.8 Hz) 10.61 (1 H, br s)
4(2)	-	ESI+; 410.3
5	-	ESI+; 424.3 ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.17 - 1.52 (4 H, m) 1.72 - 1.84 (2 H, m) 2.09 - 2.24 (2 H, m) 2.84 - 2.94 (2 H, m) 3.04 - 3.14 (2 H, m) 3.44 - 3.51 (1 H, m) 3.64 (1 H, s) 3.75 - 3.97 (4 H, m) 3.97 - 4.09 (1 H, m) 4.48 (1 H, d, J=6.6 Hz) 7.12 - 7.21 (2 H, m) 7.29 (1 H, s) 10.59 (1 H, br s)

[0786]

[0787] [表6-2]

[0788]

Ex	Syn	DAT
6	1	ESI+;298.1
7	1	FAB;314.3
8	1	ESI+;406.3
9	1	ESI+;511.2
10	1	ESI+;439.3
11	1	ESI+;410.3
12	1	ESI+;390.3

13	1	ESI+;390.4
14	1	ESI+;390.3
15	1	ESI+;404.2
16(1)	1	FAB;365.1
16(2)	1	FAB;365.0
17	1	ESI+;368.1
18	1	ESI+;354.2
19	1	ESI+;394.3
20	1	FAB;367.2
21	1	ESI+;368.2
22	1	ESI+;353.2
23	1	FAB;445.2
24	1	FAB;394.2
25	1	ESI+;374.2,376.1
26	1	ESI+;354.2
27	1	ESI+;424.2
28	1	ESI+;370.3
29	1	ESI+;394.2
30	1	ESI+;360.2,362.1
31	1	ESI+;340.2
32	1	ESI+;410.2
33	1	ESI+;356.2
34	1	ESI+;422.3
35	1	ESI+;410.2
36	I	ESI+;356.2

[0789] [表6-3]

[0790]

Ex	Syn	DAT
37	1	ESI+;426.2
38	1	ESI+;372.2
39	1	ESI+;376.2,378.2
40	1	ESI+;406.3
41	1	ESI+;410.3
42	1	ESI+;410.2
43	1	ESI+;438.3
44	1	ESI+;424.2
45	1	ESI+;440.2
46	1	ESI+;370.3
47	1	ESI+;384.3
48	1	ESI+;408.2

49	1	ESI+;386.3
50	1	ESI+;393.2
51	1	ESI+;380.3
52(1)	1	ESI+;382.3
52(2)	1	ESI+;382.3
53	1	ESI+;422.3
54	1	ESI+;438.2
55	1	ESI+;368.3
56(1)	1	ESI+;396.2
56(2)	1	ESI+;396.2
57(1)	1	ESI+;412.2
57(2)	1	ESI+;412.2
58	1	ESI+;384.3
59	1	FAB;380.4
60	1	ESI+;395.8
61	1	ESI+;342.2

[0791] [表6-4]

[0792]

Ex	Syn	DAT
62(1)	1	ESI+; 374.2
62(2)	1	ESI+; 374.2
63	1	ESI+; 430.9
64	1	ESI+; 402.9
65	1	FAB; 432.2
66(1)	1	ESI+; 410.2
66(2)	1	ESI+; 410.3
67	1	FAB; 404.2
68	1	ESI+; 440.3
69	1	ESI+; 372.3
70	-	ESI+; 376.2, 378.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.34 (4 H, m) 1.60 - 1.72 (2 H, m) 1.89 - 1.96 (1 H, m) 2.02 - 2.09 (1 H, m) 2.37 - 2.47 (2 H, m) 3.42 - 3.52 (1 H, m) 3.72 - 3.81 (2 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, *J*=16.8 Hz) 4.52 (1 H, d, *J*=16.9 Hz) 4.71 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.56 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 6.91 - 6.96 (2 H, m) 7.19 (1 H, d, *J*=8.3 Hz) 10.38 (1 H, br s)
71	1	ESI+; 447.5
72(1)	1	ESI+; 419.3
72(2)	1	ESI+; 419.3
73	-	ESI+; 423.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 - 1.41 (4 H, m) 1.59 - 1.74 (2 H, m) 1.89 - 1.98 (1 H, m) 2.04 - 2.13 (1 H, m) 2.39 (3 H, s) 2.42 - 2.58 (2 H, m) 3.20 - 3.40 (4 H, m) 3.44 - 3.54 (1 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.72 (1 H, d, *J*=4.7 Hz) 5.62 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 7.18 - 7.23 (2 H, m) 7.37 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 10.47 (1 H, br s)
74	73	ESI+; 435.4
75	73	ESI+; 423.2
76	73	ESI+; 439.3
77	73	ESI+; 369.3
78	73	ESI+; 437.3
79	-	ESI+; 463.4

