



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1925859 B

(45) 授权公告日 2010. 11. 24

(21) 申请号 200580006619. 2

A · W · 托马斯

(22) 申请日 2005. 02. 22

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(30) 优先权数据

代理人 黄革生 贾士聪

04100830. 1 2004. 03. 02 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2006. 09. 01

A61K 31/506 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 239/38 (2006. 01)

PCT/EP2005/001814 2005. 02. 22

A61P 25/22 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 25/24 (2006. 01)

W02005/094828 EN 2005. 10. 13

A61P 25/08 (2006. 01)

(73) 专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司

(56) 对比文件

地址 瑞士巴塞尔

CN 1142817 A, 1997. 02. 12, 全文.

(72) 发明人 P·马勒布 R·马夏德里

W0 02083651 A, 2002. 10. 24, 全文.

E·普林森 W·斯布伦

审查员 杜文华

权利要求书 4 页 说明书 23 页

(54) 发明名称

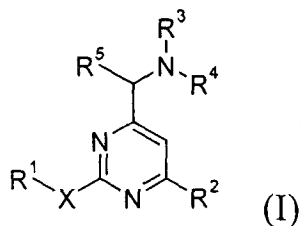
用于治疗焦虑、抑郁和癫痫的作为 GABA 受体配体的 4-(硫基- 嘧啶-4- 基甲基)- 吗啉衍生物和相关的化合物

N 或 O 的杂原子的杂环环系 ;R 是氢或低级烷基 ;R⁵ 是氢或低级烷基。已经发现所述的化合物作用于 GABA_b 受体并且因此可用于治疗焦虑、抑郁、癫痫、精神分裂症、认知障碍、痉挛状态和骨骼肌强直、脊髓损伤、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、脑性瘫痪、神经性疼痛和与可卡因和尼古丁有关的成瘾、精神病、惊恐症、创伤后应激障碍或胃肠障碍。

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 的化合物和其可药用

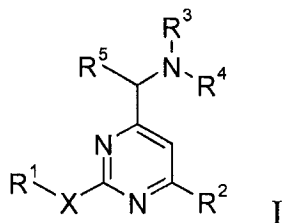
的酸加成盐,



其中 X

是 -S- 或 -NH- ;R¹是烷基、链烯基、芳基烷基、芳基链烯基或芳基 -O- 烷基,其中芳基任选地被一个或多个选自低级烷基、低级烷氧基、卤素或低级卤代烷基的取代基取代 ;R²是氢、低级烷基或环烷基 ;R³/R⁴可以与它们所连接的 N- 原子一起形成一个非芳族 5、6 或 7 元环,该环除了所述的 N- 原子外还可以含有一个另外的选自 O、S 或 N 的杂原子,并且其中该环任选地被羟基、低级烷基、低级烷氧基、-NR₂、-CONR₂、-CO- 低级烷基或苄基取代 ;或者可以与它们所连接的 N- 原子一起形成一个含有至少两个环并且可以含有一个或两个另外的选自

1. 通式 I 的化合物和其可药用的酸加成盐,



其中

X 是 -S- 或 -NH-;

R¹ 是 C₁-C₁₂ 烷基或芳基 C₁-C₁₂ 烷基, 其中所述芳基是苯基或萘基, 并且任选地被一个或多个选自 C₁-C₇ 烷基或 C₁-C₇ 卤代烷基的取代基取代;

R² 是氢或 C₁-C₇ 烷基;

R³/R⁴ 与它们所连接的 N- 原子一起形成一个非芳族 5、6 或 7 元环, 该环除了所述的 N- 原子外还任选含有一个另外的选自 O、S 或 N 的杂原子, 并且其中该环任选地被 C₁-C₇ 烷基取代; 或者

与它们所连接的 N- 原子一起形成一个含有至少两个环并且任选含有一个或两个另外的选自 N 或 O 的杂原子的杂环体系;

R⁵ 是氢或 C₁-C₇ 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 -S-。

3. 权利要求 2 的化合物, 其中 R¹ 是 C₁-C₁₂ 烷基, R³ 和 R⁴ 与 N- 原子一起形成一个五或六元环, 该环任选含有一个另外的 O- 杂原子, 并且其是未取代的或者被 C₁-C₇ 烷基取代。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R³ 和 R⁴ 与 N- 原子一起形成吗啉环。

5. 权利要求 4 的化合物, 所述化合物是

4-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉,

4-(6-甲基-2-戊硫基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉,

4-(2-丁硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉,

4-[2-(1,3-二甲基-丁硫基)-6-甲基-嘧啶-4-基甲基]-吗啉,

4-(2-乙硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉,

4-(2-己硫基-6-乙基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉和

4-[1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙基]-吗啉。

6. 权利要求 3 的化合物, 其中 R³ 和 R⁴ 与 N- 原子一起形成吡咯烷或哌啶环, 其任选地被 C₁-C₇ 烷基取代。

7. 权利要求 6 的化合物, 所述化合物是

2-己硫基-4-甲基-6-吡咯烷-1-基甲基-嘧啶,

2-己硫基-4-甲基-6-(2-甲基-哌啶-1-基甲基)-嘧啶,

4-(2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-2-己硫基-6-甲基-嘧啶和

4-(顺式-2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-2-己硫基-6-甲基-嘧啶。

8. 权利要求 2 的化合物, 其中 R¹ 是芳基 C₁-C₁₂ 烷基, 其中所述芳基是苯基或萘基, 并且任选地被 C₁-C₇ 烷基取代, R³ 和 R⁴ 与 N- 原子一起形成一个五或六元环, 该环任选含有一个另外的 O- 杂原子。

9. 权利要求 8 的化合物,其中所述化合物是

4-[2-(4-叔丁基-苄硫基)-6-甲基-嘧啶-4-基甲基]-吗啉,

4-[6-甲基-2-(4-甲基-苄硫基)-嘧啶-4-基甲基]-吗啉和

4-[6-甲基-2-(3-苯基-丙硫基)-嘧啶-4-基甲基]-吗啉。

10. 权利要求 2 的化合物,其中 R^3 和 R^4 与 N-原子一起形成一个含有至少两个环并且任选含有一个或两个选自 N 或 O 的杂原子的杂环环系。

11. 权利要求 10 的化合物,其中所述化合物是 (1S,5S)-3-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-1,2,3,4,5,6-六氢-1,5-亚甲基-吡啶并[1,2-a][1,5]二氮杂环辛间四烯-8-酮。

12. 权利要求 1 的式 I 化合物,其中 R^5 是氢。

13. 权利要求 1 的式 I 化合物,其中 R^5 是甲基。

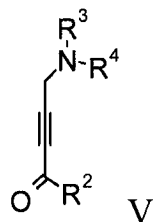
14. 化合物 4-(2-己硫基-6-三氟甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉。

15. 用于治疗与 GABAB 受体有关的疾病的药物,其含有一种或多种权利要求 1-14 中任意一项所述的式 I 化合物或其可药用的盐以及惰性载体。

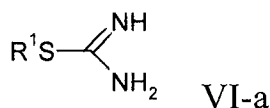
16. 权利要求 15 的药物,其用于治疗焦虑、抑郁、癫痫、精神分裂症、认知障碍、痉挛状态和骨骼肌强直、脊髓损伤、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、脑性瘫痪、神经性疼痛和与可卡因和尼古丁有关的成瘾、精神病、惊恐症、创伤后应激障碍或胃肠障碍。

17. 制备权利要求 1 所定义的式 I 化合物的方法,该方法包括

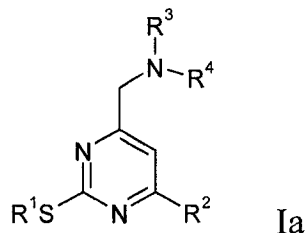
a) 使式 V 的化合物



与式 VI-a 的化合物反应,

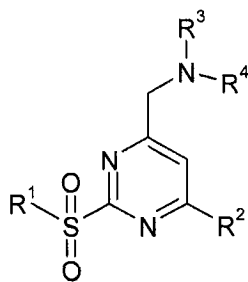


得到式 Ia 的化合物,



其中 R^1 至 R^4 如权利要求 1 中所述,或

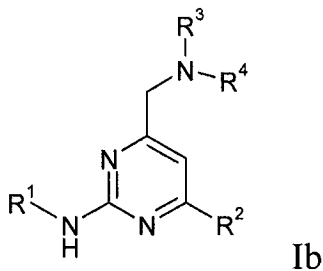
b) 使下式的化合物



与下式的胺反应，



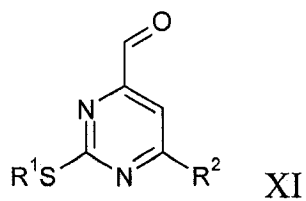
得到式 Ib 的化合物，



Ib

其中 R¹ 至 R⁴ 如权利要求 1 中所述，或

c) 使式 XI 的化合物

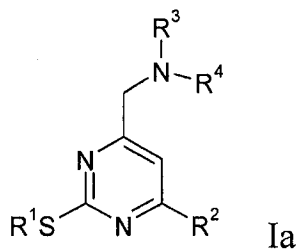


XI

与式 II 的胺反应，



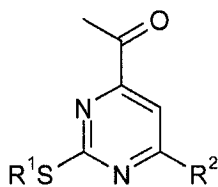
得到式 Ia 的化合物，



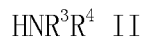
Ia

其中 R¹ 至 R⁴ 如权利要求 1 中所述，或

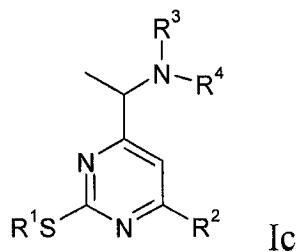
d) 使下式的化合物



与式 II 的胺反应，



得到式 Ic 的化合物，



其中 R¹ 至 R⁴ 如权利要求 1 中所述, 和

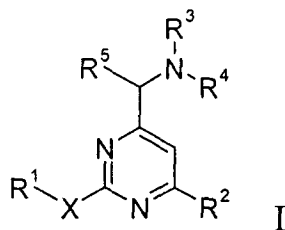
如果需要, 将获得的式 I 化合物转化成可药用的盐。

18. 权利要求 1-14 中任意一项的式 I 化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗焦虑、抑郁、癫痫、精神分裂症、认知障碍、痉挛状态和骨骼肌强直、脊髓损伤、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、脑性瘫痪、神经性疼痛和与可卡因和尼古丁有关的成瘾、精神病、惊恐症、创伤后应激障碍或胃肠障碍。

用于治疗焦虑、抑郁和癫痫的作为 GABA 受体配体的 4-(硫基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉衍生物和相关的化合物

[0001] 本发明涉及式 I 的化合物和其可药用的酸加成盐，

[0002]



[0003] 其中

[0004] X 是 -S- 或 -NH-；

[0005] R¹ 是烷基、链烯基、芳基烷基、芳基链烯基或芳基-0-烷基，其中芳基任选地被一个或多个选自低级烷基、低级烷氧基、卤素或低级卤代烷基的取代基取代；

[0006] R² 是氢、低级烷基或环烷基；

[0007] R³/R⁴ 可以与它们所连接的 N- 原子一起形成一个非芳族 5、6 或 7 元环，该环除了所述的 N- 原子外还可以含有一个另外的选自 O、S 或 N 的杂原子，并且其中该环任选地被羟基、低级烷基、低级烷氧基、-NR₂、-CONR₂、-CO- 低级烷基或苄基取代；或者

