



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109310668 B

(45) 授权公告日 2023.01.24

(21) 申请号 201780036134.0

J · L · 恩格尔斯 M · 郎

(22) 申请日 2017.06.22

T · M · 布里奇斯

(65) 同一申请的已公布的文献号

(74) 专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

申请公布号 CN 109310668 A

专利代理人 张福根 吴小瑛

(43) 申请公布日 2019.02.05

(51) Int.CI.

(30) 优先权数据

A61K 31/395 (2006.01)

62/353,447 2016.06.22 US

A61K 31/5025 (2006.01)

62/418,638 2016.11.07 US

C07D 495/04 (2006.01)

62/471,281 2017.03.14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2018.12.11

US 2005101601 A1, 2005.05.12

(86) PCT国际申请的申请数据

US 2014364409 A1, 2014.12.11

PCT/US2017/038711 2017.06.22

Bubser, M等. Selective Activation of
M-4 Muscarinic Acetylcholine Receptors
Reverses MK-801-Induced Behavioral
Impairments and Enhances Associative
Learning in Rodents.《ACS CHEMICAL
NEUROSCIENCE》.2014, 第920-942页. (续)

(87) PCT国际申请的公布数据

审查员 郑梅

W02017/223290 EN 2017.12.28

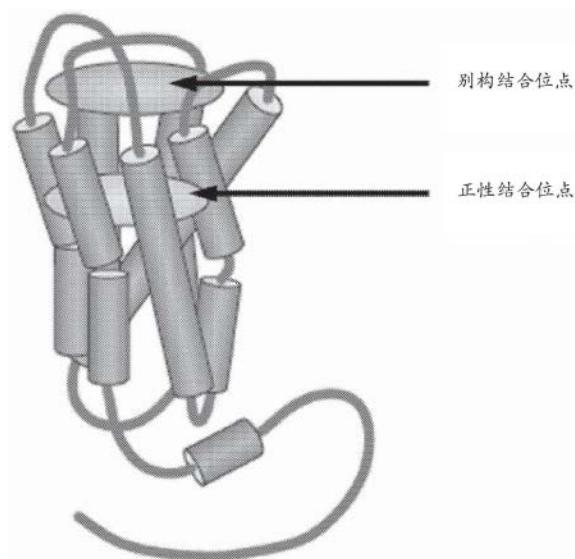
权利要求书12页 说明书133页 附图2页

(73) 专利权人 范德比尔特大学

的方法。

地址 美国田纳西州

(72) 发明人 C · W · 林斯利 P · J · 康恩



D · W · 恩格尔斯 S · 博林杰

J · C · 塔尔 P · 斯皮林

(54) 发明名称

毒蕈碱型乙酰胆碱受体M4的正向别构调节

剂

(57) 摘要

本文披露了三环类化合物,包括嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺、吡啶并[3',2'M,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、吡啶并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺、和嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺化合物,这些化合物可用作毒蕈碱型乙酰胆碱受体M₄(mAChR M₄)的正向别构调节剂。本文还披露了制备这些化合物、包含这些化合物的药物组合物的方法、以及使用这些化合物和组合物治疗与毒蕈碱型乙酰胆碱受体异常相关的神经和精神障碍

B
CN 109310668 B

[转续页]

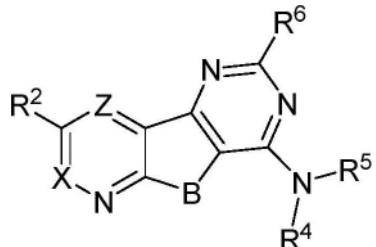
[接上页]

(56) 对比文件

Tracey Huynh. Synthesis and pharmacological evaluation of M4 muscarinic receptor positive allosteric modulators derived from VU10004. 《ACS Chem Neurosci》. 2015, 838-844.

Byun, NE等. Antipsychotic Drug-Like Effects of the Selective M-4 Muscarinic Acetylcholine Receptor Positive Allosteric Modulator VU0152100. 《NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY》. 2014, 1578-1593.

1. 一种具有式(I)的化合物,



(I)

或其药学上可接受的盐,其中:

B是O或S;

X是N;

Z是N或CR³;

R²选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-羟基烷基、C₁-C₄-乙酰氧基烷基、卤基、和-OR^b;

R³选自氢和C₁-C₄-烷基;

R⁴选自氢和甲基;

R⁵选自C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、具有一个选自N和O的杂原子的3-至6-元杂环和-(CR^cR^d)_n-Y;

R⁶选自氢和C₁-C₄-烷基;

Y选自-OR、芳基、C₃-C₆环烷基和具有1个或2个独立地选自N、O和S的杂原子的5-至6-元杂芳基;

n是1、2或3;

R^b是C₁-C₄-烷基;

R^c和R^d各自为氢;并且

每个R独立地为烷基,

其中每个芳基、环烷基、杂芳基和杂环独立地是未取代的或者被1个或2个独立地选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄羟基烷基、C₁-C₄烷氧基、卤基、羟基、芳基、C₃-C₆环烷基、具有一个选自N和O的3-至6-元杂环以及具有1个或2个独立地选自N、O和S的杂原子的5-至6-元杂芳基的取代基取代。

2. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²选自氢、C₁-C₄-烷基、卤基、和-OR^b。

3. 如权利要求2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²选自C₁-C₄-烷基、卤基、和-OR^b。

4. 如权利要求3所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²是C₁-C₄烷基。

5. 如权利要求4所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²是甲基。

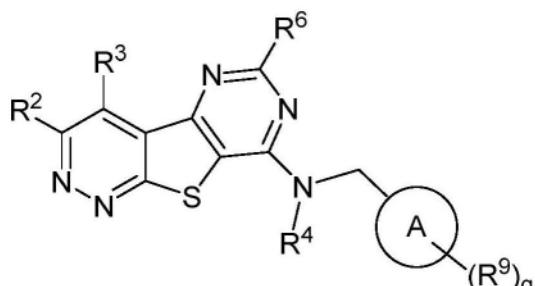
6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Z是CR³。

7. 如权利要求6所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³是C₁-C₄烷基。

8. 如权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³是甲基。

9. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶是氢。

10. 一种具有式(Ii)的化合物:



(Ii)

或其药学上可接受的盐,其中:

A选自芳基、环烷基、杂环基和杂芳基;

q是1、2或3;并且

R²选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-羟基烷基、C₁-C₄-乙酰氧基烷基、卤基、和-OR^b;

R^b是C₁-C₄-烷基;

R³选自氢和C₁-C₄-烷基;

R⁴选自氢和甲基;

R⁶选自氢和C₁-C₄-烷基;

每个R⁹独立地选自烷基、卤基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环基、硫烷基、-(CR^cR^d)_p-Y、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-S(O)R、-SO₂R、-NR₂、-C(O)NR₂、和-S(O)₂NR₂,其各自可以任选地被取代。

11. 如权利要求10所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

A选自苯基、C₃-C₆环烷基、具有独立地选自N、S和O的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环、和具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基。

12. 如权利要求10所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

每个R⁹独立地选自C₁-C₆烷基、卤基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基、苯基、C₃-C₆环烷基、具有的独立地选自N、O和S的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环、具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基、-(CR^cR^d)_p-Y、-OR、-C(O)R、-C(O)NR₂、和-SO₂R;

每个Y独立地选自C₃-C₆环烷基、具有独立地选自N、O和S的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环、和具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基;

p是1;

R^c和R^d是氢;

每个R独立地选自氢、C₁-C₆烷基、羟基、C₃-C₆环烷基、具有独立地选自N、O和S的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环、和具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基;并且

每个烷基、苯基、环烷基、杂环基和杂芳基独立地是未取代的或被1、2、或3个取代基取代,该1、2、或3个取代基独立地选自卤基、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基。

13. 如权利要求10所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R⁶是氢。

14. 一种化合物, 其选自下组, 该组由以下组成:

N,N,3,4-四甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-环己基-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

3,4-二甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-环丁基-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

3,4-二甲基-N-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-(2-甲氧基乙基)-N,3,4-三甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

3,4-二甲基-N-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-3-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

3,4-二甲基-N-(1-苯基吡咯烷-3-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-环丙基-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-(2-(4-甲氧基苯基)环丙基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-(3-氟-4-甲氧基苄基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-(4-(2-氟吡啶-3-基)苄基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

1-(3-((3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮;

N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

1-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基环丁醇;

2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基丙-2-醇;

1-[3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基环丁醇;

2-[3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基丙-2-醇;

N-环丙基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-环丁基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-环戊基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

3,4-二甲基-N-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-(3,3-二氟环丁基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

2-[5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-吡啶基]丙-2-醇;

N-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；

N-[1-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[1-(3-氯-5-环丙基-2-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[1-(6-环丙基-2-甲基-3-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[1-(2,5-二氯-4-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[1-(5-环丙基吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3-[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯；

N-(氮杂环丁烷-3-基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[1-(5-异丙氧基嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[4-(环丙基甲氧基)-3-氟-苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[(4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

2-[4-[1-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]乙基]苯基]丙-2-醇；

1-[4-[1-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]乙基]苯基]环丁醇；

1-[3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇；

2-[5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-吡啶基]丙-2-醇；

2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-3-氟-苯基]丙-2-醇；

3,4-二甲基-N-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[[4-(2-吡啶基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[[4-(2-吡啶基氧基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]-2-氟-苯基]丙-2-醇；

2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇；

1-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]环丁醇；

2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]-3-氟-苯基]丁-2-醇；

2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]丁-2-醇；

2-[1-[[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]甲基]吡咯烷-2-基]丙-2-醇；

3,4-二甲基-N-[(4-哌嗪-1-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[[4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[(2,6-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]-吡咯烷-1-基-甲酮；

[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]-吗啉基甲酮；

[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]-
(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮；

[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]-
(1-哌啶基)甲酮；

3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]甲酮；

[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]-

[3- (甲氧基甲基) 氮杂环丁烷-1-基] 甲酮；

[4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] 苯基] - [(3S)-3-氟吡咯烷-1-基] 甲酮；

[4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] 苯基] - [(3R)-3-氟吡咯烷-1-基] 甲酮；

(4,4-二氟-1-哌啶基) - [4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] 苯基] 甲酮；

氮杂环丁烷-1-基- [4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] 苯基] 甲酮；

N-环丙基-4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] -N-甲基-苯甲酰胺；

N-环丙基-4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] 苯甲酰胺；

(3,3-二氟吡咯烷-1-基) - [4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] 苯基] 甲酮；

N- [(4-甲氧基苯基) 甲基] -3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-胺；

N- [(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基) 甲基] -3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-胺；

2- [4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) - 甲基-氨基] 甲基] 苯基] 丙-2-醇；

2- [1- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] -3-双环[1.1.1] 戊烷基] 丙-2-醇；

N- (3-氟-1-双环[1.1.1] 戊烷基) -3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-胺；

1- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] 双环[1.1.1] 戊烷-3-甲酸甲酯；

1-环丙基-1- [4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] 苯基] 乙醇；

3- [4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] 苯基] 戊-3-醇；

4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-基) 氨基] 甲基] -N-甲基-苯甲酰胺；

3,4-二甲基-N- [[6- (三氟甲基) -3-吡啶基] 甲基] 嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-胺；

N- [(4,6-二甲基-3-吡啶基) 甲基] -3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-胺；

N- [(5,6-二甲基-3-吡啶基) 甲基] -3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5] 嘻吩并[2,3-c] 哌嗪-8-胺；

4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺；

N-环丁基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-(3-氟环丁基)苯甲酰胺；

N-(3,3-二氟环丁基)-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

N-环戊基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)苯甲酰胺；

4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-异丙基-苯甲酰胺；

(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲酮；

4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]苯甲酰胺；

4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-(3-羟基-1,2,2-三甲基-丙基)苯甲酰胺；

N-环己基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

N-(4,4-二甲基环己基)-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

N-[2-(3,5-二氯-2-吡啶基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[2-(3-氯-5-氟-2-吡啶基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[2-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[2-(5-甲基嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[2-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[2-[(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

1-[6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-3,3,3-三氟-丙-1-酮；

[6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺

[3.3]庚烷-2-基]-四氢吡喃-4-基-甲酮；

1-[6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]己烷-1-酮；

[6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺

[3.3]庚烷-2-基]-[4-(三氟甲基)苯基]甲酮；

2-[5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯基]丙-2-醇；

N-环丙基-5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺；

N-环丁基-5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺；

N-环戊基-5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺；

5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-异丙基-苯甲酰胺；

5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-异丁基-苯甲酰胺；

N-(2,2-二甲基环丙基)-5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺；

5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]苯甲酰胺；

5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-(3-氟环丁基)苯甲酰胺；

N-(3,3-二氟环丁基)-5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺；

5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-(3-羟基-1,2,2-三甲基-丙基)苯甲酰胺；

5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺；

5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺；

2-[2-氯-4-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；

2-[3-氯-4-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；

3,4-二甲基-N-[[4-(2-噻吩基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[[4-(1H-吡咯-2-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[[4-(1-甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[[4-(2-甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3-氯-N-环丁基-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3-氯-N-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3-氯-N-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

2-[4-[(3-氯-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；

3-氯-4-甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

2-[4-[(3-甲氧基-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；

3-甲氧基-4-甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[(2,6-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇；

N-[1-(3,4-二氟苯基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

2-氯-N-环丙基-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

N-[1-(3,5-二氯-2-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[1-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

2-氯-N-环丁基-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

2-氯-N-环戊基-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

2-氯-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-异丙基-苯甲酰胺；

2-氯-N-(2,2-二甲基环丙基)-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

2-氯-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]苯甲酰胺；

2-氯-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-(3-氟环丁基)苯甲酰胺；

2-氯-N-(3,3-二氟环丁基)-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

2-氯-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-[1-[1-(羟基甲基)环丙基]乙基]苯甲酰胺；

2-氯-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺；

2-氯-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-甲基-苯甲酰胺；

3,4-二甲基-N-[(4-噻唑-2-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[(3-嘧啶-2-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[(3-吡唑-1-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

5-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)(甲基)氨基]甲基]-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺；

2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-甲基-苯基]丙-2-醇；

2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-3-甲基-苯基]丙-2-醇；

3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]-1-(4-氟苯基)环丁醇；

3,4-二甲基-N-[[4-(1-甲基吡咯-2-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[[4-(2,4-二甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[[4-(2-乙基吡唑-3-基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

N-[[2-氟-4-(2-甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

3,4-二甲基-N-[(4-吡唑-1-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

1,1,1,3,3,3-六氟化-2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-

8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇;

N-[[4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-3-氟-苯基]-2-甲基-丙-1-醇;

2-[4-[二氯化-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇;

3,4-二甲基-N-[[4-[1-甲基-1-(三氯化-甲氧基)乙基]苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-[[4-(1-氨基-1-甲基-乙基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

N-[(1,1-二甲基-3H-异苯并呋喃-5-基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙烷-1,2-二醇;

3,4-二甲基-N-[[4-(氧杂环丁-3-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺;

2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-2-甲基-丙-1-醇;

[8-[[4-(2-羟基丙-2-基)基]氨基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-3-基]乙酸甲酯;和

2-[4-[[3-(羟基甲基)-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]丙-2-醇,

或其药学上可接受的盐。

15. 如权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,所述化合物选自N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺。

16. 如权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,所述化合物选自2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇。

17. 如权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,所述化合物选自N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺。

18. 如权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,所述化合物选自2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]乙基]苯基]丙-2-醇。

19. 如权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,所述化合物选自2-[5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-吡啶基]丙-2-醇。

20. 如权利要求1-5和10-13中任一项所述的化合物,其中该化合物是同位素标记的。

21. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗哺乳动物中与毒蕈碱型乙酰胆碱受体M4异常相关的神经和/或精神障碍的药物中的用途。

22. 如权利要求21所述的用途,其中该障碍选自阿尔茨海默病、精神分裂症、睡眠障碍、

疼痛障碍和认知障碍。

23. 如权利要求21所述的用途,其中该障碍选自精神病、精神分裂症、行为障碍、双相障碍;急性躁狂、精神发育迟缓的行为表现、自闭症、运动障碍、注意力缺陷多动障碍、认知障碍、痴呆和记忆障碍。

24. 如权利要求21所述的用途,其中该障碍选自破坏性行为障碍、焦虑症的精神病发作、与精神分裂症相关的情绪障碍、与双相障碍相关的抑郁症、抽动秽语综合征、运动不能-强直综合征、与帕金森病相关的运动障碍和迟发性运动障碍。

25. 如权利要求21所述的用途,其中该障碍是与精神病相关的焦虑。

26. 如权利要求21所述的用途,其中该障碍是与精神障碍相关的情绪障碍。

27. 如权利要求21所述的用途,其中该障碍是精神病性情绪障碍。

28. 如权利要求27所述的用途,其中该精神病性情绪障碍是严重的重度抑郁障碍。

29. 如权利要求21所述的用途,其中该障碍是药物诱发的和基于神经变性的运动障碍。

毒蕈碱型乙酰胆碱受体M4的正向别构调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年6月22日提交的美国临时申请号62/353,447,2016年11月7日提交的美国临时申请号62/418,638和2017年3月14日提交的美国临时申请号62/471,281的优先权,以上各个文献均通过引用以其全文并入本文中。

[0003] 政府利益声明

[0004] 本发明是根据由美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health) 授予的授权号5R01MH073676和1U19MH106839-01在政府支持下进行。政府在本发明中享有一定的权利。

技术领域

[0005] 本披露涉及用于治疗与毒蕈碱型乙酰胆碱受体异常相关的神经和精神障碍的化合物、组合物和方法。

背景技术

[0006] 胆碱能神经传递涉及通过内源性正性激动剂乙酰胆碱 (ACh) 的结合激活烟碱乙酰胆碱受体 (nAChR) 或毒蕈碱型乙酰胆碱受体 (mAChR)。与认知障碍相关的病症,例如阿尔茨海默病,伴随着脑中乙酰胆碱含量的降低。这被认为是基底前脑的胆碱能神经元变性的结果,这些胆碱能神经元广泛支配脑的多个区域,包括联合皮质和海马,这些联合皮质和海马关键地涉及更高的过程。临床数据支持胆碱能机能衰退导致了患有精神分裂症的患者的认知缺陷。增加乙酰胆碱水平的努力集中于增加胆碱(乙酰胆碱合成的前体)的水平和阻断乙酰胆碱酯酶 (AChE) (代谢乙酰胆碱的酶)。结果,抑制ACh水解的乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂已在美国被批准用于AD患者的认知缺陷的姑息治疗,但不用于疾病调节治疗。

[0007] 通过给予胆碱或磷脂酰胆碱来增强中枢胆碱能功能的尝试尚未成功。AChE抑制剂已示出治疗功效,但已发现由于外周乙酰胆碱刺激而具有频繁的胆碱能副作用,这些副作用包括腹部绞痛、恶心、呕吐和腹泻。在约三分之一的治疗患者中观察到这些胃肠道副作用。此外,还发现一些AChE抑制剂,例如他克林,引起显著肝毒性,其中在约30%的患者中观察到升高的肝转氨酶。AChE抑制剂的副作用严重限制了它们的临床效用。药理学靶向胆碱能机能衰退的另一种方法是mAChR的激活,该mAChR在全身广泛表达。

[0008] mAChR是A类G蛋白偶联受体 (GPCR) 的成员,并且包括命名为M₁-M₅的5种亚型。M₁、M₃和M₅亚型主要与G_q偶联并激活磷脂酶C,而M₂和M₄亚型主要与G_{i/o}和相关的效应器系统偶联。已经在哺乳动物中枢神经系统中鉴定了这五种不同的mAChR亚型,其中它们是普遍的并且差异表达的。M₁-M₅在认知、感觉、运动和自主功能中具有不同的作用。因此,不希望受特定理论的束缚,据信调节参与认知功能的过程的mAChR亚型的选择性激动剂可证明是治疗精神病、精神分裂症和相关病症的优良疗法。毒蕈碱型M₄受体已示出在认知加工中具有重要作用,并且被认为在包括精神分裂症在内的精神障碍的病理生理学中起主要作用。

[0009] 证据表明AChE抑制剂和其他胆碱能药的最显著的不良反应是由外周M₂和M₃mAChR

的激活介导的,并且包括心动过缓、胃肠道不适、过度流涎和出汗。相反, M_4 被认为是调节精神障碍(包括精神分裂症、认知障碍和神经性疼痛)中毒蕈碱型乙酰胆碱受体异常的影响的最可能的亚型。因此,相当大的努力集中于开发用于治疗这些障碍的选择性 M_4 激动剂。不幸的是,由于对 mAChR M_4 具有高选择性的化合物,这些努力在很大程度上是不成功的。因此,在临床研究中测试的 mAChR 激动剂通过激活外周 mAChR 诱导一系列不良反应。为了充分了解单个 mAChR 亚型的生理作用并进一步探索 mAChR 配体在精神病(包括精神分裂症、认知障碍和其他障碍)中的治疗效用,开发 mAChR M_4 和其他单个的 mAChR 亚型高选择性激活剂的化合物非常重要。

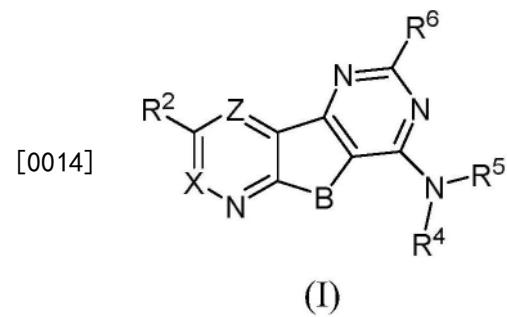
[0010] 由于正性 ACh 结合位点的高度保守性,先前尝试发现和开发对单个的 mAChR 亚型具有高选择性的激动剂已经失败。据信,开发在 mAChR 上的别构部位起作用的化合物(其从正性位点除去并且保守性较低)可以避免与靶向高度保守的正性 ACh 结合位点相关的问题。该方法证明在开发多种 GPCR 亚型的选择性配体方面非常成功。在 mAChR 的情况下,主要目标是开发选择性增加 mAChR M_4 或其他 mAChR 亚型活性的别构配体。别构激活剂可以包括别构激动剂(其在从正构位点除去的位点起作用以在不存在 ACh 时直接激活受体),以及正向别构调节剂(PAM)(其不直接激活受体但由内源性正性激动剂 ACh 增强受体的激活)。而且,单个分子可能具有别构增效剂和别构激动剂活性。

[0011] 最近,包括咕诺美林在内的毒蕈碱型激动剂已示出在动物模型中具有活性,其具有与已知抗精神病药相似的特征,但不引起强直性昏厥(Bymaster 等人,Eur. J. Pharmacol. [欧洲药理学杂志]1998,356,109,Bymaster 等人,Life Sci. [生命科学]1999,64,527;Shannon 等人,J. Pharmacol. Exp. Ther. [药理学与实验治疗学杂志]1999,290,901;Shannon 等人,Schizophrenia Res. [精神分裂症研究]2000,42,249)。进一步地,咕诺美林示出可减少阿尔茨海默病患者的精神病行为症状,例如妄想、多疑、声音爆发和幻觉(Bodick 等人,Arch. Neurol. [精神病学档案]1997,54,465),然而治疗引起的副作用,例如,胃肠道的影响,严重限制了这种化合物的临床效用。

[0012] 尽管毒蕈碱型乙酰胆碱受体研究取得了进展,但仍然缺乏如下化合物,这些化合物对 M_4 mAChR 是强有力的、有效和选择性激活剂,并且还有效治疗与胆碱能活性相关的神经和精神障碍以及涉及毒蕈碱型 M_4 受体的疾病。

发明内容

[0013] 在一个方面,披露了具有式(I)的化合物,



[0015] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0016] B是O或S;

- [0017] X是N或CR¹;
- [0018] Z是N或CR³;
- [0019] R¹选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、卤基、和-OR^b;
- [0020] R²选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-羟基烷基、C₁-C₄-乙酰氨基烷基、卤基、和-OR^b;
- [0021] R³选自氢和C₁-C₄-烷基;
- [0022] R⁴和R⁵各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基、杂环和-(CR^cR^d)_n-Y,其各自可以任选地被取代;
- [0023] 或者R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成任选地取代的杂环;
- [0024] R⁶选自氢和C₁-C₄-烷基;
- [0025] 每个Y是独立地选自卤基、-OR、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-S(O)R、-SO₂R、-NR₂、-C(O)NR₂、-NRC(O)R、-S(O)₂NR₂、-NRS(O)₂R、芳基、杂芳基、环烷基和杂环,其各自可以任选地被取代;
- [0026] n是1、2、3、4、5、6、7、或8;
- [0027] R^b选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、和杂环;
- [0028] R^c和R^d各自独立地选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、和卤基;并且
- [0029] 每个R是独立地选自氢、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基和杂烷基,其各自可以任选地被取代。
- [0030] 还披露了包含这些化合物的药物组合物、制备这些化合物的方法、包含这些化合物的试剂盒、以及使用这些化合物、组合物和试剂盒用于治疗哺乳动物中与毒蕈碱型乙酰胆碱受体异常相关的障碍(例如神经障碍和/或精神障碍)的方法。

附图说明

- [0031] 图1示出了毒蕈碱型乙酰胆碱受体中配体结合位点包括正构位点和别构位点的示意图。
- [0032] 图2示出了示例性化合物的某些生物活性。

具体实施方式

- [0033] 本文披露了毒蕈碱型乙酰胆碱受体M₄(mAChR M₄)的正向别构调节剂(即增效剂)、其制备方法、包含其的药物组合物、以及使用其治疗与毒蕈碱型乙酰胆碱受体异常相关的神经和精神障碍的方法。这些化合物包括嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺、吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、吡嗪并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺、吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺、和嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺化合物。

- [0034] 人毒蕈碱型乙酰胆碱受体M₄(mAChR M₄)是由CHRM4基因编码的479个氨基酸的蛋白质。未糖基化蛋白质的分子量约为54kDa,并且它是跨膜GPCR。如上所述,mAChR M₄是GPCR A类或视紫红质样GPCR的成员,其特征在于与视紫红质相似的结构特征,例如七个穿膜片段。毒蕈碱型乙酰胆碱受体具有定向于膜的细胞外面的N末端和位于细胞质面上的C末端。mAChR M₄的结构示意图示于图1,穿膜片段示出为圆柱形(跨越细胞膜的脂质双层)。对于

mAChR,天然配体乙酰胆碱的正性结合在位于穿膜片段中的口袋内,如图1所示。

[0035] 由于正性ACh结合位点的高度保守性,先前尝试发现和开发对单个的mAChR亚型具有高选择性的激动剂已经失败。据信,开发在mAChR上的别构部位起作用的化合物(其从正性位点除去并且保守性较低)可以避免与靶向高度保守的正性ACh结合位点相关的问题。不希望受特定理论的束缚,据信所披露的化合物和所披露方法的产物与不同于正性结合位点的别构位点结合。例如,所披露的化合物可以在结合位点结合,如图1所示。

[0036] 1. 定义

[0037] 除非另外定义,本文使用的所有技术术语和科学术语均与本领域普通技术人员普遍理解的具有相同的含义。在冲突的情况下,以包括定义的本文件为准。优选的方法和材料如下所述,尽管与本文所述的那些类似或等同的方法和材料可用于实践或测试本发明。本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献通过引用以其全文并入本文。本文所披露的材料、方法和实例仅是说明性的而非限制性的。

[0038] 如本文所用的术语“包含”、“包括”、“具有(having)”、“具有(has)”、“可以”、“含有”及其变形旨在是开放式过渡性短语、术语或词语,不排除另外行为或结构的可能性。除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个/种(a/an)”和“该/这些(the)”包括复数指代。本披露还涵盖“包含”本文提供的实施例或要素、“由本文提供的实施例或要素组成”和“基本上由本文提供的实施例或要素组成”的其他实施例,无论是否明确阐述。

[0039] 与数量结合使用的修饰语“约”包括所述值并具有上下文所指示的含义(例如,它至少包括与特定数量的测量相关的误差度)。修饰语“约”也应被视为披露由两个端点的绝对值定义的范围。例如,表达“从约2至约4”也披露了“从2到4”的范围。术语“约”可以指指示数的正负10%。例如,“约10%”可表示9%至11%的范围,并且“约1”可意指从0.9-1.1。从上下文中可以明显看出“约”的其他含义,例如四舍五入,因此,例如“约1”也可以意指从0.5至1.4。

[0040] 以下更详细地描述特定官能团和化学术语的定义。出于本披露的目的,化学元素根据元素周期表,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics[化学与物理手册],第75版,内封面进行鉴定,并且特定官能团通常如其中所述定义。此外,有机化学的一般原理以及特定的功能部分和反应性描述于Organic Chemistry[有机化学],Thomas Sorrell, University Science Books[大学科学书籍],索萨利托,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry[马奇的高级有机化学],第5版,John Wiley&Sons, Inc.[约翰威利父子公司],纽约,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations[综合有机转化],VCH Publishers, Inc.[VCH出版社],纽约,1989;Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis[一些现代有机合成方法],第3版,Cambridge University Press[剑桥大学出版社],剑桥,1987;每个文献的全部内容通过引用并入本文。

[0041] 如本文所用的术语“乙酰氧基烷基”意指通过如本文所定义的亚烷基基团与母体分子部分附接的至少一个乙酰氧基基团(-OC(0)CH₃)。

[0042] 如本文所用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分附接的如本文所定义的烷基基团。烷氧基的代表性实例包括但不限于:甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基和叔-丁氧基。

[0043] 如本文所用的术语“烷基”意指含有从1至10个碳原子的直链或支链饱和烃链。术

语“低级烷基”或“C₁-C₆-烷基”意指含有从1至6个碳原子的直链或支链烃。术语“C₁-C₃-烷基”意指含有从1至3个碳原子的直链或支链烃。烷基的代表性实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基正戊基、异戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基、和正癸基。

[0044] 如本文所用的术语“烯基”意指含有至少一个碳-碳双键和从1至10个碳原子的直链或支链烃链。

[0045] 如本文所用的术语“烷氧基烷基”是指通过如本文所定义的烷基基团与母体分子部分附接的如本文所定义的烷氧基基团。

[0046] 如本文所用的术语“烷氧基氟烷基”是指通过如本文所定义的氟烷基基团与母体分子部分附接的如本文所定义的烷氧基基团。

[0047] 如本文所用的术语“亚烷基”是指衍生自具有1至10个碳原子，例如，具有2至5个碳原子的直链或支链烃的二价基团。亚烷基的代表性实例包括但不限于：-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-、和-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-。

[0048] 如本文所用的术语“烷基氨基”意指通过如本文所定义的氨基基团与母体分子部分附接的至少一个如本文所定义的烷基基团。

[0049] 如本文使用的术语“酰胺”意指-C(0)NR-或-NRC(0)-，其中R可以是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烯基、或杂烷基。

[0050] 如本文所用的术语“氨基烷基”意指通过如本文所定义的亚烷基基团与母体分子部分附接的至少一个如本文所定义的氨基基团。

[0051] 如本文所用的术语“氨基”意指-NR_xR_y，其中R_x和R_y可以是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烯基、或杂烷基。在氨基烷基基团或其中氨基将两个其他部分连接在一起的任何其他部分的情况下，氨基可以是-NR_x-，其中R_x可以是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烯基、或杂烷基。

[0052] 如本文所用的术语“芳基”是指苯基基团或双环稠合环系统。双环稠合环系统由以下例示：与母体分子部分附接并与如本文所定义的环烷基基团、如本文所定义的苯基基团、如本文所定义的杂芳基基团、或如本文所定义的杂环稠合的苯基基团。芳基的代表性实例包括但不限于：吲哚基、萘基、苯基、二氢苯并呋喃、二氢异苯并呋喃、和四氢喹啉基。

[0053] 如本文所用的术语“氰基烷基”意指通过如本文所定义的亚烷基基团与母体分子部分附接的至少一个-CN基团。

[0054] 如本文所用的术语“氰基氟烷基”意指通过如本文所定义的氟烷基基团与母体分子部分附接的至少一个-CN基团。

[0055] 如本文所用的术语“环烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分附接的如本文所定义的环烷基基团。

[0056] 如本文所用的术语“环烷基”是指含有3至10个碳原子、0个杂原子和0个双键的碳环系统。环烷基的代表性实例包括但不限于：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基和环癸基、和二环环烷基例如双环[1.1.1]戊烷基。“环烷基”还包括碳环系统，其中环烷基基团与母体分子部分附接并与如在此所定义的芳基基团（例如，苯基）、如在此所定义的杂芳基基团或如在此所定义的杂环稠合。此类的环烷基基团的代表性实例包括但不限于：2,3-二氢-1H-茚基（例如，2,3-二氢-1H-茚-1-基和2,3-二氢-1H-茚-2-基）、6,7-二

氢-5H-环戊[b]吡啶基(例如,6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-6-基)、和5,6,7,8-四氢喹啉基(例如5,6,7,8-四氢喹啉-5-基)。

[0057] 如本文所用的术语“环烯基”意指含有至少一个碳-碳双键并且优选地每个环具有从5-10个碳原子的非芳族单环或多环环系统。示例性的单环环烯基环包括环戊烯基、环己烯基或环庚烯基。

[0058] 如本文所用的术语“氟烷基”意指如本文所定义的烷基基团,其中一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个氢原子被氟取代。氟烷基的代表性实例包括但不限于:2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、五氟乙基、和三氟丙基例如3,3,3-三氟丙基。

[0059] 如本文所用的术语“氟烷氧基”意指通过氧原子与母体分子部分附接的如本文所定义的至少一个氟烷基基团。氟烷氧基的代表性实例包括但不限于:二氟甲氧基、三氟甲氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0060] 如本文所用的术语“卤素”或“卤代”意指Cl、Br、I、或F。

[0061] 如本文所用的术语“卤代烷基”意指如本文所定义的烷基基团,其中一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个或八个氢原子被卤基取代。

[0062] 如本文所用的术语“卤代烷氧基”意指通过氧原子与母体分子部分附接的如本文所定义的至少一个卤代烷基基团。

[0063] 如本文所用的术语“卤代环烷基”意指如本文所定义的环烷基基团,其中一个或多个氢原子被卤基取代。

[0064] 如本文所用的术语“杂烷基”意指如本文所定义的烷基基团,其中一个或多个碳原子已经被独立地选自S、O、P和N的杂原子取代。杂烷基的代表性实例包括但不限于:烷基醚、烷基仲胺和烷基叔胺、酰胺、和烷基硫化物。

[0065] 如本文所用的术语“杂芳基”是指芳族单环或芳族双环环系统。该芳族单环是含有至少一个独立地选自N、O和S的杂原子(例如,独立地选自O、S和N的1、2、3或4个杂原子)的五元或六元环。该五元芳香族单环具有两个双键,并且该六元六元芳香族单环具有三个双键。双环杂芳基基团由以下例示:与母体分子部分附接并与如在此所定义的单环环烷基基团、如在此所定义的单环芳基基团、如在此所定义的单环杂芳基基团或如在此所定义的单环杂环稠合的单环杂芳基环。杂芳基的代表性实例包括但不限于:吲哚基、吡啶基(包括吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基)、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、吡咯基、苯并吡唑基、1,2,3-三唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噁吟基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噁吟基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、嘌呤基、异吲哚基、喹喔啉基、吲唑基、喹唑啉基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基、异喹啉基、喹啉基、6,7-二氢-1,3-苯并噁唑基、6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、萘啶基、吡啶并咪唑基、噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基、噁唑并[5,4-d]嘧啶-2-基。

[0066] 如本文所用的术语“杂环”或“杂环的”意指单环杂环、二环杂环、或三环杂环。该单环杂环是含有至少一个独立地选自O、N和S的杂原子的三元、四元、五元、六元、七元或八元环。该三元或四元环含有零个或一个双键和一个选自O、N和S的杂原子。该五元环含有零或一个双键和一个、两个或三个独立地选自O、N和S的杂原子。该六元环含有零个、一个或两个