[0793] [表6-5]

[0794]

Ex	Syn	DAT
80	-	ESI+; 499.3
81	-	ESI+; 420.3
82	-	FAB; 403.1
83	-	ESI+; 406.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.38 (4 H, m) 1.52 - 1.83 (6 H, m) 1.86 - 2.00 (1 H, m) 2.05 - 2.17 (1 H, m) 2.28 - 2.47 (4 H, m) 3.43 - 3.55 (1 H, m) 3.80 - 3.93 (1 H, m) 4.81 (1 H, d, *J*=4.6 Hz) 5.48 (1 H, d, *J*=6.7 Hz) 6.61 - 6.73 (2 H, m) 7.13 - 7.18 (1 H, m) 7.23 (1 H, t, *J*=74.2 Hz) 10.20 (1 H, br s)
84	83	ESI+; 390.3
85	83	ESI+; 426.2
86	83	ESI+; 428.3
87	83	ESI+; 392.2
88	-	ESI+; 408.2 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.35 (4 H, m) 1.59 - 1.73 (2 H, m) 1.87 - 1.98 (1 H, m) 2.01 - 2.11 (1 H, m) 2.38 - 2.47 (2 H, m) 3.41 - 3.52 (1 H, m) 3.71 - 3.82 (2 H, m) 3.89 - 3.99 (1 H, m) 4.47 (1 H, d, *J*=16.7 Hz) 4.52 (1 H, d, *J*=16.6 Hz) 4.72 (1 H, d, *J*=4.4 Hz) 5.55 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 6.66 - 6.73 (2 H, m) 7.20 - 7.25 (1 H, m) 7.24 (1 H, t, *J*=74.1 Hz) 10.36 (1 H, br s)
89	88	ESI+; 420.3
90	-	ESI+; 409.2
91	90	ESI+; 409.2
92	-	ESI+; 451.3
93	-	ESI+; 487.3
94	-	ESI+; 410.2
95	-	ESI+; 409.2
96	-	ESI+; 393.3
97	-	ESI+; 449.4
98	-	ESI+; 395.3
99	-	ESI+; 409.3

[0795] [表6-6]

Ex	Syn	DAT
100	1	ESI+; 407.2
101(1)	1	ESI+; 412.4
101(2)	1	ESI+; 412.1
102	1	ESI+; 426.3
103	1	ESI+; 426.3
104	1	ESI+; 410.3
105	1	ESI+; 423.3
106	1	ESI+; 426.3
107	1	ESI+; 450.2
108(1)	1	ESI+; 424.3
108(2)	1	ESI+; 424.3
109	1	ESI+; 375.1, 377.0
110	1	ESI+; 371.1
111	-	ESI+; 412.1 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.27 - 1.50 (4 H, m) 1.78 - 1.84 (2 H, m) 2.15 - 2.28 (2 H, m) 3.52 (1 H, dt, *J*=4.1, 10.1 Hz) 4.06 - 4.15 (3 H, m) 4.35 (1 H, d, *J*=7.3 Hz) 4.60 (2 H, t, *J*=3.2 Hz) 7.14 (1 H, d, *J*=8.7 Hz) 7.35 (1 H, s) 7.57 (1 H, d, *J*=8.3 Hz)
112	-	ESI+; 381.3
113	112	ESI+; 391.2
114	-	ESI+; 378.1 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.48 - 1.53 (2 H, m) 1.60 - 1.68 (3 H, m) 1.85 - 1.95 (3 H, m) 2.21 - 2.24 (1 H, m) 4.07 - 4.10 (1 H, m) 4.41 - 4.49 (1 H, m) 5.01 -5.08 (3 H, m) 5.47 - 5.48 (2 H, m) 6.62 (1 H, t, *J*=56.5 Hz) 7.05 (1 H, d, *J*=7.8 Hz) 7.15 (1 H, d, *J*=8.3 Hz) 7.22 (1 H, s)
115	114	ESI+; 378.2
116	88	ESI+; 422.5
117	-	ESI+; 437.4

[0796]

[0797] [表6-7]