[0008] 可以与它们所连接的 N- 原子一起形成一个含有至少两个环并且可以含有一个或两个另外的选自 N 或 O 的杂原子的杂环体系；

[0009] R⁵ 是氢或低级烷基；

[0010] R 是氢或低级烷基。

[0011] 式 I 的化合物和它们的盐具有有价值的治疗性质。已经发现这些化合物对 GABA_B 受体有活性。

[0012] γ-氨基丁酸 (GABA) - 最丰富的抑制性神经递质 - 既活化亲离子 GABA_{A/C} 受体又活化促代谢 GABA_B 受体 (Hill 和 Bowery, *Nature*, 290, 149-152, 1981)。在哺乳动物脑的大多数区域中存在于突触前末梢和突触后神经元上的 GABA_B 受体参与抑制性突触传递的微调。突触前 GABA_B 受体通过调节高电压活化的 Ca²⁺ 通道 (P/Q- 和 N- 型) 抑制许多神经递质的释放。突触后 GABA_B 受体活化 G- 蛋白偶联的内向整流型 K⁺ (GIRK) 通道并调节腺苷酸环化酶 (Billinton 等人, *Trends Neurosci.*, 24, 277-282, 2001; Bowery 等人, *Pharmacol. Rev.* 54, 247-264, 2002)。因为 GABA_B 受体在战略上被定位于调控各种神经递质系统、GABA_B 受体配体的活性，因此其具有作为治疗剂用于治疗焦虑、抑郁、癫痫、精神分裂症和认知障碍的潜能 (Vacher 和 Bettler, *Curr. Drug Target, CNS Neurol. Disord.* 2, 248-259, 2003; Bettler 等人, *Physiol Rev.* 84, 835-867, 2004)。

[0013] 天然 GABA_B 受体是由两类亚基 -GABA_BR1 和 GABA_BR2 亚基 - 组成的异聚 (heteromeric) 结构 (Kaupmann 等人, *Nature*, 386, 239-246, 1997 和 *Nature*, 396, 683-687, 1998)。GABA_BR1 和 R2 的结构表明它们属于被称为第 3 族的 G- 蛋白偶联受体 (GPCR) 族。

第3族GPCR的其它成员包括代谢型谷氨酸(mGlu1-8)受体、钙敏感受体(calcium-sensing receptor)、犁鼻(vomer nasal)受体、信息素受体和推定的味觉感受器(Pin等人, *Pharmacol. Ther.* 98, 325-354, 2003)。第3族受体(包括GABA_B受体)的特征在于两个清楚分开的局部解剖学区域;特别长的细胞外氨基-末端区域(ATD, 500-600个氨基酸)(其含有用于激动剂结合的venus flytrap模块(orthosteric部位)(Galvez等人, *J. Biol. Chem.*, 275, 41166-41174, 2000)和受体活化和G-蛋白偶联中涉及的7TM螺旋片段加细胞内羧基-末端区域。GABA_BR1R2异二聚体中激动剂的受体活化机理在GPCR中是独特的。在该异聚体中,仅GABA_BR1亚基与GABA结合,而GABA_BR2负责G-蛋白的偶联和活化(Havlickova等人, *Mol. Pharmacol.* 62, 343-350, 2002; Kniazeff等人, *J. Neurosci.* 22, 7352-7361, 2002)。

[0014] Schuler等人, *Neuron*, 31, 47-58, 2001已经证明GABA_BR1剔除(KO)小鼠表现出自发性癫痫发作和痛觉过敏。这些KO小鼠丧失了所有的生物化学和电生理学GABA_B响应。有趣的是, GABA_BR1KO小鼠在两种焦虑范例中更焦虑,所述的焦虑范例即明-暗穿箱试验(在明室的时间减少)和爬梯试验(站立数和爬梯数减少)。它们在被动回避行为模型中表现出明显受损,这表明其记忆过程受损。GABA_BR1 KO也表现出在新环境中快速移动(hyperlocomotion)增加和活动过度(hyperactivity)。GABA_BR1基因被定位于染色体6p21.3,其在HLA class I内,是一个与精神分裂症、癫痫和诵读困难有关的区域(Peters等人, *Neurogenetics*, 2, 47-54, 1998)。Mondabon等人, *Am. J. Med. Genet* 122B/1, 134, 2003已经报道了GABA_BR1基因的Ala20Val多态性与精神分裂症的弱联系。此外, Gassmann等人, *J. Neurosci.* 24, 6086-6097, 2004已经表明与GABA_BR1KO小鼠相比, GABA_BR2KO小鼠患有自发性癫痫发作、痛觉过敏、自发活动过高(hyperlocomotor activity)和严重的记忆受损。因此,异聚GABA_B R1R2受体负责这些表型。

[0015] 巴氯芬(力奥来素 θ , β -氯苯基GABA)是一种选择性GABA_B受体激动剂,其对天然受体的EC₅₀ = 210nM,其是唯一的配体,从1972年开始,其已经在临床研究中被用于治疗脊髓损伤后患者的痉挛状态和骨骼肌强直、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、脑性瘫痪。用巴氯芬和GABA_B受体激动剂进行的大部分临床前和临床研究均是用于治疗神经性疼痛和与可卡因和尼古丁有关的成瘾(Misgeld等人, *Prog. Neurobiol.* 46, 423-462, 1995; Enna等人, *Life Sci.* 62, 1525-1530, 1998; McCarson和Enna, *Neuropharmacology*, 38, 1767-1773, 1999; Brebner等人, *Neuropharmacology*, 38, 1797-1804, 1999; Paterson等人, *Psychopharmacology*, 172, 179-186, 2004)。如用Hamilton焦虑量表、Zung焦虑量表和Katz-R神经质亚量表(nervousness subscale)所评估的那样,在惊恐症患者中,巴氯芬在降低惊恐发作次数和焦虑症状方面十分有效(Breslow等人, *Am. J. Psychiatry*, 146, 353-356, 1989)。在用患有与战争有关的慢性创伤后应激障碍(PTSD)的退伍军人小组进行的研究中,发现巴氯芬是一种有效的且耐受性良好的治疗。其显著改善PTSD的整体症状,最明显的是回避、感情麻木和过度觉醒症状,并且还降低相伴的焦虑和抑郁(Drake等人, *Ann. Pharmacother.* 37, 1177-1181, 2003)。在临床前研究中,巴氯芬能逆转精神病大鼠PPT模型中由地佐环平、而非阿朴吗啡诱导的听觉惊吓反应的前脉冲抑制(PPT)降低(Bortolato等人, *Psychopharmacology*, 171, 322-330, 2004)。因此, GABA_B受体激动剂在精神障碍的药理学治疗中具有潜能。不幸的是,巴氯芬具有许多限制其应用的不利副作用,包括血脑屏障渗透性差、作用持续时间非常短以及治疗窗窄(肌肉松弛、镇静和耐受性)。

[0016] Urwyler 等人, *Mol. Pharmacol.*, 60, 963-971, 2001 报道了一类被称为正性 (positive) 变构调节剂的新 GABA_B 受体配体, CGP7930 [2,6-二-叔丁基-4-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基)-苯酚] 以及其醛类似物 CGP13501。这些配体自身对 GABA_B 受体没有作用,但是与内源性 GABA 配合,它们增加 GABA 在 GABA_BR1R2 上的效力和最大效能 (Pin 等人, *Mol. Pharmacol.*, 60, 881-884, 2001)。有趣的是,最近用 CGP7930 进行的研究 (Binet 等人, *J BiolChem.*, 279, 29085-29091, 2004) 表明这种正性调节剂直接活化 GABA_BR2 亚基的七个跨膜结构域 (7TMD)。Mombereau 等人, *Neuropsychopharmacology*, 1-13, 2004 最近报道了在明-暗穿箱和零升高迷宫试验 (elevated zero maze test) 焦虑模型中 GABA_B 受体正性调节剂, GS39783 (N,N-二环戊基-2-甲硫基-5-硝基-咪啉-4,6-二胺) 急性和长期治疗的抗焦虑作用 (Urwyler 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 307, 322-330, 2003)。因为 GABA_B 增强剂在不存在 GABA 的情况下对受体活性没有影响,但是变构增强 GABA_B 受体对内源性 GABA 的亲合力,所以预期与巴氯芬相比,这些配体的副作用应得到改善。实际上, GS39783 在以 0.1-200mg/kg 口服施用时间与巴氯芬相比对自发活动、旋转杆 (rotarod)、体温和牵引试验没有影响,其表明在用小鼠和大鼠进行的被动回避行为试验进行评估时,在 2.5-15mg/kg 口服施用 GS39783 下这些副作用对认识行为没有任何影响。此外, GS39783 在高架十字迷宫 (大鼠)、零升高迷宫 (小鼠和大鼠) 以及应激诱导的高热 (小鼠) 试验模型中还表现出抗焦虑样作用。因此, GS39783 代表了一种没有与巴氯芬或苯并二氮杂草类有关的副作用的新的抗焦虑药 (Cryan 等人, *J Pharmacol Exp Ther.*, 310, 952-963, 2004)。用 CGP7930 和 GS39783 进行的临床前研究表明这两种化合物在降低大鼠可卡因自我给药方面均是有效的 (Smith 等人, *Psychopharmacology*, 173, 105-111, 2004)。也已经对正性调节剂 CGP7930 治疗胃食管反流病 (GERD) 进行了临床前研究,发现其是有效的 (WO 03/090731, GABA_B 受体正性调节剂在胃肠障碍中的应用 (Use of GABA_B receptor positive modulators in gastro-intestinal disorders))。

[0017] 已经报道了一些其它第 3 族 GPCR 的正性变构调节剂,包括 mGlu1 受体 (Knoflach 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci, USA*, 98, 13402-13407, 2001; Wichmann 等人, *Farmacol*, 57, 989-992, 2002)、钙敏感受体 (NPS R-467 和 NPS R-568) (Hammerland 等人, *Mol. Pharmacol.*, 53, 1083-1088, 1998) (US6, 313, 146)、mGlu2 受体 [LY487379, N-(4-(2-甲氧基苯氧基)-苯基-N-(2,2,2-三氟乙基磺酰基)-吡啉-3-基甲基胺及其类似物) (WO 01/56990, 谷氨酸受体增效剂 (Potentiators of glutamate receptors)) 和 mGlu5 受体 (CPPHA, N-{4-氯-2-[(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)甲基]苯基}-2-羟基苯甲酰胺) (O'Brien 等人, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 27, 2004 年 1 月 27)。有趣的是,已经证明了这些正性调节剂与位于七个跨膜结构域 (7TMD) 中的一个新变构部位结合,从而通过稳定 7TMD 区域的活性状态而增强激动剂亲和性 (Knoflach 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 98, 13402-13407, 2001; Schaffhauser 等人, *Mol. Pharmacol.*, 64, 798-810, 2003)。此外, NPS R-467、NPS R-568 (Tecalcet) 和相关的化合物代表了由于其变构作用方式而进入临床试验的第一类正性变构调节剂。