双键和一个、两个或三个独立地选自O、N和S的杂原子。该七元环和八元环含有零个、一个、两个或三个双键和一个、两个或三个独立地选自O、N和S的杂原子。单环杂环的代表性实例包括但不限于：氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二噁烷基、1,3-二氧杂环戊基、1,3-二硫戊环基、1,3-二噻烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、吗啉基、2-氧代-3-哌啶基、2-氧代氮杂环庚烷-3-基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、氧杂环丁烷基、氧杂环庚烷基、氧代环辛烷基(oxocanyl)、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、1,2-噻嗪烷基(thiazinanyl)、1,3-噻嗪烷基(thiazinanyl)、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、噻喃基、和三噻烷基。该双环杂环是与苯基基团稠合的单环杂环、或与单环环烷基稠合的单环杂环、或与单环环烯基稠合的单环杂环、或与单环杂环稠合的单环杂环、或螺杂环基团、或桥联的单环杂环系统，其中该环的两个非相邻原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥连接，或通过两个、三个或四个碳原子的亚烯基桥连接。二环杂环的代表性实例包括但不限于：苯并吡喃基、苯并噻喃基、色满基、2,3-二氢苯并呋喃基、2,3-二氢苯并噻吩基、2,3-二氢异噁唑啉、2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基、2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基、氮杂双环[2.2.1]庚基(包括2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)、氮杂双环[3.1.0]己烷基(包括3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)、2,3-二氢-1H-吲哚基、异吲哚啉基、八氢环戊[c]吡咯基、八氢吡咯并吡啶基、和四氢异噁唑啉基。该三环杂环由以下例示：与苯基基团稠合的双环杂环、或与单环环烷基稠合的双环杂环、或与单环环烯基稠合的双环杂环、或与单环杂环稠合的双环杂环，或双环杂环，其中该双环的两个不相邻的原子通过1、2、3或4个碳原子的亚烷基桥或2、3或4个碳原子的亚烯基桥连接。三环杂环的实例包括但不限于：八氢-2,5-环氧并环戊二烯、六氢-2H-2,5-亚甲基环戊[b]呋喃、六氢-1H-1,4-亚甲基环戊[c]呋喃、氮杂-金刚烷(1-氮杂三环[3.3.1.13,7]癸烷)、和氧杂-金刚烷(2-氧杂三环[3.3.1.13,7]癸烷)。该单环、双环和三环杂环通过环内包含的任何碳原子或任何氮原子与母体分子部分连接，并且可以是未取代的或取代的。

[0067] 如本文所用的术语“羟基(hydroxyl)”或“羟基(hydroxy)”意指-OH基团。

[0068] 如本文所用的术语“羟基烷基”意指通过如本文所定义的亚烷基基团与母体分子部分附接的至少一个-OH基团。

[0069] 如本文所用的术语“羟基氟烷基”意指通过如本文所定义的氟烷基基团与母体分子部分附接的至少一个-OH基团。

[0070] 在一些情况下，烃基取代基(例如，烷基或环烷基)中的碳原子数由前缀“C_x-C_y-”表示，其中x是该取代基中碳原子的最小数目并且y是最大数目。因此，例如，“C₁-C₃-烷基”是指含有从1至3个碳原子的烷基取代基。

[0071] 如本文所用的术语“磺酰胺”意指-S(0)₂NR^d-或-NR^dS(0)-，其中R^d可以是氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、烯基、或杂烷基。

[0072] 术语“取代基”是指在该基团的任何原子上在芳基、杂芳基、苯基或吡啶基基团上“取代”的基团。任何原子都可以被取代。

[0073] 术语“取代的”是指可以进一步被一个或多个非氢取代基基团取代的基团。取代基基团包括但不限于：卤基、=O(氧化)、=S(硫代)、氰基、异氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷

基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、硫烷基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、-COOH、酮、酰胺、氨基甲酸酯、和酰基。例如,如果一个基团被描述为是“任选地取代的”(例如烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基、杂环或其他基团(例如R基团)),其可以具有0、1、2、3、4或5个取代基,该取代基独立地选自卤基、=O(氧代)、=S(硫代)、氰基、硝基、氟烷基、烷氧基氟烷基、氟烷氧基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环、环烷基烷基、杂芳基烷基、芳基烷基、羟基、羟基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、亚烷基、芳氧基、苯氧基、苄氧基、氨基、烷基氨基、酰基氨基、氨基烷基、芳基氨基、磺酰基氨基、亚磺酰基氨基、磺酰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、氨基磺酰基、亚磺酰基、-COOH、酮、酰胺、氨基甲酸酯、和酰基。

[0074] 术语“—”命名为单键(-)或双键(=)。

[0075] 对于本文所述的化合物,其基团和取代基可根据原子和取代基的所允许化合价进行选择,使得选择和取代产生稳定的化合物,例如,该化合物不会自发地经历转化,例如通过重排、环化、消除等。

[0076] 如本文所用的术语“别构位点”是指与正性结合位点形貌不同的配体结合位点。

[0077] 如本文所用的术语“调节剂”是指调节靶受体蛋白活性的分子实体(例如但不限于配体和所披露的化合物)。

[0078] 如本文所用的术语“配体”是指天然或合成的分子实体,其能够缔合或结合受体以形成复合物并介导、预防或改变生物学效应。因此,术语“配体”涵盖别构调节剂、抑制剂、激活剂、激动剂、拮抗剂、天然底物和天然底物的类似物。

[0079] 如本文所用的术语“天然配体”和“内源配体”可互换使用,并且是指于自然界中发现的与受体结合的天然存在的配体。

[0080] 如本文所用的术语“正性位点”是指受体上的主要结合位点,该受体被该受体的内源配体或激动剂识别。例如,mAChR M₄受体中的正性位点是乙酰胆碱结合的位点。

[0081] 如本文所用的术语“mAChR M₄受体正向别构调节剂”是指在存在或不存在乙酰胆碱或另一种激动剂的情况下,在动物,特别是哺乳动物,例如人中,直接或间接增强mAChR M₄受体活性的任何外源给予的化合物或药剂。例如,mAChR M₄受体正向别构调节剂可以在细胞外乙酰胆碱存在下增加细胞中mAChR M₄受体的活性。该细胞可以是用人mAChR M₄转染的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞。该细胞可以是用大鼠mAChR M₄受体转染的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞。该细胞可以是用哺乳动物mAChR M₄转染的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞。术语“mAChR M₄受体正向别构调节剂”包括作为“mAChR M₄受体别构增效剂”或“mAChR M₄受体别构激动剂”的化合物,以及具有包含“mAChR M₄受体别构增效剂”和“mAChR M₄受体别构激动剂”两者的药理学的混合活性的化合物。术语“mAChR M₄受体正向别构调节剂还包括作为“mAChR M₄受体别构增强剂”的化合物。

[0082] 如本文所用的术语“mAChR M₄受体别构增效剂”是指当在动物,特别是哺乳动物,例如人中,内源性配体与mAChR M₄受体的正性位点结合时,直接或间接增强内源性配体(如乙酰胆碱)产生的反应的任何外源给予的化合物或药剂。mAChR M₄受体别构增效剂结合到

正性位点以外的位点,即别构位点,并且正向地增强受体对激动剂或内源配体的反应。在一些实施例中,别构增效剂不诱导受体的脱敏作用,作为mAChR M₄受体别构增效剂的化合物的活性提供优于使用纯mAChR M₄受体正性激动剂的优势。这些优势可包括,例如,增加的安全范围、更高的耐受性、减少滥用的可能性和降低的毒性。

[0083] 如本文所用的术语“mAChR M₄受体别构增强剂”是指在动物,特别是哺乳动物,例如人中,直接或间接增强内源性配体(如乙酰胆碱)产生的反应的任何外源给予的化合物或药剂。在一些实施例中,别构增强剂增加天然配体或激动剂对正性位点的亲和力。在一些实施例中,别构增强剂增加激动剂功效。mAChR M₄受体别构增强剂结合到正性位点以外的位点,即别构位点,并且正向地增强受体对激动剂或内源配体的反应。别构增强剂本身对受体本身没有影响,并且需要存在激动剂或天然配体以实现受体效应。

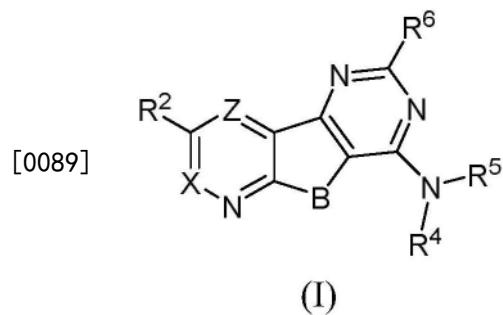
[0084] 如本文所用的术语“mAChR M₄受体别构激动剂”是指在不存在内源配体(例如乙酰胆碱)的情况下,在动物,特别是哺乳动物,例如人中,直接激活mAChR M₄受体活性的任何外源给予的化合物或药剂。mAChR M₄受体别构激动剂结合不同于mAChR M₄受体的正性乙酰胆碱位点的位点。因为它不需要存在内源配体,所以如果在给定的突触处的胆碱能递质低,则作为mAChR M₄受体别构激动剂的化合物的活性提供了优势。

[0085] 如本文所用的术语“mAChR M₄受体中性别构配体”是指任何外源给予的化合物或试剂,其结合别构位点而不影响动物特别是哺乳动物,例如人的正性位点的激动剂或天然配体的结合或功能。然而,中性别构配体可以阻断通过相同位点作用的其他别构调节剂的作用。

[0086] 对于本文数字范围的叙述,明确考虑了其间具有相同精度的每个中间数。例如,对于6-9的范围,除了6和9之外还考虑数字7和8,并且对于范围6.0-7.0,明确考虑了数字6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、和7.0。

[0087] 2. 化合物

[0088] 在一个方面,披露了具有式(I)的化合物:



[0090] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0091] B是O或S;

[0092] X是N或CR¹;

[0093] Z是N或CR³;

[0094] R¹选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、卤基、和-OR^b;

[0095] R²选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、C₁-C₄-羟基烷基、C₁-C₄-乙酰氨基烷基、卤基、和-OR^b;

[0096] R³选自氢和C₁-C₄-烷基;

[0097] R^4 和 R^5 各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基、杂环和- $(CR^cR^d)_nY$,其各自可以任选地被取代;

[0098] 或者 R^4 和 R^5 与它们所附接的氮原子一起形成任选地取代的杂环;

[0099] R^6 选自氢和 C_1-C_4 -烷基;

[0100] 每个Y是独立地选自卤基、-OR、-SR、-C(0)R、-C(0)OR、-S(0)R、-SO₂R、-NR₂、-C(0)NR₂、-NRC(0)R、-S(0)NR₂、-NRS(0)R、芳基、杂芳基、环烷基和杂环,其各自可以任选地被取代;

[0101] n是1、2、3、4、5、6、7、或8;

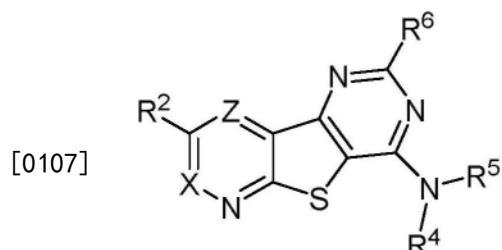
[0102] R^b 选自氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、芳基、杂芳基、环烷基、和杂环;

[0103] R^c 和 R^d 各自独立地选自氢、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -卤代烷基、和卤基;并且

[0104] 每个R是独立地选自氢、烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基和杂烷基,其各自可以任选地被取代。

[0105] 在一些实施例中,Y选自卤基、-OR、-SR、-C(0)R、-C(0)OR、-S(0)R、-SO₂R、-NR₂、-C(0)NR₂、-S(0)NR₂、芳基、杂芳基、环烷基、和杂环,其各自可以任选地被取代。

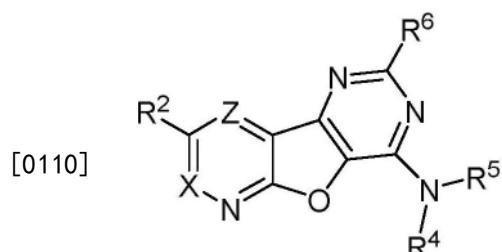
[0106] 在一些实施例中,该化合物是具有式(Ia)化合物:



(Ia)

[0108] 或其药学上可接受的盐。

[0109] 在一些实施例中,该化合物是具有式(Ib)化合物:



(Ib)

[0111] 或其药学上可接受的盐。

[0112] 在一些实施例中,X是N。

[0113] 在一些实施例中,X是CR¹。在一些实施例中,R¹是氢。在一些实施例中,R¹是C₁-C₄烷基。在一些实施例中,R¹是甲基。

[0114] 在一些实施例中,R²选自氢、C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、卤基、和-OR^b。

[0115] 在一些实施例中,R²是氢。

[0116] 在一些实施例中,R²选自C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、卤基、和-OR^b。

[0117] 在一些实施例中,R²是C₁-C₄烷基。在一些实施例中,R²是甲基。

- [0118] 在一些实施例中, R^2 是卤基。在一些实施例中, R^2 是氯。
- [0119] 在一些实施例中, R^2 是 $-OR^b$ 。在一些实施例中, R^b 是 C_1-C_4 烷基。在一些实施例中, R^b 是甲基。
- [0120] 在一些实施例中, R^2 是羟基- C_1-C_4 -烷基。在一些实施例中, R^2 是羟基甲基。
- [0121] 在一些实施例中, R^2 是乙酰氧基- C_1-C_4 -烷基。在一些实施例中, R^2 是乙酰氧基甲基。
- [0122] 在一些实施例中, R^2 是氢。
- [0123] 在一些实施例中, Z 是 CR^3 。在一些实施例中, R^3 是 C_1-C_4 烷基。在一些实施例中, R^3 是甲基。在一些实施例中, R^3 是氢。
- [0124] 在一些实施例中, Z 是 N。
- [0125] 在一些实施例中, X 是 N, R^2 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基), Z 是 CR^3 , 并且 R^3 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基)。
- [0126] 在一些实施例中, X 是 CR^1 , R^1 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基), R^2 是卤基(例如, 氯), Z 是 CR^3 , 并且 R^3 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基)。
- [0127] 在一些实施例中, X 是 CR^1 , R^1 是氢, R^2 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基), Z 是 CR^3 , 并且 R^3 是氢。
- [0128] 在一些实施例中, X 是 CR^1 , R^1 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基), R^2 是氢, Z 是 CR^3 , 并且 R^3 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基)。
- [0129] 在一些实施例中, X 是 CR^1 , R^1 是氢, R^2 是氢, 并且 Z 是 N。
- [0130] 在一些实施例中, X 是 N, R^2 是卤基(例如, 氯), Z 是 CR^3 , 并且 R^3 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基)。
- [0131] 在一些实施例中, X 是 CR^1 , R^1 是氢, R^2 是卤基(例如, 氯), Z 是 CR^3 , 并且 R^3 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基)。
- [0132] 在一些实施例中, X 是 N, R^2 是 $-OR^b$, R^b 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基), Z 是 CR^3 , 并且 R^3 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基)。
- [0133] 在一些实施例中, X 是 N, R^2 是 C_1-C_4 -羟基烷基(例如, 羟基甲基), Z 是 CR^3 , 并且 R^3 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基)。
- [0134] 在一些实施例中, X 是 N, R^2 是 C_1-C_4 -乙酰氧基烷基(例如, 乙酰氧基甲基), Z 是 CR^3 , 并且 R^3 是 C_1-C_4 烷基(例如, 甲基)。
- [0135] 在一些实施例中, R^4 是氢或烷基, 并且 R^5 选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基、杂环、和 $-(CR^cR^d)_n-Y$, 其任一项可以是任选地取代的。
- [0136] 在一些实施例中, R^4 选自氢和甲基; R^5 选自 C_1-C_4 烷基、 C_3-C_6 环烷基、具有选自 N 和 O 的一个杂原子的 3 元至 6 元杂环、和 $-(CR^cR^d)_n-Y$; n 是 1、2 或 3; R^c 和 R^d 各自是氢; Y 选自 $-OR$ 、芳基、 C_3-C_6 环烷基、具有独立地选自 N、O 和 S 的 1 或 2 个杂原子的 5 元至 6 元杂芳基、具有独立地选自 N、O 和 S 的 1 或 2 个杂原子的 3 元至 6 元的杂环、硫烷基、 $-COR$ 、 $-C(O)NR_2$ 、和 $-SO_2R$; 其中每个烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环独立地是未取代的或被 1 或 2 个取代基取代的, 该 1 或 2 个取代基独立地选自 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 羟基烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_1-C_4 -烷氧基- C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -氨基烷基、 $-CONR_2$ 、卤基、羟基、芳基、 C_3-C_6 环烷基、具有独立地选自 N 和 O 的一个杂原子的 3 元至 6 元杂环、和具有独立地选自 N、O 和 S 的 1 或 2 个杂原子的 5 元至 6 元杂芳基; 并且每个 R 独立

地选自氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羟基烷基、 C_1 - C_4 卤基(烷基、 C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基、 C_3 - C_6 环烷基、具有独立地选自N、S和O的1、2或3个杂原子的5元至6元的杂芳基基团、具有独立地选自N和O的1或2个杂原子的3元至6元的杂环、或二环杂环、 C_3 - C_6 环烷基。

[0137] 在一些实施例中, R^4 选自氢和甲基; R^5 选自 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、具有选自N和O的一个杂原子的3元至6元杂环、和- $(CR^cR^d)_nY$; n 是1、2或3; R^c 和 R^d 各自是氢; Y 选自-OR、芳基、 C_3 - C_6 环烷基、和具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基; 并且R是 C_1 - C_4 烷基; 其中每个芳基、环烷基、杂芳基和杂环独立地是未取代的或被1或2个取代基取代的, 该1或2个取代基独立地选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 羟基烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、卤基、羟基、芳基、 C_3 - C_6 环烷基、具有选自N和O的一个杂原子的3元至6元的杂环、和具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基。

[0138] 在一些实施例中, R^4 是烷基并且 R^5 选自烷基和杂烷基。在一些实施例中, R^4 是甲基并且 R^5 是甲基。在一些实施例中, R^4 是甲基并且 R^5 是2-甲氧基乙基。

[0139] 在一些实施例中, R^4 是氢并且 R^5 选自环烷基、杂环、和- $(CR^cR^d)_nY$, 其任一项可以是任选地取代的。

[0140] 在一些实施例中, R^4 是氢并且 R^5 是 C_1 - C_4 烷基, 例如甲基、乙基、正丙基或异丁基。

[0141] 在一些实施例中, R^4 是氢并且 R^5 是环烷基基团, 该环烷基基团选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基, 其任一项可以是任选地取代的。在一些实施例中, R^4 是氢并且 R^5 是环烷基基团, 该环烷基基团选自环丙基、环丁基、环戊基和环己基, 其各自是未取代的或被1或2个取代基取代的, 该1或2个取代基独立地选自 C_1 - C_4 烷基、芳基和卤基。例如, 在一些实施例中, R^5 是环丙基, 其是未取代的或被1或2个取代基取代的, 该1或2个取代基独立地选自 C_1 - C_4 烷基、芳基和卤基。在一些实施例中, R^5 是环丙基, 其是被苯基基团取代的, 其中该苯基基团可以是任选地取代的。在一些实施例中, R^5 是环丙基, 其是被苯基基团取代的, 其中该苯基基团被甲氧基基团或被1或2个卤基(例如, 氟)取代。在一些实施例中, R^5 是环丁基, 其是未取代的或被1或2个取代基取代的, 该1或2个取代基独立地选自卤基(例如, 氟)。在一些实施例中, R^5 是2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基。在一些实施例中, R^5 是2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基, 其可以是未取代的或被取代基取代的, 该取代基选自下组, 该组由以下组成: -C(O)R、具有选自N、S和O的1、2或3个杂原子的5元至6元的杂芳基基团、和具有选自N和O的一个杂原子的3元至6元的杂环, 其中R选自 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、芳基、和具有独立地选自N、S和O的1、2或3个杂原子的5元至6元的杂芳基基团, 其中该烷基、芳基、杂芳基和杂环基团可以是任选地进一步取代的(例如, 被选自烷基和卤基的取代基取代)。

[0142] 在一些实施例中, R^4 是氢并且 R^5 是杂环, 该杂环选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、和四氢吡喃基, 其任一项可以是任选地取代的。例如, 在一些实施例中, R^5 是氮杂环丁烷基, 其是被一个取代基取代的。在一些实施例中, R^5 是氮杂环丁烷基, 其是被一个酰基基团取代的。在一些实施例中, R^5 是氮杂环丁烷基, 其是被杂芳基基团取代的, 其中该杂芳基基团可以是任选地取代的。在一些实施例中, R^5 是氮杂环丁烷基, 其是被5元至6元的杂芳基基团取代的, 该5元至6元的杂芳基基团具有独立地选自N、S和O的1、2或3个杂原子, 其中该杂芳基基团可以是任选地取代的。在一些实施例中, R^5 是氮杂环丁烷基, 其是被吡啶基基团或嘧啶基基团, 其中该吡啶基基团或嘧啶基基团是未取代的或被一个或两个取代基取代的, 该取代基独立地选自卤基、羟基、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷基。在一些实

施例中, R^5 是氮杂环丁烷基, 其是被吡啶基基团或嘧啶基基团取代的, 其中该吡啶基基团或嘧啶基基团是被一个或两个取代基取代的, 该取代基独立地选自卤基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷基。在一些实施例中, R^5 是氮杂环丁烷基, 其是被吡啶基基团或嘧啶基基团取代的, 其中该吡啶基基团或嘧啶基基团是被异丙氧基基团取代的。在一些实施例中, R^5 是氮杂环丁烷基, 其是被吡啶基基团或嘧啶基基团取代的, 其中该吡啶基基团或嘧啶基基团是被三氟甲基基团取代的。在一些实施例中, R^5 是吡咯烷基, 其是被苯基基团取代的。在一些实施例中, R^5 是四氢吡喃基。

[0143] 在一些实施例中, R^4 是氢并且 R^5 是 $-(CR^cR^d)_n-Y$, 其中Y可以是任选地取代的。在一些实施例中, R^c 和 R^d 是氢, 并且n是1、2或3。在一些实施例中, R^c 和 R^d 是氢, 并且n是1。在一些实施例中, R^c 是氢, R^d 是甲基, 并且n是1。

[0144] 在一些实施例中, Y是芳基, 其可以是任选地取代的。在一些实施例中, Y是苯基, 其可以是任选地取代的。在一些实施例中, Y是苯基, 其被0、1、2或3个取代基取代, 该1、2或3个取代基独立地选自烷基、卤基、羟基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环基、硫烷基、-OR、-SR、-C(0)R、-C(0)OR、-S(0)R、-SO₂R、-NR₂、-C(0)NR₂、和-S(0)₂NR₂。

[0145] 在一些实施例中, Y是苯基, 其被0、1、2或3个取代基取代, 该1、2或3个取代基独立地选自: 卤素(例如, 氟或氯); 羟基烷基(例如, 羟基- C_1 - C_6 -烷基, 例如, 羟基异丙基, 例如2-羟基异丙基, 或羟基戊烷基例如3-羟基-戊-3-基); 烷氧基烷基(例如, C_1 - C_4 -烷氧基- C_1 - C_4 -烷基, 例如, 1-甲基-1-甲氧基乙基); 氨基烷基(例如, 氨基- C_1 - C_4 -烷基, 例如1-氨基-1-甲基乙基); 具有独立地选自N、S和O的1、2或3个杂原子的5元至6元的杂芳基基团(例如, 嘧唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基或吡唑基); 具有独立地选自N、S和O的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环(例如, 氧杂环丁烷基、吗啉代或哌嗪基); 硫烷基例如五氟硫烷基; -OR, 其中R选自氢、烷基(例如, C_1 - C_4 烷基例如甲基)、具有独立地选自N、S和O的1、2或3个杂原子的5元至6元的杂芳基基团(例如, 吡啶基); -COR, 其中R选自具有独立地选自N和O的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环(例如, 氮杂环丁烷基、吗啉代、哌啶基、或吡咯烷基)、或二环杂环(例如, 2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基); -C(0)NR₂, 其中每个R是独立地选自氢、烷基(例如, C_1 - C_4 烷基例如甲基、乙基、异丙基或异丁基)、卤代烷基(例如, C_1 - C_4 卤代烷基例如三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或2,2,2-三氟-1-甲基乙基)、羟基烷基(例如, 3-羟基-1,2,2-三甲基-丙基)、芳基(例如, 苯基)、芳基烷基(例如, 苯基)、环烷基(例如, C_3 - C_6 环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基、或稠合的环烷基例如2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)、和杂烷基(例如, 2-甲氧基乙基); 和-SO₂R, 其中R是 C_1 - C_4 烷基(例如, 甲基); 并且其中每个烷基、芳基、杂芳基、杂环或环烷基基团是任选地进一步取代的, 例如被1、2、3、4或5个取代基取代。

[0146] 在一些实施例中, Y是苯基, 其被0、1或2个取代基取代, 该0、1或2个取代基独立地选自卤基、烷氧基、羟基烷基、环烷基和杂芳基。在一些实施例中, Y是苯基, 其被0、1或2个取代基取代, 该取代基独立地选自卤基、烷氧基和杂芳基。在一些实施例中, Y是苯基, 其被氟和甲氧基取代。在一些实施例中, Y是被 C_3 - C_6 环烷基(例如, 环丁基)取代的苯基, 其是未取代的或被羟基取代的。在一些实施例中, Y是苯基, 其被 C_1 - C_4 羟基烷基(例如, 羟基异丙基例如2-羟基异丙基)取代。在一些实施例中, Y是苯基, 其被吡啶基基团取代, 其中该吡啶基基团可以是任选地取代的(例如, 被卤基基团例如氟取代)。

[0147] 在一些实施例中, Y是杂芳基, 其可以是任选地取代的。在一些实施例中, Y是具有独立地选自N、S和O的1、2或3个杂原子的5元至6元的杂芳基基团, 其可以是任选地取代的。在一些实施例中, Y选自吡啶基和嘧啶基, 其各自独立地是未取代的或被1或2个取代基取代的, 该1或2个取代基独立地选自C₁-C₄烷基(例如, 甲基)、C₁-C₄羟基烷基(例如, 羟基异丙基例如2-羟基异丙基)、C₁-C₄卤代烷基(例如, 三氟甲基)、C₁-C₄卤代烷氧基(例如, 二氟甲氧基)和异氰基。在一些实施例中, Y选自吡啶基和嘧啶基, 其各自独立地是未取代的或被1或2个取代基取代的, 该1或2个取代基独立地选自C₁-C₄烷基(例如, 甲基)和C₁-C₄羟基烷基(例如, 羟基异丙基例如2-羟基异丙基)。

[0148] 在一些实施例中, Y是C₃-C₆环烷基(例如, 环丁基或双环[1.1.1]戊烷基), 其可以是任选地取代的, 例如被选自卤基(例如, 氟)、-OR(其中R是C₁-C₄烷基(例如, 甲基))、和-COOR(其中R是C₁-C₄烷基(例如, 甲基))的取代基取代。在一些实施例中, Y是具有独立地选自N和O的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环(例如, 四氢呋喃基)。在一些实施例中, Y是-OR, 其中R是C₁-C₄烷基(例如, 甲基)。

[0149] 在一些实施例中, R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基基团, 其可以是任选地被1、2或3个取代基取代的, 该1、2或3个取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基、杂环、氰基、羟基烷基、烷氧基烷基、和-(CR^cR^d)_p-Y, 其中p是0、1、2、3、4、5、6、7、或8。

[0150] 在一些实施例中, R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基基团, 其可以是任选地被1、2或3个取代基取代的, 该1、2或3个取代基独立地选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂烷基、杂环、和-(CR^cR^d)_p-Y, 其中p是0、1、2、3、4、5、6、7、或8。

[0151] 在一些实施例中, R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基基团, 其各自独立地是未取代的或被1或2个取代基取代的, 该1或2个取代基独立地选自C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、芳基、具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基、具有独立地选自N和O的一个杂原子的3元至6元的杂环、氧代、和-(CR^cR^d)_p-Y; p是0或1; R^c和R^d各自是氢; 每个Y独立地选自C₁-C₄烷基、芳基、-OR、-NR₂; 并且每个R独立地选自氢、C₁-C₄烷基、芳基、和具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基; 其中每个芳基、环烷基、杂芳基和杂环独立地是未取代的或被1或2个取代基取代的, 该1或2个取代基独立地选自C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、氰基和卤基。

[0152] 在一些实施例中, R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或哌嗪基基团, 其各自独立地是未取代的或被1或2个取代基取代的, 该1或2个取代基独立地选自C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、芳基、具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基、具有独立地选自N和O的一个杂原子的3元至6元的杂环、氧代、和-(CR^cR^d)_p-Y; p是0或1; R^c和R^d各自是氢或C₁-C₄烷基; Y选自C₁-C₄烷基、芳基、-OR、-NR₂、-C(O)OR、-C(O)NR₂和-NRC(O)R; 并且每个R独立地选自氢、C₁-C₄烷基、芳基、和具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基; 其中每个芳基、环烷基、杂芳基和杂环独立地是未取代的或被1或2个取代基取代的, 该1或2个取代基独立地选自C₁-C₄烷基、羟基、氰基、C₁-C₄卤代烷基和卤基。

[0153] 在一些实施例中, R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、

基、哌啶基或哌嗪基基团,其各自独立地是未取代的或被1或2个取代基取代的,该1或2个取代基独立地选自C₁-C₄烷基、C₃-C₆环烷基、芳基、具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基、具有独立地选自N和O的一个杂原子的3元至6元的杂环、氧代、和-(CR^cR^d)_p-Y; p是0或1; R^c和R^d各自是氢; Y选自C₁-C₄烷基、芳基、-OR、-NR₂; 并且每个R独立地选自氢和C₁-C₄烷基; 其中每个芳基、环烷基、杂芳基和杂环独立地是未取代的或被1或2个取代基取代的,该1或2个取代基独立地选自C₁-C₄烷基和卤基。

[0154] 在一些实施例中,R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成哌啶基基团。在一些实施例中,该哌啶基基团是未取代的。

[0155] 在一些实施例中,R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成哌嗪基基团,其可以是任选地取代的。例如,该哌嗪基环可以是被环烷基基团,例如环丙基取代的。

[0156] 在一些实施例中,R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成吡咯烷基基团,其可以是任选地取代的。在一些实施例中,该吡咯烷基基团是未取代的。在一些实施例中,该吡咯烷基基团可以被1或2个取代基取代,该1或2个取代基独立地选自卤基、芳基和-(CR^cR^d)_p-Y。在一些实施例中,该吡咯烷基基团是被苯基基团取代的。在一些实施例中,该吡咯烷基基团被两个卤基基团(例如,氟)取代的。在一些实施例中,该吡咯烷基基团是被一个基团取代的,该基团是-(CR^cR^d)_p-Y,其中p是0并且Y是-NR₂,并且每个R独立地是烷基(例如,甲基)。

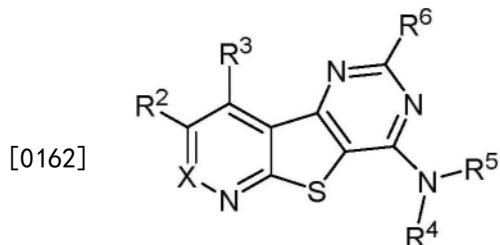
[0157] 在一些实施例中,R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成氮杂环丁烷基基团,其可以是任选地取代的。在一些实施例中,该氮杂环丁烷基基团是未取代的。在一些实施例中,该氮杂环丁烷基基团可以是被1或2个取代基取代的,该1或2个取代基独立地选自烷基、卤基、杂烷基、杂芳基、氧代和-(CR^cR^d)_p-Y。在一些实施例中,该氮杂环丁烷基基团是被杂烷基基团,例如甲氧基甲基基团取代的。在一些实施例中,该氮杂环丁烷基基团是被杂芳基基团,例如吡啶基或嘧啶基基团取代的。在一些实施例中,该杂芳基基团(例如,该吡啶基或嘧啶基基团)是未取代的或是被1或2个取代基取代的,该1或2个取代基独立地选自C₁-C₄烷基、卤基、卤代烷基、C₃-C₆环烷基、和-OR,其中R是氢或C₁-C₄烷基。在一些实施例中,该氮杂环丁烷基基团是被氧代基团取代的。在一些实施例中,该氮杂环丁烷基基团是被两个卤基基团(例如,氟)取代的。在一些实施例中,该氮杂环丁烷基基团是被一个基团取代的,该基团是-(CR^cR^d)_p-Y,其中p是0并且Y是-OR,其中R是芳基,其可以是任选地取代的。在一些实施例中,R是未取代的苯基。在一些实施例中,R是苯基,其被一个卤基基团(例如,氟)取代。在一些实施例中,该氮杂环丁烷基基团是被两个取代基取代的,该取代基独立地选自烷基(例如,甲基)和-(CR^cR^d)_p-Y,其中p是0并且Y是-OR,其中R是氢。

[0158] 在一些实施例中,R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成稠合的二环杂环基团。例如,在一些实施例中,R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基基团或异吲哚啉基基团,其各自可以是任选地取代的。

[0159] 在一些实施例中,R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成螺杂环基团。例如,在一些实施例中,R⁴和R⁵与它们所附接的氮原子一起形成2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基基团或2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基基团。

[0160] 在一些实施例中,R⁶是氢。

[0161] 在另一个方面,具有式(I)的化合物是具有式(Ic)的化合物:

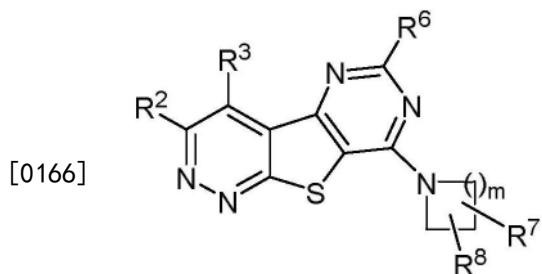


(Ic)

[0163] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0164] R²选自C₁-C₄-烷基、C₁-C₄-卤代烷基、卤基、和-OR^b。

[0165] 在另一个方面,具有式(I)的化合物是具有式(Id)的化合物:



(Id)

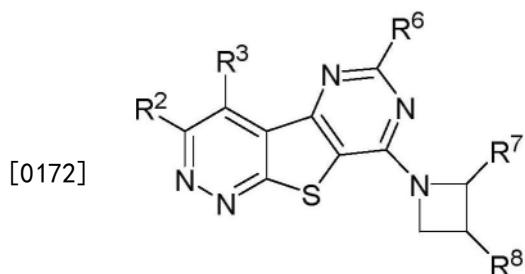
[0167] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0168] R₇选自氢、C₁-C₄烷基、和卤基;

[0169] R⁸是任选地取代的芳基、杂芳基、芳氧基、或杂芳氧基;并且

[0170] m是1、2、或3。

[0171] 在另一个方面,具有式(I)的化合物是具有式(Ie)的化合物:



(Ie)

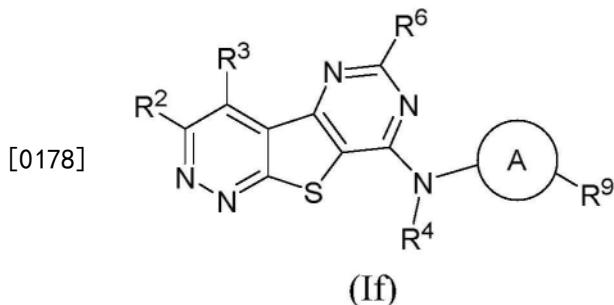
[0173] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0174] R⁷选自氢、C₁-C₄烷基、和卤基;并且

[0175] R⁸是任选地取代的芳基或杂芳基。

[0176] 在一些实施例中,R⁸任选地是取代的苯基。

[0177] 在另一个方面,具有式(I)的化合物是具有式(If)的化合物:

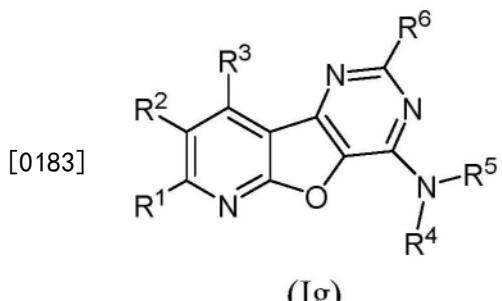


[0179] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0180] A是3元、4元、5元、6元、或7元的环烷基或杂环;并且

[0181] R⁹是任选地取代的芳基或杂芳基。

[0182] 在另一个方面,具有式(I)的化合物是具有式(Ig)的化合物:



[0184] 或其药学上可接受的盐,其中:

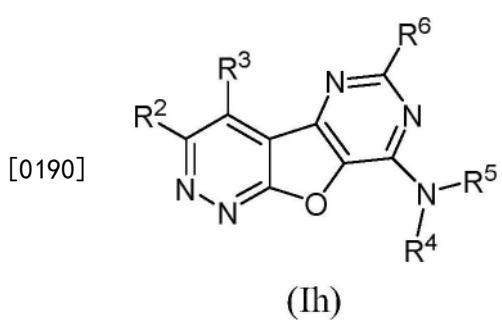
[0185] R¹是C₁-C₄烷基;

[0186] R²选自氢和卤基;并且

[0187] R³是C₁-C₄-烷基。

[0188] 在一些实施例中,R¹是甲基,R²是氯,并且R³是甲基。

[0189] 在另一个方面,具有式(I)的化合物是具有式(Ih)的化合物:

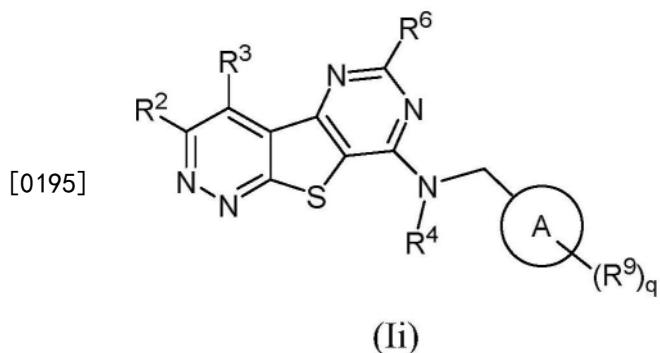


[0191] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0192] R²是C₁-C₄烷基;并且

[0193] R³是C₁-C₄-烷基。

[0194] 在另一个方面,具有式(I)的化合物是具有式(Ii)的化合物:



[0196] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0197] A选自芳基、环烷基、杂环基或杂芳基;

[0198] q是1、2或3;并且

[0199] 每个R⁹独立地选自烷基、卤基、羟基烷基、烷氧基烷基、氨基烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环基、硫烷基、-(CR^cR^d)_p-Y、-OR、-SR、-C(0)R、-C(0)OR、-S(0)R、-SO₂R、-NR₂、-C(0)NR₂、和-S(0)NR₂,其各自可以任选地被取代。

[0200] 在一些实施例中,A选自苯基、C₃-C₆环烷基、具有独立地选自N、S和O的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环、和具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基。

[0201] 在一些实施例中,A是苯基,并且每个R⁹独立地选自卤基(例如,氟或氯);羟基烷基(例如,羟基-C₁-C₆-烷基,例如,羟基异丙基,例如2-羟基异丙基,或羟基戊烷基例如3-羟基-戊-3-基);烷氧基烷基(例如,C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基,例如,1-甲基-1-甲氧基乙基);氨基烷基(例如,氨基-C₁-C₄-烷基,例如1-氨基-1-甲基乙基);具有独立地选自N、S和O的1、2或3个杂原子的5元至6元的杂芳基基团(例如,噻唑基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、噻吩基、吡咯基或吡唑基);具有独立地选自N、S和O的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环(例如,氧杂环丁烷基、吗啉代或哌嗪基);硫烷基例如五氟硫烷基;-OR,其中R选自氢、烷基(例如,C₁-C₄烷基例如甲基)、具有独立地选自N、S和O的1、2或3个杂原子的5元至6元的杂芳基基团(例如,吡啶基);-COR,其中R选自具有独立地选自N和O的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环(例如,氮杂环丁烷基、吗啉代、哌啶基、或吡咯烷基)、或二环杂环(例如,2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基);-C(0)NR₂,其中每个R是独立地选自氢、烷基(例如,C₁-C₄烷基例如甲基、乙基、异丙基或异丁基)、卤代烷基(例如,C₁-C₄卤代烷基例如三氟甲基、2,2,2-三氟乙基或2,2,2-三氟-1-甲基乙基)、羟基烷基(例如,3-羟基-1,2,2-三甲基-丙基)、芳基(例如,苯基)、芳基烷基(例如,苄基)、环烷基(例如,C₃-C₆环烷基例如环丙基、环丁基、环戊基或环己基、或稠合的环烷基例如2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)、和杂烷基(例如,2-甲氧基乙基);和-SO₂R,其中R是C₁-C₄烷基(例如,甲基);并且其中每个烷基、芳基、杂芳基、杂环或环烷基基团是任选地进一步取代的,例如被1、2、3、4或5个取代基取代。

[0202] 在一些实施例中,A是苯基,并且每个R⁹独立地选自C₁-C₆烷基、卤基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆-烷氧基-C₁-C₆-烷基、苯基、C₃-C₆环烷基、具有的独立地选自N、O和S的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环、具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基、-(CR^cR^d)_p-Y、-OR、-C(0)R、-C(0)NR₂、-SO₂R;每个Y独立地选自C₃-C₆环烷基、具有独立地选自N、O和S的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环、和具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子

的5元至6元的杂芳基；p是1；R^c和R^d是氢；每个R是独立地选自氢、C₁-C₆烷基、羟基、C₃-C₆环烷基、具有独立地选自N、O和S的一个或两个杂原子的3元至6元的杂环、和具有独立地选自N、O和S的1或2个杂原子的5元至6元的杂芳基；并且每个烷基、苯基、环烷基、杂环基和杂芳基独立地是未取代的或被1、2、或3个取代基取代，该1、2、或3个取代基独立地选自卤基、羟基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基。

[0203] 代表性的具有式(I)的化合物包括但不限于：

- [0204] N,N,3,4-四甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0205] N-环己基-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0206] 3,4-二甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0207] 3,4-二甲基-8-(哌啶-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0208] N-环丁基-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0209] 3,4-二甲基-8-(吡咯烷-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0210] 3,4-二甲基-N-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0211] 8-(4-环丙基哌嗪-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0212] 8-(氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0213] 8-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0214] 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺；
- [0215] N-(2-甲氧基乙基)-N,3,4-三甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0216] 6-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；
- [0217] 8-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0218] 8-甲基-4-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0219] 4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-8-甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0220] 8-甲基-N-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0221] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-8-甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0222] 6-(8-甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；
- [0223] N-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)吡嗪并[2',3':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0224] 8-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0225] 3,4-二甲基-N-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-3-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

- [0226] 3,4-二甲基-N-(1-苯基吡咯烷-3-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0227] 3,4-二甲基-8-(3-(吡啶-4-基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0228] N-环丙基-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0229] N-(2-(4-甲氧基苯基)环丙基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0230] N-(3-氟-4-甲氧基苄基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0231] 3,4-二甲基-8-(3-苯基吡咯烷-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0232] N-(4-(2-氟吡啶-3-基)苄基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0233] 8-(3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0234] 8-(3-(2-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0235] 8-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0236] 3,4-二甲基-8-(3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0237] 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇；
- [0238] 1-(3-((3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)乙-1-酮；
- [0239] 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-酮；
- [0240] 8-氯-N-(3,3-二氟环丁基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0241] 8-氯-N-环丙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0242] 2-[4-[[8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0243] 8-氯-N-(2,2-二甲基环丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0244] 8-氯-N-(2-乙基环丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0245] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶；
- [0246] 8-氯-N,N,7,9-四甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0247] 8-氯-N,7,9-三甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0248] 8-氯-7,9-二甲基-N-丙基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

- [0249] 8-氯-N-异丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0250] 8-氯-N-乙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0251] 8-氯-7,9-二甲基-4-吡咯烷-1-基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶；
- [0252] 8-氯-N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0253] 8-氯-N-环戊基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0254] 8-氯-N-[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0255] 8-氯-N-(环丁基甲基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0256] 8-氯-N-(3-甲氧基丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0257] 8-氯-7,9-二甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0258] N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0259] 7,9-二甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶；
- [0260] 2-[3-[(7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0261] N-[1-(5-异丙氧基嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0262] N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0263] N-[1-(2,5-二氯-4-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0264] N-[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0265] N-环丙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0266] N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0267] 1-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇；
- [0268] 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0269] 1-[3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇；
- [0270] 2-[3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0271] N-环丙基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0272] N-环丁基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

- [0273] N-环戊基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0274] 3,4-二甲基-N-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0275] N-(3,3-二氟环丁基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0276] 3,4-二甲基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪；
- [0277] 2-[5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-吡啶基]丙-2-醇；
- [0278] N-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0279] 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0280] N-(2-(4-甲氧基苯基)环丙基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0281] N-(3-氟-4-甲氧基苄基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0282] N-(4-(2-氟吡啶-3-基)苄基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0283] 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-甲基-氮杂环丁烷-3-醇；
- [0284] N-[1-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0285] N-[1-(3-氯-5-环丙基-2-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0286] N-[1-(6-环丙基-2-甲基-3-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0287] N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0288] N-[1-(2,5-二氯-4-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0289] N-[1-(5-环丙基吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0290] 3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯；
- [0291] N-(氮杂环丁烷-3-基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0292] N-[1-(5-异丙氧基嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

- [0293] N-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0294] N-[[4-(环丙基甲氧基)-3-氟-苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0295] 3,4-二甲基-N-[[4-(五氟-16-硫烷基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0296] 3,4-二甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0297] N-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0298] 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-胺；
- [0299] N-[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺；
- [0300] N-[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-基]吡啶-4-甲酰胺；
- [0301] 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)-3-甲基-氮杂环丁烷-3-胺；
- [0302] (3R)-1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-胺；
- [0303] 2-[4-[1-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]乙基]苯基]丙-2-醇；
- [0304] 1-[4-[1-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]乙基]苯基]环丁醇；
- [0305] 1-[3-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇；
- [0306] 3-环丙基-1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-醇；
- [0307] 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺；
- [0308] 8-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0309] 2-[5-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-吡啶基]丙-2-醇；
- [0310] 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4,5]噻吩并[1,2-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-3-氟-苯基]丙-2-醇；
- [0311] 3,4-二甲基-N-[(4-(吗啉代甲基)苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0312] 3,4-二甲基-N-[(4-(2-吡啶基)苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

- [0313] 3,4-二甲基-N-[[4-(2-吡啶基氧基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0314] 3,4-二甲基-N-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0315] 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]-2-氟-苯基]丙-2-醇；
- [0316] 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇；
- [0317] 1-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]环丁醇；
- [0318] 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]-3-氟-苯基]丁-2-醇；
- [0319] 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]丁-2-醇；
- [0320] 2-[1-[[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]甲基]吡咯烷-2-基]丙-2-醇；
- [0321] 3,4-二甲基-N-[(4-哌嗪-1-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0322] N-[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0323] N-[[4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0324] N-[(2,6-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0325] [4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]-吡咯烷-1-基-甲酮；
- [0326] [4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]-吗啉基甲酮；
- [0327] [4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]- (2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮；
- [0328] [4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]- (1-哌啶基)甲酮；
- [0329] 3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基- [4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]甲酮；
- [0330] [4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]- [3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮；
- [0331] [4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]- [(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]甲酮；
- [0332] [4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯

基]-[(3R)-3-氟吡咯烷-1-基]甲酮；

[0333] (4,4-二氟-1-哌啶基)-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲酮；

[0334] 氮杂环丁烷-1-基-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲酮；

[0335] N-环丙基-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-甲基-苯甲酰胺；

[0336] N-环丙基-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

[0337] (3,3-二氟吡咯烷-1-基)-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲酮；

[0338] N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[0339] N-[(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[0340] 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)-甲基-氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；

[0341] 2-[1-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]丙-2-醇；

[0342] N-(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[0343] 1-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]双环[1.1.1]戊烷-3-甲酸甲酯；

[0344] 2-((1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)烟碱甲腈；

[0345] 2-[2-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)异吲哚-5-基]丙-2-醇；

[0346] 1-环丙基-1-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]乙醇；

[0347] 3-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]戊-3-醇；

[0348] 4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-甲基-苯甲酰胺；

[0349] 3,4-二甲基-N-[(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[0350] N-[(4,6-二甲基-3-吡啶基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[0351] N-[(5,6-二甲基-3-吡啶基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

- [0352] 4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-(1-甲基环丙基)苯甲酰胺；
- [0353] N-环丁基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；
- [0354] 4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-(3-氟环丁基)苯甲酰胺；
- [0355] N-(3,3-二氟环丁基)-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；
- [0356] N-环戊基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；
- [0357] 4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)苯甲酰胺；
- [0358] 4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-异丙基-苯甲酰胺；
- [0359] (3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲酮；
- [0360] 4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]苯甲酰胺；
- [0361] 4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-(3-羟基-1,2,2-三甲基-丙基)苯甲酰胺；
- [0362] N-环己基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；
- [0363] N-(4,4-二甲基环己基)-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；
- [0364] N-[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-基]-2,3-二氟-吡啶-4-胺；
- [0365] N-[2-(3,5-二氯-2-吡啶基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0366] N-[2-(3-氯-5-氟-2-吡啶基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0367] N-[2-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0368] 3,4-二甲基-N-[2-(5-甲基嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0369] 3,4-二甲基-N-[2-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0370] 3,4-二甲基-N-[2-[[2-(三氟甲基)嘧啶-5-基]甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0371] 1-[6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂

螺[3.3]庚烷-2-基]-3,3,3-三氟-丙-1-酮；

[0372] [6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-四氢吡喃-4-基-甲酮；

[0373] 1-[6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]己烷-1-酮；

[0374] 2-[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-基]丙-2-醇；

[0375] [6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[4-(三氟甲基)苯基]甲酮；

[0376] 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)-N-[4-(三氟甲基)苯基]吡咯烷-3-甲酰胺；

[0377] 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)-N-(2-吡啶基)吡咯烷-3-甲酰胺；

[0378] 2-[5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯基]丙-2-醇；

[0379] N-环丙基-5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺；

[0380] N-环丁基-5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺；

[0381] N-环戊基-5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺；

[0382] 5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-异丙基-苯甲酰胺；

[0383] 5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-异丁基-苯甲酰胺；

[0384] N-(2,2-二甲基环丙基)-5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺；

[0385] 5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]苯甲酰胺；

[0386] 5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-(3-氟环丁基)苯甲酰胺；

[0387] N-(3,3-二氟环丁基)-5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺；

[0388] 5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-(3-羟基-1,2,2-三甲基-丙基)苯甲酰胺；

[0389] 5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺；

[0390] 5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺；

- [0391] 2-[2-氯-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0392] 2-[3-氯-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0393] 3,4-二甲基-N-[(4-(2-噻吩基)苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0394] 3,4-二甲基-N-[(4-(1H-吡咯-2-基)苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0395] 3,4-二甲基-N-[(4-(1-甲基吡唑-3-基)苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0396] 3,4-二甲基-N-[(4-(2-甲基吡唑-3-基)苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0397] 4-[3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0398] 6-(7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；
- [0399] 4-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0400] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0401] 4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0402] 7,9-二甲基-4-吡咯烷-1-基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0403] N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0404] 7,9-二甲基-4-[3-(4-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0405] N-[2-(4-甲氧基苯基)环丙基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0406] N-[(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)甲基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0407] 7,9-二甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0408] 7,9-二甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0409] 2-[4-[(7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0410] 7,9-二甲基-N-[(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0411] 1-[4-[3-[(7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]氮杂环丁烷-1-基]-2-吡啶基]环丁醇；

- [0412] 3-氯-4-甲基-8-吡咯烷-1-基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0413] 3-氯-N-环丁基-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0414] 3-氯-N-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0415] 3-氯-N-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0416] 2-[4-[(3-氯-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0417] 3-氯-4-甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0418] 8-氯-9-甲基-4-吡咯烷-1-基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0419] 8-氯-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0420] 1-(8-氯-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈；
- [0421] 8-氯-4-[3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0422] 4-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-8-氯-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0423] 8-氯-4-(3-氟吡咯烷-1-基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0424] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-8-氯-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0425] 6-(8-氯-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；
- [0426] 8-氯-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0427] 8-氯-9-甲基-4-[3-(4-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；
- [0428] 8-氯-N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0429] 8-氯-9-甲基-N-(1-甲基环丙基)吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0430] 8-氯-N-(2,2-二甲基环丙基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0431] 8-氯-N-环丁基-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0432] 4-[(8-氯-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺；
- [0433] 8-氯-N-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0434] 8-氯-N-[1-(2,5-二氯-4-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

- [0435] 8-氯-9-甲基-N-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0436] 8-氯-N-[(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)甲基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0437] 8-氯-N-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基甲基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0438] 8-氯-N-(6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基甲基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0439] 8-氯-N-[2-(4-甲氧基苯基)环丙基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0440] 8-氯-9-甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0441] 8-氯-9-甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0442] 1-[4-[3-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]氮杂环丁烷-1-基]-2-吡啶基]环丁醇；
- [0443] 2-[4-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0444] 8-氯-7,9-二甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0445] 8-氯-7,9-二甲基-4-吡咯烷-1-基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶；
- [0446] 8-氯-N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0447] 8-氯-N-(3,3-二氟环丁基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0448] 8-氯-N-环丙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0449] 8-氯-N-环戊基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0450] 8-氯-N-[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0451] 8-氯-7,9-二甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0452] 8-氯-N-(环丁基甲基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0453] 8-氯-N-(3-甲氧基丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0454] 2-[4-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0455] 8-氯-7,9-二甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0456] 8-氯-N-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并

[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0457] 8-氯-7,9-二甲基-4-吡咯烷-1-基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；

[0458] 8-氯-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；

[0459] 1-(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈；

[0460] 4-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；

[0461] 8-氯-4-(3-氟吡咯烷-1-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；

[0462] 4-(氮杂环丁烷-1-基)-8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；

[0463] 6-(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷；

[0464] 8-氯-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；

[0465] 8-氯-7,9-二甲基-4-[3-(4-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶；

[0466] 8-氯-N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0467] 8-氯-7,9-二甲基-N-(1-甲基环丙基)吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0468] 8-氯-N-(2,2-二甲基环丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0469] 8-氯-N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0470] 8-氯-N-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0471] 8-氯-N-[(4-咪唑并1-1-基苯基)甲基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0472] 8-氯-7,9-二甲基-N-[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0473] 8-氯-N-[(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)甲基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0474] 8-氯-7,9-二甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0475] 8-氯-7,9-二甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

[0476] 8-氯-7,9-二甲基-N-(四氢呋喃-3-基甲基)吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；

- [0477] 8-氯-N-(3,3-二氟环丁基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0478] 8-氯-N-环丙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0479] 1-[4-[[8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]氨基]甲基]苯基]环丁醇；
- [0480] 1-[3-[[8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]氨基]甲基]苯基]环丁醇；
- [0481] 2-[4-[[8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]氨基]甲基]-2-氟-苯基]丙-2-醇；
- [0482] 2-[4-[[8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]氨基]甲基]-3-氟-苯基]丙-2-醇；
- [0483] 2-[4-[[3-甲氧基-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0484] 3-甲氧基-4-甲基-8-吡咯烷-1-基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0485] 3-甲氧基-4-甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0486] 8-氯-N-(2,2-二甲基环丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0487] 8-氯-N-(2-乙基环丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0488] 8-氯-7,9-二甲基-N-丙基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0489] 8-氯-N-异丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0490] 8-氯-N-乙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0491] 2-[3-[[8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基]氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0492] N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0493] N-[1-(2,5-二氯-4-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0494] 7,9-二甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-3-基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0495] 7,9-二甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0496] N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0497] N-[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0498] N-环丙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺；
- [0499] 7,9-二甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶；

- [0500] 1-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇；
- [0501] 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0502] 1-[3-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇；
- [0503] 2-[3-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0504] N-环丙基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0505] N-环丁基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0506] N-环戊基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0507] 3,4-二甲基-N-(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0508] N-(3,3-二氟环丁基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0509] 3,4-二甲基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪；
- [0510] 2-[5-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-吡啶基]丙-2-醇；
- [0511] N-[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0512] N-[(2,6-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0513] N-[(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0514] 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇；
- [0515] N-[1-(3,4-二氟苯基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0516] 2-氯-N-环丙基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；
- [0517] N-[1-(3,5-二氯-2-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0518] N-[1-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0519] 2-氯-N-环丁基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；
- [0520] 2-氯-N-环戊基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺；

- [0521] 2-氯-4-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) 氨基] 甲基] -N- 异丙基-苯甲酰胺；
- [0522] 2-氯-N- (2,2-二甲基环丙基) -4-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) 氨基] 甲基] 苯甲酰胺；
- [0523] 2-氯-4-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) 氨基] 甲基] -N- [(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基] 苯甲酰胺；
- [0524] 2-氯-4-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) 氨基] 甲基] -N- (3-氟环丁基) 苯甲酰胺；
- [0525] 2-氯-N- (3,3-二氟环丁基) -4-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) 氨基] 甲基] 苯甲酰胺；
- [0526] 2-氯-4-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) 氨基] 甲基] -N- [1- [1- (羟基甲基) 环丙基] 乙基] 苯甲酰胺；
- [0527] 2-氯-4-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) 氨基] 甲基] -N- (2-甲氧基乙基) 苯甲酰胺；
- [0528] 2-氯-4-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) 氨基] 甲基] -N- 甲基-苯甲酰胺；
- [0529] 3,4-二甲基-N- [(4-噻唑-2-基苯基) 甲基] 嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0530] 3,4-二甲基-N- [(3-嘧啶-2-基苯基) 甲基] 嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0531] 3,4-二甲基-N- [(3-吡唑-1-基苯基) 甲基] 嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0532] 8- [(3S)-3- [(2-氯-4-吡啶基) 氧基] 吡咯烷-1-基] -3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0533] 3,4-二甲基-8- [(3S)-3- [(2-甲基-4-吡啶基) 氧基] 吡咯烷-1-基] 嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0534] 3,4-二甲基-8- [(3S)-3- [(2- (三氟甲基) -4-吡啶基) 氧基] 吡咯烷-1-基] 嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0535] 3,4-二甲基-8- [(3S)-3- (3-吡啶基氧基) 吡咯烷-1-基] 嘙啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0536] 5- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) (甲基) 氨基] 甲基] -2-氟-N- 甲基-苯甲酰胺；
- [0537] 2- [4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) 氨基] 甲基] -2-甲基-苯基] 丙-2-醇；
- [0538] 2- [4- [[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基) 氨基] 甲基] -3-甲基-苯基] 丙-2-醇；
- [0539] 8- [(3R)-3- [(2-氯-4-吡啶基) 氧基] 吡咯烷-1-基] -3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0540] 3,4-二甲基-8- [(3R)-3- [(2- (三氟甲基) -4-吡啶基) 氧基] 吡咯烷-1-基] 嘙啶并

[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；

[0541] 3,4-二甲基-8-[(3R)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；

[0542] 3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]-1-(4-氟苯基)环丁醇；

[0543] 3,4-二甲基-8-[(3R)-3-(3-吡啶基氧基)吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；

[0544] 3,4-二甲基-N-[(4-(1-甲基吡咯-2-基)苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[0545] N-[(4-(2,4-二甲基吡唑-3-基)苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[0546] N-[(4-(2-乙基吡唑-3-基)苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[0547] N-[(2-氟-4-(2-甲基吡唑-3-基)苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[0548] 3,4-二甲基-N-[(4-吡唑-1-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

[0549] 8-[4-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]-1-哌啶基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；

[0550] 8-[3-[(2-氯-4-吡啶基)氧基甲基]吡咯烷-1-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；

[0551] 8-[3-[(2-氯-4-吡啶基)氧基甲基]氮杂环丁烷-1-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；

[0552] 8-[3-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]氮杂环丁烷-1-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；

[0553] 3,4-二甲基-8-(3-吡嗪-2-基氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；

[0554] 8-[3-[(4,6-二甲基-3-吡啶基)氧基]氮杂环丁烷-1-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；

[0555] 1,1,1,3,3,3-六氟化-2-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；

[0556] 2-[(3R)-1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-基]丙-2-醇；

[0557] 2-[(3S)-1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-基]丙-2-醇；

[0558] 5-[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-基]氧基吡啶-2-甲腈；

[0559] 3,4-二甲基-8-[3-(3-吡啶基氧基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；

- [0560] 3,4-二甲基-8-[3-(1-甲基吡唑-4-基)氧基氮杂环丁烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0561] 3,4-二甲基-8-[(3S,4R)-3-甲基-4-[(2-甲基-4-吡啶基)氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0562] 3,4-二甲基-8-[(3S)-3-(2-吡啶基氧基)吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0563] 3,4-二甲基-8-[(3S)-3-[[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0564] 3,4-二甲基-8-[(3S)-3-吡嗪-2-基氧基吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0565] 3,4-二甲基-8-[(3S)-3-[[6-(三氟甲基)-3-吡啶基]氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0566] 4-[(3S)-1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-基]氧基苯甲腈；
- [0567] 3,4-二甲基-8-[(3S)-3-[(6-甲基-3-吡啶基)氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0568] 3,4-二甲基-8-[(2R,4S)-2-甲基-4-[(2-甲基-4-吡啶基)氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0569] 3,4-二甲基-8-[(4-吡啶基氧基)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪；
- [0570] N-[[4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0571] 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-3-氟-苯基]-2-甲基-丙-1-醇；
- [0572] 2-[4-[二氯化-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇；
- [0573] 3,4-二甲基-N-[[4-[1-甲基-1-(三氯化-甲氧基)乙基]苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0574] N-[[4-(1-氨基-1-甲基-乙基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0575] N-[(1,1-二甲基-3H-异苯并呋喃-5-基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0576] 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙烷-1,2-二醇；
- [0577] 3,4-二甲基-N-[[4-(氧杂环丁-3-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；
- [0578] 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-2-甲基-丙-1-醇；
- [0579] [8-[[4-(2-羟基丙-2-基)苯基]氨基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺；

c]哒嗪-3-基]乙酸甲酯;和

[0580] 2-[4-[[3-(羟基甲基)-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]丙-2-醇,

[0581] 或其药学上可接受的盐。

[0582] 通过使用作为CHEMDRAW®ULTRA v.12.0的一部分的结构=名称(Struct=Name)命名算法对化合物名称进行指定。

[0583] 化合物可以作为其中具有不对称或手性中心的立体异构体存在。立体异构体是“R”或“S”，取决于手性碳原子周围的取代基的构型。本文使用的术语“R”和“S”是如IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry [IUPAC 1974用于部分E的推荐,基础立体化学], Pure Appl. Chem. [纯粹与应用化学], 1976, 45:13-30中所定义的构型。本披露考虑了各种立体异构体及其混合物，并且这些具体地包括在本发明的范围内。立体异构体包括对映异构体和非对映异构体，以及对映异构体或非对映异构体的混合物。这些化合物的单独立体异构体可以由含有不对称或手性中心的可商购的起始材料合成制备，或通过制备外消旋混合物、随后通过本领域普通技术人员熟知的拆分方法来制备。这些拆分方法通过以下例示：(1) 将对映异构体的混合物附接至手性助剂，通过重结晶或色谱法分离所得到的非对映异构体混合物并且从该助剂中任选释放光学纯产物，如Furniss, Hannaford, Smith, 和Tatchell, “Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry [沃格尔的实用有机化学教材]”，第5版(1989)，朗文科学技术出版社(Longman Scientific&Technical)，艾塞克斯郡CM20 2JE, 英格兰中所述，或(2) 在手性色谱柱上直接分离光学对映异构体的混合物，或(3) 分步重结晶方法。

[0584] 应该理解的是，该化合物可以具有互变异构形式，以及几何异构体，并且这些也构成本披露的实施例。

[0585] 本披露也包括同位素标记的化合物，这些化合物与在式(I)叙述的那些化合物相同，但事实上，一个或多个原子被原子质量或质量数与通常于自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子替代。适合包含在本发明化合物中的同位素的实例是氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯，例如但分别地不限于²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。用较重的同位素如氘(即²H)取代可以获得源于更大的代谢稳定性(例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求)的某些治疗优势，并且因此在一些情况下可以是优选的。该化合物可以包含用于医学成像的正电子发射同位素和用于确定受体分布的正电子发射断层扫描(PET)研究。可掺入具有式(I)的化合物中的适合的正电子发射同位素是¹¹C、¹³N、¹⁵O和¹⁸F。同位素标记的具有式(I)的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过与所附实例中描述的那些类似的方法，使用适当的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂来制备。

[0586] 在某些实施例中，在具有式(I)的化合物中，任何氢原子可以是氘。在某些实施例中，R¹是氘。在某些实施例中，R³是氘。在某些实施例中，R⁶是氘。在某些实施例中，R⁴是氢并且R⁵是-(CR^cR^d)_n-Y，其中R^c是氘并且R^d是氘。在某些实施例中，R⁴是氢并且R⁵是-(CR^cR^d)_n-Y，n是1，并且Y是苯基，其是被C₁-C₄-羟基烷基或C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基基团取代的，其中C₁-C₄-羟基烷基或C₁-C₄-烷氧基-C₁-C₄-烷基基团中的至少一个氢是氘。

[0587] a. 药学上可接受的盐

[0588] 所披露的化合物可以作为药学上可接受的盐存在。术语“药学上可接受的盐”是指

化合物的盐或两性离子,其为水溶性或油溶性或可分散的,适用于治疗障碍而没有不适当的毒性、刺激和过敏反应,与合理的益处/风险比相称并且有效用于它们的预期用途。这些盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中制备,或者通过使化合物的氨基基团与适合的酸反应而单独制备。例如,可以将化合物溶于适合的溶剂(例如但不限于甲醇和水)中,并用至少一当量的酸(如盐酸)处理。所得的盐可以沉淀出来并通过过滤分离并减压干燥。可替代地,可以在减压下除去溶剂和过量的酸以提供盐。代表性的盐包括乙酸盐、己二酸酯、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸酯、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、羟乙基磺酸盐、富马酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、亚萘基磺酸盐(naphthylenesulfonate)、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、苦味酸盐、草酸盐、马来酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、谷氨酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等。化合物的氨基基团可以用烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、月桂基、肉豆蔻基、硬脂基等)氯化物、溴化物和碘化物来季铵化。

[0589] 碱加成盐可以在所披露的化合物的最后分离和纯化期间制备,通过将羧基基团与适合的碱如金属阳离子(例如锂、钠、钾、钙、镁)的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐,或者与氨或有机伯、仲、叔胺反应。可以制备季胺盐,例如衍生自甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙胺、二乙胺、乙基胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄苯乙胺、1-二苯羟甲胺和N,N'-二苄乙烯二胺、乙烯二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶、哌嗪等的那些。

[0590] 在一些实施例中,本文所披露的化合物可以是盐酸盐或二盐酸盐。在一些实施例中,本文所披露的化合物可以是三氟乙酸盐。

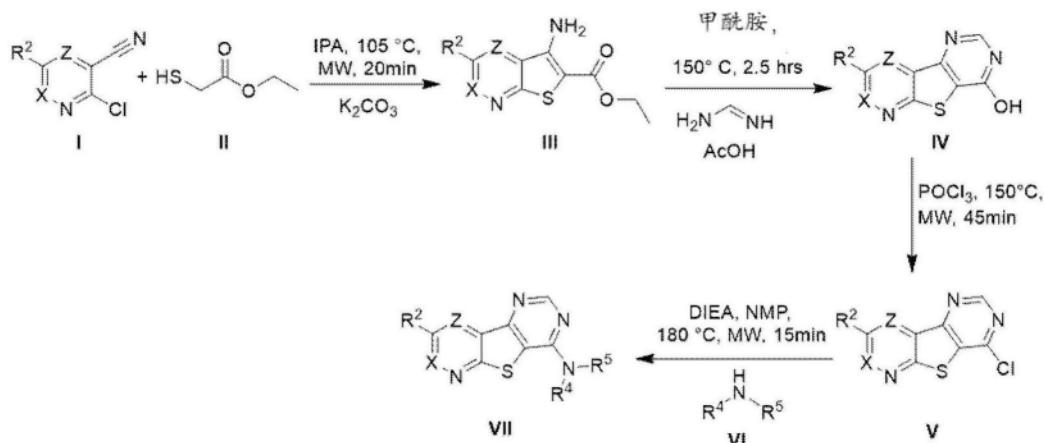
[0591] b.一般合成

[0592] 具有式(I)的化合物可通过合成方法或通过代谢过程制备。通过代谢过程制备化合物包括在人体或动物体(体内)发生的那些或体外发生的过程。

[0593] 在以下方案的描述中使用的缩写词是:IPA是异丙醇;AcOH是乙酸;DCE是1,2-二氯乙烷;DIEA是N,N-二异丙基乙基胺;HATU是1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐;MeOH是甲醇;NMP是N-甲基-2-吡咯烷酮;并且MW是微波(是指微波反应器)。

[0594] 具有式(I)的化合物,具体地具有式(Ia)的化合物,可以如方案1中所示合成。

[0595] 方案1

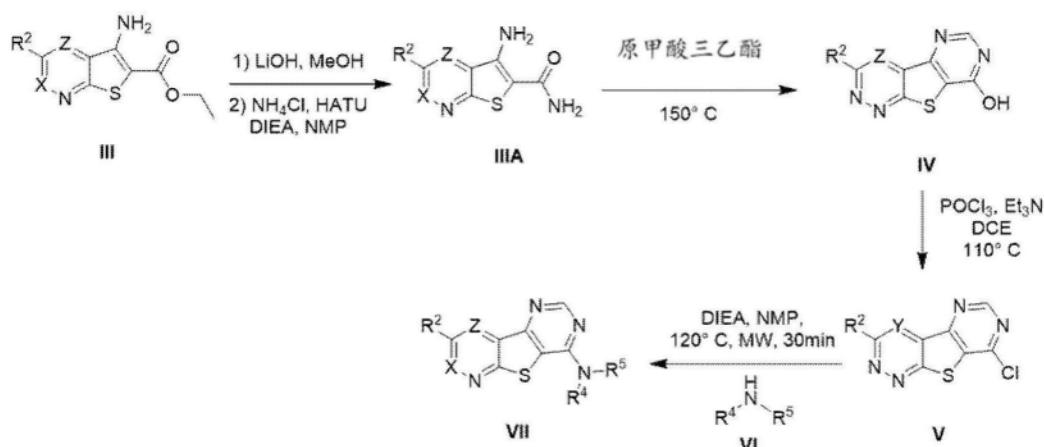


[0596]

[0597] 如方案1所示,化合物I和巯基乙酸乙酯II的反应可以提供化合物III。化合物III与乙酸甲脒的反应提供了化合物IV,并且与磷酰氯的反应提供了化合物V。化合物V与适合的胺化合物VI的偶联提供了化合物VII,其对应于一种具有式(I)的化合物,其中R⁶是氢。

[0598] 具有式(I)的化合物还可以如方案2所示进行合成。

[0599] 方案2

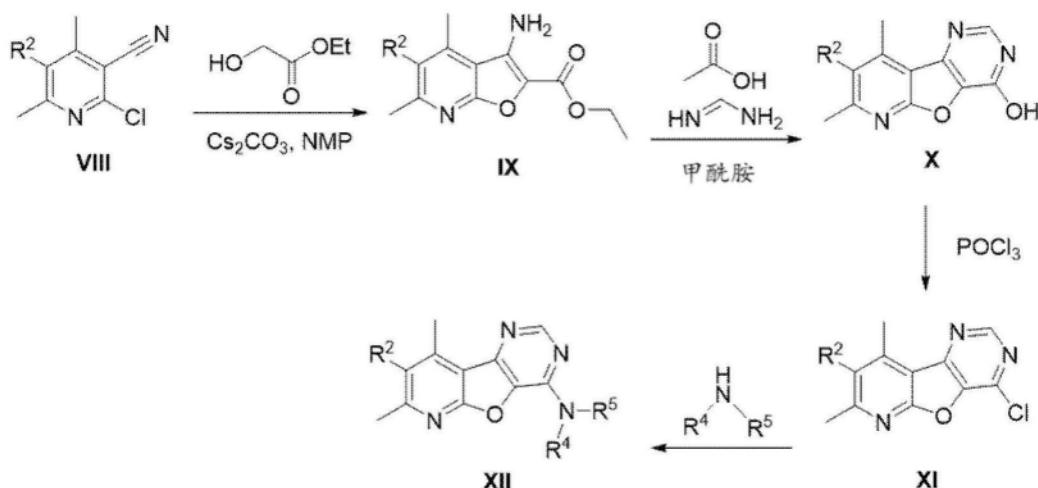


[0600]

[0601] 如方案2所示,反应化合物III与碱的反应,随后氯化铵与偶联剂例如HATU的偶联提供了化合物IIIA,并且与原甲酸三乙酯的反应提供了化合物IV。与磷酰氯的反应提供了化合物V,并且化合物V与适合的胺化合物VI的偶联提供了化合物VII,其对应于一种具有式(I)的化合物,其中R⁶是氢。

[0602] 具有式(I)的化合物,具体地具有式(Ig)的化合物,可以如方案3中所示合成。

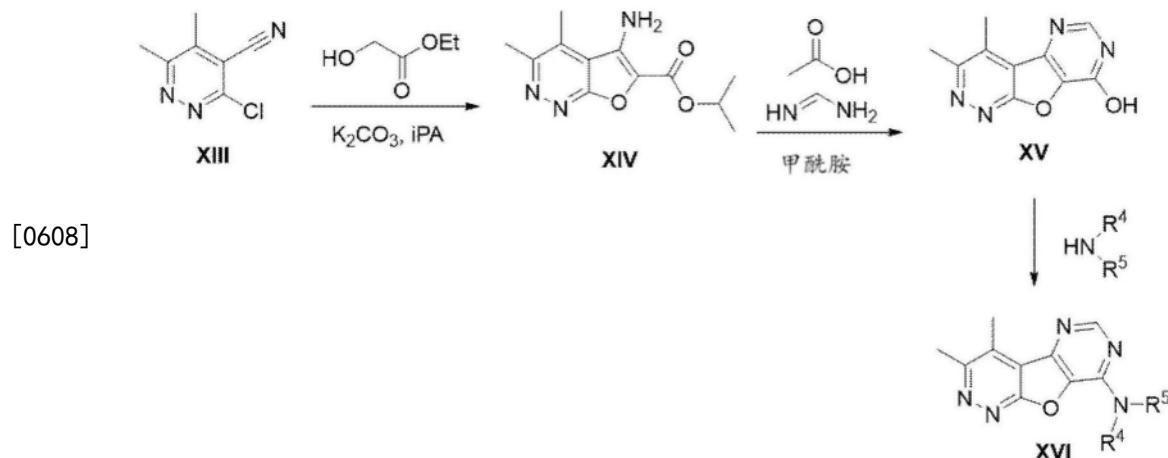
[0603] 方案3



[0605] 如方案3所示,化合物VIII(其中R²是氢或氯)与2-羟基乙酸乙酯的反应可以提供化合物IX。化合物IX与乙酸甲脒的反应提供了化合物X,其可以与磷酰氯反应以提供化合物XI。化合物XI与适合的胺使用适合的偶联剂的偶联提供了化合物XII,其对应于具有式(Ig)的化合物,其中R¹是甲基,R²是氢或氯,R³是甲基,并且R⁶是氢。