Ex	Syn	DAT
118	117	ESI+; 447.0 $[M+Na]^+$
119	117	ESI+; 439.2
120	124	ESI+; 407.3
121	97	ESI+; 411.3
122	97	ESI+; 395.3
123	97	ESI+; 439.3
124	-	ESI+; 407.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.21 - 1.41 (1 H, m) 1.49 - 1.61 (1 H, m) 1.65 - 1.74 (1 H, m) 1.79 - 1.94 (3 H, m) 2.18 (3 H, s) 2.40 - 2.46 (2 H, m) 2.60 - 2.69 (1 H, m) 2.90 - 2.99 (1 H, m) 3.76 (2 H, t, J=5.6 Hz) 4.19 - 4.28 (1 H, m) 4.46 (2 H, s) 5.57 (1 H, d, J=7.6 Hz) 6.66 - 6.73 (2 H, m) 7.08 - 7.40 (2 H, m) 10.31 (1 H, br s)
125	97	ESI+; 409.3
126	-	ESI+; 437.2
127	-	ESI+; 426.3
128	-	ESI+; 425.3
129	-	ESI+; 458.1
130	129	ESI+; 458.1
131(1)	129	ESI+; 444.2
131(2)	129	ESI+; 428.2
132	-	ESI+; 489.4

[0798]

[0799] [表6-8]

[0800]

Ex	Syn	DAT
133	-	ESI+; 410.5 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13 - 1.39 (3 H, m) 1.40 - 1.55 (1 H, m) 1.62 - 1.77 (2 H, m) 1.84 - 2.00 (2 H, m) 2.40 - 2.63 (2 H, m) 3.46 - 3.60 (1 H, m) 3.77 - 3.91 (3 H, m) 4.63 (1 H, d, J=17.7 Hz) 4.74 (1 H, d, J=17.7 Hz) 5.14 (1 H, br s) 7.29 - 7.37 (2 H, m) 7.50 (1 H, d, J=7.3 Hz) 7.92 (1 H, br s) 11.06 (1 H, br s) 14.74 (1 H, br s) 2θ(°)=6.0, 7.0, 10.1, 10.5, 13.5, 15.2, 17.4, 21.1, 22.2, 27.2 DSC^1; 184℃
134	-	ESI+; 408.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.39 (3 H, m) 1.43 - 1.59 (1 H, m) 1.61 - 1.75 (4 H, m) 1.75 - 1.85 (2 H, m) 1.85 - 2.00 (2 H, m) 2.34 - 2.48 (2 H, m) 2.48 - 2.70 (2 H, m) 3.51 - 3.62 (1 H, m) 3.77 - 3.88 (1 H, m) 5.08 (1 H, br s) 7.27 - 7.36 (2 H, m) 7.46 (1 H, d, J=7.3 Hz) 7.92 (1 H, br s) 10.92 (1 H, br s) 14.44 (1 H, br s) DSC^2;161℃
135	-	ESI+; 426.3 ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.17 - 1.37 (3 H, m) 1.39 - 1.52 (1 H, m) 1.64 - 1.75 (2 H, m) 1.86 - 2.00 (2 H, m) 2.45 - 2.62 (2 H, m) 3.46 - 3.59 (1 H, m) 3.74 - 3.94 (3 H, m) 4.62 (1 H, d, J=17.6 Hz) 4.72 (1 H, d, J=17.6 Hz) 5.10 (1 H, br s) 6.94 - 6.99 (1 H, m) 6.99 (1 H, s) 7.40 (1 H, d, J=8.4 Hz) 7.84 (1 H, br s) 10.97 (1 H, br s) 14.70 (1H, br s) 2θ(°)=5.7, 6.5, 7.4, 9.7, 10.3, 11.5, 12.7, 16.0, 16.9, 17.6 DSC^1;165℃
136	-	ESI+; 407.3 ^{1}H NMR (500 MHz, METHANOL-d_4) δ ppm 1.69 - 1.81 (1 H, m) 1.87 - 2.00 (1 H, m) 2.09 - 2.18 (1 H, m) 2.18 - 2.31 (1 H, m) 2.69 - 2.77 (2 H, m) 2.83 - 3.05 (5 H, m) 3.49 - 3.59 (1 H, m) 3.74 - 3.82 (1 H, m) 3.90 - 4.00 (2 H, m) 4.43 - 4.56 (1 H, m) 4.73 (2 H, s) 6.81 (1 H, d, J=2.3 Hz) 6.86 (1 H, dd, J=8.5, 2.2 Hz) 6.94 (1 H, t, J=73.3 Hz) 7.38 - 7.44 (1 H, m) DSC^2; 121℃

[0801] 工业实用性

[0802] 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。