[0018] 本发明的目的是式 I 化合物和其可药用的酸加成盐、式 I 化合物和其盐的制备、含有式 I 化合物或其可药用的酸加成盐的药物、该类药物的制备和式 I 化合物及其可药用盐在控制或预防疾病、尤其是上文提及的那些种类的疾患和障碍、如焦虑、抑郁、癫痫、精神分

裂症、认知障碍、痉挛状态和骨骼肌强直、脊髓损伤、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、脑性瘫痪、神经性疼痛和与可卡因和尼古丁有关的成瘾、精神病、惊恐症、创伤后应激障碍或胃肠障碍中的用途以及分别在制备相应药物中的用途。

[0019] 无论所讨论的术语单独出现还是组合出现,在本说明书中所用的一般术语适用下列定义。

[0020] 本文所用的术语“烷基”表示含有 1 至 12 个碳原子的直链或支链的碳链基团,例如,甲基、乙基、戊基、己基、辛基、壬基等。

[0021] 术语“低级烷基”表示含有 1 至 7 个碳原子的直链或支链的烷基。优选的低级烷基含有 1 至 4 个碳原子。

[0022] 本文所用的术语“链烯基”表示含有 2 至 12 个碳原子和至少一个双键的直链或支链的碳链基团,例如,乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基等。

[0023] 本文所用的术语“芳基烷基”或“芳基链烯基”表示与上文所定义的烷基或链烯基碳链结合的不饱和的芳族环例如苯基或萘基。

[0024] 术语“卤素”表示氯、碘、氟和溴。

[0025] 术语“卤代烷基”表示被一个或多个卤素原子取代的上文所定义的烷基。

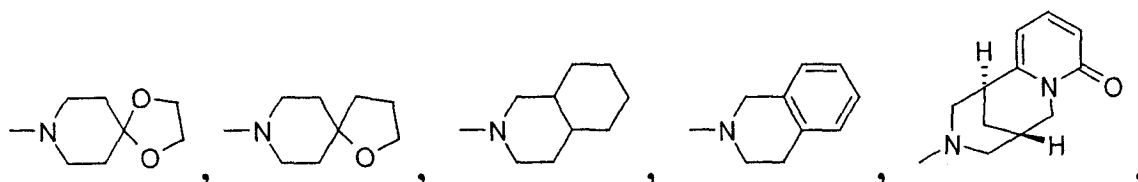
[0026] 术语“低级烷氧基”表示其中烷基残基如上文所定义并且该烷基通过一个氧原子被连接的基团。

[0027] 术语“环烷基”表示具有 3 至 6 个碳原子的碳环,优选的是环丙基。

[0028] 术语“5、6 或 7 元环,该环除了所述的 N- 原子外还可以含有一个另外的选自 O、S 或 N 的杂原子”表示非芳族环,例如吡咯烷、哌啶、吗啉、硫代吗啉、1- 氧代 - 硫代吗啉、1,1- 二氧代 - 硫代吗啉、哌嗪、1,4- 二氮杂环庚烷、1,4- 氧氮杂环庚烷等。

[0029] 术语“其中 R^3 和 R^4 与 N- 原子一起形成一个含有至少两个环并且可以含有一个或两个另外的选自 N 或 O 的杂原子的杂环环系”表示例如以下的基团:

[0030]



[0031] 术语“可药用的酸加成盐”包括与无机酸和有机酸如盐酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、甲酸、富马酸、马来酸、乙酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸、对甲苯磺酸等形成的盐。

[0032] 本发明优选的化合物是其中 X 是 -S- 的那些化合物。其中尤其优选的化合物是其中 R^1 是烷基且 R^3 和 R^4 与 N- 原子一起形成一个可以包含另外的 O- 杂原子并且可以是未取代的或者被低级烷基取代的五或六元环的那些化合物。

[0033] 其中优选的化合物是其中 R^3 和 R^4 与 N- 原子一起形成吗啉环的那些化合物,例如以下的化合物:

[0034] 4-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉,

[0035] 4-(6-甲基-2-戊硫基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉,

[0036] 4-(2-己硫基-6-三氟甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉,

[0037] 4-(2-己硫基-6-乙基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉和

[0038] 4-[1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙基]-吗啉。

[0039] 其中优选的化合物还有其中 R³ 和 R⁴ 与 N- 原子一起形成任选地被低级烷基取代的吡咯烷或哌啶环的那些化合物, 例如以下的化合物:

[0040] 2-己硫基-4-甲基-6-吡咯烷-1-基甲基-嘧啶,

[0041] 2-己硫基-4-甲基-6-(2-甲基-哌啶-1-基甲基)-嘧啶,

[0042] 4-(2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-2-己硫基-6-甲基-嘧啶和

[0043] 4-(顺式-2,6-二甲基-哌啶-1-基甲基)-2-己硫基-6-甲基-嘧啶。

[0044] 本发明优选的化合物还有其中 R¹ 是任选地被低级烷基取代的芳基烷基且 R³ 和 R⁴ 与 N- 原子一起形成一个可以含有另外的 O- 杂原子的五或六元环的那些化合物, 例如以下的化合物:

[0045] 4-[2-(4-叔丁基-苄硫基)-6-甲基-嘧啶-4-基甲基]-吗啉。

[0046] 还优选的是其中 R³ 和 R⁴ 与 N- 原子一起形成一个含有至少两个环并且可以含有一个或两个另外的选自 N 或 O 的杂原子的杂环环系的化合物, 例如以下的化合物:

[0047] (1S,5S)-3-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-1,2,3,4,5,6-六氢-1,5-亚甲基-吡啶并[1,2-a][1,5]二氮杂环辛间四烯-8-酮。

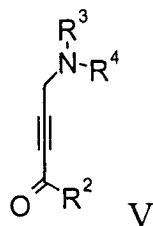
[0048] 最优选其中 R⁵ 是氢的式 I 化合物。

[0049] 本发明的另一个目的是其中 R⁵ 是甲基或 X 是 -NH- 的另外的化合物。

[0050] 根据本发明, 上述的式 I 化合物可以用以下方法变体来制备:

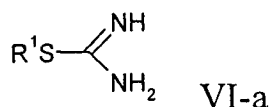
[0051] a) 使式 V 的化合物

[0052]



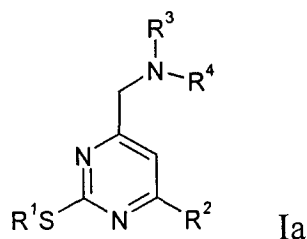
[0053] 与式 VI-a 的化合物反应,

[0054]



[0055] 得到式 Ia 的化合物,

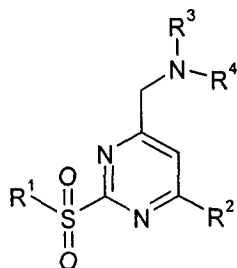
[0056]



[0057] 其中 R¹ 至 R⁴ 如上文所定义, 或者

[0058] b) 使下式的化合物

[0059]

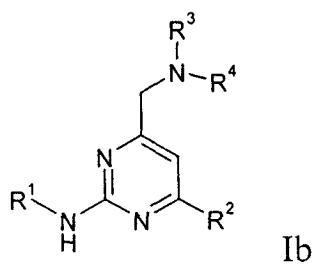


[0060] 与式

[0061] R^1NH_2

[0062] 的胺反应,得到式 Ib 的化合物,

[0063]

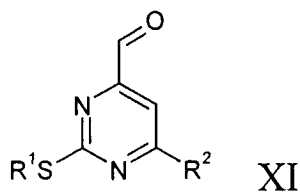


Ib

[0064] 其中 R^1 至 R^4 如上文所定义,或者

[0065] c) 使式 XI 的化合物

[0066]



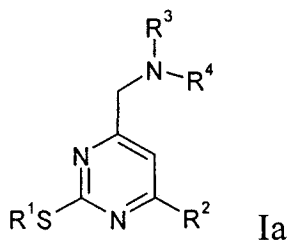
XI

[0067] 与式 II 的胺反应,

[0068] HNR^3R^4 II

[0069] 得到式 Ia 的化合物,

[0070]

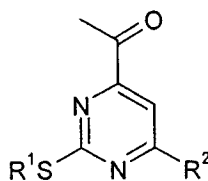


Ia

[0071] 其中 R^1 至 R^4 如上文所定义,或者

[0072] d) 使下式的化合物

[0073]

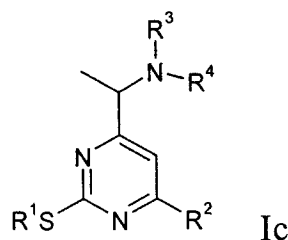


[0074] 与式 II 的胺反应,

[0075] HNR^3R^4 II

[0076] 得到式 Ic 的化合物,

[0077]



[0078] 其中 R^1 至 R^4 如上文所定义, 和

[0079] 如果需要, 将所得的式 I 化合物转化成可药用的盐。

[0080] 在下文更详细地描述了式 I 化合物的制备:

[0081] 在流程图 1-4 中描述了制备式 I 化合物的方法, 这些方法以已知化合物、市售产品或可以用常规方式制备的化合物为原料。

[0082] 在实施例 1-43 中对式 I 化合物的制备进一步进行了详细描述。

[0083] 在方法描述中, 使用了下列缩写:

[0084] TEA = 三乙胺

[0085] THF = 四氢呋喃

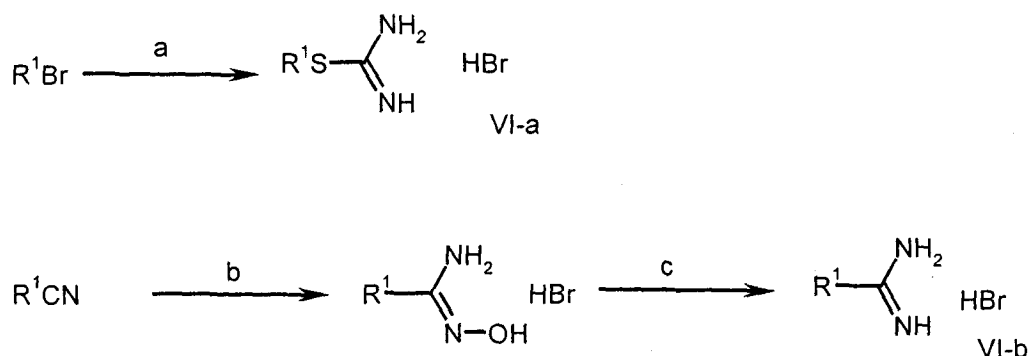
[0086] OXONE[®] = 单过硫酸氢钾三合盐 (potassium monopersulfate triple salt)

[0087] DCM = 4-(二氰基亚甲基)-2-甲基-6-(4-二甲基氨基苯乙烯基)-4H-吡喃

[0088] DMF = N,N-二甲基甲酰胺

[0089] 流程图 1

[0090]



[0091] a) 硫脲, EtOH, 回流, 24 小时,

[0092] b) $\text{NH}_2\text{OH HCl}$, TEA, EtOH, 回流, 24 小时,

[0093] c) MsOH , RaNi , EtOH, H_2 , 3 小时。

[0094] 按照流程图 1, 可以如下制备式 VI-a 和 VI-b 的中间体:

[0095] 步骤 a:

[0096] 将硫脲和相应的式 R^1Br 的化合物、例如 1-溴己烷在氮气下在醇例如乙醇中在回流下加热约 20 小时。将醇蒸发, 在常规的分离和纯化后, 得到相应的式 VI-a 的异硫脲氢溴酸盐。

[0097] 步骤 b:

[0098] 将式 R¹CN 的氰化物和盐酸羟胺溶解于醇例如乙醇中,用三乙胺处理。

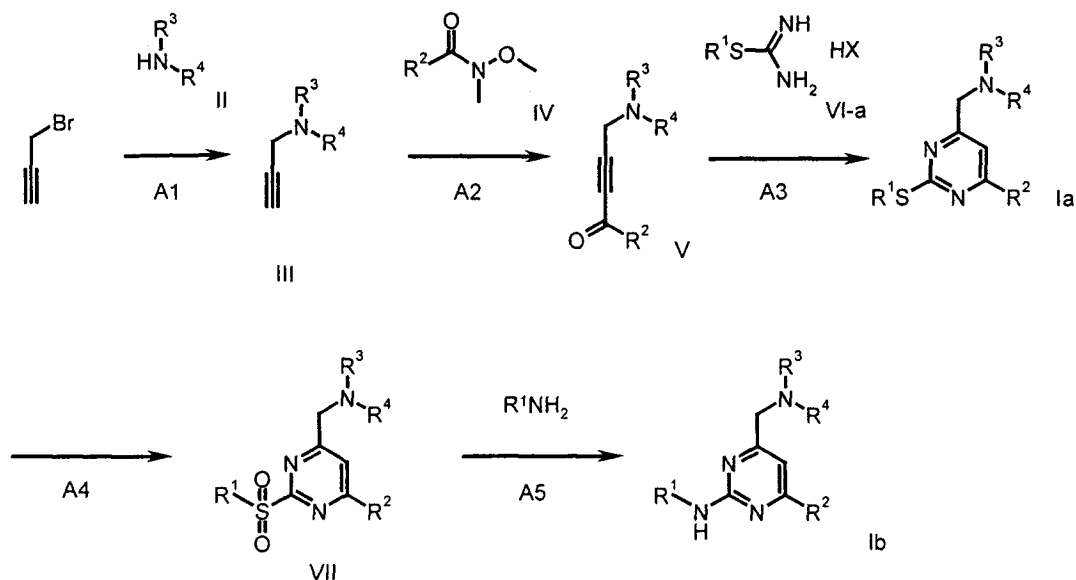
[0099] 在分离和纯化后,得到相应的 N- 羟基 - 脒。

[0100] 步骤 c:

[0101] 向得自步骤 b 的 N- 羟基 - 脒和醇例如乙醇的溶液中加入新鲜的阮内镍和甲磺酸 (MsOH)。将反应混合物在室温下在氢气氛下搅拌约 3 小时。在分离和纯化后,得到相应的脒甲磺酸盐。

[0102] 流程图 2

[0103]



[0104] A1) K₂CO₃, MeOH, 0-20°C,

[0105] A2) iPrMgCl, THF, -20°C 或 BuLi, THF-70°C,

[0106] A3) TEA, THF, 20°C 或 NaOMe, MeOH,

[0107] A4) OXONE[®] (单过硫酸氢钾三合盐), MeOH,

[0108] A5) THF, 20°C。

[0109] 根据流程图 2, 可以如下制备式 VI-a 和 VI-b 的中间体:

[0110] 式 IV 的中间体化合物:

[0111] 将 N, O- 二甲基 - 羟胺 HCl 在氮气下混悬于 DCM 中并在冰中进行冷却。缓慢加入三乙胺, 然后缓慢加入乙酰氯, 尽管用冰进行冷却并缓慢加入, 温度还是达到约 20°C。在不冷却的情况下继续搅拌约 30 分钟。在萃取和纯化后, 得到 N- 甲氧基 - N- 甲基 - 乙酰胺。

[0112] 或者

[0113] 将 N, O- 二甲基 - 羟胺 HCl 在氮气下混悬于 DCM 中并在冰中进行冷却。缓慢加入三乙胺, 然后缓慢加入环丙烷碳酰氯。在不冷却的情况下继续搅拌 1 小时。萃取: 2×DCM, 1×1N HCl, 1×NaCl。蒸馏: 75°C / 20mbar。得到环丙烷甲酸甲氧基 - 甲基 - 酰胺。

[0114] 步骤 A1:

[0115] 将式 HNR³R⁴ (II) 的化合物例如吗啉溶解于醇例如 MeOH 中并在冰中在氮气下进行冷却, 然后在冰中进行搅拌的同时加入碳酸钾和炔丙基溴。在不进行冷却的情况下继续搅拌约 4h。将所得的混悬液用常规方式进行后处理。得到式 III 的化合物, 例如 4- 丙 - 2- 炔基 - 吗啉。

[0116] 步骤 A2:

[0117] 将步骤 A1 中获得的化合物在氮气下溶解于 THF 中并冷却至约 -40°C 。然后,加入异丙基氯化镁在 THF 中的溶液,同时保持温度低于 -20°C 。在 -40°C 至 -30°C 下继续搅拌约 30 分钟。在一个独立的烧瓶中,将式 IV 的化合物例如 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺在氮气下溶解于 THF 中并在冰/MeOH 中冷却至 -10°C 。将以上制备的格氏试剂溶液通过聚四氟乙烯管转移到在容器 1 中的、在略微正氮气压下、在 -10°C 下的 Weinreb 酰胺溶液中。在 -10°C 至 0°C 下继续搅拌约 2 小时。将所得的混悬液用常规方式进行后处理。得到式 V 的化合物,例如 5-吗啉-4-基-戊-3-炔-2-酮。

[0118] 步骤 A3:

[0119] 将步骤 A2 中所得的化合物例如 5-吗啉-4-基-戊-3-炔-2-酮和式 VI-a 的化合物例如 2-己基-异硫脲氢溴酸盐在氮气下溶解于 DMF 中,然后加入 N,N-二异丙基乙胺并在室温下继续搅拌约 18 小时。将所得的混悬液用常规方式进行后处理。得到式 Ia 的化合物,例如 4-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉。

[0120] 步骤 A4:

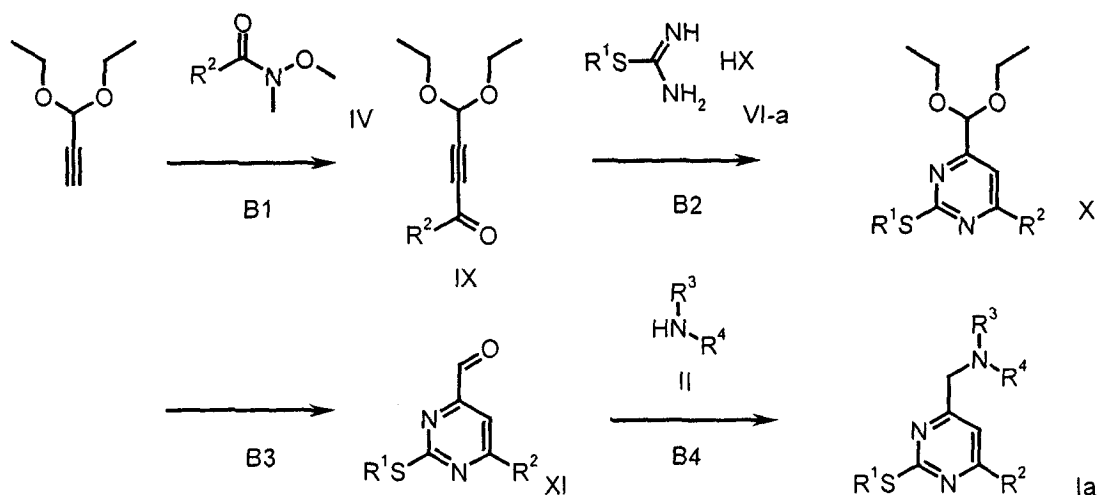
[0121] 将步骤 A3 中获得的式 Ia 的化合物例如 4-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉溶解于 MeOH 中并用单过硫酸氢钾三合盐 (OXONE[®]) 处理约 2 小时。得到式 VII 的化合物,例如 4-(2-己基磺酰基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉。

[0122] 步骤 A5:

[0123] 将被溶解于 THF 中的步骤 A4 中获得的式 VII 的化合物和式 R^1NH_2 的胺在 20°C 下搅拌过夜。得到式 Ib 的化合物。

[0124] 流程图 3

[0125]

[0126] B1) BuLi, THF- 70°C 至 -30°C ,[0127] B2) TEA, THF, 20°C ,[0128] B3) 4N HCl 或 TFA/ H_2O ,[0129] B4) NaBH_3CN 或 pyBH_3 , EtOH/AcOH 10 : 1, 20°C 或 $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, 纯净的,[0130] NaBH_3CN , $i\text{PrOH}$

[0131] 根据流程图 3, 可以如下制备式 Ia 的化合物:

[0132] 步骤 B1:

[0133] 在氩气下将炔丙醛二乙缩醛溶解于 THF 中并冷却至 -70°C 。然后,加入丁基锂在己烷中的溶液并在 -30°C 下继续搅拌约 30 分钟。然后,加入位于 THF 中的相应的式 IV 化合物,例如 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺。在 -30°C 下 30 分钟后,通过加入饱和 NH_4Cl 溶液将反应淬灭。在常规后处理后,得到相应的式 IX 的化合物,例如 5,5-二乙氧基-戊-3-炔-2-酮。

[0134] 步骤 B2:

[0135] 将步骤 B1 中获得的化合物例如 5,5-二乙氧基-戊-3-炔-2-酮和相应的式 VI-a 的化合物例如 2-己基-异硫脲氢溴酸盐在氮气下溶解于 THF 中。然后,缓慢加入三乙胺,同时在冰浴中进行冷却以将温度保持在 20°C 。将该混悬液在不冷却的情况下搅拌约 5 小时。将所获得的产物例如 4-二乙氧基甲基-2-己硫基-6-甲基-嘧啶用常规方法进行后处理。

[0136] 步骤 B3:

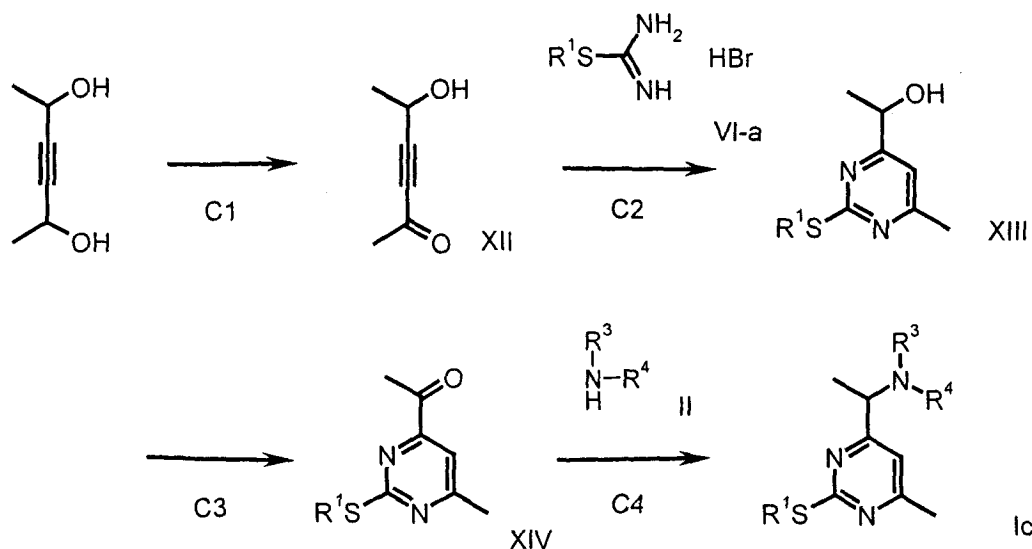
[0137] 将步骤 B2 中获得的化合物例如 4-二乙氧基甲基-2-己硫基-6-甲基-嘧啶溶解于 THF 和 H_2SO_4 水溶液中并在 50°C 下加热约 33 小时。然后,将该溶液倾倒在冷的 Na_2CO_3 溶液中并用常规方式进行后处理。得到式 XI 的化合物,例如 2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-甲醛。

[0138] 步骤 B4:

[0139] 将步骤 B3 中获得的式 XI 的化合物例如 2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-甲醛溶解于乙醇和乙酸中。然后,在 20°C 下缓慢加入式 II 的化合物,例如吡咯烷和氰基硼氢化钠并继续搅拌约 24 小时。将反应混合物用常规方式进行后处理。得到式 Ia 的化合物,例如 2-己硫基-4-甲基-6-吡咯烷-1-基甲基-嘧啶。

[0140] 流程图 4

[0141]



[0142] C1) 在 4N H_2SO_4 中的 CrO_3 , 丙酮, $0-20^{\circ}\text{C}$,

[0143] C2) TEA, THF, 20°C ,

[0144] C3) 在 4N H_2SO_4 中的 CrO_3 , 丙酮, $0-20^{\circ}\text{C}$

[0145] C4) $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, NaBH_3CN , iPrOH 。

[0146] 根据流程图 4, 可以如下制备式 Ic 的化合物:

[0147] 步骤 C1:

[0148] 将 3-己炔-2,5-二醇在丙酮中的溶液在氮气下在冰中进行冷却。在 5°C 下历经 2 小时缓慢加入琼斯试剂 (45mmol, 2M 的在 4M H₂SO₄ 中的 CrO₃)。将所得的绿色溶液从铬盐上倾出并用 AcOEt 和饱和 NaCl 溶液进行萃取。对粗产物进行纯化。得到式 XII 的 5-羟基-己-3-炔-2-酮。

[0149] 步骤 C2:

[0150] 将 5-羟基-己-3-炔-2-酮和式 VI-a 的化合物例如 2-己基-异硫脲氢溴酸盐溶解于 THF 中。然后,加入三乙胺并继续搅拌约 3 小时。将所得的产物分离并进行纯化。得到式 XIII 的化合物,例如 1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙醇。

[0151] 步骤 C3:

[0152] 将步骤 C2 中获得的化合物例如 1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙醇在氮气下溶解于丙酮中。然后,滴加由 20g 在 100mL 4M H₂SO₄ 中的 CrO₃ 制得的琼斯试剂。在 20°C 下搅拌约 2 小时后,将所得的溶液分离并用常规方式进行纯化。得到式 XIV 的化合物,例如 1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙酮。

[0153] 步骤 C4:

[0154] 将式 XIV 的化合物例如 1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙酮和式 II 的化合物例如吗啉溶解于原钛酸四异丙酯中并在约 80°C 下加热 16 小时。将该溶液用 2-丙醇稀释并用氰基硼氢化钠在约 20°C 下处理 6 小时。将所得的式 Ic 的产物例如 4-[1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙基]-吗啉分离并用常规方式进行纯化。

[0155] 如前文所提及的那样,式 I 化合物和它们可药用的加成盐具有有价值的药理学性质。已经发现本发明的化合物对 GABA_B 受体具有亲和力。

[0156] 根据下文所给出的试验对所述化合物进行了研究。

[0157] 细胞内 Ca²⁺ 动员 (mobilization) 试验

[0158] 将稳定表达人 GABA_BR1aR2a 和 Gα16 的中国苍鼠卵巢 (CHO) 细胞以 5×10⁴ 个细胞/孔接种到聚-D-赖氨酸处理的黑色/透明-底的 96-孔板 (BDBiosciences, Palo Alto, CA) 中。24 小时后,将细胞在 37°C 下用 4 μM 的在加样缓冲液 (1×HBSS, 20mM HEPES, 2.5mM 丙磺舒) 中的 Flou-4 乙酰氧基甲酯 (目录号:F-14202, Molecular Probes, Eugene, OR) 荷载 90 分钟。Hanks 平衡盐溶液 (HBSS) (10×) (目录号:14065-049) 和 HEPES (1M) (目录号:15630-056) 购自 Invitrogen, Carlsbad, CA。丙磺舒 (250mM) (目录号:P8761) 购自 Sigma, Buchs, 瑞士。将细胞用加样缓冲液洗涤 5 次以除去过量的染料并如之前所述的那样 (Porter 等人, Br. J. Pharmacol., 128, 13-20, 1999) 用荧光成像读板仪 (FLIPR, Molecular Devices, Menlo Park, CA) 来测量细胞内钙动员, [Ca²⁺]_i。在应用 GABA 前 15 分钟应用增强剂。对于 GABA 迁移试验,在不存在和存在 10 μM 增强剂的情况下测定 GABA 的浓度-响应曲线 (0.0003-30 μM)。将 GABA-迁移定义为 Log[EC₅₀(GABA+10 μM 增强剂)/EC₅₀(仅 GABA)]。由存在 10nM GABA (EC₁₀) 情况下增强剂的浓度-响应曲线 (0.001-30 μM) 来确定各增强剂的最大增强作用百分比 (% E_{max}) 和效力 (EC₅₀ 值)。以荧光的峰值增加减去基底来测量响应,用仅用 10 μM GABA (被认为是 100%) 和仅用 10nM GABA (被认为是 0%) 诱导的最大刺激作用进行标准化。将数据用方程 $Y = 100 + (Max - 100) / (1 + (EC_{50} / [药物])^n)$ 拟合,其中 Max 是最大作用,EC₅₀ 是引起半数最大作用的浓度,n 是 Hill 斜率。

[0159]

实施例	CHO-GABA _B R1aR2a-G α 16 细胞中细胞内 Ca ²⁺ 动员试验	GABA 迁移	
	E _{max} (%) 在仅 10nMGABA 下 = 0% 在仅 10 μ MGABA 下 = 100%	在 10nM GABA 下的 EC ₅₀ (μ M)	Log [EC ₅₀ (GABA+10 μ M cp) / EC ₅₀ (仅 GABA)]
1	46	2.2	-0.75
2	52	1.7	-0.55
11	41	4.2	-0.60
16	48	8.5	-0.50
31	60	9.6	-0.69
35	62	1.8	-0.92
37	74.2	8.2	-0.76
38	61	6.3	-0.71
39	62	6.4	-0.48
41	60	4.1	-0.86
43	49	4.4	-0.70

[0160] 式 I 的化合物以及它们可药用的酸加成盐可用作药物,例如以药物制剂的形式用作药物。所述药物制剂可以被口服施用,例如以片剂、包衣片剂、糖衣丸 (dragée)、硬明胶胶囊和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂的形式口服施用。但是,也可以进行直肠施用,例如以栓剂形式进行直肠施用,或者胃肠外施用,例如以注射溶液的形式胃肠外施用。

[0161] 可以用用于制备片剂、包衣片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊的药学上惰性的无机或有机赋形剂对式 I 化合物或它们可药用的酸加成盐进行加工。可以使用乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石粉、硬脂酸或其盐等作为赋形剂,例如用于片剂、糖衣丸和硬明胶胶囊剂。

[0162] 用于软明胶胶囊的适宜的赋形剂有例如植物油、蜡类、脂类、半固体和液体多元醇等。

[0163] 用于制造溶液剂和糖浆剂的适宜赋形剂有例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0164] 用于注射溶液的适宜赋形剂有例如水、醇、多元醇、甘油、植物油等。

[0165] 用于栓剂的适宜赋形剂有例如天然或硬化油、蜡类、脂类、半液体或液体多元醇等。

[0166] 此外,所述药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、掩味剂或抗氧化剂。他们还可以含有其它治疗上有价值的物质。

[0167] 剂量可以在宽限度内变化,并且当然将符合各特定情况中个体的需求。一般而言,在口服施用的情况下,每人约 10 至 1000mg 通式 I 的化合物的日剂量应当是适宜的,但是必要时也可以超出以上的上限。

[0168]

项目	成分	片剂制剂 (湿法制粒)			
		mg/片			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1.	式 IA 或 IB 的化合物	5	25	100	500
2.	无水乳糖 DTG	125	105	30	150
3.	Sta-Rx 1500	6	6	6	30

[0169]

4.	微晶纤维素	30	30	30	150
5.	硬脂酸镁	1	1	1	1
共计		167	167	167	831

[0170] 制造方法

[0171] 1. 将第 1、2、3 和 4 项混合并用纯化水制粒。

[0172] 2. 将颗粒在 50°C 下干燥。

[0173] 3. 使颗粒通过适宜的研磨装置。

[0174] 4. 加入第 5 项并混合 3 分钟;在适宜的压片机上进行压制。

[0175]

项目	成分	胶囊制剂			
		mg/胶囊			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1.	式 IA 或 IB 的化合物	5	25	100	500
2.	无水乳糖	159	123	148	---
3.	玉米淀粉	25	35	40	70
4.	滑石粉	10	15	10	25
5.	硬脂酸镁	1	2	2	5

项目	成分	胶囊制剂 mg/ 胶囊			
		5mg	25mg	100mg	500mg
共计		200	200	300	600

[0176] 制造方法

[0177] 1. 将第 1、2 和 3 项在适宜的混合器中混合 30 分钟。

[0178] 2. 加入第 4 和 5 项并混合 3 分钟。

[0179] 3. 填充到适宜的胶囊中。

[0180] 用以下实施例对本发明进行非限制性说明。所有温度均以摄氏度为单位给出。

[0181] 中间体 IV :

[0182] N- 甲氧基 -N- 甲基 - 乙酰胺

[0183] 将 N, O- 二甲基 - 羟胺 HCl (100g, 1025mmol) 在氮气下混悬于 DCM (1000mL) 中并在冰中进行冷却。缓慢加入三乙胺 (300mL, 2152mmol), 然后缓慢加入乙酰氯 (76.5mL, 1076mmol), 尽管用冰进行冷却并缓慢加入, 但是温度仍然达到 20°C。在不进行冷却的情况下继续搅拌 30 分钟。萃取 : 1×DCM, 1×1N HCl, 2× 饱和 NaCl 溶液。在 42°C / 20mbar 下蒸馏, 得到 69g (65%) 无色油状物。