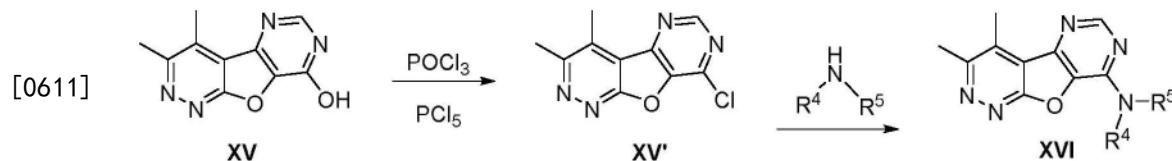
[0606] 具有式(I)的化合物,具体地具有式(Ih)的化合物,可以如方案4中所示合成。

[0607] 方案4



[0609] 如方案4所示,化合物XIII与2-羟基乙酸乙酯的反应可以提供化合物XIV。化合物XIV与乙酸甲脒的反应提供了化合物XV。化合物XV与适合的胺使用适合的偶联剂的偶联提供了化合物XVI,其对应于具有式(Ih)的化合物,其中R²是甲基,R³是甲基,并且R⁶是氢。

[0610] 方案5



[0612] 如方案5所示,制备XVI的化合物的另一种方式涉及化合物XV与磷酰氯的反应以产生XV'的化合物。化合物XV'与适合的胺使用适合的偶联剂的反应提供了化合物XVI。

[0613] 在上述每一个方案中,可以使用多种胺HNR⁴R⁵。这些胺可以是可商购的,或者可以使用本领域普通技术人员已知的方法合成。

[0614] 可以通过有机合成领域技术人员熟知的方法分离和纯化化合物和中间体。用于分

离和纯化化合物的常规方法的实例可以包括但不限于：在固相支持体（例如硅胶，氧化铝或用烷基硅烷基团衍生的二氧化硅）上的色谱法，通过在高温或低温重结晶（任选地用活性炭进行预处理）、薄层色谱法、在各种压力下的蒸馏、在真空下升华、以及研磨，如例如“Vogel’s Textbook of Practical Organic Chemistry[沃格尔的实用有机化学教材]，”第5版（1989），Furniss, Hannaford, Smith, 和Tatchell, 朗文科学技术出版社（Longman Scientific&Technical）出版，艾塞克斯郡CM20 2JE, 英格兰。

[0615] 所披露的化合物可具有至少一个碱性氮，由此可用酸处理该化合物以形成所希望的盐。例如，化合物可以在室温或高于室温与酸反应以提供所希望的盐，将该盐沉淀、并在冷却后通过过滤收集。适用于该反应的酸的实例包括但不限于：酒石酸、乳酸、琥珀酸、以及扁桃酸、阿卓乳酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、萘磺酸、苯磺酸、碳酸、富马酸、马来酸、葡糖酸、乙酸、丙酸、水杨酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、柠檬酸、羟丁酸、樟脑磺酸、苹果酸、苯乙酸、天冬氨酸、或谷氨酸等。

[0616] 每个单独步骤的反应条件和反应时间可以根据所用的特定反应物和所用反应物中存在的取代基而变化。实例部分提供了具体的程序。可以将反应以常规方式进行处理，例如通过从残余物中消除溶剂并根据本领域通常已知的方法（例如但不限于结晶、蒸馏、提取、研磨和色谱法）进一步纯化。除非另外说明，否则起始材料和试剂是可商购的，或者可以由本领域技术人员使用化学文献中所述的方法从可商购的材料进行制备。起始材料（如果不可商购）可以通过选自标准有机化学技术的程序、与合成已知的结构类似的化合物类似的技术、或与上述方案或合成实例部分中所述的程序类似的技术来制备。

[0617] 常规实验（包括反应条件、试剂、合成途径的顺序、与反应条件不相容的任何化学官能团的保护、以及在该方法的反应顺序中的适合点进行的脱保护的适当操作）包括在本发明的范围内。适合的保护基团和使用此类的适合的保护基团保护和脱保护不同取代基的方法是本领域技术人员公知的；其实例可见于PGM Wuts和TW Greene, 于Greene的名为“Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团]”的书（第4版），约翰威利父子公司（John Wiley&Sons），纽约（2006），其全部内容通过引用并入本文。本发明的化合物的合成可以通过类似于上文描述的合成方案和具体实例中描述的那些方法完成。

[0618] 当需要所披露的化合物的光学活性形式时，它可以通过使用一种光学活性的起始材料（例如通过一个适合的反应步骤的不对称诱导而制备的）进行在此所述的程序之一、或通过使用标准程序（如色谱分离、重结晶或酶法拆分）拆分该化合物或中间体的立体异构体的混合物来获得。

[0619] 类似地，当需要化合物的纯几何异构体时，它可以通过使用一种纯几何异构体作为起始材料进行以上程序之一、或通过使用标准程序如色谱分离拆分该化合物或中间体的几何异构体的混合物来获得。

[0620] 可以理解的是，所描述的合成方案和具体实例是说明性的，并且不应理解为如在所附权利要求中所限定的那样限制本发明的范围。合成方法和具体实例的所有替代选择、修改和等同物都包括在权利要求书的范围内。

[0621] c. 毒蕈碱型乙酰胆碱受体M4活性

[0622] 在一些实施例中，所披露的化合物增强mAChR M₄的激动剂反应（例如，乙酰胆碱）。在一些实施例中，与在不存在化合物的情况下对激动剂的反应相比，在化合物的存在下所

披露的化合物增加了mAChR M₄对非最大浓度的激动剂的反应。mAChR M₄活性的增强可以通过本领域已知的方法证明。例如, mAChR M₄活性的激活可以通过测量在负载有Ca²⁺敏感性荧光染料(例如, Fluo-4)和共表达嵌合或混杂的G蛋白的细胞中的反应于激动剂(例如乙酰胆碱)的钙通量来确定。在一些实施例中, 测量钙通量作为荧光静态比的增加。在一些实施例中, 将正向别构调节剂活性分析为EC20乙酰胆碱反应(即在乙酰胆碱浓度下产生20%最大反应的mAChR M₄的反应)中的浓度依赖性增加。

[0623] 在一些实施例中, 与在不存在化合物的情况下等效CHO-K1细胞的反应相比, 在化合物的存在下所披露的化合物将mAChR M₄反应激活为mAChR M₄-转染的CHO-K1细胞的钙荧光的增加。在一些实施例中, 所披露的化合物激活mAChR M₄反应, 其中EC₅₀小于约10μM, 小于约5μM, 小于约1μM, 小于约500nM, 小于约100nM, 或小于约50nM。在一些实施例中, 将mAChR M₄转染的CHO-K1细胞用人mAChR M₄进行转染。在一些实施例中, 将mAChR M₄转染的CHO-K1细胞用大鼠mAChR M₄进行转染。

[0624] 与在不存在化合物的情况下对乙酰胆碱的反应相比, 在化合物的存在下、在用mAChR M₄转染的CHO-K1细胞中, 所披露的化合物将mAChR M₄的正向别构调节对乙酰胆碱的反应展示为对非最大浓度的乙酰胆碱反应的增加。在一些实施例中, 所披露的化合物表现出对乙酰胆碱的mAChR M₄反应的正向别构调节, 其中EC₅₀小于约10μM, 小于约5μM, 小于约1μM, 小于约500nM, 或小于约100nM。在一些实施例中, 在用mAChR M₄转染的CHO-K1细胞中测定正向别构调节的EC₅₀。在一些实施例中, 该转染的mAChR M₄是人mAChR M₄。在一些实施例中, 该转染的mAChR M₄是大鼠mAChR M₄。

[0625] 所披露的化合物可以在mAChR M₄转染的CHO-K1细胞中激活mAChR M₄反应, 其中EC₅₀小于mAChR M₁、mAChR M₂、mAChR M₃或mAChR M₅转染的CHO-K1细胞中的一种或多种的EC₅₀。即, 相对于mAChR M₁、M₂、M₃或M₅受体中的一种或多种, 所披露的化合物可以对mAChR M₄受体具有选择性。例如, 在一些实施例中, 所披露的化合物可以激活mAChR M₄反应, 其中EC₅₀比mAChR M₁的低约5倍, 低约10倍, 低约20倍, 低约30倍, 低约50倍, 低约100倍, 低约200倍, 低约300倍, 低约400倍、或低大于约500倍。在一些实施例中, 所披露的化合物可以激活mAChR M₄反应, 其中EC₅₀比mAChR M₂的低约5倍, 低约10倍, 低约20倍, 低约30倍, 低约50倍, 低约100倍, 低约200倍, 低约300倍, 低约400倍, 或低大于约500倍。在一些实施例中, 所披露的化合物可以激活mAChR M₄反应, 其中EC₅₀比mAChR M₃的低约5倍, 低约10倍, 低约20倍, 低约30倍, 低约50倍, 低约100倍, 低约200倍, 低约300倍, 低约400倍, 或低大于约500倍。在一些实施例中, 所披露的化合物可以激活mAChR M₄反应, 其中EC₅₀比mAChR M₅的低约5倍, 低约10倍, 低约20倍, 低约30倍, 低约50倍, 低约100倍, 低约200倍, 低约300倍, 低约400倍, 或低大于约500倍。在一些实施例中, 所披露的化合物可以激活mAChR M₄反应, 其中EC₅₀比M₂-M₅受体的低5倍、低约10倍、低约20倍、低约30倍, 比mAChR M₁、M₂、M₃或M₅受体的低约50倍, 低约100倍, 低约200倍, 低约300倍, 低约400倍, 或低大于约500倍。

[0626] 所披露的化合物可以在M₄转染的CHO-K1细胞中激活mAChR M₄反应, 其中EC₅₀小于约10μM, 并且相对于mAChR M₁、M₂、M₃、或M₅受体中的一种或多种表现出对M₄受体的选择性。例如, 在一些实施例中, 该化合物可具有小于约10μM, 小于约5μM, 小于约1μM, 小于约500nM, 小于约100nM, 或小于约50nM的EC₅₀; 并且该化合物还可以激活mAChR M₄反应, 其中EC₅₀比mAChR M₁的低约5倍, 低10倍, 低20倍, 低30倍, 低50倍, 低100倍, 低200倍, 低300倍, 低400倍, 或低

大于约500倍。在一些实施例中,该化合物可具有小于约10 μ M,小于约5 μ M,小于约1 μ M,小于约500nM,小于约100nM,或小于约50nM的EC₅₀;并且该化合物还可以激活mAChR M₄反应,其中EC₅₀比mAChR M₂的低约5倍,低约10倍,低约20倍,低约30倍,低约50倍,约100倍,低约200倍,低约300倍,低约400倍,或低低大于约500倍。在一些实施例中,该化合物可具有小于约10 μ M,小于约5 μ M,小于约1 μ M,小于约500nM,小于约100nM,或小于约50nM的EC₅₀;并且该化合物还可以激活mAChR M₄反应,其中EC₅₀比mAChR M₃的低约5倍,低约10倍,低约20倍,低约30倍,低约50倍,约100倍,低约200倍,低约300倍,低约400倍,或低大于约500倍。在一些实施例中,该化合物可具有小于约10 μ M,小于约5 μ M,小于约1 μ M,小于约500nM,小于约100nM,或小于约50nM的EC₅₀;并且该化合物还可以激活mAChR M₄反应,其中EC₅₀比mAChR M₅的低约5倍,低约10倍,低约20倍,低约30倍,低约50倍,约100倍,低约200倍,低约300倍,低约400倍,或低大于约500倍。在一些实施例中,该化合物可具有小于约10 μ M,小于约5 μ M,小于约1 μ M,小于约500nM,小于约100nM,或小于约50nM的EC₅₀;并且该化合物还可以激活mAChR M₄反应,其中EC₅₀比M₂-M₅受体的低5倍,低约10倍,低约20倍,低约30倍,比M₂、M₃或M₅受体低约50倍,低约100倍,低约200倍,低约300倍,低约400倍,或比mAChR M₁、M₂、M₃、或M₅受体低大于约500倍。

[0627] 可以在许多临床前大鼠行为模型中测量所披露化合物的体内功效,其中已知的、临幊上有用的抗精神病药示出相似的阳性反应。例如,所披露的化合物可以p.o.以从1至100mg/kg的剂量逆转雄性斯普拉-道来大鼠的苯丙胺诱导的过度运动。

[0628] 3.药物组合物和配制品

[0629] 所披露的化合物可以掺入适合给予受试者(例如患者,其可以是人或非人)的药物组合物中。所披露的化合物还可以作为配制品(例如喷雾干燥的分散体配制品)提供。

[0630] 药物组合物和配制品可包括“治疗有效量”或“预防有效量”的药剂。“治疗有效量”是指以剂量计并且持续所需的时间段以实现所希望的治疗结果的有效的量。治疗有效量的组合物可以由本领域技术人员确定,并且可以根据多种因素而变化,例如个体疾病状态、年龄、性别和体重等因素以及组合物在个体中引发希望的反应的能力。治疗有效量还是其中本发明的化合物(例如,具有式(I)的化合物)的任何毒性或不利影响被治疗有益的效果胜过的一个量。“预防有效量”是指以剂量计并且持续所需的时间段以实现所希望的预防结果的有效的量。通常,因为预防的剂量是在疾病之前或早期在受试者体内使用的,所以这种预防有效量将小于治疗有效量。

[0631] 例如,具有式(I)的化合物的治疗有效量可以是约1mg/kg至约1000mg/kg、约5mg/kg至约950mg/kg、约10mg/kg至约900mg/kg、约15mg/kg至约850mg/kg、约20mg/kg至约800mg/kg、约25mg/kg至约750mg/kg、约30mg/kg至约700mg/kg、约35mg/kg至约650mg/kg、约40mg/kg至约600mg/kg、约45mg/kg至约550mg/kg、约50mg/kg至约500mg/kg、约55mg/kg至约450mg/kg、约60mg/kg至约400mg/kg、约65mg/kg至约350mg/kg、约70mg/kg至约300mg/kg、约75mg/kg至约250mg/kg、约80mg/kg至约200mg/kg、约85mg/kg至约150mg/kg、和约90mg/kg至约100mg/kg。

[0632] 该药物组合物和配制品可包括药学上可接受的载体。如本文所用的术语“药学上可接受的载体”意指无毒的惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或任何类型的配制品助剂。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例是糖,例如但不限于乳糖、葡

葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如但不限于玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，例如但不限于：羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉状黄芪胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，例如但不限于可可脂和栓剂蜡；油，例如但不限于：花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；二醇，例如丙二醇；酯，例如但不限于：油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如但不限于氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏溶液；乙醇、和磷酸盐缓冲溶液、以及其他无毒相容性润滑剂，例如但不限于十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、脱模剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂，根据配方设计师的判断，组合物中也可存在的防腐剂和抗氧化剂。

[0633] 因此，这些化合物及其生理学上可接受的盐可以配制用于通过例如固体给药、滴眼剂以局部油基配制品、注射、吸入（通过口腔或鼻子）、植入物给予或口服、颊、肠胃外或直肠给予。技术和配制品通常可以在“Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿氏药物科学]”（米德出版公司（Meade Publishing Co.），伊斯顿，宾夕法尼亚州）中找到。治疗组合物通常必须是无菌的并且在制造和储存条件下是稳定的。

[0634] 给予所披露的化合物的途径和组合物的形式指定了待用载体的类型。该组合物可以是多种形式，其适合于例如全身给予（例如，口服、直肠、鼻、舌下、颊、植入物或肠胃外）或局部给予（例如，皮肤、肺、鼻、耳、眼、脂质体递送系统或离子电渗疗法）。

[0635] 用于全身给予的载体通常包括稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、着色剂、调味剂、甜味剂、抗氧化剂、防腐剂、助流剂、溶剂、悬浮剂、润湿剂、表面活性剂、其组合以及其他中的至少一种。所有载体在组合物中是任选的。

[0636] 适合的稀释剂包括糖，例如葡萄糖、乳糖、右旋糖和蔗糖；二元醇，如丙二醇；碳酸钙；碳酸钠；糖醇，例如甘油；甘露醇；和山梨糖醇。全身用或局部用组合物中一种或多种稀释剂的量通常为约50%至约90%。

[0637] 适合的润滑剂包括二氧化硅、滑石、硬脂酸及其镁盐和钙盐、硫酸钙；和液体润滑剂，如聚乙二醇和植物油，如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油、玉米油和可可属的油。全身用或局部用组合物中一种或多种润滑剂的量通常为约5%至约10%。

[0638] 适合的粘合剂包括聚乙烯吡咯烷酮；硅酸镁铝；淀粉例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；明胶；黄芪胶；和纤维素及其衍生物，如羧基甲基纤维素钠、乙基纤维素、甲基纤维素、微晶纤维素和羧基甲基纤维素钠。全身用组合物中一种或多种粘合剂的量通常为约5%至约50%。

[0639] 适合的崩解剂包括琼脂、海藻酸及其钠盐、泡腾混合物、交联羧甲基纤维素、交聚维酮、羧甲基淀粉钠、淀粉乙醇酸钠、粘土和离子交换树脂。全身用或局部用组合物中一种或多种崩解剂的量通常为约0.1%至约10%。

[0640] 适合的着色剂包括着色剂，例如FD&C染料。当使用时，全身用或局部用组合物中着色剂的量通常为约0.005%至约0.1%。

[0641] 适合的调味剂包括薄荷醇、薄荷和水果香精。当使用时，全身用或局部用组合物中的一种或多种调味剂的量通常为约0.1%至约1.0%。

[0642] 适合的甜味剂包括阿斯巴甜和糖精。全身用或局部用组合物中一种或多种甜味剂的量通常为约0.001%至约1%。

[0643] 适合的抗氧化剂包括丁基化羟基苯甲醚（“BHA”）、丁基化羟基甲苯（“BHT”）和维生

素E。全身用或局部用组合物中的一种或多种抗氧化剂的量通常为约0.1%至约5%。

[0644] 适合的防腐剂包括苯扎氯铵、对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。全身用或局部用组合物中一种或多种防腐剂的量通常为约0.01%至约5%。

[0645] 适合的助流剂包括二氧化硅。全身用或局部用组合物中一种或多种助流剂的量通常为约1%至约5%。

[0646] 适合的溶剂包括水、等渗盐水、油酸乙酯、甘油、羟基化蓖麻油、醇类(例如乙醇)和磷酸盐缓冲溶液。全身用或局部用组合物中一种或多种溶剂的量通常为从约0至约100%。

[0647] 适合的悬浮剂包括AVICEL RC-591(来自宾夕法尼亚州费城的FMC公司)和海藻酸钠。全身用或局部用组合物中一种或多种悬浮剂的量通常为约1%至约8%。

[0648] 适合的表面活性剂包括卵磷脂、聚山梨酯80和十二烷基硫酸钠、以及来自威明顿市,特拉华州(Wilmington, Delaware)的阿特拉斯火药公司(Atlas Powder Company)的TWEENS。适合的表面活性剂包括在以下文献中所披露的那些:C.T.F.A.Cosmetic Ingredient Handbook[CTFA化妆品成分手册],1992,第587页-第592页;Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿氏药物科学],第15版,1975,第335页-第337页;和McCutcheon's Volume 1,Emulsifiers&Detergents[麦克卡森氏卷1,乳化剂&洗涤剂],1994,北美洲版本,第236页-第239页。全身用或局部用组合物中的一种或多种表面活性剂的量通常为约0.1%至约5%。

[0649] 尽管全身用组合物中组分的量可以根据制备的全身用组合物的类型而变化,但通常,全身用组合物包括0.01%至50%的活性化合物(例如,具有式(I)的化合物)和50%至99.99%的一种或多种载体。用于肠胃外给予的组合物典型地包括0.1%至10%的活性物和90%至99.9%的载体,该载体包括稀释剂和溶剂。

[0650] 用于口服给予的组合物可具有各种剂型。例如,固体形式包括片剂、胶囊、颗粒和散装粉末。这些口服剂型包括安全和有效量(通常至少约5%,更具体地是约25%至约50%)的活性成分。口服剂量组合物包括约50%至约95%的载体,并且更具体地,从约50%至约75%。

[0651] 片剂可以是压缩的、片剂研磨的、肠溶衣的、糖衣的、薄膜包衣的或多重压缩的。片剂通常包括活性组分和载体,该载体包含选自以下的成分:稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、着色剂、调味剂、甜味剂、助流剂及其组合。具体的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素。具体的粘合剂包括淀粉、明胶和蔗糖。具体的崩解剂包括海藻酸和交联羧甲基纤维素。具体的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。具体的着色剂是FD&C染料,其可以被添加用于外观。咀嚼片优选含有甜味剂(例如阿斯巴甜和糖精)、或调味剂(例如薄荷醇、薄荷、果香调味剂)、或其组合。

[0652] 胶囊(包括植入物,定时释放和持续释放配制品)典型地包括活性化合物(例如,具有式(I)的化合物)和载体,该载体包括以上所披露的包含明胶的胶囊中的一种或多种稀释剂。颗粒典型地包含所披露的化合物、优选助流剂(例如二氧化硅)以改善流动性质。植入物可以是可生物降解的或不可生物降解的类型。

[0653] 用于口服组合物的载体中成分的选择取决于次要考虑因素,例如味道、成本和贮存稳定性,这些对于本发明的目的并不重要。

[0654] 固体组合物可以通过常规方法(典型地用pH或时间依赖性包衣)进行包衣,使得所

披露的化合物在所希望的给予附近、或在不同的点和时间在胃肠道中释放,以延长所希望的作用。包衣通常包括一种或多种选自以下的组分:乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、EUDRAGIT®涂层(获得自赢创工业(Evonik Industries),德国埃森市(Essen,Germany))、蜡和虫胶。

[0655] 用于口服给予的组合物可具有液体形式。例如,适合的液体形式包括水溶液、乳液、悬浮液、由非泡腾颗粒重构的溶液、由非泡腾颗粒重构的悬浮液、由泡腾颗粒重构的泡腾制剂、酏剂、酊剂、糖浆等。液体口服组合物通常包括所披露的化合物和载体,即选自稀释剂、着色剂、调味剂、甜味剂、防腐剂、溶剂、悬浮剂和表面活性剂的载体。口服液体组合物优选地包括一种或多种选自以下的成分:着色剂、调味剂和甜味剂。

[0656] 用于实现主题化合物的全身递送的其他组合物包括舌下、颊和鼻用剂型。这种组合物通常包括一种或多种可溶性填充物质,例如稀释剂,包括蔗糖、山梨糖醇和甘露醇;和粘合剂,例如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素。此类组合物可进一步包括润滑剂、着色剂、调味剂、甜味剂、抗氧化剂和助流剂。

[0657] 所披露的化合物可以局部给予。可局部给予至皮肤的局部用组合物可以处于任何形式,包括固体、溶液、油,乳膏、软膏、凝胶、洗剂、洗发剂、免洗型和冲洗型护发素、乳、清洁剂、保湿剂、喷雾剂、皮肤贴片等。局部用组合物包括:所披露的化合物(例如,具有式(I)的化合物)和载体。局部用组合物的载体优选地有助于化合物渗透到皮肤中。该载体还可包括一种或多种可任选组分。

[0658] 与所披露的化合物联合使用的载体的量足以提供每单位剂量化合物用于给予的实际量的组合物。用于制备可用于本发明方法的剂型的技术和组合物描述于以下参考文献中:Modern Pharmaceutics[现代药剂学],第9章和第10章,编辑:Banker&Rhodes(1979);Lieberman等人,Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets[药物剂型:片剂](1981);以及Ansel,Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms[药物剂型简介],第二版,(1976)。

[0659] 载体可包括单一成分或两种或更多种成分的组合。在局部用组合物中,该载体包括局部载体。适合的局部载体包括一种或多种选自以下的成分:磷酸盐缓冲盐水、等渗水、去离子水、单官能醇、对称醇、芦荟凝胶、尿囊素、甘油、维生素A和E油、矿物油、丙二醇、PPG-2肉豆蔻酸异丙酯、异山梨醇二甲醚、蓖麻油、其组合等。更具体地,用于皮肤施用的载体包括丙二醇、异山梨醇二甲醚和水,并且甚至更具体地,磷酸盐缓冲盐水、等渗水、去离子水、单官能醇和对称醇。

[0660] 局部用组合物的载体可以进一步包括一种或多种选自以下的成分:润肤剂、推进剂、溶剂、保湿剂、增稠剂、粉末、香料、颜料和防腐剂,所有这些都是任选的。

[0661] 适合的润肤剂包括硬脂醇、单蓖麻油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、丙-1,2-二醇、丁-1,3-二醇、貂油、鲸蜡醇、异硬脂酸异丙酯、硬脂酸、棕榈酸异丁酯、异鲸蜡醇硬脂酸酯、油醇、月桂酸异丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八-2-醇、异鲸蜡醇、棕榈酸鲸蜡酯、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙酰化羊毛醇、石油、矿物油、肉豆蔻酸丁酯、异硬脂酸、棕榈酸、亚油酸异丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯、肉豆蔻酸肉豆蔻酯及其组合。用于皮肤的具体的润肤剂包括硬脂醇和聚二甲基硅氧烷。基于皮肤的局部用组合

物中的一种或多种润肤剂的量通常为约5%至约95%。

[0662] 适合的推进剂包括丙烷、丁烷、异丁烷、二甲醚、二氧化碳、一氧化二氮及其组合。局部用组合物中一种或多种推进剂的量通常为约0至约95%。

[0663] 适合的溶剂包括水、乙醇、二氯甲烷、异丙醇、蓖麻油、乙二醇单乙醚、二乙二醇单丁醚、二乙二醇单乙醚、二甲基亚砜、二甲基甲酰胺、四氢呋喃及其组合。具体的溶剂包括乙醇和同伦醇 (homotopic alcohol)。局部用组合物中一种或多种溶剂的量通常为约0至约95%。

[0664] 适合的保湿剂包括甘油、山梨糖醇、2-吡咯烷酮-5-羧酸钠、可溶性胶原、邻苯二甲酸二丁酯、明胶及其组合。具体的保湿剂包括甘油。局部用组合物中一种或多种保湿剂的量通常为0至95%。

[0665] 局部用组合物中一种或多种增稠剂的量通常为约0至约95%。

[0666] 适合的粉末包括β-环糊精、羟丙基环糊精、白垩、滑石、漂白土、高岭土、淀粉、树胶、胶体二氧化硅、聚丙烯酸钠、四烷基铵蒙脱石、三烷基芳基铵蒙脱石、化学改性的硅酸铝镁、有机改性的蒙脱石粘土、水合硅酸铝、气相二氧化硅、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纤维素钠、乙二醇单硬脂酸酯、及其组合。局部用组合物中一种或多种粉末的量通常为0至95%。

[0667] 局部用组合物中香料的量通常为约0至约0.5%，具体地是约0.001%至约0.1%。

[0668] 适合的pH调节添加剂包括HCl或NaOH，其量足以调节局部用药物组合物的pH。

[0669] 该药物组合物或配制品可表现出mAChR M₄的正向别构调节，其中EC₅₀小于约10μM，小于约5μM，小于约1μM，小于约500nM，或小于约100nM。该药物组合物或配制品可表现出mAChR M₄的正向别构调节，其中EC₅₀为在约10μM与约1nM之间，在约1μM与约1nM之间，在约100nM与约1nM之间，或在约10nM与约1nM之间。

[0670] a. 喷雾干燥的分散体配制品

[0671] 所披露的化合物可以配制成喷雾干燥的分散体 (SDD)。SDD是药物在聚合物基质中的单相、无定形分子分散体。它是一种固体溶液，其中化合物分子上“溶于”固体基质中。通过将药物和聚合物溶于有机溶剂中然后喷雾干燥溶液来获得SDD。将喷雾干燥用于药物应用可以产生无定形分散体，其具有增加的生物药剂学分类系统 (BCS) II类 (高渗透性、低溶解度) 和 IV类 (低渗透性、低溶解度) 药物的溶解度。选择配制品和方法条件，使得溶剂从液滴中快速蒸发，从而使相分离或结晶的时间不足。SDD已经证明了长期稳定性和可制造性。例如，SDD证明了超过2年的贮存期。SDD的优点包括但不限于增强水溶性差的化合物的口服生物利用度，使用传统固体剂型 (例如片剂和胶囊) 的递送，可重复、可控和可扩展的制造方法，以及对具有广泛的物理特性的、结构多样化不溶性的化合物的广泛适用性。

[0672] 因此，在一个实施例中，本披露可提供包含具有式 (I) 的化合物的喷雾干燥的分散体配制品。

[0673] 4. 使用方法

[0674] 所披露的化合物、药物组合物和配制品可用于治疗与毒蕈碱型乙酰胆碱受体异常相关的障碍，例如神经和/或精神障碍的方法。所披露的化合物和药物组合物还可以用于增强哺乳动物中毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的方法，以及用于增强哺乳动物认知的方法。该方法还包括用于在认知或行为疗法的背景下改善疗法结果的共治疗方法。在本文所述的使用方法中，可以与所披露的化合物和组合物同时或相继给予另外的一种或多种治疗剂。

[0675] a.治疗障碍

[0676] 所披露的化合物、药物组合物和配制品可用于治疗与毒蕈碱型乙酰胆碱受体异常相关的障碍,例如神经和/或精神障碍的方法。治疗方法可包括向需要此类治疗的受试者给予治疗有效量的具有式(I)的化合物,或包含治疗有效量的具有式(I)的化合物的药物组合物。

[0677] 在一些实施例中,本披露提供了用于增强哺乳动物认知的方法,该方法包括给予哺乳动物治疗有效量的具有式(I)的化合物或包含治疗有效量的具有式(I)的化合物的药物组合物的步骤。

[0678] 本文所披露的化合物和组合物可用于治疗、预防、改善、控制或降低与选择性mAChR M_4 受体激活相关的多种障碍的风险。例如,治疗可包括选择性mAChR M_4 受体激活至有效影响胆碱能活性的程度。障碍可与胆碱能活性相关,例如胆碱能机能衰退。因此,提供了治疗或预防受试者障碍的方法,该方法包括以有效治疗受试者障碍的量向受试者给予至少一种所披露的化合物或至少一种所披露的药物组合物的步骤。

[0679] 还提供了治疗受试者中与mAChR M_4 受体活性相关的一种或多种病症的方法,该方法包括给予受试者治疗有效量的具有式(I)的化合物或包含治疗有效量的具有式(I)的化合物的药物组合物的步骤。

[0680] 在一些实施例中,本披露提供了治疗哺乳动物中与毒蕈碱型乙酰胆碱受体异常相关的障碍的方法,该方法包括向哺乳动物给予有效量的至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐,或一种药物组合物(其包含至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐)的步骤。

[0681] 在一些实施例中,所披露的化合物和组合物可用于治疗与mAChR M_4 受体相关的多种神经、精神和认知障碍,包括以下病症或疾病中的一种或多种:精神分裂症、精神障碍NOS、短期精神障碍、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想性障碍、共有型精神障碍、灾难性精神分裂症、产后精神病、精神病性抑郁症、精神崩溃、迟发性精神病、粘液水肿性精神病、职业性精神病、月经性精神病、继发性精神障碍、具有精神病特征的双相I障碍和物质诱发的精神障碍。在一些实施例中,精神障碍是与选自以下的疾病相关的精神病:重度抑郁障碍、情感障碍、双相障碍、电解质紊乱、阿尔茨海默病、神经障碍、低血糖症、AIDS、狼疮和创伤后应激障碍。

[0682] 在一些实施例中,所述病症是选自以下的神经障碍:脑肿瘤、路易体痴呆、多发性硬化症、结节病、莱姆病、梅毒、阿尔茨海默病、帕金森病和抗NMDA受体脑炎。

[0683] 在一些实施例中,该障碍是选自以下的精神障碍:精神分裂症、短期精神障碍、精神分裂症样障碍、分裂情感障碍、妄想性障碍和共有型精神障碍。在一些实施例中,该精神分裂症选自灾难性精神分裂症、紧张型精神分裂症、偏执型精神分裂症、残留型精神分裂症、错乱型精神分裂症和未分化的精神分裂症。在一些实施例中,该障碍选自分裂样人格障碍、分裂型人格障碍和偏执型人格障碍。在一些实施例中,该精神障碍是由于一般的医学病症并且是物质诱发的或药物诱发的(苯环利定、氯胺酮和其他解离麻醉剂、苯丙胺和其他精神兴奋药和可卡因)。

[0684] 在一些实施例中,本披露提供了用于治疗认知障碍的方法,该方法包括向对其有需要的患者给予有效量的本披露的化合物或组合物。在一些实施例中,该认知障碍包括痴

呆(与阿尔茨海默病、缺血、多发性脑梗死性痴呆、创伤、血管问题或中风、HIV疾病、帕金森病、亨廷顿病、皮克病、克罗伊茨费尔特-雅各布病、围产期缺氧、其他一般的医学病症或药物滥用相关)、谵妄、遗忘症、物质诱发的持续性谵妄、HIV疾病导致的痴呆、亨廷顿病导致的痴呆、帕金森病导致的痴呆、帕金森病-ALS痴呆复合症 (Parkinsonian-ALS demential complex)、阿尔茨海默型痴呆症、年龄相关的认知衰退和轻度认知障碍。

[0685] 第四版Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[精神障碍的诊断和统计手册] (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association[美国精神病学协会], 华盛顿特区) 的文本修订提供了一种诊断工具, 其包括认知障碍(包括痴呆、谵妄、遗忘症、以及与年龄相关的认知衰退)。第五版Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders[精神障碍诊断和统计手册] (DSM-5) (2013年, American Psychiatric Association[美国精神病学协会], 华盛顿特区) 提供了神经认知障碍 (NCD) (包括谵妄, 其次是中度NCD综合征、轻度NCD及其病原学亚型) 的诊断工具。重度或轻度NCD亚型包括由于阿尔茨海默病引起的NCD、血管性NCD、路易体NCD、帕金森病引起的NCD、额颞NCD、由于创伤脑损伤引起的NCD、由HIV感染引起的NCD、物质/药物诱发的NCD、由亨廷顿病导致的NCD、由于朊病毒病导致的NCD、由于另一种医学病症导致的NCD、由于多种病因导致的NCD以及未指明的NCD。DSM-5中的NCD类别涵盖一组障碍, 在这些障碍中主要临床缺陷在于认知功能, 而且这些障碍是获得性而非发育性。如本文所用的术语“认知障碍”包括如DSM-IV-TR或DSM-5中所述的那些认知障碍和神经认知障碍的治疗。本领域技术人员将认识到存在针对精神障碍的可替代的命名法、疾病分类学和分类系统, 并且这些系统随着医学和科学进步而发展。因此, 术语“认知障碍”旨在包括在其他诊断来源中所述的类似障碍。

[0686] 在一些实施例中, 本披露提供了用于治疗精神分裂症或精神病的方法, 该方法包括向对其有需要的患者给予有效量的本披露的化合物或组合物。特定的精神分裂症或精神病病症是偏执型、错乱型、紧张型或未分化型精神分裂症和物质诱导的精神病障碍。DSM-IV-TR提供了一种诊断工具, 其包括偏执型、错乱型、紧张型、未分化的或残留型精神分裂症, 以及物质诱发的精神障碍。DSM-5消除了精神分裂症的亚型, 并且反而包括对精神分裂症的核心症状评定严重程度的维度方法, 以捕获在患有精神障碍的个体中表达的症状类型和严重性的异质性。如本文所用的术语“精神分裂症或精神病”包括如DSM-IV-TR或DSM-5中所述的那些精神障碍的治疗。本领域技术人员将认识到存在针对精神障碍的可替代的命名法、疾病分类学和分类系统, 并且这些系统随着医学和科学进步而发展。因此, 术语“精神分裂症或精神病”旨在包括在其他诊断来源中所述的类似障碍。

[0687] 在一些实施例中, 本披露提供了用于治疗疼痛的方法, 该方法包括向对其有需要的患者给予有效量的本披露的化合物或组合物。特定的疼痛实施例是骨和关节疼痛(骨关节炎)、重复运动疼痛、牙齿疼痛、癌症疼痛、肌筋膜疼痛(肌肉损伤、纤维肌痛)、围手术期疼痛(普通外科手术、妇科手术)、慢性疼痛和神经疼痛。

[0688] 这些化合物和组合物可进一步用于如下方法中, 该方法用于预防、治疗、控制、改善本文所述疾病、障碍和病症或降低其风险。这些化合物和组合物可以进一步与其他药剂组合用于如下方法中, 该方法用于预防、治疗、控制、改善上述疾病、障碍和病症或降低其风险。

[0689] 在需要激活mAChR M₄的病症的治疗中, 适合的剂量水平可以是约0.01至500mg/kg

患者体重/天,其可以单剂量或多剂量给予。该剂量水平可以是约0.1至约250mg/kg/天,或每天约0.5至约100mg/kg/天。适合的剂量水平可以是约0.01至250mg/kg/天,约0.05至100mg/kg/天,或约0.1至50mg/kg/天。在该范围内,该剂量可以是0.05至0.5、0.5至5或5至50mg/kg/天。对于口服给予,该组合物可以含有1.0至1000毫克活性成分的片剂形式提供,具体地是1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900、或1000毫克活性成分,用于对待治疗患者的剂量进行对症调整。这些化合物可以1至4次/天的方案给予,优选地以一次或两次/天的方案给予。可以调整该剂量方案以提供最佳治疗反应。然而,应当理解的是,任何特定患者的具体剂量水平和剂量频率可以变化,并且取决于多种因素,其包括所用具体化合物的活性、代谢稳定性和该化合物的作用长度、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、给予方式和时间、排泄率、药物组合、特定病症的严重程度以及接受疗法的宿主。

[0690] 因此,在一些实施例中,本披露涉及在至少一种细胞中激活mAChR M₄受体活性的方法,该方法包括使至少一种细胞与至少一种所披露的化合物或所披露方法的至少一种产物以有效激活至少一个细胞中的mAChR M₄的量接触的步骤。在一些实施例中,该细胞是哺乳动物的,例如人的。在一些实施例中,在接触步骤之前已从受试者中分离细胞。在一些实施例中,通过给予至受试者进行接触。

[0691] 在一些实施例中,本发明涉及用于激活受试者中mAChR M₄活性的方法,该方法包括以有效激活受试者中的mAChR M₄活性的剂量和量向受试者给予至少一种所披露的化合物或披露方法的至少一种产物的步骤。在一些实施例中,该受试者是哺乳动物的,例如人的。在一些实施例中,在给予步骤之前已经诊断出哺乳动物需要mAChR M₄激动作用。在一些实施例中,在给予步骤之前已经诊断出哺乳动物需要mAChR M₄激活。在一些实施例中,该方法还包括鉴定需要mAChR M₄激动作用的受试者的步骤。

[0692] 在一些实施例中,本发明涉及用于治疗哺乳动物中与选择性mAChR M₄激活相关的障碍,例如与胆碱能活性相关的障碍的方法,该方法包括给予哺乳动物有效治疗哺乳动物障碍的剂量和量的至少一种所披露的化合物或披露方法的至少一种产物的步骤。在某些实施方案中,该哺乳动物是人。在一些实施例中,哺乳动物在给予步骤之前已经被诊断出需要治疗该病症。在一些实施例中,该方法还包括鉴定需要治疗该障碍的受试者的步骤。

[0693] 在一些实施例中,所述病症可选自精神病、精神分裂症、行为障碍、破坏性行为障碍、双相障碍、焦虑症的精神病发作、与精神病相关的焦虑、精神病性情绪障碍例如严重的重度抑郁障碍;与精神障碍相关的情绪障碍、急性躁狂、与双相障碍相关的抑郁症、与精神分裂症相关的情绪障碍、精神发育迟缓的行为表现、自闭症、运动障碍、抽动秽语综合征、运动不能-强直综合征、与帕金森病相关的运动障碍、迟发性运动障碍、药物诱发的和基于神经变性的运动障碍、注意力缺陷多动障碍、认知障碍、痴呆和记忆障碍。

[0694] 在一些实施例中,该障碍是阿尔茨海默病。

[0695] b. 毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的增强

[0696] 在一些实施例中,本披露涉及用于增强哺乳动物中毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的方法,该方法包括给予哺乳动物有效量的至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐,或包含至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物的步骤。

[0697] 在一些实施例中,毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的增强增加了毒蕈碱型乙酰胆碱受

体活性。在一些实施例中,毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的增强是毒蕈碱型乙酰胆碱受体的部分激动作用。在一些实施例中,毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的增强是毒蕈碱型乙酰胆碱受体的正向别构调节。

[0698] 在一些实施例中,所给予的化合物表现出mAChR M₄的增强,其中EC₅₀小于约10μM,小于约5μM,小于约1μM,小于约500nM,或小于约100nM。在一些实施例中,所给予的化合物表现出mAChR M₄的增强,其中EC₅₀为在约10μM与约1nM之间,在约1μM与约1nM之间,在约100nM与约1nM之间,或在约10nM与约1nM之间。

[0699] 在某些实施方案中,该哺乳动物是人。在一些实施例中,哺乳动物在给予步骤之前已经诊断出需要增强毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性。在一些实施例中,该方法还包括鉴定需要增强毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的哺乳动物的步骤。在一些实施例中,该毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的增强治疗哺乳动物中与毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性相关的障碍。在一些实施例中,该毒蕈碱型乙酰胆碱受体是mAChR M₄。

[0700] 在一些实施例中,哺乳动物中毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的增强与治疗与毒蕈碱型受体异常相关的神经和/或精神障碍,例如本文所披露的神经或精神障碍有关。在一些实施例中,该毒蕈碱型受体是mAChR M₄。

[0701] 在一些实施例中,本披露提供了用于增强细胞中毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的方法,该方法包括使细胞与有效量的至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐接触的步骤。在一些实施例中,该细胞是哺乳动物的(例如,人的)。在一些实施例中,在接触步骤之前已从哺乳动物中分离细胞。在一些实施例中,通过给予至哺乳动物进行接触。

[0702] c. 增强认知

[0703] 在一些实施例中,本发明涉及用于增强哺乳动物认知的方法,该方法包括向哺乳动物给予有效量的至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物的步骤。

[0704] 在某些实施方案中,该哺乳动物是人。在一些实施例中,该哺乳动物在给予步骤之前已经诊断出需要增强认知。在一些实施例中,该方法还包括鉴定需要增强认知的哺乳动物的步骤。在一些实施例中,认知增强的需要与毒蕈碱型受体异常相关。在一些实施例中,该毒蕈碱型受体是mAChR M₄。

[0705] 在一些实施例中,认知增强是新物体识别的统计学显著增加。在一些实施例中,认知增强是威斯康星卡片分类测验性能的统计学显著增加。

[0706] d. 综合治疗方法

[0707] 本发明还涉及给予选择性mAChR M₄激活剂以改善认知或行为疗法背景下的治疗结果。即,在一些实施例中,本发明涉及一种综合治疗方法,该综合治疗方法包括向哺乳动物给予有效量和剂量的至少一种所披露的化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0708] 在一些实施例中,给予改善了认知或行为疗法上下文中的治疗结果。与认知或行为疗法相关的给予可以是连续的或间歇的。给予不需要与疗法同时进行,并且可以在疗法之前、期间和/或之后进行。例如,可以在给予化合物之前或之后的1、2、3、4、5、6、7天内提供认知或行为疗法。作为另一个实例,可以在给予化合物之前或之后的1、2、3或4周内提供认知或行为疗法。作为又一个实例,可以在给予的化合物的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个半衰期的时间段内,在给予之前或之后提供认知或行为疗法。

[0709] 应理解的是,所披露的综合治疗方法可与所披露的化合物、组合物、试剂盒和用途结合使用。

[0710] e. 组合疗法

[0711] 在本文所述的使用方法中,可以与所披露的化合物和组合物同时或相继给予另外的一种或多种治疗剂。顺序给予包括在所披露的化合物和组合物之前或之后给予。在一些实施例中,另外的一种或多种治疗剂可以与所披露的化合物在相同的组合物中给予。在其他实施例中,在给予另外的治疗剂和所披露的化合物之间可能存在时间间隔。在一些实施例中,给予具有所披露的化合物的另外的治疗剂可以允许较低剂量的其他治疗剂和/或以较低频率的间隔给予。当与一种或多种其他活性成分组合使用时,本发明的化合物和其他活性成分能以比各自单独使用时更低的剂量使用。因此,除了具有式(I)的化合物之外,本发明的药物组合物包括含有一种或多种其他的活性成分的那些。上述组合包括本发明化合物不仅与一种其他的活性化合物的组合,还包括与两种或更多种其他的活性化合物的组合。

[0712] 所披露的化合物可以作为单一药剂或与一种或多种其他药物组合用于治疗、预防、控制、改善前述疾病、障碍和病症(对其而言所披露的化合物或其他药物可以具有效用)或降低其风险,其中药物组合在一起比单独使用任何一种药物更安全或更有效。一种或多种其他药物可以通过一种途径以及其通常使用的量与所披露的化合物同时地或依次地给予。当所披露的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,可以使用含有此类药物和所披露的化合物的单位剂型的药物组合物。然而,组合疗法也可以在重叠的时间安排上给予。还设想一种或多种活性成分和所披露的化合物的组合可以比作为单一药剂更有效。因此,当与一种或多种其他活性成分组合使用时,所披露的化合物和其他活性成分可以比各自单独使用时更低的剂量使用。

[0713] 本发明的药物组合物和方法可以进一步包含本文所述的其他治疗活性化合物,其通常用于治疗上述病理状况。

[0714] 上文的组合不仅包括所披露的化合物与一种其他活性化合物的组合,还包括与两种或更多种其他活性化合物的组合。同样地,所披露的化合物可以与用于预防、治疗、控制、改善疾病或病症(对其而言本披露的化合物是有用的)或降低其风险的其他药物组合使用。此类其他药物可以通过一种途径以及其通常使用的量与本发明的化合物同时地或依次地给予。当本发明的化合物与一种或多种其他药物同时使用时,除了所披露的化合物之外还含有此类其他药物的药物组合物是优选的。因此,这些药物组合物还包括除了本发明的化合物之外还含有一种或多种其他活性成分的那些。

[0715] 所披露的化合物与第二活性成分的重量比可以变化,并且取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用各自的有效剂量。因此,例如,当本发明的化合物与另一种药剂组合时,所披露的化合物与另一种药剂的重量比的范围通常为从约1000:1至约1:1000、优选从约200:1至约1:200。本发明的化合物和其他活性成分的组合通常也在上述范围内,但在每种情况下,应该使用每种活性成分的有效剂量。

[0716] 在此类组合中,所披露的化合物和其他活性剂可以分开给予或组合给予。此外,一种元素的给予可以在另一种或多种药剂给予之前、同时、或随后进行。

[0717] 因此,所披露的化合物可以单独使用或与已知在受试者适应症中有益的其他药剂

或影响受体或酶的其他药物组合使用,这可以增加所披露的化合物的功效、安全性、方便性或降低所披露的化合物的不需要的副作用或毒性。主题化合物和其他药剂可以在伴随疗法中或以固定组合来共同给予。

[0718] 在一些实施例中,该化合物可与抗阿尔茨海默病药剂、 β -分泌酶抑制剂、胆碱能剂、 γ -分泌酶抑制剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、M₁别构激动剂、M₁正向别构调节剂、包括布洛芬的NSAID、维生素E和抗淀粉样蛋白抗体组合使用。在另一个实施例中,主题化合物可与以下组合使用:镇静剂、安眠药、抗焦虑药、抗精神病药(典型的和非典型的)、抗焦虑剂、环吡咯酮、咪唑并吡啶、吡唑并嘧啶、弱安定剂、褪黑激素激动剂和拮抗剂、褪黑素能剂、苯并二氮卓类、巴比妥类、5HT-2拮抗剂等,例如:阿地唑仑、阿洛巴比妥、阿洛米酮、阿普唑仑、阿米舒必利、阿米替林、异戊巴比妥、阿莫沙平、阿立哌唑、苯他西泮、苯佐他明、溴替唑仑、安非他酮、丁螺环酮、布塔巴比妥、布他比妥、卡普脲、卡波氯醛、氯醛甜菜碱、水合氯醛、氯米帕明、氯硝西泮、氯哌噻吨、氯拉卓酸、利眠宁、氯乙双酯、氯丙嗪、氯氮平、环丙西泮、地昔帕明、地克拉莫、地西泮、氯醛比林、双丙戊酸、苯海拉明、多塞平、艾司唑仑、乙氯维诺、依托咪酯、非诺班、氟硝安定、氟哌噻吨、氟奋乃静、氟西泮、氟伏沙明、氟西汀、富酒西泮、格鲁米特、哈拉西泮、氟哌啶醇、羟嗪、丙咪嗪、锂、劳拉西泮、氯甲西泮、马普替林、甲氯哇酮、褪黑激素、甲苯比妥、眠尔通、安眠酮、咪达氯、咪达唑仑、奈法唑酮、尼索氨酯、硝基安定、去甲替林、奥氮平、奥沙西泮、副醛、帕罗西汀、戊巴比妥、哌拉平、奋乃静、苯乙肼、苯巴比妥、普拉西泮、异丙嗪、异丙酚、普罗替林、夸西泮、喹硫平、瑞氯西泮、利培酮、咯来米特、司可巴比妥、舍曲林、舒普罗酮、替马西泮、硫利达嗪、替沃噻吨、曲卡唑酯、反苯环丙胺、曲唑酮、三唑仑、曲匹泮、三甲氧苯醋酰胺、三氯福司、三氟拉嗪、曲美托嗪、曲米帕明、乌达西泮、文拉法辛、扎来普隆、齐拉西酮、唑拉西泮、唑吡坦、及其盐,及其组合等,或者,主题化合物可以与物理方法(例如光疗法或电刺激法)结合使用。

[0719] 在一些实施例中,该化合物可以与以下组合使用:左旋多巴(具有或不具有选择性脑外脱羧酶抑制剂,例如卡比多巴或苄丝肼),抗胆碱能药(例如比哌立登(任选作为其盐酸盐或乳酸盐)和三己芬迪(苯海索)盐酸盐),COMT抑制剂(例如恩他卡朋),MOA-B抑制剂,抗氧化剂,A2a腺苷受体拮抗剂,胆碱能激动剂,NMDA受体拮抗剂,5-羟色胺受体拮抗剂和多巴胺受体激动剂(例如阿仑特罗、溴隐亭、非诺多泮、麦角乙脲、那高利特、培高利特和普拉克索)。应当理解的是,多巴胺激动剂可以处于药学上可接受的盐的形式,例如,阿仑替莫氢溴酸盐、溴隐亭甲磺酸盐、非诺多泮甲磺酸盐、那高利特盐酸盐和培高利特甲磺酸盐。麦角乙脲和普拉克索通常以非盐形式使用。

[0720] 在一些实施例中,该化合物可以与来自吩噻嗪、噻吨、杂环二苯并氮杂、丁酰苯、二苯基丁基哌啶和吲哚酮类抗精神病药的化合物组合使用。吩噻嗪的适合的实例包括氯丙嗪、美索达嗪、甲硫达嗪、醋奋乃静、氟非那嗪、奋乃静和三氟拉嗪。噻吨的适合实例包括氯普噻吨和氨砜噻吨。二苯并氮杂的实例是氯氮平。丁酰苯的实例是氟哌啶醇。二苯基丁基哌啶的实例是匹莫齐特。吲哚酮的实例是吗啉多那(indolone)。其他抗精神病药包括洛沙平、舒必利和利培酮。应当理解的是,当与主题化合物组合使用时,抗精神病药可以处于药学上可接受的盐的形式,例如,氯丙嗪盐酸盐、美索达嗪苯磺酸盐、甲硫达嗪盐酸盐、醋奋乃静马来酸盐、氟奋乃静盐酸盐、氟奋乃静庚酸酯、氟奋乃静癸酸酯、三氟拉嗪盐酸盐、氨砜噻吨盐酸盐、氟哌啶醇癸酸酯、洛沙平琥珀酸盐和吗啉酮盐酸盐。奋乃静、氯普噻吨、氯氮平、氟哌

啶醇、匹莫齐特和利培酮通常以非盐形式使用。因此，主题化合物可与以下组合使用：醋奋乃静、阿仑替莫、阿立哌唑、氨磺必利、苯海索、溴隐亭、比哌立登、氯丙嗪、氯普噻吨、氯氮平、地西泮、非诺多泮、氟非那嗪、氟哌啶醇、左旋多巴、具有苄丝肼的左旋多巴、具有卡比多巴的左旋多巴、麦角乙脲、洛沙平、美索达嗪、吗啉多那、那高利特、奥氮平、培高利特、奋乃静、匹莫齐特、普拉克索、喹硫平、利培酮、舒必利、丁苯那嗪、三己芬迪、甲硫达嗪、氨砜噻吨、三氟拉嗪或齐拉西酮组合使用。

[0721] 在一些实施例中，该化合物可以与以下组合使用：抗抑郁剂或抗焦虑剂，包括去甲肾上腺素再摄取抑制剂（包括叔胺三环类和仲胺三环类）、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRI）、单胺氧化酶抑制剂（MAOI）、单胺氧化酶的可逆抑制剂（RIMA）、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI）、促肾上腺皮质激素释放因子（CRF）拮抗剂、 α -肾上腺素能受体拮抗剂、神经激肽-1受体拮抗剂、非典型抗抑郁剂、苯并二氮卓类、5-HT1A激动剂或拮抗剂（尤其是5-HT1A部分激动剂）、以及促肾上腺皮质激素释放因子（CRF）拮抗剂。具体的药剂包括：阿米替林、氯米帕明、多虑平、丙咪嗪和曲米帕明；阿莫沙平、地昔帕明、马普替林、去甲替林和普罗替林；氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林；异卡波肼、苯乙肼、反苯环丙胺和司来吉兰；吗氯贝胺；文拉法辛；度洛西汀；阿瑞吡坦；安非他酮、锂、奈法唑酮、曲唑酮和维洛沙秦；阿普唑仑、氯氮卓、氯硝西泮、二钾氯氮卓、地西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、奥沙西泮和普拉西泮；丁螺环酮、氟辛克生、吉毗隆、和伊沙匹隆，以及其药学上可接受的盐。

[0722] 在一些实施例中，这些化合物可与正性毒蕈碱型激动剂、毒蕈碱型增效剂或胆碱酯酶抑制剂共同给予。在一些实施例中，这些化合物可与GlyT1抑制剂等，例如但不限于：利培酮、氯氮平、氟哌啶醇、氟西汀、普拉西泮、咕诺美林、锂、苯巴比妥及其盐和其组合物共同给予。

[0723] f. 给予方式

[0724] 治疗的方法可以包括给予所披露的组合物的任何数量的方式。给予方式可以包括片剂、丸剂、糖衣丸、硬和软凝胶胶囊、颗粒、球粒、水性、脂质、油性或其他溶液、乳液（例如水包油乳液）、脂质体、水性或油性悬浮液、糖浆、酏剂、固体乳液、固体分散体或可分散的粉末。为了制备用于口服给药的药物组合物，可以将药剂与通常已知和使用的佐剂和赋形剂（例如阿拉伯树胶、滑石粉、淀粉、糖类（例如甘露糖、甲基纤维素、乳糖）、明胶、表面活性剂、硬脂酸镁、水性或非水性溶剂、石蜡衍生物、交联剂、分散剂、乳化剂、润滑剂、保存剂、调味剂（例如醚油）、溶解度增强剂（例如苯甲酸苄酯或苄醇）或生物利用度增强剂（例如，Gelucire.TM.）混合。在药物组合物中，药剂还可以分散在微粒（例如纳米微粒组合物）中。

[0725] 对于肠胃外给予，可以将药剂溶于或悬浮于生理学上可接受的稀释剂中，例如水、缓冲液、含或不含增溶剂的油、表面活性剂、分散剂或乳化剂。作为油，例如但不限于，可以使用橄榄油、花生油、棉籽油、大豆油、蓖麻油和芝麻油。更一般地说，对于肠胃外给予，药剂可以处于水性、脂质、油性或其他种类的溶液或悬浮液的形式，或者甚至以脂质体或纳米悬浮液的形式给予。

[0726] 如本文所用的术语“肠胃外”是指给予的方式，包括静脉内、肌肉内、腹膜内、胸骨内、皮下以及关节内注射和输注。

[0727] 5. 试剂盒

[0728] 在一个方面，本披露提供了试剂盒，这些试剂盒包含至少一种所披露的化合物或

其药学上可接受的盐,和以下中的一种或多种:

- [0729] (a) 至少一种已知增加mAChR M₄活性的药剂;
- [0730] (b) 至少一种已知降低mAChR M₄活性的药剂;
- [0731] (c) 至少一种已知治疗与胆碱能活性有关的障碍的药剂;
- [0732] (d) 用于治疗与胆碱能活性有关的障碍的说明书;
- [0733] (e) 用于治疗与M₄受体活性有关的障碍的说明书;或
- [0734] (f) 用于给予与认知或行为疗法有关的化合物的说明书。

[0735] 在一些实施例中,该至少一种所披露的化合物和至少一种药剂是共同配制的。在一些实施例中,该至少一种所披露的化合物和至少一种药剂是共同包装的。试剂盒还可以包含与其他组分共同包装、共同配制、和/或共同递送的化合物和/或产品。例如,药物制造商、药物经销商、医师、配药店 (compounding shop) 或药剂师可以提供如下试剂盒,该试剂盒包含所披露的化合物和/或产品、以及另一种组分用于递送至患者。

[0736] 所披露的试剂盒可以与所披露的使用方法结合使用。

[0737] 试剂盒可以包含信息、说明书或两者,使用该试剂盒将为哺乳动物(特别是人类)的医学病症提供治疗。信息和说明书可以是文字、图片或两者等形式。除此之外或替代性地,试剂盒可以包括化合物、组合物或两者;以及关于化合物或组合物(优选具有治疗或预防哺乳动物(例如人类)的医学病症的益处)的给予的方法的信息、说明书或两者。

[0738] 通过参考以下实例将更好地理解本发明的化合物和方法,这些实例旨在说明而不是限制本发明的范围。

[0739] 6. 实例

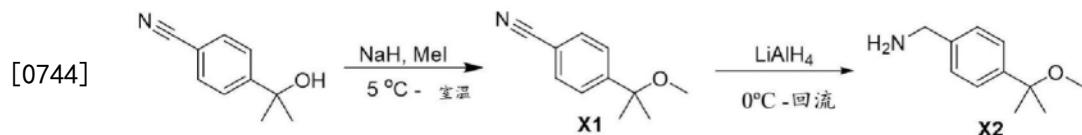
[0740] 在400MHz AMX Bruker NMR光谱仪上记录所有NMR光谱。以氘代溶剂作为内标,以低场ppm的δ值报告¹H化学位移。数据报告如下:化学位移,多重性(s=单峰,bs=宽单峰,d=二重峰,t=三重峰,q=四重峰,dd=双二重峰,m=多重峰,ABq=AB四重峰),耦合常数,积分。采用以下参数、使用安捷伦(Agilent)1200系统进行反相LCMS分析,该系统由带有脱气装置的二元泵、高性能自动进样器、恒温柱室、C18柱、二极管阵列检测器(DAD)和Agilent 6150 MSD组成。梯度条件为5%至95%乙腈,其中水相0.1%TFA于水中,经1.4分钟。样品在沃特世(Waters)Acquity UPLC BEH C18柱(1.7μm,1.0x 50mm)上以0.5mL/min分离,其中柱温和溶剂温度保持在55℃。将DAD设定为从190nm扫描到300nm,并且使用的信号是220nm和254nm(两者的带宽均为4nm)。MS检测器配置有电喷雾电离源,并且通过从140扫描至700AMU获得低分辨率质谱,其中步长为0.2AMU、在0.13周/秒、峰宽为0.008分钟。将干燥气体流量设定为在300℃每分钟13升,并且将雾化器压力设定为30psi。将毛细管针电压设定为3000V,并且将碎裂电压设定为100V。使用安捷伦Chemstation和Analytical Studio Reviewer软件进行数据采集。

[0741] 在以下实例的描述中使用的缩写词是:IPA是异丙醇;AcOH是乙酸;BOP是(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)六氟磷酸鎓;DBU是1,8-二氮杂二环(5.4.0)十一-7-烯;DCM是二氯甲烷;DEAD是偶氮二羧酸二乙酯(CAS编号1972-28-7);DIEA是N,N-二异丙基乙基胺;DMF是N,N-二甲基甲酰胺;DMSO是二甲亚砜;EtOAc是乙酸乙酯;EtOH是乙醇;HATU是1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐;MeOH是甲醇;NMP是N-甲基-2-吡咯烷酮;MW是微波(是指微波反应器);RBF是圆底烧瓶;RT是室温;并

且THF是四氢呋喃。

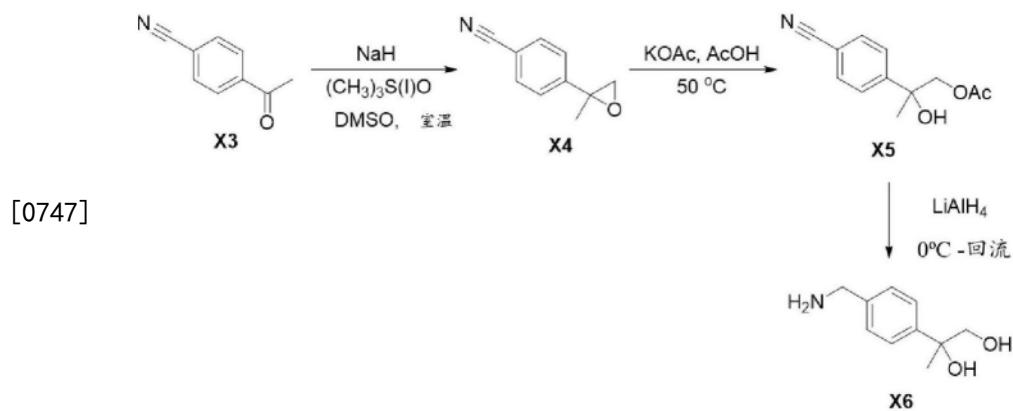
[0742] 实例1.一般胺合成

[0743] 以下是用于制备本文所披露的化合物的某些胺的示例性合成。



[0745] 4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)苯甲腈(X1)。在5°C,向4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲腈(700mg,4.34mmol,1.0当量)在DMF(16.4mL)中的溶液中添加氢化钠(60%在矿物油中,260mg,6.51mmol,1.5当量)。在5°C,1h后,添加碘代甲烷(0.30mL,4.78mmol,1.1当量)。允许将该混合物加温至室温。2h之后,添加水(20mL),随后添加EtOAc(30mL)。将各层分离。将水层用EtOAc(2x 30mL)进行提取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-50%EtOAc/己烷)纯化残余物,以提供呈粘性油状物的标题化合物(600mg,79%产率)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 176.6; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (ddd, $J=8.6, 1.8, 1.8\text{Hz}$, 2H), 7.58 (ddd, $J=8.6, 1.8, 1.8\text{Hz}$, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.46 (s, 6H)。

[0746] [4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)苯基]甲胺(X2)。在0°C,向X1(600mg,3.42mmol,1.0当量)在THF(17mL)溶液中逐滴添加氢化铝锂(1.0M在THF中,10.27mL,10.27mmol,3.0当量)的溶液。在0°C,30min后,除去冰浴并将反应加热至回流。30min后,形成奶油状糊。除去热量。在0°C,缓慢添加饱和罗谢尔盐溶液(7.0mL),然后添加MeOH(7.0mL)。将混合物在室温下搅拌1h,并通过硅藻土垫过滤,将其进一步用10%MeOH在DCM中的溶液冲洗。将收集的滤液干燥(MgSO_4),过滤并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法,使用DCM/MeOH/ NH_4OH (89:10:1)的溶液和DCM作为共溶剂纯化残余物,以提供呈粘性油状物的标题化合物(350mg,57%产率)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 163.4; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.32-7.28 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 1.43 (s, 6H)。

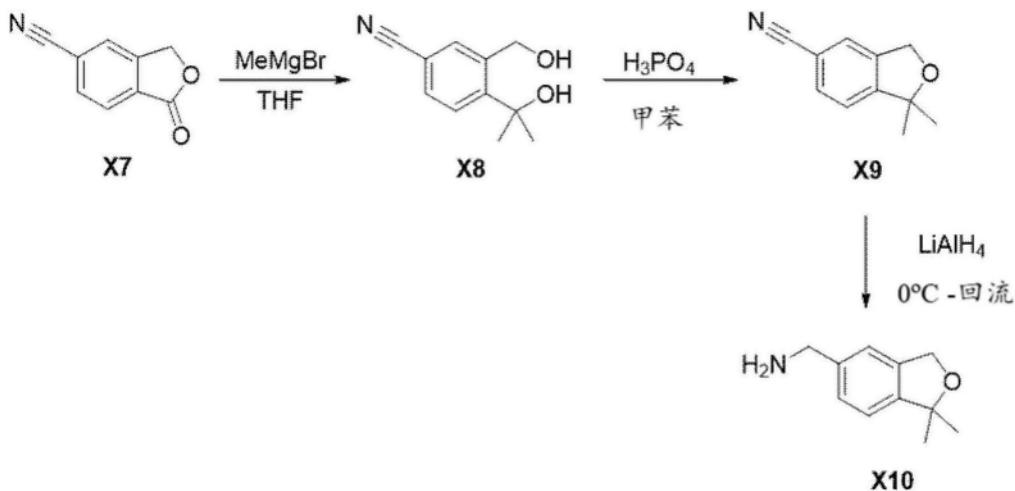


[0748] 4-(2-甲基环氧乙烷-2-基)苯甲腈(X4)。以小份向碘化三甲氧化锍(1.82g,8.27mmol,1.2当量)在DMSO(9.2mL)中的悬浮液中在室温下添加氢化钠(60%在矿物油中,330mg,8.27mmol,1.2当量)。1h后,添加4-乙酰乙腈,X3(1.0g,6.89mmol,1.0当量)在DMSO(2.21mL)中的溶液。在室温下16h后,将反应混合物倒入冰水(100mL)中并用EtOAc(3x 100mL)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-30%EtOAc/己烷)纯化残余物,以提供呈粘性油状物的标题化合物(900mg,74%产率)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 160.2; ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (ddd, $J=8.6, 1.8, 1.8\text{Hz}$, 2H),

7.55 (ddd, $J=8.6, 1.8, 1.8\text{Hz}$, 2H), 3.06 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J=5.7, 0.5\text{Hz}$, 1H), 1.68 (s, 3H)。

[0749] [2-(4-氰基苯基)-2-羟基-丙基]乙酸盐 (X5)。向X4 (159mg, 1.0mmol, 1.0当量) 的乙酸 (4.0mL) 溶液中添加乙酸钾 (588mg, 6.0mmol, 3.0当量)。在80°C, 30min后, 将反应混合物在减压下浓缩至干。将残余物重新溶于DCM和饱和NaHCO₃溶液的混合物 (1:1, v/v) 中。将有机层分离并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法, 使用0-60%EtOAc/己烷纯化粗物质, 以提供呈粘性油状物的标题化合物 (160mg, 73%产率)。ES-MS [M+1]⁺: 202.4; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (ddd, $J=8.6, 1.8, 1.8\text{Hz}$, 2H), 7.69 (ddd, $J=8.6, 1.9, 1.9\text{Hz}$, 2H), 5.61 (s, 1H), 4.11 (dd, $J=11.2, 11.2\text{Hz}$, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.46 (s, 3H)。

[0750] 2-[4-(氨基甲基)苯基]丙烷-1,2-二醇 (X6)。在0°C, 向X5 (183mg, 0.835mmol, 1.0当量) 在THF (4.2mL) 溶液中逐滴添加氢化铝锂 (1.0M在THF中, 2.50mL, 2.50mmol, 3.0当量) 的溶液。在0°C, 30min后, 除去冰浴并将反应加热至回流。15min后, 形成奶油状糊。除去热量。在0°C, 缓慢添加饱和罗谢尔盐溶液 (2.0mL), 然后添加MeOH (3.0mL)。将混合物在室温下搅拌1h, 并通过硅藻土垫过滤, 将其进一步用10%MeOH在DCM中的溶液冲洗。将收集的滤液通过分相器并浓缩, 以提供呈粘性油状物的标题化合物, 将其用作下一阶段的粗产物。ES-MS [M+1]⁺: 182.2。

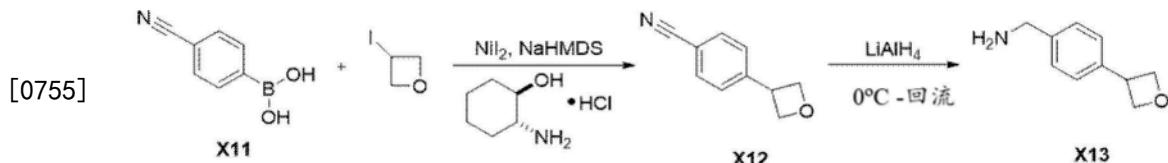


[0751] 3-(羟基甲基)-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯甲腈 (X8)。向1-氧代-3H-异苯并呋喃-5-甲腈, X7 (1.0g, 6.28mmol, 1.0当量) 在THF (31.5mL) 中的溶液中在-30°C添加溴化甲基镁溶液 (3M在THF中, 12.57mL, 37.7mmol, 6.0当量)。在-30°C, 1h后, 添加饱和NH₄Cl溶液。将混合物用EtOAc提取 (3x 100mL)。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (0-50%EtOAc/己烷) 纯化残余物, 以提供呈粘性油状物的标题化合物 (1.05g, 87%产率)。ES-MS [M+1]⁺: 174.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.64 (dd, $J=8.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.30-5.28 (m, 2H), 4.86 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 1.50 (s, 6H)。

[0752] 1,1-二甲基-3H-异苯并呋喃-5-甲腈 (X9)。在0°C, 向X8 (1.05g, 5.49mmol, 1.0当量) 在甲苯 (11.0mL) 的溶液中添加正磷酸 (5.0mL) 和水 (1.0mL) 的混合物。在室温下搅拌16小时后, 分离甲苯层。将水层用甲苯 (2x 10mL) 进行提取。将合并的有机层用饱和NaHCO₃溶液和水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (0-60%EtOAc/己烷) 纯化

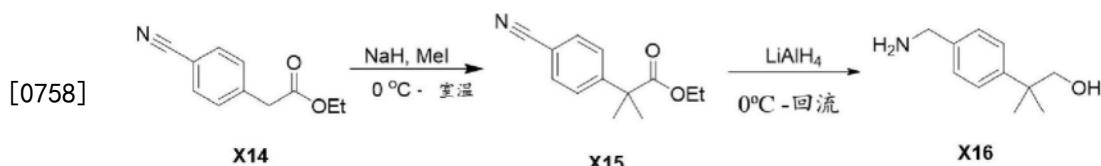
粗物质,以提供呈粘性油状物的标题化合物(730mg,76%产率)。ES-MS [M+1]⁺:174.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.77-7.76 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 1.44 (s, 6H)。

[0754] (1,1-二甲基-3H-异苯并呋喃-5-基)甲胺(X10)。在5℃,向X9(730mg,4.21mmol,1.0当量)在THF(28mL)中的溶液中逐滴添加氢化铝锂(1.0M在THF中,12.64mL,12.64mmol,3.0当量)的溶液。在5℃,30min后,除去冰浴并将反应加热至回流。30min后,形成奶油状糊。除去热量。在0℃,缓慢添加饱和罗谢尔盐溶液(5.0mL),然后添加MeOH(5.0mL)。将混合物在室温下搅拌1h,并通过硅藻土垫过滤,将其进一步用10%MeOH在DCM中的溶液冲洗。将收集的滤液干燥(Na₂SO₄),过滤并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法,使用DCM/MeOH/NH₄OH(89:10:1)的溶液和DCM作为共溶剂纯化残余物,以提供呈固体的标题化合物(450mg,60%产率)。ES-MS [M+1]⁺:178.4; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.23-7.20 (m, 2H), 7.15 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.39 (s, 6H)。



[0756] 4-(氧杂环丁-3-基)苯甲腈(X12)。将4-氰基苯硼酸,X11(294mg,2.0mmol,2.0当量),碘化镍(II)(31.5mg,0.10mmol,0.10当量)、六甲基二硅氮烷钠(366.7mg,2.0mmol,2.0当量)和反式-2-氨基环己醇盐酸盐(15.2mg,0.10mmol,0.10当量)在异丙醇(4.0mL)中的混合物在氮气下搅拌。10min后,添加3-碘氧杂环丁烷(184mg,1.0mmol,1.0当量)在异丙醇(0.25mL)中的溶液。将所得混合物在80℃下经受微波反应器。30min后,将混合物用EtOH稀释,并通过用EtOH彻底洗涤的硅藻土垫过滤。将滤液在减压下浓缩。通过硅胶快速柱色谱法(0-60%EtOAc/己烷)纯化粗物质,以提供呈粘性油状物的标题化合物(120mg,79%产率)。ES-MS [M+1]⁺:160.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 7.77 (ddd, J=8.4, 1.8, 1.8Hz, 2H), 7.50 (ddd, J=8.2Hz, 1.8, 1.8Hz, 2H), 4.88 (dd, J=8.3, 6.0Hz, 2H), 4.53 (dd, J=6.4, 6.4Hz, 1H), 4.27 (m, 1H)。