[0184] 环丙烷甲酸甲氧基 - 甲基 - 酰胺

[0185] 将 N, O- 二甲基 - 羟胺 HCl (40g, 410mmol) 在氮气下混悬于 DCM (400mL) 中并在冰中进行冷却。缓慢加入三乙胺 (63mL, 451mmol), 然后缓慢加入环丙烷碳酰氯 (41mL, 451mmol)。在不进行冷却的情况下继续搅拌 1h。萃取 : 2×DCM, 1×1N HCl, 1×NaCl。蒸馏 : 75°C / 20mbar。得到 32.5g (61%) 无色油状物。

[0186] 中间体 VI :

[0187] 2- 己基 - 异硫脲氢溴酸盐

[0188] 将硫脲 (50g, 657mmol) 和 1- 溴己烷 (119mL, 723mmol) 在回流下于氮气下在乙醇 (500mL) 中加热 20 小时。蒸发掉乙醇, 将浓稠的油状物在乙醚 (500mL) 中进行搅拌。产物自动沉淀出来。过滤后, 得到 144.5g (91%) 白色晶体, m. p. 75°C。

[0189] 2- 硫代 -2-(3,7,9- 三甲基 -2,6- 癸二烯基) 假脲氢溴酸盐

[0190] 以类似的方式, 用 (2E,6E)-1- 溴 -3,7,9- 三甲基 - 癸 -2,6- 二烯制备。

[0191] 2-(4- 甲基 - 苄基) - 异硫脲氢溴酸盐

[0192] 以类似的方式, 用 4- 甲基 - 苄基溴制备。

[0193] 2-((E)-3- 间 - 甲苯基 - 烯丙基) - 异硫脲氢溴酸盐

[0194] 以类似的方式, 用 1-((E)-3- 溴 - 丙烯基) -3- 甲基 - 苯制备。

[0195] 2-(4- 叔丁基 - 苄基) - 异硫脲氢溴酸盐

[0196] 以类似的方式, 用 4- 叔丁基 - 苄基溴制备。

[0197] 2-(3- 苄基 - 丙基) - 异硫脲氢溴酸盐

[0198] 以类似的方式, 用 1- 溴 -3- 苄基丙烷制备。得到 25.9g (72%) 白色固体,

m. p. 96°C。

[0199] 2-(1,3-二甲基-丁基)-异硫脲氢溴酸盐

[0200] 以类似的方式,用 2-溴-4-甲基-戊烷制备。

[0201] 2-丁基-异硫脲氢碘酸盐

[0202] 以类似的方式,用 1-碘丁烷制备。

[0203] 2-(4-苯氧基-丁基)-异硫脲氢溴酸盐

[0204] 以类似的方式,用 4-苯氧基丁基溴制备。

[0205] N-羟基-壬脒

[0206] 将辛基氰(octyl cyanide)(2g,14mmol)和盐酸羟胺(2.495g,36mmol)溶解于 EtOH(10mL)中并用三乙胺(5mL,36mmol)在回流下处理过夜。萃取:AcOEt/水。硅胶色谱:庚烷/AcOEt 1:2,得到白色固体(0.65g,26%)。MS:m/z = 173(M+H)。

[0207] 壬脒甲磺酸盐

[0208] 向 N-羟基-壬脒(0.6g,3.48mmol)在乙醇(5mL)中的溶液中加入新鲜的阮内镍(0.05g)和甲磺酸(0.08mL,1.26mmol)。将反应混合物在 20°C 下在氢气氛下搅拌 2 小时。用硅藻土过滤并蒸发,得到淡绿色的油状物(0.5g,56%)。MS:m/z = 157(M+H)。

[0209] 步骤 A1:

[0210] 4-丙-2-炔基-吗啉

[0211] 将吗啉(100mL,1.148mol)溶解于 MeOH(1L)中并在氮气下在冰中进行冷却,然后在冰中进行搅拌的同时加入碳酸钾(120g,0.63mol)和炔丙基溴(124mL,1.148mol)。在不进行冷却的情况下继续搅拌 4h。将白色混悬液用滤纸过滤,将固体用 MeOH(100mL)洗涤并小心地蒸发 MeOH。将白色沉淀混悬于 DCM(400mL)中,用滤液过滤,小心地进行蒸发。最后,将油状物在 60°C/16mbar 下进行蒸馏。得到 100g(70%)无色油状物。

[0212] 步骤 A2:

[0213] 5-吗啉-4-基-戊-3-炔-2-酮

[0214] 将 4-丙-2-炔基-吗啉(22g,176mmol)在氮气下溶解于 THF(40mL)中并冷却至 -40°C。然后,加入 2M 异丙基氯化镁在 THF 中的溶液(97mL,193mmol),同时将温度保持在低于 -20°C。在 -40°C 至 -30°C 下继续搅拌 30 分钟。在一个独立的烧瓶中,将 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(20g,193mmol)在氮气下溶解于 THF(40mL)中并在冰/MeOH 中冷却至 -10°C。将以上制备的格氏试剂溶液通过聚四氟乙烯管转移到在容器 1 中的、在略微正氮气压下、在 -10°C 下的 Weinreb 酰胺溶液中。不发生放热。在 -10°C 至 0°C 下继续搅拌 2 小时。将所得的白色混悬液倾倒在 1:1 的冰和饱和 NH₄Cl 溶液的混合物(400mL)上。萃取:2×AcOEt,1×饱和 NaCl 溶液。得到黄色油状物(26.1g,89%)。用硅胶色谱处理,用庚烷/乙酸乙酯 1:2 洗脱,得到 19.4g(66%)棕色油状物,将其在 Kugelrohr 中在 130°C/0.2mbar 下进行蒸馏。得到 15.8g(53%)黄色油状物。

[0215] 步骤 A3:

[0216] 实施例 1

[0217] 4-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉

[0218] 将 5-吗啉-4-基-戊-3-炔-2-酮(1g,6mmol)和 2-己基-异硫脲氢溴酸盐(1.06g,7mmol)在氮气下溶解于 DMF(10mL)中,然后加入 N,N-二异丙基乙基胺(4.1mL,

24mmol) 并在室温下继续搅拌 18 小时。蒸发掉 DMF。用 AcOEt (2×50mL)、饱和 NH₄Cl 溶液 (2×50mL) 萃取产物,干燥并浓缩。将残余物在氨基化硅胶柱上用快速色谱法进行纯化,用庚烷 / 乙酸乙酯梯度洗脱,得到 440mg (24%) 黄色液体。MS :m/z = 310 (M+H)。

[0219] 实施例 2

[0220] 4-(6-甲基-2-戊硫基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉

[0221] 以类似的方式,用 N-戊基异硫脲鎓盐酸盐制备。得到 260mg (29%) 棕色油状物。MS :m/z = 296 (M+H)。

[0222] 实施例 3

[0223] 4-[6-甲基-2-((2E,6E)-3,7,9-三甲基-癸-2,6-二烯基硫基)-嘧啶-4-基甲基]-吗啉

[0224] 以类似的方式,用 2-硫代-2-(3,7,9-三甲基-2,6-癸二烯基)假脲氢溴酸盐制备。得到 300mg (35%) 无色油状物。MS :m/z = 404 (M+H)。

[0225] 实施例 4

[0226] 4-[6-甲基-2-((E)-3-苯基-烯丙基硫基)-嘧啶-4-基甲基]-吗啉

[0227] 以类似的方式,用 2-((E)-3-苯基-烯丙基)-异硫脲制备。得到 300mg (34%) 无色油状物。MS :m/z = 342 (M+H)。

[0228] 实施例 5

[0229] 4-[2-(4-甲氧基-苄硫基)-6-甲基-嘧啶-4-基甲基]-吗啉

[0230] 以类似的方式,用 2-(对-甲氧基苄基)-2-硫代假脲制备。得到 414mg (40%) 无色油状物。MS :m/z = 346 (M+H)。

[0231] 实施例 6

[0232] 4-[6-甲基-2-(4-甲基-苄硫基)-嘧啶-4-基甲基]-吗啉

[0233] 以类似的方式,用 2-(4-甲基-苄基)-异硫脲氢溴酸盐制备。得到 427mg (48%) 无色油状物。MS :m/z = 330 (M+H)。

[0234] 实施例 7

[0235] 4-[6-甲基-2-((E)-3-间甲苯基-烯丙基硫基)-嘧啶-4-基甲基]-吗啉

[0236] 以类似的方式,用 2-((E)-3-间甲苯基-烯丙基)-异硫脲制备。得到 100mg (20%) 黄色油状物。MS :m/z = 356 (M+H)。

[0237] 实施例 8

[0238] 4-[6-甲基-2-(4-苯氧基-丁硫基)-嘧啶-4-基甲基]-吗啉

[0239] 以类似的方式,用 2-(4-苯氧基-丁基)-异硫脲氢溴酸盐制备。得到 100mg (18%) 黄色油状物。MS :m/z = 374 (M+H)。

[0240] 实施例 9

[0241] 4-(2-丁硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉

[0242] 以类似的方式,用 2-丁基-异硫脲氢碘酸盐制备。得到 100mg (23%) 黄色油状物。MS :m/z = 282 (M+H)。

[0243] 实施例 10

[0244] 4-[2-(1,3-二甲基-丁硫基)-6-甲基-嘧啶-4-基甲基]-吗啉

[0245] 以类似的方式,用 2-(1,3-二甲基-丁基)-异硫脲氢溴酸盐制备。得到

100mg (20%) 黄色油状物。MS :m/z = 310 (M+H)。

[0246] 实施例 11

[0247] 4-[2-(4-叔丁基-苄硫基)-6-甲基-嘧啶-4-基甲基]-吗啉

[0248] 以类似的方式,用 2-(4-叔丁基-苄基)-异硫脲氢溴酸盐制备。得到 200mg (32%) 黄色油状物。MS :m/z = 372 (M+H)。

[0249] 实施例 12

[0250] 4-[6-甲基-2-(3-苯基-丙硫基)-嘧啶-4-基甲基]-吗啉

[0251] 以类似的方式,用 2-(3-苯基-丙基)-异硫脲氢溴酸盐制备。得到 300mg (48%) 黄色油状物。MS :m/z = 344 (M+H)。

[0252] 实施例 13

[0253] 4-(2-乙硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉

[0254] 以类似的方式,用 2-乙基-2-硫代假脲氢溴酸盐制备。得到 1.5g (55%) 黄色油状物。MS :m/z = 254 (M+H)。

[0255] 实施例 14

[0256] 4-(6-甲基-2-辛基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉

[0257] 将 5-吗啉-4-基-戊-3-炔-2-酮 (0.2g, 1.2mmol) 和 壬脒甲磺酸盐 (0.5g, 3mmol) 溶解于 MeOH (5ml) 中并用 5.4M 甲醇钠在 MeOH 中的溶液 (1.33mL, 7mmol) 在回流下处理 15 小时。蒸发掉 MeOH, 将混合物用 AcOEt 和水进行萃取。将粗产物在 Si-胺上用色谱法进行纯化, 用 100 : 0 至 80 : 20 的庚烷 /AcOEt 梯度洗脱, 得到淡黄色油状物 (0.2g, 54%)。MS :m/z = 306.4 (M+H)。

[0258] 步骤 A4 :