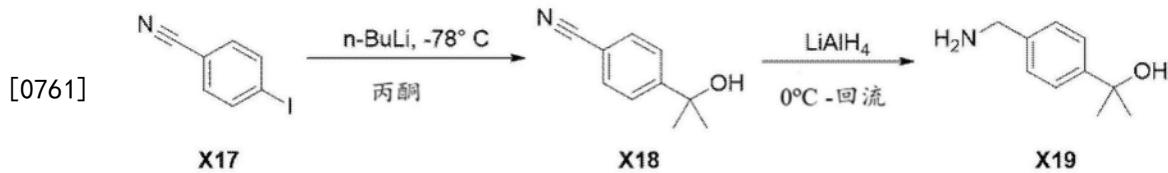
[0757] [4-(氧杂环丁-3-基)苯基]甲胺(X13)。在0℃,向X12(125mg,0.785mmol,1.0当量)在THF(5.2mL)中的溶液中逐滴添加氢化铝锂(1.0M在THF中,2.35mL,2.35mmol,3.0当量)的溶液。在0℃,30min后,除去冰浴并将反应加热至回流。15min后,形成奶油状糊。除去热量。在0℃,缓慢添加饱和罗谢尔盐溶液(5.0mL),然后添加MeOH(5.0mL)。将混合物在室温下搅拌1h,并通过硅藻土垫过滤,将其进一步用10%MeOH在DCM中的溶液冲洗。将收集的滤液浓缩。通过硅胶快速柱色谱法纯化残余物,使用DCM/MeOH/NH₄OH(89:10:1)的溶液和DCM作为共溶剂,以提供呈粘性油状物的标题化合物(95mg,74%产率,由¹H NMR测定的67%纯度)。ES-MS [M+1]⁺:164.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.34-7.30 (m, 4H), 4.93 (dd, J=8.4, 5.8Hz, 2H), 4.60 (dd, J=6.8, 5.8Hz, 2H), 4.21 (m, 1H)。



[0759] 2-(4-氰基苯基)-2-甲基-丙酸乙酯(X15)。在0℃下,将2-(4-氰基苯基)乙酸乙酯

(1.32g, 7.0mmol, 1.0当量)在THF (22.5mL) 中的溶液逐滴添加至氢化钠 (60% 在矿物油中, 588mg, 14.7mmol, 2.1当量) 在THF (60mL) 中的悬浮液。在0℃, 30min后, 允许将反应混合物加温至室温。15min后, 将其冷却至0℃并添加碘甲烷 (0.92mL, 14.7mmol, 2.1当量)。搅拌1h后, 将反应混合物用1M HCl溶液酸化, 并用EtOAc (3x 100mL) 提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (0-60% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 以提供呈粘性油状物的标题化合物 (750mg, 49% 产率)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 218.2; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.82 (ddd, $J=8.2, 1.7, 1.7\text{Hz}$, 2H), 7.52 (ddd, $J=8.2, 1.7, 1.7\text{Hz}$, 2H), 4.08 (q, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.11 (t, 3H)。

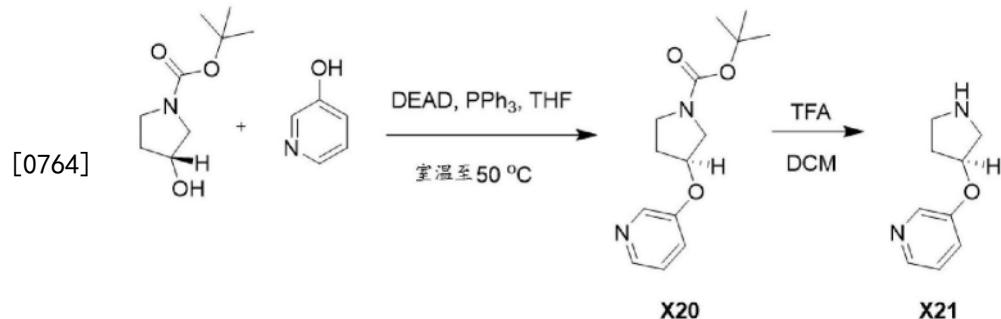
[0760] [4- (1- 甲氧基- 1- 甲基- 乙基) 苯基] 甲胺 (X16)。在0℃, 向X15 (750mg, 3.45mmol, 1.0当量) 在THF (23mL) 溶液中逐滴添加氢化铝锂 (1.0M 在THF中, 10.36mL, 10.36mmol, 3.0当量) 的溶液。在0℃, 30min后, 除去冰浴并将反应加热至回流。30min后, 形成奶油状糊。除去热量。在0℃, 缓慢添加饱和罗谢尔盐溶液 (7.0mL), 然后添加MeOH (7.0mL)。将混合物在室温下搅拌1h, 并通过硅藻土垫过滤, 将其进一步用10% MeOH在DCM中的溶液冲洗。将收集的滤液浓缩。通过硅胶快速柱色谱法, 使用DCM/MeOH/ NH_4OH (89:10:1) 的溶液和DCM作为共溶剂纯化残余物, 以提供呈粘性油状物的标题化合物 (400mg, 65% 产率)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 163.4 (消除裂解); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.28 (dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$, 2H), 7.22 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 1.21 (s, 6H)。



[0762] 4- (2- 羟基丙-2- 基) 苯甲腈 (X18)。在-78℃, 向4- 碘苯基氰X17 (10.0g, 43.7mmol, 1.0当量) 在THF (218mL) 中的溶液中逐滴添加正丁基锂 (2.5M 在己烷中, 22.7mL, 56.8mmol, 1.3当量) 以保持温度低于-70℃。1h后, 添加丙酮 (32.0mL, 436.6mmol, 10.0当量), 同时保持温度低于-70℃。除去干冰浴。在室温, 16小时后, 添加饱和 NH_4Cl 溶液 (100mL), 然后添加EtOAc (250mL)。将各层分离。将水层用EtOAc (2x 200mL) 进行提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法 (0-60% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 以提供呈粘性油状物的标题化合物 (4.88g, 69% 产率)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 162.4; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (dd, $J=10, 2\text{Hz}$, 2H), 7.66 (dd, $J=8.6, 2\text{Hz}$, 2H), 5.28 (s, 1H), 1.43 (s, 6H)。

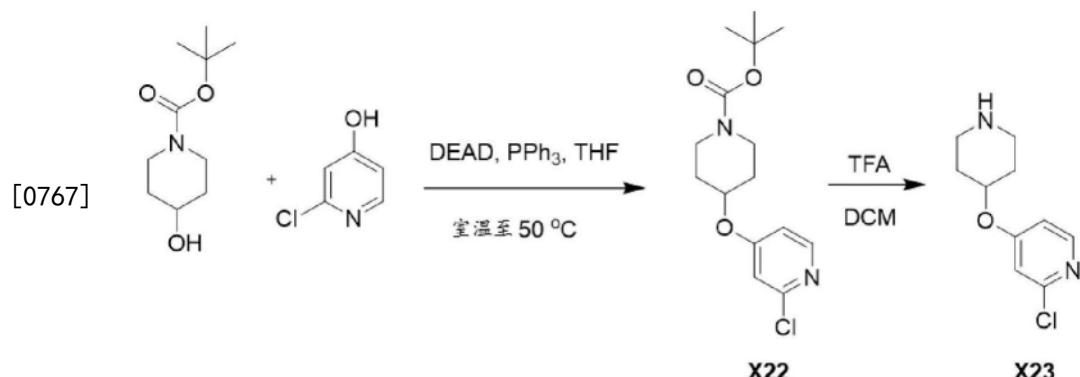
[0763] 2- (4- (氨基甲基) 苯基) 丙-2- 醇 (X19)。在0℃, 向4- (2- 羟基丙-2- 基) 苯甲腈 (4.88g, 30.3mmol, 1.0当量) 在THF (200mL) 中的溶液中逐滴添加氢化铝锂 (2.0M 在THF中, 45.4mL, 90.8mmol) 的溶液。在0℃, 30min后, 除去冰浴并将反应加热至回流。30min后, 形成奶油状糊。除去热量。在0℃, 缓慢添加饱和罗谢尔盐溶液 (50mL), 然后添加MeOH (50mL)。将混合物在室温下搅拌1h, 并通过硅藻土垫过滤, 将其进一步用15% MeOH在DCM中的溶液冲洗。将收集的滤液干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。通过硅胶快速柱色谱法, 使用DCM/MeOH/ NH_4OH (89:10:1) 的溶液和DCM作为共溶剂纯化残余物, 以提供呈白色结晶固体的标题化合物 (4.25g, 85% 产率)。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 166.3; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.93 (bs, 1H), 3.68 (s, 2H), 1.41 (s, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ

148.9, 142.1, 126.9, 124.7, 71, 45.9, 32.5.



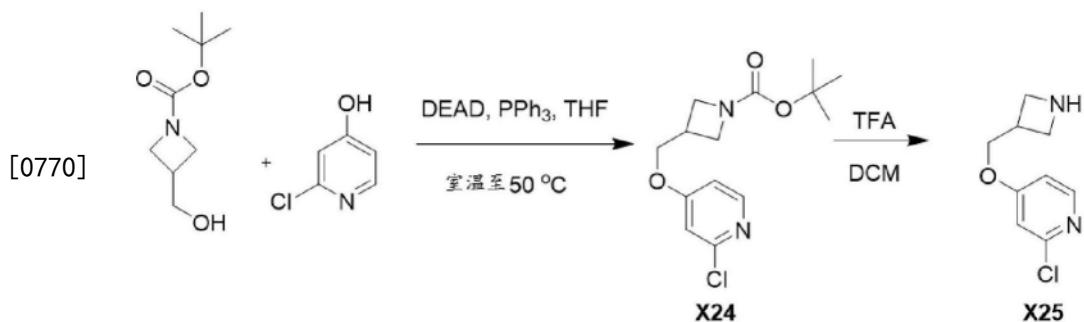
[0765] (S)-3-(吡啶-3-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(X20).在室温,向DEAD(139.5mg,0.80mmol,1.5当量)和PPh₃(210.1mg,0.80mmol,1.5当量)在THF(4mL)中的溶液中添加(R)-(-)-Boc-3-吡咯烷醇(100mg,0.53mmol,1.0当量)。10min后,逐滴添加3-吡啶酚(0.063mL,0.80mmol,1.5当量)并将反应加热至50℃。通过LCMS监测反应,并且在12h后,通过注射过滤器过滤反应。在真空下除去溶剂。将粗残余物溶于DMSO(4mL)中,并通过吉尔森HPLC(50x250mm,30%-70%MeCN/H₂O w/0.1%TFA)纯化。将所希望的级分浓缩以给出(S)-3-(吡啶-3-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯。ES-MS[M+1]⁺:265.4。

[0766] (S)-3-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶(X21).在0℃,向(S)-3-(吡啶-3-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加TFA(2.0mL)。除去冰浴,并且在室温,30min后,LCMS证实没有剩余的起始材料。浓缩反应以提供(S)-3-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶(173.1mg,83%产率,经过2步)。ES-MS $[M+1]^+$:165.2。



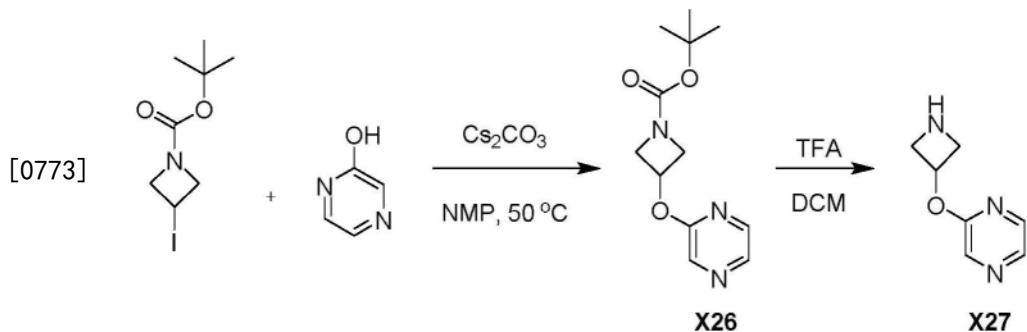
[0768] 4-((2-氯吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(X22).在室温,向DEAD (97.4mg, 0.56mmol, 1.5当量) 和 PPh_3 (146.6mg, 0.56mmol, 1.5当量) 在THF (4mL) 中的溶液中添加1-Boc-4-羟基哌啶 (75mg, 0.37mmol, 1.0当量)。10min后,添加2-氯-4-羟基吡啶 (72.4mg, 0.56mmol, 1.5当量),并且将反应混合物加热至50℃。通过LCMS监测反应,并且在12h后,通过注射过滤器过滤反应。在真空下除去溶剂。将粗残余物溶于DMSO (3mL) 中,并通过吉尔森HPLC (30x 100mm, 40% - 100% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ w/0.1% TFA) 纯化。将所希望的级分浓缩以给出4-((2-氯吡啶-4-基)氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 313.2。

[0769] 2-氯-4-(哌啶-4-基氧基)吡啶(X23).在0℃,向4-((2-氯吡啶-4-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯在DCM(10mL)中的溶液中逐滴添加TFA(2.0mL)。除去冰浴,并且在室温,30min后,LCMS证实没有剩余的起始材料。浓缩反应以提供2-氯-4-(哌啶-4-基氧基)吡啶(80.5mg,49%产率)。ES-MS $[M+1]^+$:213.4。



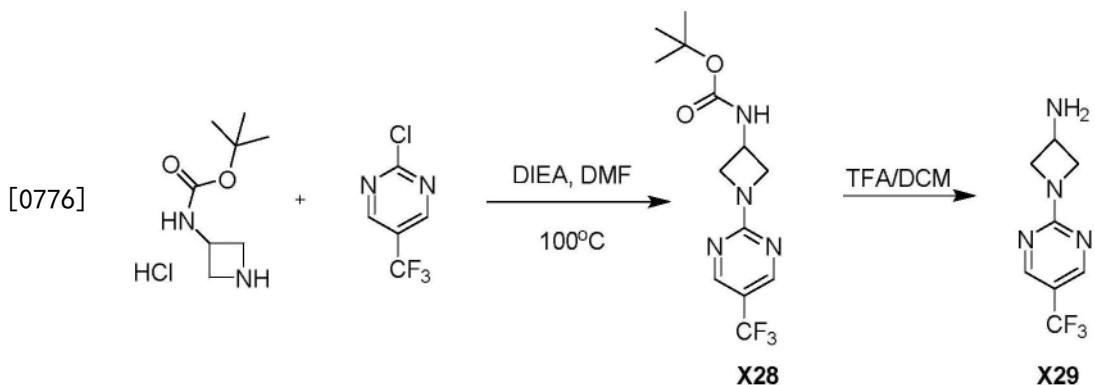
[0771] 3-(((2-氯吡啶-4-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(X24).在室温下,向DEAD (104.6mg, 0.60mmol, 1.5当量) 和 PPh_3 (157.6mg, 0.60mmol, 1.5当量) 在THF (4mL) 中的溶液中添加3-(羟基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(75mg, 0.40mmol, 1.0当量)。10min后,添加2-氯-4-羟基吡啶(77.8mg, 0.60mmol, 1.5当量),并且将反应混合物加热至50℃。通过LCMS监测反应,并且在12h后,通过注射过滤器过滤反应。在真空下除去溶剂。将粗残余物溶于DMSO (3mL) 中,并通过吉尔森HPLC (30x 100mm, 40% - 90% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ w/0.1% TFA) 纯化。将所希望的级分浓缩以给出3-(((2-氯吡啶-4-基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。ES-MS $[\text{M}+1]^+$: 299.2。

[0772] 2-氯-4-(哌啶-4-基氧基)吡啶(X25).在0℃,向(S)-3-(吡啶-3-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在DCM(5mL)中的溶液中逐滴添加TFA(1.0mL)。除去冰浴,并且在室温,30min后,LCMS证实没有剩余的起始材料。浓缩反应以提供2-氯-4-(哌啶-4-基氧基)吡啶(69mg,40%产率)。ES-MS $[M+1]^+$:199.2。



[0774] 3-(吡嗪-2-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(X26).向1-Boc-3-碘代氮杂环丁烷(75mg,0.26mmol,1.5当量)和 Cs_2CO_3 (434.2mg,1.32mmol,5.0当量)在NMP(3mL)中的溶液中添加2-羟基吡嗪(38mg,0.40mmol,1.5当量)。将反应加热至50℃,并且在12h后,通过注射过滤器过滤反应。通过吉尔森HPLC(30x 100mm,15%-60% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ w/0.1%TFA)纯化该溶液。将所希望的级分浓缩以给出3-(吡嗪-2-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯。ES-MS $[\text{M}+1]^{+}$:252.2。

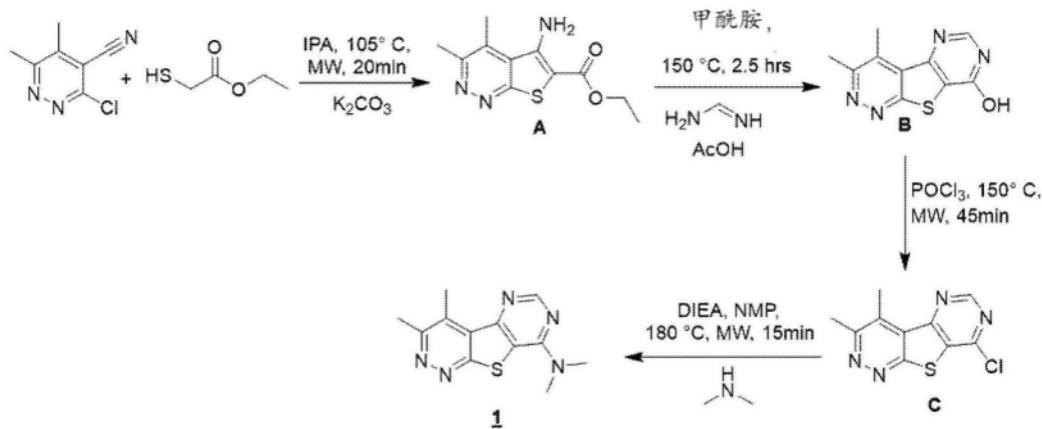
[0775] 2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪(X27).在0℃,向3-(吡嗪-2-基氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯在DCM(5mL)中的溶液中逐滴添加TFA(1.0mL)。除去冰浴,并且在室温,30min后,LCMS证实没有剩余的起始材料。浓缩反应以提供2-(氮杂环丁烷-3-基氧基)吡嗪(88mg,88%产率)。ES-MS $[M+1]^+$:152.2。



[0777] (1- (5- (三氟甲基) 嘧啶-2-基) 氮杂环丁烷-3-基) 氨基甲酸叔丁酯(X28)。向微波小瓶中添加3-Boc氨基氮杂环丁烷HCl (1当量)、2-氯-5- (三氟甲基) 嘧啶 (1.1当量)、DIEA (3当量) 和DMF (0.5M)。将该rxn加热至100°C过夜。LCMS确认完全转化。向rxn中添加EtOAc:H₂O (1:1)。将该有机层分离并且用水 (2x) 洗涤。用EtOAc (3x) 再提取水层。将收集的有机层干燥 (MgSO₄)，过滤并在真空中浓缩。使用Biotage系统 (固体加载, 120G柱, 0-40% EtOAc/己烷, 25min运行) 纯化粗物质。浓缩所希望的的级分。ES-MS [M+1]⁺: 319.2。

[0778] 1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-胺(X29).将BOC保护的胺溶于DCM(0.2M)和三氟乙酸(10当量)中并搅拌2小时。LCMS示出反应完成。除去溶剂,并且将粗样品装入MeOH润湿的柱(SCX,10G)的MeOH中。将柱用MeOH(3x)冲洗以洗脱杂质,然后用2N NH₃/MeOH(2x)冲洗以洗脱胺。除去溶剂以给出呈游离碱胺的所希望的产物(65%-76%产率)。ES-MS [M+1]⁺:219.2。

[0779] 实例2.N,N,3,4-四甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺(化合物1)



[0781] 5-氨基-3,4-二甲基噻吩并[2,3-c]哒嗪-6-甲酸乙酯(A)。向20mL微波小瓶中添加3-氯-5,6-二甲基-哒嗪-4-甲腈(1.20g, 7.16mmol)、碳酸钾(1.98g, 14.3mmol)、IPA(15mL)和巯基乙酸乙酯(0.87mL, 7.88mmol)。在105℃, 在微波反应器中20min后, 将反应冷却至室温, 并添加至水(150mL)中。过滤固体并用水洗涤3次以产生呈绿色粉末的A(1.42g, 79%产率)。ES-MS $[M+1]^+$: 252.2; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 6.18 (s, 2H), 4.41 (q, $J=7$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.12$ Hz, 3H)。

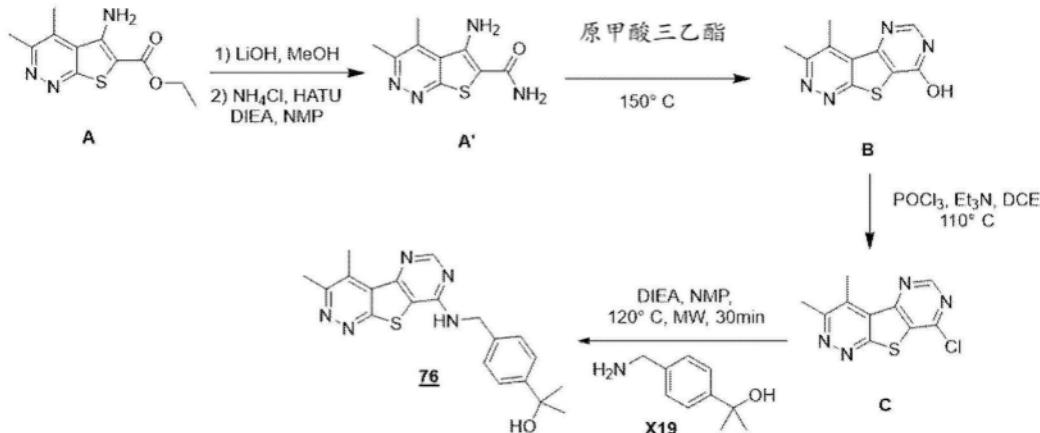
[0782] 3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-醇(B).在150℃,在敞口容器中加热A(1.41g,5.61mmol)在甲酰胺(10mL,252mmol)中的溶液。向反应中添加乙酸甲脒(1.75g,16.8mmol)。在150℃,在2.5hr内每30min向反应中添加乙酸甲脒(1.75g,

16.8mmol)。从加热套中除去反应并用冷水缓慢稀释。将溶液在真空中部分浓缩。将残余物用水稀释，并且过滤固体并用水洗涤3次，并在真空烘箱中干燥过夜。将滤液在真空中部分浓缩并用水稀释。过滤固体并用水洗涤3次。合并固体以产生B (877mg, 67.2%产率)。ES-MS $[M+1]^+$: 233.2; 1H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ 8.48 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.80 (s, 3H)。

[0783] 8-氯-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪 (C)。将B (876mg, 3.77mmol) 在磷酰氯 (18mL, 193mmol) 中的非均相溶液分入三个20mL微波小瓶中。将每个反应容器在微波反应器中加热至150°C, 持续45min。用DCM稀释反应物，并转移至圆底烧瓶中并真空浓缩，以产生呈粘稠的棕色/黑色残余物的标题化合物。将残余物悬浮在NMP (20mL) 中，并作为C的粗溶液 (约40mg/mL) 用于未来的反应。取出少量等分试样并通过反相HPLC在MeCN:水 (0.5mL NH₄OH/1L水) 的梯度中纯化，以提供用于体外测试和光谱数据的纯样品。ES-MS $[M+1]^+$: 251.3; 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 89.19 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.93 (s, 3H)。

[0784] N,N,3,4-四甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺 (化合物1)。向C (40mg, 0.16mmol) 在NMP (1mL) 中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺 (7087-68-5) (0.1mL, 0.57mmol) 和二甲胺 (0.10mL, 0.20mmol)。在180°C, 在微波反应器中15min后，通过反相HPLC在MeCN:水 (0.5mL NH₄OH/1L水) 的梯度中分离级分。将级分浓缩以产生化合物1 (3.4mg, 8.2%产率)。ES-MS $[M+1]^+$: 260.2; 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 88.73 (s, 1H), 3.52 (s, 6H), 3.11 (s, 3H), 2.90 (s, 3H)。

[0785] 实例3. 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇 (化合物76)



[0786] 5-氨基-3,4-二甲基噻吩并[2,3-c]哒嗪-6-甲酰胺 (A')。向5-氨基-3,4-二甲基-噻吩并[2,3-c]哒嗪-6-甲酸乙酯 (A, 如在实例2中描述所制备) (5.0g, 19.9mmol, 1.0当量) 在THF (33.0mL) 和MeOH (10.0mL) 中的悬浮液中添加LiOH水溶液 (1M, 99.5mL, 5.0当量)。在室温, 16小时后, LCMS证实起始材料损失。将反应冷却至0°C并过滤出黄色固体。将固体真空干燥，以提供呈黄色粉末的羧酸锂 (4.6g)。ES-MS $[M+1]^+$: 224.4; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.37 (s, 2H), 2.65 (s, 6)。将滤液用在二噁烷中的4M HCl酸化，以给出相应的羧酸 (950mg)。ES-MS $[M+1]^+$: 224.3; 1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (bs, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.71 (s, 3H)。

[0787] 向羧酸锂 (4.6g, 20.0mmol, 1.0当量)、HATU (9.16g, 24.1mmol, 1.1当量) 和DIEA (10.5mL, 60.2mmol, 3.0当量) 在NMP (73mL, 2.75M) 中的溶液中添加氯化铵 (1.61g, 30.0mmol, 1.5当量)。在室温, 16小时后, 将混合物缓慢添加至冰水 (300mL) 中，并且形成了

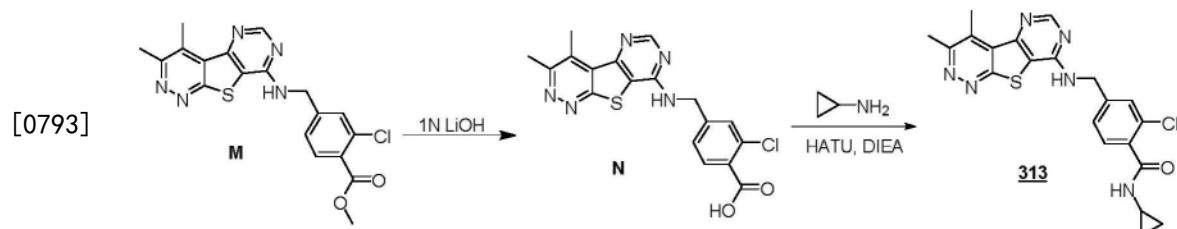
黄色沉淀。通过过滤收集沉淀物并用水(2x 50mL)洗涤。真空干燥后,获得橙黄色粉末(3.5g,78%产率,经过2步)。ES-MS [M+1]⁺:223.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.49 (bs, 2H), 6.95 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.70 (s, 3H)。

[0789] 3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-醇(B)。在500mL的圆底烧瓶中,加热化合物A'(3.5g,15.7mmol)在原甲酸三乙酯(100mL,600mmol)中的悬浮液至回流。6小时后,LCMS示出不完全转化,并且浓缩反应混合物。向残余物中添加另外的原甲酸三乙酯(100mL,600mmol)并将反应在回流下加热。16小时后,LCMS示出完全转化。将反应混合物在减压下浓缩至干,并与甲苯(2x 100mL)共沸。该物质无需进一步纯化即可进行(3.5g)。ES-MS [M+1]⁺:233.2; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.43 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.77 (s, 3H)。

[0790] 8-氯-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪(C)。向化合物B(3.0g,11.6mmol,1.0当量)在1,2-二氯乙烷(58mL)的悬浮液中添加三乙胺(2.4mL,17.4mmol,1.5当量),随后缓慢添加磷酰氯(35mL,375.5mmol,32.3当量)。将反应混合物加热至回流。16小时后,将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物悬浮在DCM(150mL)中并添加三乙胺(5mL)。过滤所得溶液以除去不溶的磷酸盐。减压浓缩滤液以产生深棕色残余物,将该深棕色残余物使用硅胶快速色谱法(0-50%EtOAc/DCM)纯化,以产生呈蓬松粉末的标题化合物(1.63g,56%产率)。ES-MS [M+1]⁺:251.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.83 (s, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 162.4, 157.5, 157.1, 155.8, 154.6, 136.2, 132.9, 127.2, 19.9, 14.5。

[0791] 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基丙-2-醇(化合物76)。在120℃,将化合物C(1.98g,7.88mmol,1.0当量)、2-(4-(氨基甲基)苯基)丙-2-醇(X19)(2.12g,10.24mmol,1.3当量)和DIEA(5.49mL,31.5mmol,4.0当量)在NMP(39.4mL,2M)中的溶液经受Biotage微波反应器持续30min。在室温下冷却后,将混合物用DMSO稀释并注射器过滤以除去任何不溶性盐。使用反相HPLC纯化粗物质以给出呈灰白色粉末的标题化合物(1.78g,60%产率)。ES-MS [M+1]⁺:380.0; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (t, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.42 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.3Hz, 2H), 4.96 (s, 1H), 4.74 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 1.40 (s, 6H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 162.3, 157.5, 156.9, 155.6, 153.4, 149.8, 136.9, 135.1, 127.9, 127.4, 125.0, 116.5, 71.0, 43.9, 32.4, 19.9, 14.1

[0792] 实例4. 2-氯-N-环丙基-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺(化合物313)



[0794] 2-氯-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酸(N)。向以与化合物76类似的方式制备的化合物M(85mg,0.21mmol,1.0当量)在THF(1.36mL)和甲醇(0.68mL)中的悬浮液中添加氢氧化锂溶液(1N在水中,1.03mL,5.0当量)。在50℃,30min后,将反应混合物冷却至0℃并使用在1,4-二噁烷中的4M HCl溶液调节

至pH约3-4。将亮黄色悬浮液在减压下浓缩至干。假定定量产率,将粗物质作为LiCl盐进行下一阶段。ES-MS [M+1]⁺:400.2。

[0795] 2-氯-N-环丙基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺(化合物313)。向化合物N(10mg,0.025mmol,1.0当量)在DMF(1.0mL)中的悬浮液中添加HATU(24mg,0.063mmol,2.5当量)和N,N-二异丙基乙基胺(60uL,0.34mmol,13.8当量)。在室温下5min后,添加环丙胺(8.7μL,0.13mmol,5.0当量)。将所得混合物搅拌20min。使用反相HPLC(碱性方法,33%-64%ACN/水/0.05%NH₄OH)纯化,以提供呈浅黄色固体的标题化合物(5.1mg,46%产率)。ES-MS [M+1]⁺:438.8;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.88 (d, J=6.6Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.51 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.68-2.57 (m, 2H)。

[0796] 表1中所示的化合物以与实例2-4中所述类似的方式用适合的起始材料制备。

[0797] 表1

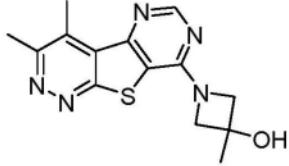
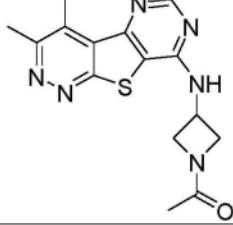
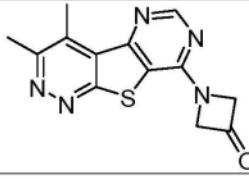
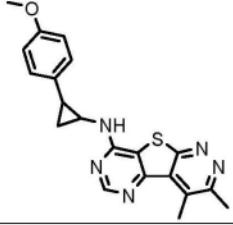
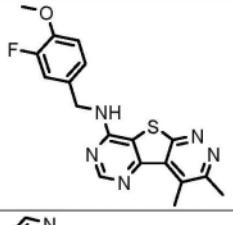
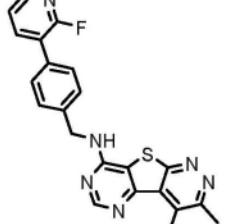
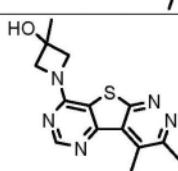
化合物编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
2	N-环己基-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		314.1
3	3,4-二甲基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		316.1
4	3,4-二甲基-8-(哌啶-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪		300.1
5	N-环丁基-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		286.1
6	3,4-二甲基-8-(吡咯烷-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪		286.1
7	3,4-二甲基-N-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		433.1

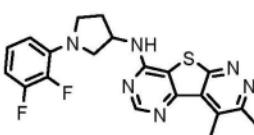
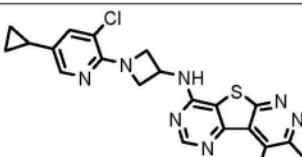
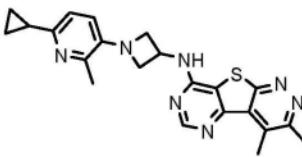
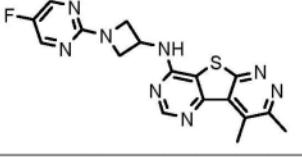
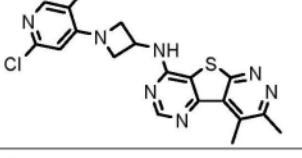
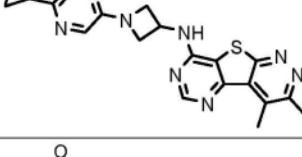
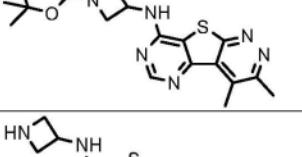
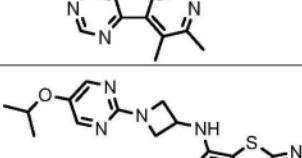
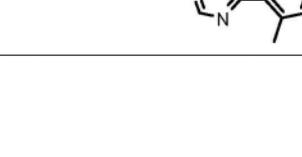
[0798]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	8 8-(4-环丙基哌嗪-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		341.1
	9 8-(氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		272.1
	10 8-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		298.1
[0799]	11 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)- <i>N,N</i> -二甲基吡咯烷-3-胺		329.1
	12 <i>N</i> -(2-甲氧基乙基)- <i>N</i> ,3,4-三甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		304.1
	13 6-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷		314.1
	14 8-(3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		316.1
	15 8-甲基-4-(吡咯烷-1-基)吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶		271.1

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0800]	16 4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-8-甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶		307.1
	17 8-甲基-N-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		418.1
	18 4-(氮杂环丁烷-1-基)-8-甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶		257.1
	19 6-(8-甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷		299.1
	20 N-(1-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基)吡嗪并[2',3':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺		405.1
	21 8-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		308
	22 3,4-二甲基-N-(1-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氮杂环丁烷-3-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		432
	23 3,4-二甲基-N-(1-苯基吡咯烷-3-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		377
	24 3,4-二甲基-8-(3-(吡啶-4-基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		349

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺	
25	N-环丙基-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		272	
26	N-(2-(4-甲氧基苯基)环丙基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		378	
27	N-(3-氟-4-甲氧基苄基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		370	
28	3,4-二甲基-8-(3-苯基吡咯烷-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		362	
[0801]	29	N-(4-(2-氟吡啶-3-基)苄基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		417
	30	8-(3-(4-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		382
	31	8-(3-(2-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		382
	32	8-(3-(3-氟苯氧基)氮杂环丁烷-1-基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		382
	33	3,4-二甲基-8-(3-苯氧基氮杂环丁烷-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		364

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0802]	34 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)-3-甲基氮杂环丁烷-3-醇		302.4
	35 1-((3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基乙-1-酮		329.4
	36 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-酮		286.3
	77 N-(2-(4-甲氧基苯基)环丙基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		378.3
	78 N-(3-氟-4-甲氧基苄基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		370.3
	79 N-(4-(2-氟吡啶-3-基)苄基)-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		417.2
	80 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)-3-甲基-氮杂环丁烷-3-醇		302.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0803]	81 <i>N</i> -[1-(2,3-二氟苯基)吡咯烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		413.2
	82 <i>N</i> -[1-(3-氯-5-环丙基-2-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		438.2
	83 <i>N</i> -[1-(6-环丙基-2-甲基-3-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		418.2
	84 <i>N</i> -[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		383.2
	85 <i>N</i> -[1-(2,5-二氯-4-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		432
	86 <i>N</i> -[1-(5-环丙基吡嗪-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		405.2
	87 3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯		387.2
	88 <i>N</i> -(氮杂环丁烷-3-基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺二盐酸盐		287.4
	89 <i>N</i> -[1-(5-异丙氧基嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		432.2

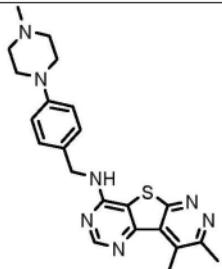
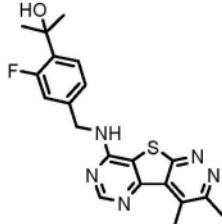
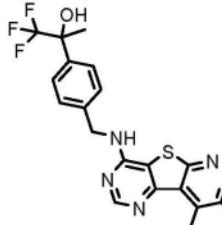
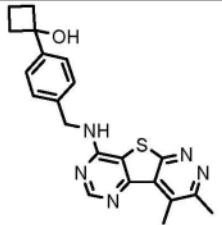
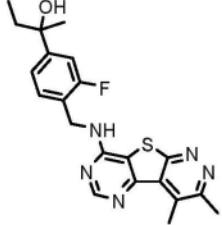
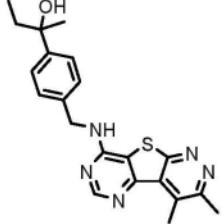
[0804]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
90	N-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		389.3
91	N-[[4-(环丙基甲氧基)-3-氟-苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		410.4
92	3,4-二甲基-N-[[4-(五氟-λ6-硫烷基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		448.2
93	3,4-二甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		400.2
94	N-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		382.2
95	1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-胺		287.2
96	N-[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-基]乙酰胺		329.3

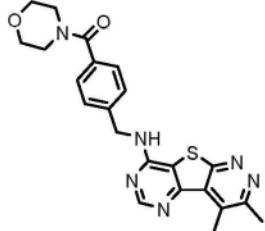
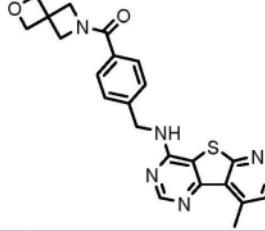
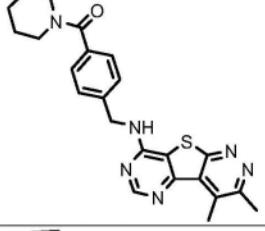
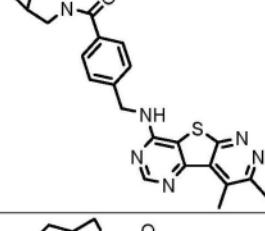
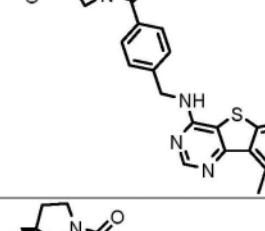
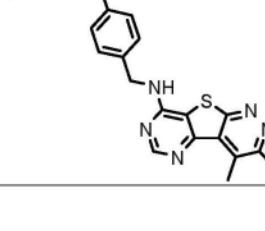
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
97	<i>N</i> -[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-基]吡啶-4-甲酰胺盐酸盐		392.2
98	1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)-3-甲基-氮杂环丁烷-3-胺二盐酸盐		301.4
99	(3 <i>R</i>)-1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-胺二盐酸盐		301.4
100	2-[4-[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]乙基]苯基]丙-2-醇		394.2
101	1-[4-[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]乙基]苯基]环丁醇		406.2
102	1-[3-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇		392.4
103	3-环丙基-1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-醇		328.2
104	1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺		315.2

[0805]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
105	8-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		313.2
106	2-[5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-吡啶基]丙-2-醇		381.2
107	2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-3-氟-苯基]丙-2-醇		398.3
[0806]	3,4-二甲基- <i>N</i> -[[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺盐酸盐		421.4
	3,4-二甲基- <i>N</i> -[[4-(2-吡啶基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺盐酸盐		399.4
110	3,4-二甲基- <i>N</i> -[[4-(2-吡啶基氧基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺盐酸盐		415.4

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0807]	111 3,4-二甲基-N-[[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺盐酸盐		420.2
	112 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯基]丙-2-醇		398.2
	113 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇		434.2
	114 1-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇		392.4
	115 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-3-氟-苯基]丁-2-醇		412.3
	116 2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丁-2-醇		394.4

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
117	2-[1-[[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲基]吡咯烷-2-基]丙-2-醇		463.4
118	3,4-二甲基-N-[(4-哌嗪-1-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		406.3
119 [0808]	<i>N</i> -[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		384.3
120	<i>N</i> -[[4-[4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基]苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		464.4
121	<i>N</i> -[(2,6-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		388.2
122	[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-吡咯烷-1-基-甲酮		419.2

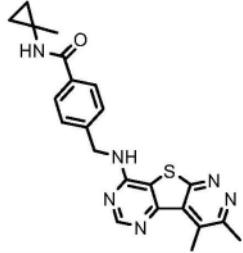
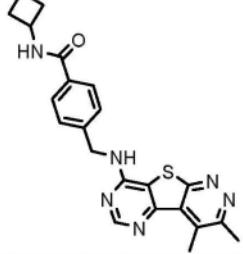
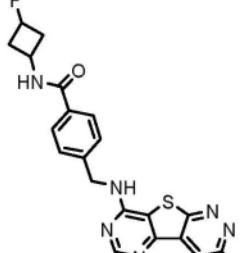
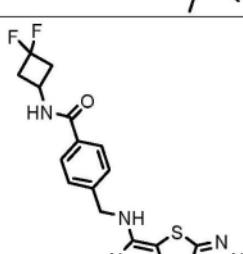
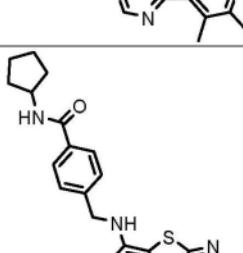
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0809]	123 [4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-吗啉-甲酮		435.2
	124 [4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)甲酮		447.2
	125 [4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-1-哌啶基)甲酮		433.3
	126 3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲酮		431.3
	127 [4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-[3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基]甲酮		449.3
	128 [4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-[(3S)-3-氟吡咯烷-1-基]甲酮		437.3

[0810]

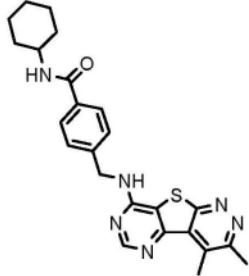
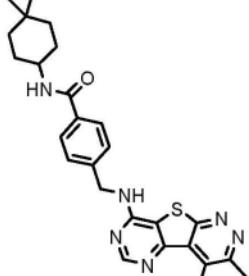
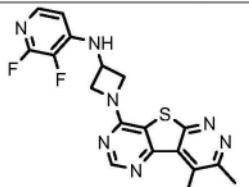
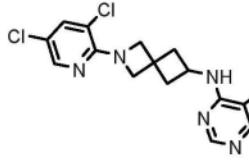
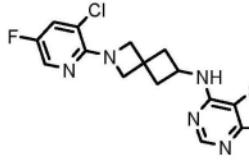
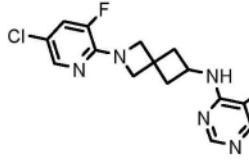
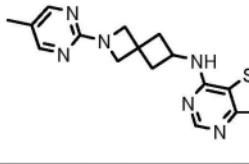
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
129	[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-[(3 <i>R</i>)-3-氟吡咯烷-1-基]甲酮		437.2
130	(4,4-二氟-1-哌啶基)-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲酮		469.2
131	氮杂环丁烷-1-基-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲酮		405.4
132	<i>N</i> -环丙基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]- <i>N</i> -甲基-苯甲酰胺		419.2
133	<i>N</i> -环丙基-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺		405.2
134	(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲酮		455.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
135	<i>N</i> -[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		352.3
136	<i>N</i> -[(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		388.2
137	2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)-甲基-氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		394.2
[0811]	2-[1-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-3-双环[1.1.1]戊烷基]丙-2-醇		370.2
139	<i>N</i> -(3-氟-1-双环[1.1.1]戊烷基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		316.3
140	1-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]双环[1.1.1]戊烷-3-甲酸甲酯		370.2
141	2-((1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-基)氨基)烟碱甲腈 2,2,2-三氟乙酸盐		389.3

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
142	2-[2-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)异吲哚-5-基]丙-2-醇; 2,2,2-三氟乙酸		392.2
143	1-环丙基-1-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]乙醇		406.2
144	3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]戊-3-醇		408.2
[0812]	4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-甲基-苯甲酰胺		379.2
	3,4-二甲基-N-[(6-(三氟甲基)-3-吡啶基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺盐酸盐		391.2
147	<i>N</i> -[(4,6-二甲基-3-吡啶基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺盐酸盐		351.2
148	<i>N</i> -[(5,6-二甲基-3-吡啶基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺盐酸盐		351.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	149 4-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]- <i>N</i> -(1-甲基环丙基)苯甲酰胺		419.2
	150 <i>N</i> -环丁基-4-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺		419.2
[0813]	151 4-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]- <i>N</i> -(3-氟环丁基)苯甲酰胺		437.2
	152 <i>N</i> -(3,3-二氟环丁基)-4-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺		455.2
	153 <i>N</i> -环戊基-4-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺		433.2

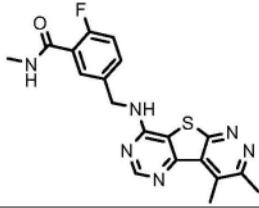
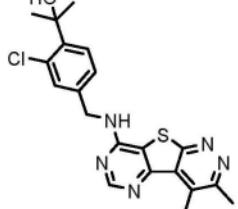
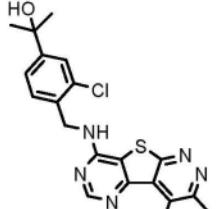
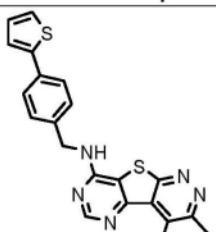
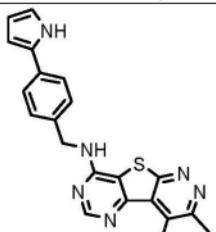
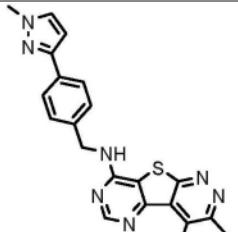
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	154 4-[[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]- <i>N</i> -(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)苯甲酰胺		461.2
	155 4-[[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]- <i>N</i> -异丙基-苯甲酰胺		407.2
[0814]	156 (3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-[4-[[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]甲酮		441.2
	157 4-[[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]- <i>N</i> -[(1 <i>R</i>)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]苯甲酰胺		461.2
	158 4-[[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]- <i>N</i> -(3-羟基-1,2,2-三甲基-丙基)苯甲酰胺		465.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	159 <i>N</i> -环己基-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺		447.2
	160 <i>N</i> -(4,4-二甲基环己基)-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺		475.2
[0815]	161 <i>N</i> -[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-基]-2,3-二氟-吡啶-4-胺2,2,2-三氟乙酸		400.2
	162 <i>N</i> -[2-(3,5-二氯-2-吡啶基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		472
	163 <i>N</i> -[2-(3-氯-5-氟-2-吡啶基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		456.2
	164 <i>N</i> -[2-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		456.2
	165 3,4-二甲基- <i>N</i> -[2-(5-甲基嘧啶-2-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		419.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	166 3,4-二甲基-N-[2-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		433.2
	167 3,4-二甲基-N-[2-[(2-(三氟甲基)嘧啶-5-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		473.3
[0816]	168 1-[6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-3,3,3-三氟-丙-1-酮		437.2
	169 [6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-四氢吡喃-4-基-甲酮		439.2
	170 1-[6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]己烷-1-酮2,2,2-三氟乙酸		425.2
	171 2-[1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-基]丙-2-醇		344.2
	172 [6-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基]-[4-(三氟甲基)苯基]甲酮		499.3

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0817]	173 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)- <i>N</i> -(4-(三氟甲基)苯基)吡咯烷-3-甲酰胺		473.3
	174 1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)- <i>N</i> -(2-吡啶基)吡咯烷-3-甲酰胺		406.2
	175 2-[5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯基]丙-2-醇		398
	176 <i>N</i> -环丙基-5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺		422.9
	177 <i>N</i> -环丁基-5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺		436.9
	178 <i>N</i> -环戊基-5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺		450.8
	179 5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟- <i>N</i> -异丙基-苯甲酰胺		424.9

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺	
180	5-[[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-异丁基-苯甲酰胺		439	
181	<i>N</i> -(2,2-二甲基环丙基)-5-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺		451	
182	5-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-[(1 <i>R</i>)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]苯甲酰胺		478.8	
[0818]	183	5-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-(3-氟环丁基)苯甲酰胺		454.9
	184	<i>N</i> -(3,3-二氟环丁基)-5-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-苯甲酰胺		472.8
	185	5-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-(3-羟基-1,2,2-三甲基-丙基)苯甲酰胺		482.8
	186	5-[[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺		440.9

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺	
187	5-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺		396.9	
188	2-[2-氯-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		413.9	
189	2-[3-氯-4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		414	
[0819]	190	3,4-二甲基-N-[[4-(2-噻吩基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		403.8
	191	3,4-二甲基-N-[[4-(1H-吡咯-2-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		386.9
192	3,4-二甲基-N-[[4-(1-甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		402	

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺	
193	3,4-二甲基-N-[[4-(2-甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		402.4	
194	4-[3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		315.2	
195	6-(7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷		313.2	
[0820]	196	4-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		297.2
	197	4-(氮杂环丁烷-1-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		271.2
	198	4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		307.2
	199	7,9-二甲基-4-吡咯烷-1-基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		285.2
	200	N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		285.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	201 7,9-二甲基-4-[3-(4-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		348.3
	202 N-[2-(4-甲氧基苯基)环丙基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		377.4
	203 N-[[6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基]甲基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		388.2
[0821]	204 7,9-二甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		399.2
	205 7,9-二甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		337.4
	206 2-[4-[(7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		379.4
	207 7,9-二甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		432.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
208	1-[4-[(7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]氮杂环丁烷-1-基]-2-吡啶基]环丁醇		433.2
209	3-氯-4-甲基-8-吡咯烷-1-基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪		306.2
210	3-氯-N-环丁基-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		306.2
211	3-氯-N-[(6-(二氟甲氧基)-3-吡啶基)甲基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		408
[0822]	3-氯-N-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		390
	2-[4-[(3-氯-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		400.2
214	3-氯-4-甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		452.8
215	8-氯-9-甲基-4-吡咯烷-1-基-嘧啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		305.2

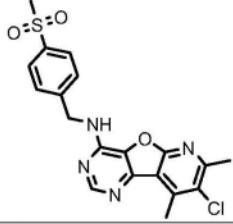
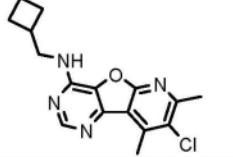
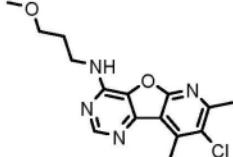
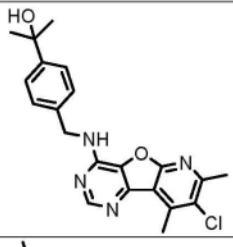
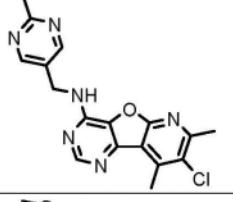
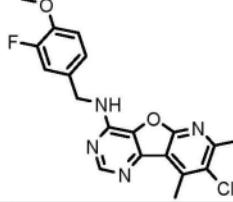
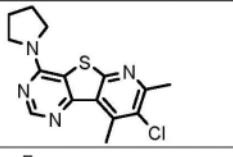
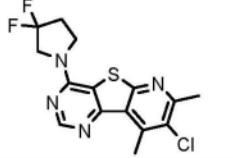
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0823]	216 8-氯-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		341.3
	217 1-(8-氯-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈		316.3
	218 8-氯-4-[3-(甲氧基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		335.4
	219 4-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-8-氯-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		317.2
	220 8-氯-4-(3-氟吡咯烷-1-基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		323.2
	221 4-(氮杂环丁烷-1-基)-8-氯-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		291.2
	222 6-(8-氯-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷		333.3
	223 8-氯-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		327.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0824]	224 8-氯-9-甲基-4-[3-(4-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶		368.3
	225 8-氯-N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		402.2
	226 8-氯-9-甲基-N-(1-甲基环丙基)吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		305.4
	227 8-氯-N-(2,2-二甲基环丙基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		319.3
	228 8-氯-N-环丁基-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		305.2
	229 4-[[[8-氯-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]氨基]甲基]-N,N-二甲基-苯甲酰胺		412.2
	230 8-氯-N-[(3,5-二甲氧基苯基)甲基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		401.2
	231 8-氯-N-[1-(2,5-二氯-4-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		451

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	232 8-氯-9-甲基-N-[4-(吗啉代甲基)苯基]甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		440.3
	233 8-氯-N-[(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)甲基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		411.3
	234 8-氯-N-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基甲基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		383.2
[0825]	235 8-氯-N-(6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-3-基甲基)-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺		382.2
	236 8-氯-N-[2-(4-甲氧基苯基)环丙基]-9-甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		397.2
	237 8-氯-9-甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		419.2
	238 8-氯-9-甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		357.3

[0826]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
239	1-[4-[(3-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]氮杂环丁烷-1-基]-2-吡啶基]环丁醇		467.2
240	2-[(3-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		413.2
241	8-氯-7,9-二甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		450.3
242	8-氯-7,9-二甲基-4-吡咯烷-1-基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶盐酸盐		303.4
243	8-氯-N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		303.2
244	8-氯-N-(3,3-二氟环丁基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		339.3
245	8-氯-N-环丙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		289.2
246	8-氯-N-环戊基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		317.4
247	8-氯-N-[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		401.3

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	248 8-氯-7,9-二甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		417.2
	249 8-氯-N-(环丁基甲基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		317.4
	250 8-氯-N-(3-甲氧基丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		321.4
[0827]	251 2-[4-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		397.4
	252 8-氯-7,9-二甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		355.2
	253 8-氯-N-[(3-氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		387.4
	254 8-氯-7,9-二甲基-4-吡咯烷-1-基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶盐酸盐		319.3
	255 8-氯-4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶盐酸盐		355.3

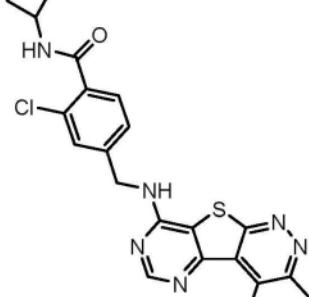
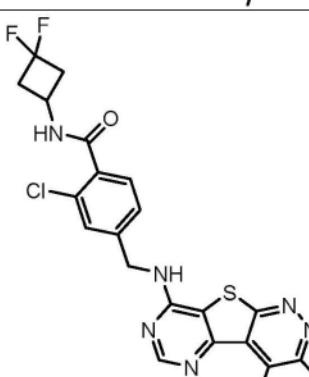
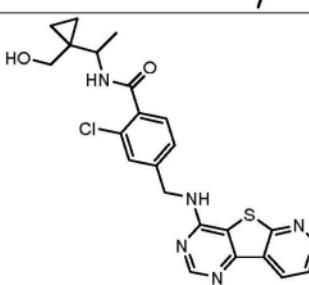
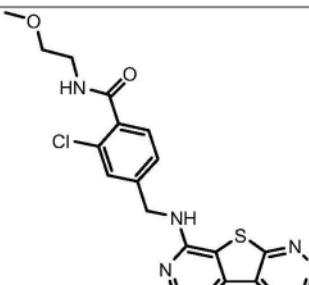
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0828]	256 1-(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲腈盐酸盐		330.4
	257 4-(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶盐酸盐		331.3
	258 8-氯-4-(3-氟吡咯烷-1-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶盐酸盐		337.3
	259 4-(氮杂环丁烷-1-基)-8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶盐酸盐		305.2
	260 6-(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基)-2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷盐酸盐		383.3
	261 8-氯-4-(3,3-二氟氮杂环丁烷-1-基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶盐酸盐		341.3
	262 8-氯-7,9-二甲基-4-[3-(4-吡啶基)氮杂环丁烷-1-基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶二盐酸盐		382.4
	263 8-氯-N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺盐酸盐		416
	264 8-氯-7,9-二甲基-N-(1-甲基环丙基)吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺盐酸盐		319.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0829]	265 8-氯-N-(2,2-二甲基环丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		333.2
	266 8-氯-N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		319.2
	267 8-氯-N-[(3,4-二甲氧基苯基)甲基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		415
	268 8-氯-N-[(4-咪唑并1-基苯基)甲基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		422.2
	269 8-氯-7,9-二甲基-N-[(4-(吗啉代甲基)苯基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		454.2
	270 8-氯-N-[(2,2-二甲基-3H-苯并呋喃-5-基)甲基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		425.3
	271 8-氯-7,9-二甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		371.3

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺	
272	8-氯-7,9-二甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		466.2	
273	8-氯-7,9-二甲基-N-(四氢呋喃-3-基甲基)吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		349.3	
274	8-氯-N-(3,3-二氟环丁基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		355.3	
275	8-氯-N-环丙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-胺二盐酸盐		305.2	
[0830]	276	1-[4-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇		425.4
	277	1-[3-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇		425.2
278	2-[4-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]-2-氟-苯基]丙-2-醇		431.2	
279	2-[4-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]-3-氟-苯基]丙-2-醇		431.3	

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	280 2-[4-[(3-甲氧基-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		395.9
	281 3-甲氧基-4-甲基-8-吡咯烷-1-基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		302.4
	282 3-甲氧基-4-甲基-N-[1-[5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		449.3
[0831]	314 <i>N</i> -[1-(3,5-二氯-2-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		432.2
	315 <i>N</i> -[1-(5-氯-3-氟-2-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		416.3
	316 2-氯-N-环丁基-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺		452.8

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
317	2-氯-N-环戊基-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺		466.8
318	2-氯-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-异丙基-苯甲酰胺		441.4
[0832]	2-氯-N-(2,2-二甲基环丙基)-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯甲酰胺		466.8
	2-氯-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-N-[(1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]苯甲酰胺		494.8

化合物编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
321	2-氯-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]- <i>N</i> -(3-氟环丁基)苯甲酰胺		470.8
322	2-氯- <i>N</i> -(3,3-二氟环丁基)-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基苯甲酰胺		488.8
323	2-氯-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基- <i>N</i> -(1-[1-(羟基甲基)环丙基]乙基)苯甲酰胺		498.8
324	2-氯-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基- <i>N</i> -(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺		456.8

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	325 2-氯-4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基-N-甲基-苯甲酰胺		412.9
	326 3,4-二甲基-N-[(4-噻唑-2-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		405
[0834]	327 3,4-二甲基-N-[(3-嘧啶-2-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		400
	328 3,4-二甲基-N-[(3-吡唑-1-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		388
	329 8-[(3 <i>S</i>)-3-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]吡咯烷-1-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		412.9
	330 3,4-二甲基-8-[(3 <i>S</i>)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		393

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
331	3,4-二甲基-8-[(3 <i>S</i>)-3-[[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		446.8
332	3,4-二甲基-8-[(3 <i>S</i>)-3-(3-吡啶基氧基)吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		379
333	5-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基](甲基氨基)甲基]-2-氟-N-甲基-苯甲酰胺		411
[0835]	2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-甲基-苯基]丙-2-醇		394.2
	2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-3-甲基-苯基]丙-2-醇		394
	8-[(3 <i>R</i>)-3-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]吡咯烷-1-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		413.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0836]	337 3,4-二甲基-8-[(3R)-3-[[2-(三氟甲基)-4-吡啶基]氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		447.2
	338 3,4-二甲基-8-[(3R)-3-[(2-甲基-4-吡啶基)氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		393.3
	339 3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]-1-(4-氟苯基)环丁醇		396.4
	340 3,4-二甲基-8-[(3R)-3-(3-吡啶基氧基)吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		379.3
	341 3,4-二甲基- <i>N</i> -[[4-(1-甲基吡咯-2-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		401
	342 <i>N</i> -[[4-(2,4-二甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		416

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺	
343	N-[[4-(2-乙基吡唑-3-基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		416	
344	N-[[2-氟-4-(2-甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺；		420	
[0837]	345	3,4-二甲基-N-[(4-吡唑-1-基苯基)甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		388
	346	8-[4-[(2-氯-4-吡啶基)氧基]-1-哌啶基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		427.7
	347	8-[3-[(2-氯-4-吡啶基)氧基甲基]吡咯烷-1-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪二盐酸盐		426.9

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	348 8-[3-[(2-氯-4-吡啶基)氨基]甲基]氮杂环丁烷-1-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪二盐酸盐		412.8
	349 8-[3-[(2-氯-4-吡啶基)氨基]甲基]氮杂环丁烷-1-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪二盐酸盐		398.8
[0838]	350 3,4-二甲基-8-(3-吡嗪-2-基氧基)氮杂环丁烷-1-基)嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪二盐酸盐		366
	351 8-[3-[(4,6-二甲基-3-吡啶基)氨基]甲基]氮杂环丁烷-1-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪二盐酸盐		393
	352 1,1,1,3,3,3-六氘化-2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		386

[0839]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
353	2-[(3R)-1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-基]丙-2-醇		344
354	2-[(3S)-1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)吡咯烷-3-基]丙-2-醇		344
355	5-[(1-(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氮杂环丁烷-3-基)氧基]吡啶-2-甲腈二盐酸盐		390.3
356	3,4-二甲基-8-[3-(3-吡啶基氧基)氮杂环丁烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪二盐酸盐		365.4
357	3,4-二甲基-8-[3-(1-甲基吡唑-4-基)氧基氮杂环丁烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪二盐酸盐		368.4
358	3,4-二甲基-8-[(3S,4R)-3-甲基-4-[(2-甲基-4-吡啶基)氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪二盐酸盐		407.4

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺	
359	3,4-二甲基-8-[(3S)-3-(2-吡啶基 氧基)吡咯烷-1-基]嘧啶并 [4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪二 盐酸盐		379.3	
360	3,4-二甲基-8-[(3S)-3-[[5-(三氟 甲基)-2-吡啶基]氧基]吡咯烷 -1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并 [2,3-c]哒嗪二盐酸盐		447.3	
361	3,4-二甲基-8-[(3S)-3-吡嗪-2-基 氧基]吡咯烷-1-基]嘧啶并 [4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪二 盐酸盐		380.3	
[0840]	362	3,4-二甲基-8-[(3S)-3-[[6-(三氟 甲基)-3-吡啶基]氧基]吡咯烷 -1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并 [2,3-c]哒嗪二盐酸盐		447.3
	363	4-[(3S)-1-(3,4-二甲基嘧啶并 [4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8- 基)吡咯烷-3-基]氧基苯甲腈二 盐酸盐		403.4
	364	3,4-二甲基-8-[(3S)-3-[(6-甲基 -3-吡啶基)氧基]吡咯烷-1-基] 嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c] 哒嗪二盐酸盐		393.4
	365	3,4-二甲基-8-[(2R,4S)-2-甲基 -4-[(2-甲基-4-吡啶基)氧基]吡 咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻 吩并[2,3-c]哒嗪二盐酸盐		407.2

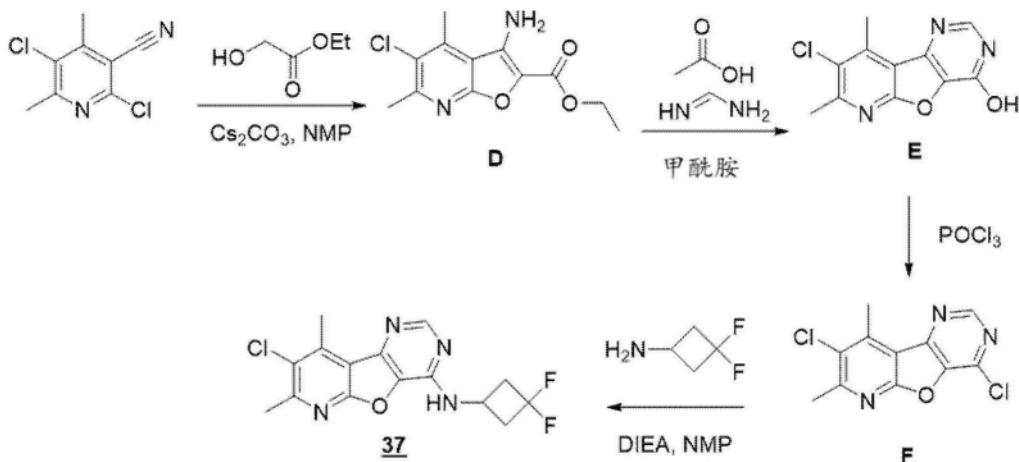
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺	
366	3,4-二甲基-8-[3-(4-吡啶基氧基)-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪二盐酸盐		447.2	
367	<i>N</i> -[[4-(1-甲氧基-1-甲基-乙基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		394.4	
[0841]	368	2-[4-[[3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]-3-氟-苯基]-2-甲基-丙-1-醇		412.4
	369	2-[4-[二氘化-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		382.4

[0842]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
370	3,4-二甲基-N-[[4-[1-甲基-1-(三氘化-甲氧基)乙基]苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		397.5
371	<i>N</i> -[[4-(1-氨基-1-甲基-乙基)苯基]甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		379.4
372	<i>N</i> -[(1,1-二甲基-3H-异苯并呋喃-5-基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		392.4
373	2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙烷-1,2-二醇		396.4

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0843]	374 3,4-二甲基-N-[[4-(氧杂环丁-3-基)苯基]甲基]嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-胺		378
	375 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-2-甲基丙-1-醇		394

[0844] 实例5. 8-氯-N-(3,3-二氟环丁基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺(化合物37)



[0845]

[0846] 3-氨基-5-氯-4,6-二甲基呋喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(D). 将2,5-氯-4,6-二甲基烟腈(1.0g, 6.0mmol, 1.0当量)、乙醇酸乙酯(0.6mL, 6.6mmol, 1.1当量)和Cs₂CO₃(5.9g, 18mmol, 3.0当量)添加至具有NMP(9.23mL)的100mL RBF中, 并允许在75℃搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 将其用DCM和EtOAc冲洗。浓缩滤液并使用反相HPLC纯化, 以提供标题化合物(250mg, 0.930mmol, 15.5%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 86.09 (s, 2H), 4.34 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.0Hz, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 269.2。

[0847] 8-氯-7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-醇(E). 将化合物D(250mg, 0.930mmol, 1.0当量)在甲酰胺(1.65mL, 41.4mmol, 44.5当量)中的溶液在加盖的小瓶中加热至150℃。在150℃, 每30min向反应中添加乙酸甲脒(290mg, 2.79mmol, 3.0当量), 持续1.5hr, 总共9当量。从加热中取出反应物并冷却至室温。将溶液添加至H₂O中并用CHCl₃/异丙醇(3:1)提取。合并有机层, 并减压浓缩, 以产生呈棕色固体的标题化合物(230mg,

0.921mmol, 99%产率)。不经纯化直接用于下一步。ES-MS [M+1]⁺: 250.2。

[0848] 4,8-二氯-7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶 (F)。将化合物E (232mg, 0.930mmol) 和POCl₃ (2.64mL, 28.2mmol) 装入装有冷凝器的250mL RBF中。将反应在120℃搅拌直至通过LC-MS (4小时) 完成。冷却至室温转并转移至大烧杯中。添加饱和NaHCO₃ (100mL) 并且以增量缓慢添加K₂CO₃，在剧烈搅拌的同时允许控制气体产生。一旦混合物pH为8，然后将其转移至分液漏斗中。添加水，并且用EA (3x) 提取所希望的产物。收集有机层，用Mg₂SO₄ 干燥，过滤并减压浓缩，以提供呈棕色固体的标题化合物 (200mg, 0.746mmol, 80%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 89.14 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.77 (s, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 268.2。

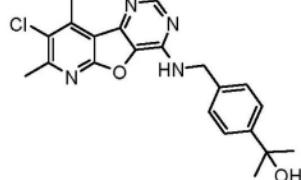
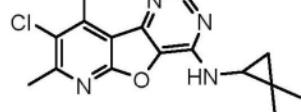
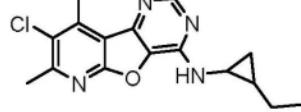
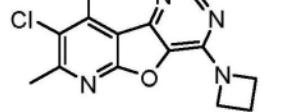
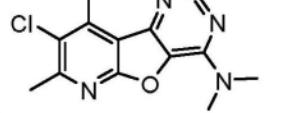
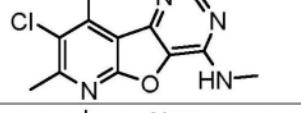
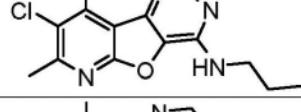
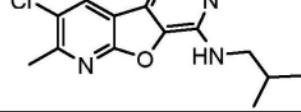
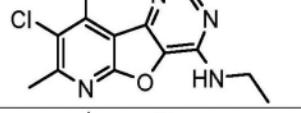
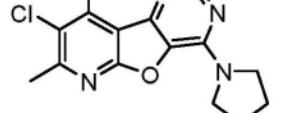
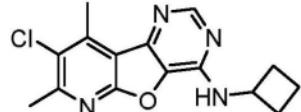
[0849] 8-氯-N-(3,3-二氟环丁基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (37)。以与化合物55 (见下文) 相同的方式制备该化合物，以提供呈HCl盐的标题化合物 (10.5mg, 55%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 88.75 (d, J=5.8Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 4.54-4.51 (m, 1H), 3.17-3.03 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 2H), 2.69 (s, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 339.3。

[0850] 表2中所示的化合物以类似的方式用适当的起始材料制备。

[0851] 表2

	化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0852]	38	8-氯-N-环丙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		289.2

[0853]

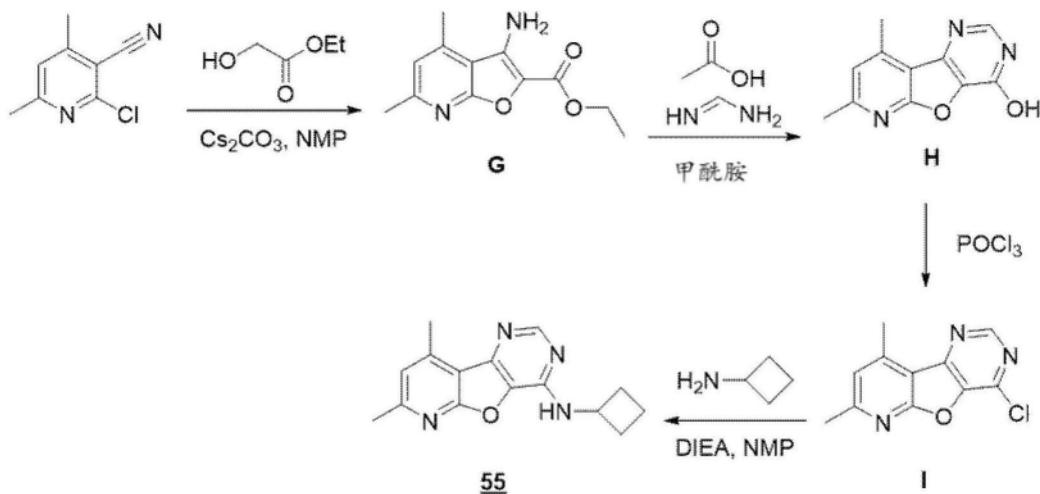
化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
39	2-[4-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		397.4
40	8-氯-N-(2,2-二甲基环丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		317.2
41	8-氯-N-(2-乙基环丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		317.2
42	4-(氮杂环丁烷-1-基)-8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶盐酸盐		289.2
43	8-氯-N,N,7,9-四甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		277.2
44	8-氯-N,7,9-三甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		263.2
45	8-氯-7,9-二甲基-N-丙基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		291.2
46	8-氯-N-异丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		305.4
47	8-氯-N-乙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		277.2
48	8-氯-7,9-二甲基-4-吡咯烷-1-基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶盐酸盐		303.4
49	8-氯-N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		303.2

[0854]

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
50	8-氯-N-环戊基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		317.4
51	8-氯-N-[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		401.3
52	8-氯-N-(环丁基甲基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		317.4
53	8-氯-N-(3-甲氧基丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		321.4
54	8-氯-7,9-二甲基-N-[(2-甲基嘧啶-5-基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		355.2
283	8-氯-N-(2,2-二甲基环丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		317.2
284	8-氯-N-(2-乙基环丙基)-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		317.2
285	8-氯-7,9-二甲基-N-丙基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		291.2
286	8-氯-N-异丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		305.4
287	8-氯-N-乙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		277.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0855] 288	2-[3-[(8-氯-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		397.3

[0856] 实例6.N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺(化合物55)