[0259] 4-(2-乙磺酰基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉

[0260] 将 4-(2-乙硫基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉 (2g, 6.4mmol) 溶解于 MeOH (20mL) 中并用单过硫酸氢钾三合盐 (5.57g, 9mmol) 处理 2 小时。过滤, 将滤液与 10% NaHSO₃ 水溶液 (10mL) 一起搅拌 5 分钟, 然后用 AcOEt/H₂O 萃取。在硅胶上进行色谱处理, 用 3 : 2 至 2 : 3 庚烷 /AcOEt 梯度洗脱, 得到无色油状物 (0.6g, 36%)。MS :m/z = 286 (M+H)。

[0261] 步骤 A5 :

[0262] 实施例 15

[0263] (3,5-双-三氟甲基-苄基)-(4-甲基-6-吗啉-4-基甲基-嘧啶-2-基)-胺

[0264] 将溶解于 THF (2mL) 中的 4-(2-乙磺酰基-6-甲基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉 (0.2g, 0.55mmol) 和 3,5-双(三氟甲基)苄胺 (0.51g, 2.1mmol) 在 20°C 下搅拌过夜。蒸发并用 AcOEt (40mL) 和 NaHCO₃ (40mL) 萃取。在硅胶上进行色谱处理, 用 2 : 1 的 AcOEt / 庚烷洗脱, 得到淡黄色油状物 (60mg, 20%)。MS :m/z = 435 (M+H)。

[0265] 步骤 B1 :

[0266] 5,5-二乙氧基-戊-3-炔-2-酮

[0267] 将炔丙醛二乙缩醛 (40g, 312mmol) 在氮气下溶解于 THF (200mL) 中并冷却至 -70°C。然后, 加入 1.6M 正丁基锂在己烷中的溶液 (234mL, 374mmol) 并在 -30°C 下搅拌 30 分钟。然后, 加入在 THF (10mL) 中的 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (38.6g, 374mmol)。在 -30°C 下 30 分钟后, 通过加入饱和 NH₄Cl 溶液 (20mL) 将反应淬灭。用 AcOEt (2 × 200mL)、饱和 NH₄Cl

溶液 (2×200mL) 萃取产物,干燥并浓缩。在硅胶上进行色谱处理,用 100 : 0 至 95 : 5 的庚烷 / 乙酸乙酯梯度洗脱,得到 38.5g(72%) 无色油状物。GC/MS :m/z = 232(M)。

[0268] 5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟-戊-3-炔-2-酮

[0269] 将 3,3-二乙氧基-1-丙炔 (10mL,70mmol) 在氩气下溶解于 THF (200mL) 中并冷却至 -70℃。然后,在 -70℃下缓慢加入 1.6M 正丁基锂在己烷中的溶液 (48mL,77mmol),然后使之温热至 -30℃并在 -30℃下搅拌 30 分钟,然后再次冷却至 -70℃。在 -70℃下一次性加入三氟乙酸乙酯 (9.2mL,77mmol) (温度升至 -50℃),然后在不冷却的情况下进行搅拌直至温度达到 -30℃,然后用饱和 NH₄Cl 溶液 (20mL) 淬灭。萃取 :2×AcOEt,1× 饱和 NH₄Cl,1× 饱和 NaCl。在硅胶上进行色谱处理,用庚烷 / 乙酸乙酯 5 : 1 洗脱,得到 4.94g(31%) 橙色油状物。GC/MS :m/z = 223(M-H)。

[0270] 1-环丙基-4,4-二乙氧基-丁-2-炔-1-酮

[0271] 将 3,3-二乙氧基-1-丙炔 (10mL,70mmol) 在氩气下溶解于 THF (150mL) 中并冷却至 -70℃。然后,在 -70℃下缓慢加入 1.6M 正丁基锂在己烷中的溶液 (48mL,77mmol),使之温热至 -30℃并在 -30℃下搅拌 30 分钟,然后再次冷却至 -70℃。在 -70℃下立即加入环丙烷甲酸甲氧基-甲基-酰胺 (10g,77mmol) (温度升至 -50℃),然后,在不进行冷却的情况下进行搅拌直至温度达到 0℃,然后用饱和 NH₄Cl 溶液 (20mL) 淬灭。萃取 :2×AcOEt,1× 饱和 NH₄Cl,1× 饱和 NaCl。将棕色油状物粗品 (15g) 在硅胶上通过色谱法进行纯化,用庚烷 / 乙酸乙酯 10 : 1 洗脱。得到 6g(43%) 微黄色油状物。MS :m/z = 151(M)。

[0272] 4,4-二乙氧基-丁-2-炔醛

[0273] 将 3,3-二乙氧基-1-丙炔 (10mL,70mmol) 在氩气下溶解于 THF (50mL) 中并冷却至 -70℃。然后,在 -70℃下缓慢加入 1.6M 正丁基锂在己烷中的溶液 (48mL,77mmol),使之温热至 -40℃并在 -40℃下搅拌 15 分钟,然后再次冷却至 -70℃。在 -70℃下加入 DMF (6mL,77mmol),然后在不进行冷却的情况下进行搅拌直至温度达到 -10℃,然后用饱和 NH₄Cl 溶液 (10mL) 淬灭。萃取 :AcOEt,饱和 NH₄Cl 溶液。色谱法 : 庚烷 / 乙酸乙酯 95 : 5。得到 300mg(2.7%) 挥发性的无色油状物,将其直接用于下一步。

[0274] 步骤 B2 :

[0275] 4-二乙氧基甲基-2-己硫基-6-甲基-嘧啶

[0276] 将 5,5-二乙氧基-戊-3-炔-2-酮 (15g,88mmol) 和 2-己基-异硫脲氢溴酸盐 (23g,97mmol) 在氮气下溶解于 THF (150mL) 中。然后缓慢加入三乙胺 (27mL,194mmol),同时用冰浴进行冷却以将温度保持在 20℃。将该混悬液在不进行冷却的情况下搅拌 5 小时。将产物用 AcOEt、饱和 NH₄Cl 溶液进行萃取,干燥并浓缩。将残余物用硅胶色谱法进行纯化,用庚烷 / AcOEt 20 : 1 洗脱。得到 22.3g(80%) 无色油状物和 2.8g 黄色副产物。

[0277] 4-二乙氧基甲基-2-己硫基-6-三氟甲基-嘧啶

[0278] 将 5,5-二乙氧基-1,1,1-三氟-戊-3-炔-2-酮 (2g,8.9mmol) 和 2-己基-异硫脲氢溴酸盐 (2.4g,9.8mmol) 在氮气下溶解于 THF (20mL) 中。然后缓慢加入三乙胺 (2.7mL,19.6mmol)。该反应放热性 (40℃)。将该混悬液在 20℃下搅拌 4 小时。用 AcOEt、饱和 NH₄Cl 溶液萃取产物,干燥并浓缩。将残余物用硅胶色谱法进行纯化,用庚烷 / AcOEt 20 : 1 洗脱。得到 2.5g(76%) 无色油状物。MS :m/z = 367(M+H)。

[0279] 4-环丙基-6-二乙氧基甲基-2-己硫基-嘧啶

[0280] 将 1-环丙基-4,4-二乙氧基-丁-2-炔-1-酮 (2g, 10mmol) 和 2-己基-异硫脲氢溴酸盐 (2.7g, 11.2mmol) 在氮气下溶解于 THF (20mL) 中。然后缓慢加入三乙胺 (3.1mL, 22.4mmol)。该反应轻微放热 (28°C)。将该混悬液在 20°C 下搅拌 5 小时。用 AcOEt、饱和 NH_4Cl 溶液萃取产物, 干燥并浓缩。将残余物用硅胶色谱法进行纯化, 用庚烷 / 乙酸乙酯 95 : 5 洗脱。得到 2.86g (83%) 无色油状物。MS :m/z = 339 (M+H)。

[0281] 4-二乙氧基甲基-2-己硫基-嘧啶

[0282] 将 (4,4-二乙氧基-丁-2-炔醛和 2-己基-异硫脲氢溴酸盐 (300mg, 1.9mmol) (509g, 2.1mmol) 在氮气下溶解于 THF (3mL) 中。然后加入三乙胺 (0.6mL, 4.2mmol)。然后, 将该混悬液在 20°C 下搅拌过夜。用 AcOEt、饱和 NH_4Cl 溶液萃取产物, 干燥并浓缩。将残余物用硅胶色谱法进行纯化, 用庚烷 / 乙酸乙酯 95 : 5 洗脱。得到 260mg (45%) 无色油状物。MS :m/z = 299 (M+H)。

[0283] 步骤 B3 :

[0284] 2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-甲醛

[0285] 将 4-二乙氧基甲基-2-己硫基-6-甲基-嘧啶 (19g, 60.8mmol) 溶解于 THF (100mL) 和 4N H_2SO_4 水溶液 (100mL) 中并在 50°C 下搅拌 33 小时。倾倒入冷 10% Na_2CO_3 溶液 (400mL) 中, 用乙酸乙酯和饱和 NaCl 溶液进行萃取。将油状物粗品用硅胶色谱法进行纯化, 用庚烷 / DCM 100 : 0 至 67 : 33 梯度洗脱。得到 10.7g (74%) 黄色油状物。

[0286] 2-己硫基-6-三氟甲基-嘧啶-4-甲醛

[0287] 将 4-二乙氧基甲基-2-己硫基-6-三氟甲基-嘧啶 (1.6g, 4.4mmol) 在三氟乙酸 (15mL) 和水 (1.5mL) 中于 20°C 下搅拌 10 小时。将反应混合物蒸发至干, 用乙酸乙酯、饱和 Na_2CO_3 溶液和饱和 NaCl 溶液萃取残余物。得到 1.18g (92%) 黄色油状物。MS :m/z = 311 (M+H+ H_2O , 水合物)。

[0288] 6-环丙基-2-己硫基-嘧啶-4-甲醛

[0289] 将 4-环丙基-6-二乙氧基甲基-2-己硫基-嘧啶 (2.7g, 8mmol) 溶解于 THF (13mL) 和 4N HCl (13mL) 中并在 20°C 下搅拌 19 小时。将反应混合物倾倒入冷 10% Na_2CO_3 (100mL) 中, 用 AcOEt 萃取两次并用饱和 NaCl 溶液萃取一次。将粗产物用硅胶色谱法进行纯化, 用庚烷 / DCM 100 : 0 至 67 : 33 梯度洗脱。得到 2g (94%) 黄色油状物, 在冰箱中放置厚其固化。MS :m/z = 264 (M)。

[0290] 2-己硫基-嘧啶-4-甲醛

[0291] 将 4-二乙氧基甲基-2-己硫基-嘧啶 (250mg, 0.8mmol) 在 THF (5mL) 和 4N HCl (5mL) 中于 20°C 下搅拌 64 小时。将反应混合物倾倒入冷的 10% Na_2CO_3 中, 用 AcOEt 萃取两次并用饱和 NaCl 溶液萃取一次。将粗产物在硅胶上用色谱法进行纯化, 用庚烷 / AcOEt 10 : 1 洗脱。得到 138mg (73%) 黄色油状物。MS :m/z = 224 (M)。

[0292] 步骤 B4 :

[0293] 实施例 16

[0294] 2-己硫基-4-甲基-6-吡咯烷-1-基甲基-嘧啶

[0295] 将 2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-甲醛 (0.1g, 0.42mmol) 溶解于乙醇 (1mL) 和乙酸 (0.1mL) 中。然后在 20°C 下缓慢加入吡咯烷 (0.07mL, 1mmol) 和氰基硼氢化钠 (26mg, 0.4mmol) 并继续搅拌 24 小时。将反应混合物蒸发至干, 溶解于最少量的 DMF (0.8mL) 中并

直接在 YMC combiprep ODS-AQ 柱 (75×20mm iD, S-5 μ M, 12nm) 上用制备型 HPLC 色谱法进行纯化, 用乙腈 - 水梯度洗脱。得到 34.7mg (28%) 黄色液体。MS :m/z = 294 (M+H)。

[0296] 实施例 17

[0297] 1-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-吡咯烷-3-醇

[0298] 以类似的方式, 用 3-吡咯烷醇制备。MS :m/z = 310 (M+H)。

[0299] 实施例 18

[0300] [1-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-吡咯烷-3-基]-二甲基-胺

[0301] 以类似的方式, 用 3-(二甲基氨基)吡咯烷制备。MS :m/z = 337 (M+H)。

[0302] 实施例 19

[0303] 2-己硫基-4-甲基-6-哌啶-1-基甲基-咪啉

[0304] 以类似的方式, 用哌啶制备。MS :m/z = 308 (M+H)。

[0305] 实施例 20

[0306] 8-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-1,4-二氧杂-8-氮杂-螺[4.5]癸烷

[0307] 以类似的方式, 用 1,4-二氧杂-8-氮杂螺(4.5)癸烷制备。MS :m/z = 366 (M+H)。

[0308] 实施例 21

[0309] 1-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-哌啶-3-甲酰胺

[0310] 以类似的方式, 用哌啶-3-甲酰胺 (nipecotamide) 制备。MS :m/z = 351 (M+H)。

[0311] 实施例 22

[0312] 4-(3,5-二甲基-哌啶-1-基甲基)-2-己硫基-6-甲基-咪啉

[0313] 以类似的方式, 用 3,5-二甲基-哌啶制备。MS :m/z = 336 (M+H)。

[0314] 实施例 23

[0315] 1-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-哌啶-4-醇

[0316] 以类似的方式, 用 4-羟基哌啶制备。MS :m/z = 324 (M+H)。

[0317] 实施例 24

[0318] 2-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-十氢-异喹啉

[0319] 以类似的方式, 用十氢异喹啉制备。MS :m/z = 362 (M+H)。

[0320] 实施例 25

[0321] 1-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷

[0322] 以类似的方式, 用 N-甲基高哌嗪 (homopiperazine) 制备。MS :m/z = 337 (M+H)。

[0323] 实施例 26

[0324] 2-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-1,2,3,4-四氢-异喹啉

[0325] 以类似的方式, 用 1,2,3,4-四氢异喹啉制备。MS :m/z = 356 (M+H)。

[0326] 实施例 27

[0327] 1-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-氮杂环庚烷

[0328] 以类似的方式, 用六亚甲基亚胺制备。MS :m/z = 322 (M+H)。

[0329] 实施例 28

[0330] (2S,6R)-4-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-2,6-二甲基-吗啉

[0331] 以类似的方式, 用顺式-2,6-二甲基吗啉制备。MS :m/z = 338 (M+H)。

[0332] 实施例 29

- [0333] 1-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-哌啉-3-醇
- [0334] 以类似的方式,用 3-羟基哌啉制备。MS :m/z = 324 (M+H)。
- [0335] 实施例 30
- [0336] 4-(4-乙基-哌嗪-1-基甲基)-2-己硫基-6-甲基-咪啉
- [0337] 以类似的方式,用 N-乙基哌嗪制备。MS :m/z = 337 (M+H)。
- [0338] 实施例 31
- [0339] 2-己硫基-4-甲基-6-(2-甲基-哌啉-1-基甲基)-咪啉
- [0340] 以类似的方式,用 2-甲基哌啉制备。MS :m/z = 322 (M+H)。
- [0341] 实施例 32
- [0342] 1-[4-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基]-乙酮
- [0343] 以类似的方式,用 N-乙酰基高哌嗪制备。MS :m/z = 365 (M+H)。
- [0344] 实施例 33
- [0345] 4-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-[1,4]氧氮杂环庚烷
- [0346] 以类似的方式,用高吗啉 (homomorpholine) 盐酸盐制备。MS :m/z = 323 (M+H)。
- [0347] 实施例 34
- [0348] 4-(3,5-二甲基-哌嗪-1-基甲基)-2-己硫基-6-甲基-咪啉
- [0349] 以类似的方式,用 2,6-二甲基哌嗪制备。MS :m/z = 337 (M+H)。
- [0350] 实施例 35
- [0351] (1S,5S)-3-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-1,2,3,4,5,6-六氢-1,5-亚甲基-吡啉并 [1,2-a] [1,5] 二氮杂环辛间四烯-8-酮
- [0352] 以类似的方式,用 (-)-野靛碱制备。MS :m/z = 413 (M+H)。
- [0353] 实施例 36
- [0354] 1-苄基-4-(2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-基甲基)-[1,4]二氮杂环庚烷
- [0355] 以类似的方式,用 1-苄基-六氢-1,4-二氮杂草 (diazepine) 制备。MS :m/z = 413 (M+H)。
- [0356] 实施例 37
- [0357] 4-(2,6-二甲基-哌啉-1-基甲基)-2-己硫基-6-甲基-咪啉
- [0358] 将 2-己硫基-6-甲基-咪啉-4-甲醛 (0.2g, 1mmol) 和 2,6-二甲基哌啉 (0.23mL, 2mmol) 溶解于原钛酸四异丙酯 (0.5mL) 中并在 20℃ 下搅拌 1 小时。将该溶液用 2-丙醇 (5mL) 稀释并用氰基硼氢化钠 (105mg, 2mmol) 在 20℃ 下处理 20 小时。加入水 (1mL), 将所得的沉淀滤出并蒸发。用 AcOEt、饱和 NH₄Cl 溶液萃取产物, 干燥并浓缩。将残余物在 YMC combiprepODS-AQ 柱 (75×20mm iD, S-5 μ M, 12nm) 上用制备型 HPLC 色谱法进行纯化, 用乙腈-水梯度洗脱。得到 37mg (36%) 无色固体。MS :m/z = 336 (M+H)。
- [0359] 实施例 38
- [0360] 4-(顺式-2,6-二甲基-哌啉-1-基甲基)-2-己硫基-6-甲基-咪啉
- [0361] 以类似的方式,用顺式-2,6-二甲基哌啉来制备。MS :m/z = 336 (M+H)。
- [0362] 实施例 39
- [0363] 4-(2-己硫基-6-三氟甲基-咪啉-4-基甲基)-吗啉

[0364] 将 2-己硫基-6-三氟甲基-嘧啶-4-甲醛 (0.5g, 1.7mmol) 和吗啉 (0.16mL, 1.9mmol) 溶解于乙醇 (5mL) 和乙酸 (0.5mL) 中并用硼烷-吡啶复合物 (0.19mL, 1.9mmol) 在 20°C 下处理 4 小时。将反应混合物蒸发至干。萃取: 2×AcOEt, 1×10% Na₂CO₃ 水溶液。得到预期产物和极性更高的被还原的醛的混合物。将该混合物在得自 Silicycle 的 Si-胺上用色谱法进行分离, 用 10 : 1 到高至 1 : 1 的庚烷 / 乙酸乙酯梯度洗脱。得到 220mg (35%) 无色油状物。MS : m/z = 364 (M+H)。

[0365] 实施例 40

[0366] 4-(6-环丙基-2-己硫基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉

[0367] 以类似的方式, 用 6-环丙基-2-己硫基-嘧啶-4-甲醛制备。得到 342mg (54%) 无色油状物。MS : m/z = 336 (M+H)。

[0368] 实施例 41

[0369] 4-(2-己硫基-6-乙基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉

[0370] 以类似的方式, 用 6-乙基-2-己硫基-嘧啶-4-甲醛制备。得到无色油状物。MS : m/z = 324 (M+H)。

[0371] 实施例 42

[0372] 4-(2-己硫基-嘧啶-4-基甲基)-吗啉

[0373] 以类似的方式, 用 2-己硫基-嘧啶-4-甲醛制备。得到 62mg (36%) 无色油状物。MS : m/z = 296 (M+H)。

[0374] 步骤 C1 :

[0375] 5-羟基-己-3-炔-2-酮

[0376] 将 3-己炔-2,5-二醇 (5mL, 45mmol) 在丙酮 (50mL) 中的溶液在冰中于氮气下进行冷却。在 5°C 下历经 2 小时缓慢加入琼斯试剂 (22mL, 45mmol, 2M 在 4M H₂SO₄ 中的 CrO₃)。将所得的绿色溶液从铬盐上倾出, 用 AcOEt 和饱和 NaCl 溶液进行萃取。将粗产物在硅胶上用色谱法进行纯化, 用庚烷 / AcOEt 梯度洗脱。得到 2.2g (45%) 无色油状物。

[0377] 步骤 C2 :

[0378] 1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙醇

[0379] 将 5-羟基-己-3-炔-2-酮 (2g, 18mmol) 和 2-己基-异硫脲氢溴酸盐 (5.2g, 21mmol) 溶解于 THF (10mL) 中。然后加入三乙胺 (5.5mL, 40mmol) 并继续搅拌 3 小时。该反应轻微放热。将该混合物用 AcOEt 和饱和 NH₄Cl 溶液萃取。将粗产物在硅胶上用色谱法进行纯化, 用庚烷 / AcOEt 梯度洗脱。得到 2.8g (61%) 淡黄色油状物。MS : m/z = 254 (M)

[0380] 步骤 C3 :

[0381] 1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙醇

[0382] 将 1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙醇 (2.2g, 8.65mmol) 在氮气下溶解于丙酮 (20mL) 中。然后滴加 2M 由 20g 在 100mL 4M H₂SO₄ 中的 CrO₃ 制得的琼斯试剂 (6.5mL, 13mmol)。在 20°C 下搅拌 2 小时后, 将所得的绿色溶液从铬盐上倾出, 用 AcOEt 和饱和 NaCl 溶液萃取。将粗产物在硅胶上用色谱法进行纯化, 用庚烷 / AcOEt 梯度洗脱。得到 960mg (44%) 白色晶体。MS : m/z = 252 (M)。

[0383] 步骤 C4 :

[0384] 实施例 43

[0385] 4-[1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙基]-吗啉

[0386] 将1-(2-己硫基-6-甲基-嘧啶-4-基)-乙酮(200mg, 0.79mmol)和吗啉(138 μ L, 1.58mmol)溶解于原钛酸四异丙酯(0.5mL)中并在80°C下加热16小时。将棕色溶液用2-丙醇(5mL)稀释并用氰基硼氢化钠(32mg, 0.5mmol)在20°C下处理6小时。萃取:2 \times AcOEt, 2 \times 饱和NH₄Cl溶液。色谱法:Si-胺,庚烷/乙酸乙酯85:15。得到86mg(34%)黄色油状物。MS:m/z = 324(M+H)。