[0858] 3-氨基-4,6-二甲基-呋喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯(G)。将2-氯-4,6-二甲基烟腈(1.0g, 6.0mmol, 1.0当量)、乙醇酸乙酯(0.6mL, 6.6mmol, 1.1当量)和Cs₂CO₃(5.9g, 18mmol, 3.0当量)全部添加到含有具有NMP(9.23mL, 0.2M)的100mL RBF中,并在75℃下搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,将其用DCM和EtOAc冲洗。浓缩滤液并使用反相HPLC纯化,以提供标题化合物(501mg, 2.14mmol, 35.6%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 87.01 (s, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.33 (q, J=7.1Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.34 (d, J=7.1Hz, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 235.2。

[0859] 7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-醇(H)。将化合物G(361.79mg, 1.54mmol, 1.0当量)在甲酰胺(2.73mL, 68.77mmol, 44.5当量)中的溶液在加盖的小瓶中加热至150℃。在150℃,每30min向反应中添加乙酸甲脒(482.39mg, 4.63mmol, 3.0当量),持续1.5hr,总共9当量。从加热中取出反应物并冷却至室温。将溶液添加至H₂O中并用CHCl₃/异丙醇(3:1)提取。合并有机层,并减压浓缩,以产生呈棕色固体的标题化合物(842mg, 1.53mmol, 98.8%产率)。不经纯化直接用于下一步。ES-MS [M+1]⁺: 216.3。

[0860] 4-氯-7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶(I)。将化合物H(330mg, 1.53mmol)和POCl₃(4.35mL, 46.54mmol)装入装有冷凝器的250mL RBF中。将反应在120℃搅拌直至通过LC-MS完成。将热源除去。一旦反应达到室温,添加甲苯并在减压下浓缩反应物以除去POCl₃。然后将冷H₂O添加至烧瓶中,并且超声处理混合物并搅拌,同时形成浅棕色固体。然后将异质混合物真空过滤,以产生呈浅棕色固体的标题化合物(358mg, 1.53mmol, 99.9%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 89.08 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); ES-MS [M+1]⁺: 234.2。

[0861] N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(55). 将化合物I(10mg, 0.040mmol, 1.0当量)和DIEA(29.82uL, 0.170mmol, 4.25当量)在NMP(0.500mL)中的悬浮液添加至小瓶中。添加环丁基胺(3.35mg, 0.050mmol, 1.25当量)并且在50℃下允许搅拌该反应,持续2h。然后将反应冷却至室温,并用DMSO(0.5mL)稀释,并使用反相HPLC纯化。将所希望的部分收集并且浓缩。将残余物溶于DCM(1.0M)中,并且添加二噁烷(5当量)中的4M HCl。在室温下30min后,除去溶剂,以给出所希望的产物的HCl盐(11.3mg, 0.037mmol, 86.6%产率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) : 8.50 (s, 1H), 8.50 (s, 1H) 7.28 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.37-2.30 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H); ES-MS [M+1]⁺: 269.5。

[0862] 表3中所示的化合物以类似的方式用适当的起始材料制备。

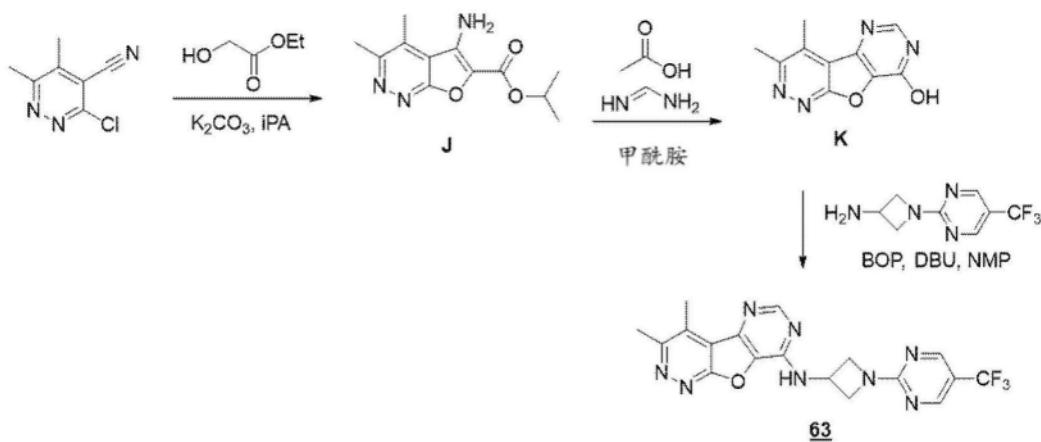
[0863] 表3

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0864] 56	7,9-二甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶		387.4

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺	
57	2-[3-[[7,9-二甲基吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-基]氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		363.3	
58	<i>N</i> -[1-(5-异丙氧基嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺盐酸盐		406.3	
59	<i>N</i> -[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺盐酸盐		366.3	
60	<i>N</i> -[1-(2,5-二氯-4-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺二盐酸盐		415.2	
[0865]	61	<i>N</i> -[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺盐酸盐		367.2
	62	<i>N</i> -环丙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺盐酸盐		255.4
	289	<i>N</i> -[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺盐酸盐		366.3
	290	<i>N</i> -[1-(2,5-二氯-4-吡啶基)氮杂环丁烷-3-基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺二盐酸盐		415.2
	291	7,9-二甲基- <i>N</i> -[1-[5-(三氟甲基)吡嗪-2-基]氮杂环丁烷-3-基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2- <i>d</i>]嘧啶-4-胺盐酸盐		416.2

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
	292 7,9-二甲基-N-[(4-甲基磺酰基苯基)甲基]吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		383.3
	293 N-环丁基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		269.4
[0866]	294 N-[2-(3,4-二氟苯基)环丙基]-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		367.2
	295 N-环丙基-7,9-二甲基-吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-4-胺盐酸盐		255.4
	296 7,9-二甲基-4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶		297.2

[0867] 实例7.N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺(化合物63)



[0868]

[0869] 5-氨基-3,4-二甲基-呋喃并[2,3-c]哒嗪-6-甲酸异丙酯(J).在两个20mL微波小瓶之间,将3-氯-5,6-二甲基哒嗪-4-甲腈(500mg,2.985mmol,1.1当量)、K₂CO₃(1.675g,11.935mmol,4.0当量)和异丙醇(10mL)添加至各微波小瓶。添加乙醇酸乙酯(310μL,3.28mmol,1.1当量),并且盖上小瓶,并在150℃下经微波反应器持续30分钟。将反应混合物冷却至室温并用DCM稀释,经硅藻土过滤并用DCM和EtOAc洗涤。减压浓缩滤液以产生黑色残余物。使用硅胶快速柱色谱法(0-75%DCM/EtOAc)纯化粗产物,以产生呈黄色粉末的标题化

合物(608mg, 2.44mmol, 41%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 6.19 (s, 2H), 5.23 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.36 (d, J=6.2Hz, 6H); ES-MS [M+1]⁺: 250.4。

[0870] 3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-醇(K)。将化合物J(300mg, 3.61mmol, 1.0当量)在甲酰胺(2.12mL, 53.6mmol, 44.5当量)中的溶液在加盖的小瓶中加热至150℃。在150℃, 每30min向反应中添加乙酸甲脒(376mg, 3.61mmol, 3.0当量), 持续1.5hr, 总共9当量。从加热中取出反应物并冷却至室温。将溶液添加至H₂O中并用CHCl₃/异丙醇(3:1)提取。合并有机层, 并减压浓缩, 以产生呈棕色固体的标题化合物(842mg, 1.53mmol, 98.8%产率)。不经进一步纯化直接用于下一步。ES-MS [M+1]⁺: 217.3。

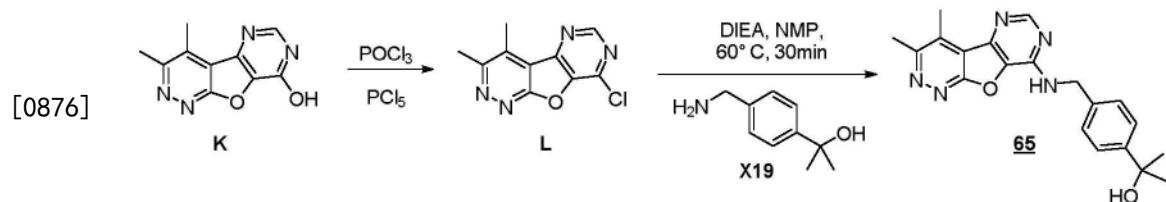
[0871] N-[1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺(63)。将化合物K(20mg, 0.090mmol)、BOP(49.51mg, 0.110mmol)和DBU(0.02mL, 0.130mmol)在NMP(2mL)中的溶液一起添加至小瓶中。添加1-(5-氟嘧啶-2-基)氮杂环丁烷-3-胺(21.7mg, 0.130mmol)并且将反应在室温搅拌过夜。将反应物注射过滤并使用反相HPLC纯化以给出呈白色固体的标题化合物(1.1mg, 0.003mmol, 3.5%产率)。ES-MS [M+1]⁺: 369.3。

[0872] 表4中所示的化合物以类似的方式用适当的起始材料制备。

[0873] 表4

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0874]	297 N-[1-(3,4-二氟苯基)氮杂环丁烷-3-基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-胺		383.2

[0875] 实例8. 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇(化合物65)



[0877] 8-氯-3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪(L)。向化合物K(0.46g, 2.12mmol, 1.0当量)在三氯氧磷(4.0mL)中的悬浮液中添加五氯化磷(89mg, 0.43mmol, 0.20当量)。将该反应混合物加热至120℃。16小时后, 将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。向残余物中添加甲苯(100mL)并减压除去溶剂。将残余物悬浮在DCM(100mL)中并缓慢添加三乙胺(4mL)。向混合物中添加水(25mL), 并且分离有机层。将水层用DCM(3x)再提取, 并将合并的有机层通过疏水性玻璃料过滤。浓缩溶液以产生褐色粉末, 中间体L, 其不经进一步纯化即可使用。ES-MS [M+1]⁺: 235.4; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.81 (s, 3H)。

[0878] 2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]

苯基]丙-2-醇(化合物65)。将中间体L(12mg,0.05mmol,1.0当量)、2-(4-(氨基甲基)苯基)丙-2-醇(X19)(41mg,0.25mmol,5.0当量)和DIEA(44μL,0.25mmol,5.0当量)在NMP(0.5mL,0.1M)中的溶液加热至60℃持续30min或直到LCMS确认起始材料损失。冷却至室温后,将混合物用DMSO稀释并注射器过滤以除去任何不溶性盐。使用反相HPLC纯化粗物质以给出呈灰白色粉末的标题化合物(9.6mg,53%产率)。ES-MS $[M+1]^+$:364.2; ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 9.10(m,1H),8.64(s,1H),7.48(d, $J=7.9\text{Hz}$,2H),7.37(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),5.02(s,1H),4.80(d, $J=5.8\text{Hz}$,2H),2.90(s,3H),2.80(s,3H),1.45(s,6H)。

[0879] 表4中所示的化合物以类似的方式用适当的起始材料制备。

[0880] 表5

[0881]

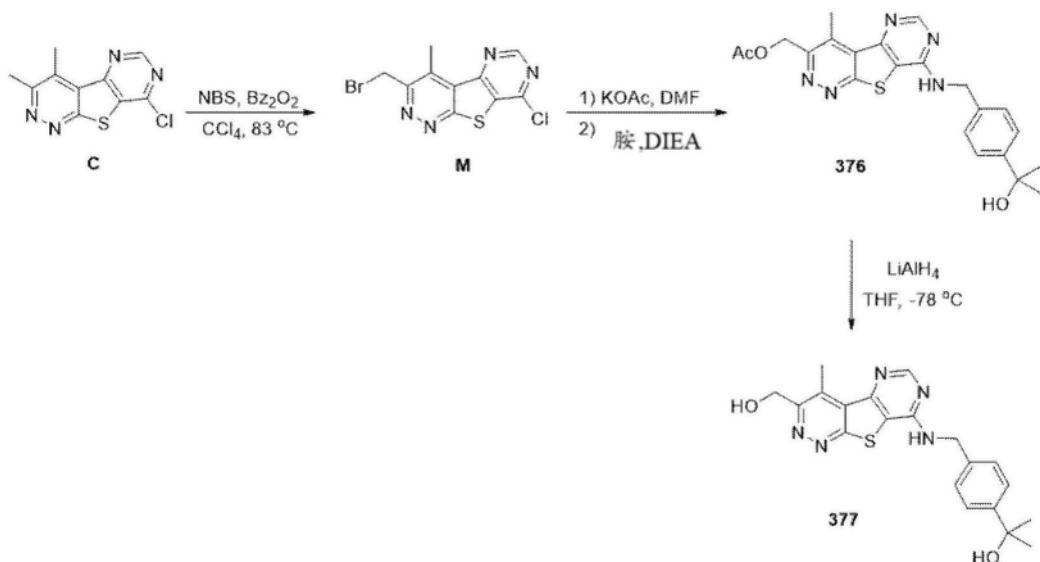
化合物编号	名称	结构	ES-MS $[M+1]^+$
64	1-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇		376.4
66	1-[3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇		376.4
67	2-[3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		364.4
68	<i>N</i> -环丙基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		256.4
69	<i>N</i> -环丁基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		270.4
70	<i>N</i> -环戊基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		284.4
71	3,4-二甲基- <i>N</i> -(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		312.4
72	<i>N</i> -(3,3-二氟环丁基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		306.4
73	3,4-二甲基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		298.4

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
74	2-[5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-吡啶基]丙-2-醇		365.4
75	<i>N</i> -[(3-氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		354.4
298	1-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇		376.4
[0882]	2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		364.4
	1-[3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]环丁醇		376.4
301	2-[3-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]丙-2-醇		364.4
302	<i>N</i> -环丙基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		256.4
303	<i>N</i> -环丁基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		270.4

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺	
304	<i>N</i> -环戊基-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		284.4	
305	3,4-二甲基- <i>N</i> -(2-氧杂螺[3.3]庚烷-6-基)嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		312.4	
306	<i>N</i> -(3,3-二氟环丁基)-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		306.4	
307	3,4-二甲基-8-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷-6-基)嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪		298.4	
[0883]	308	2-[5-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-基)氨基]甲基]-2-吡啶基丙-2-醇		365.4
	309	<i>N</i> -[(4-甲氧基苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		336.3
	310	<i>N</i> -[(2,6-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		372.3
	311	<i>N</i> -[(3,5-二氟-4-甲氧基-苯基)甲基]-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]呋喃并[2,3- <i>c</i>]哒嗪-8-胺		372.3

化合物 编号	名称	结构	ES-MS [M+1] ⁺
[0884] 312	2-[4-[(3,4-二甲基嘧啶并[4',5':4,5] 呋喃并[2,3-c]哒嗪-8-基)氨基]甲基]苯基]-1,1,1-三氟-丙-2-醇		418.2

[0885] 实例9. [8-[[4-(2-羟基丙-2-基)苯基]氨基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-3-基]乙酸甲酯(化合物376)和2-[4-[[3-(羟基甲基)-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]丙-2-醇(化合物377)



[0887] 3-(溴甲基)-8-氯-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪(M)。向8-氯-3,4-二甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪(化合物C)(100mg,0.40mmol,1.0当量)和N-溴代丁二酰亚胺(78mg,0.44mmol,1.1当量)在四氯化碳(4.0mL)中的溶液中添加过氧苯甲酰(13.3mg,0.06mmol,0.14当量)。在83°C,2h后,浓缩反应混合物。使用硅胶快速柱色谱法(0-50%EtOAc/己烷)纯化粗物质,以提供呈石灰绿色结晶固体的标题化合物以及未反应的起始材料和二溴化副产物(100mg,74%产率,由1H NMR测定的66%纯度)。ES-MS [M+1]⁺:330.8;¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 89.45 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.97 (s, 3H)。

[0888] [8-[[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]甲基氨基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-3-基]乙酸甲酯(化合物376)。将化合物M(50mg,0.152mmol,1.0当量)和乙酸钾(22.3mg,0.228mmol,1.5当量)在DMF(0.76mL)中的混合物在室温搅拌。45min后,通过LCMS (ES-MS [M+1]⁺:308.9)确认乙酸盐中间体。添加2-[4-(氨基甲基)苯基]丙-2-醇(27.6mg,0.17mmol,1.1当量)和N,N-二异丙基乙基胺(52.8uL,0.303mmol,2.0当量)。在室温下30min后,将反应混合物用DMSO(2mL)稀释,并使用注射过滤器过滤以除去任何不溶性盐。使用反相HPLC用碱性方法(35%-65%MeCN/水/0.05%NH₄OH)纯化以提供呈浅黄色粉末的标题化合物(40mg,60%产率)。ES-MS [M+1]⁺:438.4。

[0889] 2-[4-[[3-(羟基甲基)-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-8-基]氨基]甲基]苯基]丙-2-醇

氨基]甲基]苯基]丙-2-醇(化合物377)。在-78℃,向[8-[[4-(1-羟基-1-甲基-乙基)苯基]甲基氨基]-4-甲基-嘧啶并[4',5':4,5]噻吩并[2,3-c]哒嗪-3-基]乙酸甲酯(376)(40mg,0.091mmol,1.0当量)在THF(1.22mL)中的溶液中逐滴添加氢化铝锂溶液(1.0M在THF,0.105mL,0.105mmol,1.15当量)。在-78℃,1h后,缓慢添加MeOH。将混合物在减压下浓缩至干。将粗物质悬浮在DMSO(2.0mL)中并注射过滤以除去不溶性盐。使用反相HPLC用碱性方法(15%-50%MeCN/水/0.05%NH₄OH)纯化以提供呈浅黄色粉末的标题化合物(4.5mg,12%产率)。ES-MS [M+1]⁺:396.0;¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ8.83(s,1H),7.49(dd,J=8.3,1.7,2H),7.43-7.35(m,3H),5.53(dd,J=5.0,5.0Hz,1H),5.26(dd,J=7.2Hz,2H),4.95(dd,J=5.6Hz,2H),2.99(s,3H),1.80(s,1H),1.62(s,6H)。

[0890] 实例10.理化性质

[0891] 确定化合物76的某些理化性质,并列于表6中。

[0892] 表6.化合物76的理化性质

性质	值
tPSA	83.8
xLogP	3.4
水溶解度	166μM(pH 7.4)
faSSIF	24μM
SGF	180μM

[0894] 实例11.生物学活性

[0895] A.表达毒蕈碱型乙酰胆碱受体的细胞系

[0896] 使用Lipofectamine2000将人、大鼠、狗和食蟹猴("cyno")M₄cDNA连同嵌合G蛋白G_{q15}转染到购自美国典型培养物保藏中心的中国仓鼠卵巢(CHO-K1)细胞中。将hM₄-G_{q15}细胞在含有10%热灭活的胎牛血清(FBS)、20mM的HEPES、50μg/mL的G418硫酸盐、和500μg/mL潮霉素B的Ham's F-12培养基中培养。将rM₄-G_{q15}细胞在含有10%热灭活的FBS、20mM HEPES、400μg/mL G418硫酸盐和500μg/mL潮霉素B的DMEM中培养。

[0897] B.毒蕈碱型乙酰胆碱受体活性的基于细胞的功能测定

[0898] 对于激动剂诱发的细胞内钙增加的高通量测量,在Griner 384孔黑壁组织培养(TC)处理的透明底板(VWR)中以15,000个细胞/20μL/孔,将稳定表达毒蕈碱型受体的CHO-K1细胞铺板于缺乏G418和潮霉素的生长培养基中。在37℃和5%CO₂,将细胞孵育过夜。第二天,使用具有测定缓冲液的ELX 405(BioTek)洗涤细胞;然后将最终体积抽吸至20μL。接下来,将20μL的2.3μM Fluo-4/乙酰氧甲基酯的储备液(英杰公司(Invitrogen),卡尔斯巴德,加利福尼亚州)(作为DMSO中的2.3mM原料制备并以1:1比率与10% (w/v) Pluronic F-127混合,并且稀释于测定缓冲液中)添加到孔,并将细胞板在37℃和5%CO₂孵育50min。通过用ELX 405洗涤除去染料,并将最终体积抽吸至20μL。使用BRAVO液体处理器(安捷伦(Agilent)),将化合物主板以11点浓度-反应曲线(CRC)格式(1:3稀释)设置到在100%DMSO中,起始浓度为10mM。然后使用Echo回声板重组器(Echo acoustic plate reformatte)(Labcyte公司,森尼维尔市,加利福尼亚州)将测试化合物CRC转移至子板(240nL),并且然后使用Thermo Fisher Combi(赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher Scientific),沃尔瑟姆,马萨诸塞州)将测试缓冲液(40μL)稀释至2×原料。

[0899] 使用功能药物筛选系统 (FDSS) 6000或7000 (滨松公司 (Hamamatsu Corporation) , 东京,日本) 将钙通量测量为荧光静态比率的增加。使用FDSS的自动化系统在2-4s至方案处将化合物应用于细胞 (20 μ L, 2X) , 并在1Hz收集数据。在144s, 添加10 μ L的EC₂₀浓度的毒蕈碱型受体激动剂乙酰胆碱 (5X) , 然后添加12 μ L的EC₈₀浓度在230s时间点 (5X) 的乙酰胆碱。将激动剂活性分析为添加化合物后钙动员的浓度依赖性增加。将正向别构调节剂活性分析为EC₂₀乙酰胆碱反应的浓度依赖性增加。将拮抗剂活性分析为EC₈₀乙酰胆碱反应的浓度依赖性降低。使用用于Excel (微软公司,雷德蒙德,华盛顿) 或Prism (图形软件公司 (GraphPad Software, Inc.) , 圣地亚哥,加利福尼亚州) 的XLFit曲线拟合软件 (IDBS公司,布里奇沃特,新泽西州) 中的四参数逻辑方程生成浓度-反应曲线。

[0900] 上述测定也以第二方式操作,其中在建立荧光基线约3秒后将适当固定浓度的本发明的化合物添加到细胞中,并测量在这些细胞中的反应。140s后,添加适当浓度的激动剂并测量钙反应 (最大局部最小反应)。通过非线性曲线拟合测定在测试化合物存在下激动剂的EC₅₀值。随着本发明化合物浓度的增加 (激动剂浓度-反应曲线的向左移动),激动剂的EC₅₀值的降低表明在给定浓度的本发明化合物下毒蕈碱型正向别构调节的程度。随着本发明的化合物浓度的增加 (激动剂浓度-反应曲线的向右移动),激动剂的EC₅₀值的增加表明在给定浓度的本发明的化合物下毒蕈碱型拮抗作用的程度。第二方式还表明本发明的化合物是否也影响毒蕈碱型受体对激动剂的最大应答。

[0901] C. 在mAChR M₄基于细胞的测定中化合物的活性

[0902] 如上所述合成这些化合物。如上所述在基于mAChR M4细胞的功能测定中确定活性 (EC₅₀和E_{最大}) , 并且数据显示于表7-10中。化合物编号对应于表1-5中使用的化合物编号。

[0903] 还使用人M₂在类似测定中测定化合物76的活性。化合物76具有人M₂EC₅₀ = 2800nM (48% E_{最大})。

[0904] 表7. 化合物数据

[0905]	编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (%) *	编号	大鼠 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (%) *
	1	638	62	1	724	79
	2	724	52	2	836	62
	3	446	45	3	521	60
	4	120	44	4	215	58
	5	83	73	5	112	80

[0906]

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
6	48	68
7	251	74
8	616	30
9	351	68
10	21	81
11	257	40
12	846	40
13	123	73
14	418	62
15	161	40
16	377	360
17	674	32
18	807	58
19	456	36
20	> 10000	ND
21	426	64
22	10000	36
23	10000	27
24	64	62
25	468	79
26	10000	44
27	10000	62
28	3555	49
29	4053	61
30	2607	65
31	2163	60
32	1757	62
33	4429	54
34	660	59
35	53	79
36	1001	64

编号	大鼠 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
6	75	82
7	30	86
8	700	42
9	405	75
10	36	86
11	326	55
12	927	57
13	231	86
14	883	75
15	> 10000	ND
16	> 10000	ND
17	424	76
18	2500	51
19	1150	54
20	2800	46
21	ND	ND
22	ND	ND
23	ND	ND
24	185	40
25	ND	ND
26	ND	ND
27	ND	ND
28	ND	ND
29	ND	ND
30	ND	ND
31	ND	ND
32	ND	ND
33	ND	ND
34	ND	ND
35	ND	ND
36	ND	ND

[0907] *在30μM的% ACh最大值。

[0908] ND=未确定

[0909] 表8. 另外的化合物数据

[0910]

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
37	406	83.77

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
57	4270	23.66

[0911]

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
38	56.5	94.05
39	110	61.77
40	109	76.61
41	324	62.27
42	269	44.86
43	1390	39.73
44	1690	39.83
45	358	57.69
46	601	46.87
47	1250	40.63
48	2530	65.47
49	695	77.52
50	593	65.12
51	7840	70.05
52	1530	59.1
53	365	48.74
54	1190	59.58
55	1590	44.18
56	3370	37.68

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
58	ND	ND
59	2110	34.85
60	1490	49.29
61	3380	56.33
62	2600	63.93
63	284	36.84
64	862	58.2
65	2290	61.23
66	1360	61.07
67	1700	63.35
68	1310	66.48
69	1530	54.75
70	818	45.85
71	> 10000	37.25
72	1750	57.91
73	4840	46.13
74	9160	59.51
75	1070	36.4

[0912] *在30μM的% ACh最大值。

[0913] ND=未确定

[0914] 表9. 化合物76的数据

[0915]

M ₄	EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
人	52	86
大鼠	23	77
食蟹猴	120	86

[0916] *在30μM的% ACh最大值。

[0917] 表10. 另外的化合物数据

[0918]

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
77	200	86
78	139	71.64
79	773	95.15
80	286	62.1

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
195	143	76.29
196	453	74.49
197	172	58.66
198	456	68.73

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
81	3122	62.65
82	> 10 μM	50.13
83	288	59.69
84	27.61	64.87
85	125	74.29
86	60.4	69.04
87	139	70.53
88	1187	73.72
89	75.2	57.8
90	277	76.74
91	3132	61.84
92	5268	67.3
93	192	61.32
94	639	79.66
95	395	61.4
96	830	60.26
97	1128	51.72
98	2390	50.14
99	1042	54.05
100	7720	52.18
101	839	59.17
102	135	53.28
103	122	80.33
104	2105	52.85
105	627	55.63
106	72.5	54.06
107	207	78.8
108	148	76.8
109	748	79.16
110	971	59.32
111	126	70.46
112	255	74.64
113	547	73.82
114	127	69.42
115	916	72.29
116	151	50.02
117	49.1	107.62
118	69.0	101.14
119	941	98.38
120	226	99.95
199	277	67.28
200	359	75.5
201	341	66.52
202	1637	61.13
203	4011	44.45
204	294	34.49
205	1399	54.2
206	910	75.77
207	6548	51.52
208	462	75.41
209	55.5	89.9
210	44.6	65.09
211	787	68.5
212	405	79.98
213	171	97.32
214	420	104.59
215	5977	45.05
216	685	52.4
217	83.2	56.23
218	1023	51.29
219	555	47.79
220	885	63.82
221	867	40.58
222	36.7	87.33
223	931	44.03
224	102	57.56
225	841	63.05
226	481	49.01
227	665	56.24
228	3232	70.01
229	1921	54.48
230	> 10 μM	37.27
231	3714	44.34
232	9781	69.84
233	5511	40.61
234	5580	56.13
235	2887	31.77
236	5663	61.23
237	1320	54.49
238	382	61.05

[0919]

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
121	579	100.43
122	482	83.73
123	548	87.19
124	288	84.81
125	574	93.11
126	481	84.18
127	463	88.44
128	529	92.04
129	446	90.62
130	724	93.15
131	276	88.41
132	309	90.36
133	100	86.05
134	469	91.84
135	139	87.83
136	388	96.84
137	222	80.6
138	3093	84.95
139	422	67.63
140	1237	80.27
141	590	66.37
142	1252	53.63
143	779	61.32
144	986	78.33
145	101	82.1
146	828	97.68
147	429	85.84
148	522	83.96
149	156	78.33
150	105	74.91
151	27.7	87.42
152	59.2	86.86
153	114	87.4
154	109	87.17
155	174	88.11
156	590	84.9
157	244	86.08
158	220	84.99
159	380	84.79
160	980	86.02
239	1923	72.35
240	2644	91.03
241	1007	39.69
242	2530	65.47
243	695	77.52
244	406	83.77
245	56.5	94.05
246	593	65.12
247	7844	70.05
248	1251	45.49
249	1534	59.1
250	365	48.74
251	1163	61.77
252	1189	59.58
253	> 10 μM	41.92
254	5856	57.11
255	2336	73.04
256	744	74.6
257	1010	64.43
258	1511	64.87
259	3080	63.35
260	>10 μM	70.87
261	3923	76.24
262	1519	83.81
263	9519	72.57
264	737	58.49
265	1887	69.37
266	1658	55.47
267	> 10 μM	33.64
268	3168	31.32
269	3571	71.23
270	> 10 μM	22.01
271	>10 μM	74.68
272	3625	60.57
273	1844	59.5
274	1226	63.46
275	70.5	89.61
276	>> 10 μM	45.26
277	2317	70.47
278	3797	37.05

[0920]

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *	编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
161	84.3	80.06	279	6016	49.43
162	5634	48.32	280	788	86.72
163	1444	42.87	281	47.7	117.02
164	3496	22.67	282	1139	90.88
165	2406	31.62	283	109	76.61
166	1215	34.71	284	324	62.27
167	4453	31.56	285	358	57.69
168	3972	29.02	286	601	46.87
169	> 10 μM	34.9	287	1251	40.63
170	1255	41.03	288	1877	54.36
171	172	30.91	289	2112	34.85
172	2948	39.46	290	1486	49.29
173	3309	24.35	291	308	36.62
174	748	31.01	292	1196	42.54
175	722	52.45	293	1587	44.18
176	511	105.25	294	3377	56.33
177	570	98.51	295	2601	63.93
178	1032	97.14	296	3373	37.68
179	748	95.21	297	59.4	73.02
180	1212	97.61	298	862	58.2
181	1164	96.51	299	2290	61.23
182	1168	97.15	300	1356	61.07
183	505	99.67	301	1702	63.35
184	340	106.62	302	1305	66.48
185	794	94.17	303	1528	54.75
186	687	86.84	304	818	45.85
187	154	87.56	305	>> 10 μM	25.63
188	775	79.78	306	1753	57.91
189	831	94.27	307	4838	46.13
190	3214	90.78	308	9157	59.51
191	837	56.86	309	403	73.59
192	851	85.93	310	845	53.22
193	439	82.04	311	378	50.99
194	762	88.66	312	909	70.2

[0921] [0922] *在30μM的% ACh最大值。

[0923] 表11. 另外的化合物数据

[0924]

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (%) *
313	166	75.19
314	1830	71.46
315	659	74.87
316	216	83.79
317	323	75.11
318	193	81.69
319	544	75.6
320	532	81.1
321	102	80.62
322	197	81.63
323	449	76.26
324	164	83.98
325	62.2	78.77
326	1070	64.89
327	1770	64.63
328	1970	63.65
329	107	76.57
330	111	74.41
331	142	80.59
332	129	80.49
333	1810	39.08
334	278	90.58
335	231	71.08
336	105	76.88
337	116	80.17
338	73.4	74.58
339	4900	50.91
340	101	72.93
341	1290	81.25
342	1100	81.49
343	850	72.22
344	824	70.94

编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E _{最大} (%) *
346	749	56.8
347	362	48.54
348	1710	65.7
349	210	81.25
350	404	78.14
351	444	62.06
352	82.4	103.48
353	321	48.8
354	362	53
355	1310	49.2
356	1170	32.8
357	1400	41.3
358	276	76
359	488	31.8
360	333	56
361	1470	53.9
362	519	75.7
363	298	64.8
364	423	50.7
365	551	65.2
366	1360	77.7
367	315	100.2
368	766	98
369	41.4	100.2
370	326	93.07
371	41.6	93.6
372	396	94.71
373	69.2	98
374	45.2	101.3
375	138	87.2
376	1060	59.4
377	204	93.6

[0925]	编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *	编号	人 M ₄ EC ₅₀ (nM)	E 最大 (%) *
	345	830	87.14			

[0926] *在30μM的%ACh最大值。

[0927] D. 化合物对在大鼠中苯丙胺诱导的过度运动的影响

[0928] 在雄性斯普拉-道来大鼠中评价化合物76逆转苯丙胺诱导的运动过度的能力,这是预测抗精神病样活性的临床前模型(Stanhope等人(2001)J Pharmacol Exp Ther.[药理学和实验治疗学杂志]299:782-792)。

[0929] 药物:d-苯丙胺半硫酸盐获得自西格玛公司(Sigma)(圣路易斯,密苏里州)。使用盐校正来确定以毫克为单位的d-苯丙胺半硫酸盐形式的正确量以添加到无菌水中以产生0.75mg/mL溶液,其将以1mL/kg每只动物的体重给药。化合物76和对比化合物VU0467154(报道的mAChR M₄PAM,Bubser等人,ACS Chem.Neurosci.[美国化学会化学神经科学]2014,5(10):920-942)以特定于每天以特定剂量给药的动物数量的体积配制。配制溶液,使得将所有化合物以等于10mL/kg体重的体积注射给这些动物。将根据剂量的适当量混合在无菌水中的10%Tween 80(西格玛公司(Sigma))中。然后将混合物涡旋并在39℃超声浴中储存1小时,直至在微悬浮液中(除了最高剂量,其为悬浮液)。

[0930] 动物:使用重239-300克并平均265g(哈兰公司(Harlan, Inc.),印第安纳波利斯,印第安纳州)的雄性斯普拉-道来大鼠。它们被安置在美国实验动物护理认证协会(AALAC)认证的动物护理设施中,在12小时光/暗循环(灯亮:早上6点;灯灭:下午6点)下并可以自由获取食物和水。在口服给药化合物/载体的实验法之前的晚上,在该实验中使用的动物是被剥夺食物的。在光循环期间进行的实验方案由范德堡大学的研究机构动物护理和使用委员会批准,并且符合美国国家研究委员会实验动物护理和使用指南确立的指南。

[0931] 苯丙胺诱导的运动过度:将雄性哈兰斯普拉-道来大鼠在具有16x 16光束的智能开放场地(Smart Open Field)自发活动测试室(Hamilton-Kinder,圣地亚哥,加利福尼亚州)中驯化,以自动记录自发活动。监测30分钟后,通过口服强饲法以载体或化合物-化合物76或VU0467154对动物进行给药。再监测它们30分钟,并且然后皮下注射载体或1mg/kg苯丙胺。然后再监测动物60分钟,总共120分钟。数据表示为行走的变化,定义为每5分钟间隔的光束中断总数。在研究结束时收集末端脑和血浆样品用于药代动力学分析。

[0932] 数据分析:使用双向ANOVA用治疗和时间的主要影响分析行为数据。使用Dunnett t检验进行事后分析,其中使用GraphPad Prism V.5.04(GraphPad软件公司(GraphPad Software),圣地亚哥,加利福尼亚州)将所有处理组与VAMP组进行比较。使用GraphPad Prism V.5.04(GraphPad软件公司(GraphPad Software),圣地亚哥,加利福尼亚州)绘制数据。将p≤0.05的概率作为统计显著性水平。此外,计算从苯丙胺给予(65min)到研究结束(120min)的光束中断总数并绘图。使用Microsoft Excel按如下方式计算逆转百分比:在每只动物中,总计从t=65到t=120的总行走。每个总和的平均值在VAMP组中计算。然后,对于每只动物,使用以下公式计算逆转百分比:逆转百分比=100-{[(每只动物从t=65到t=120的总行走)/(VAMP组中从t=65到t=120的每个总和的平均值)]*100}。使用GraphPad Prism V5.04计算每个剂量组的平均逆转百分比以及标准误差。

[0933] 结果:以0.1mg/kg、0.3mg/kg、0.56mg/kg、1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg给药的化合物76和以10mg/kg给药的VU0467154,分别地以8.1%、32.8%、%、25.6%、50.7%、44.3%、62.8%和58.9%的逆转百分比逆转苯丙胺诱导的过度运动。数据示于图2中。

[0934] 结论: M_4 PAM化合物76的全身给予导致苯丙胺诱导的过度运动的显著且持续的逆转至与p.o.以10mg/kg的对比 M_4 PAM化合物VU0467154相似的程度,这表明这些化合物具有在动物模型中的抗精神病样作用。

[0935] 实例12.体外二级药理学和毒性

[0936] 使用Eurofins LeadProfilingScreen®测试化合物76,其检测潜在的不良活性、额外的意外活性和相对选择性和特异性。该筛选包括68个主要分子靶标,包括EMEA推荐的用于评估药物依赖性潜力的几个CNS靶标。除了人腺苷A2a(在10 μ M下50%抑制)之外,化合物76在10 μ M(结合)下在LeadProfilingScreen®中对每个靶标示出<50%抑制。

[0937] 使用欧陆集团(Eurofins)埃姆斯实验进一步测试化合物76。埃姆斯实验是一种广泛使用的细菌测定,用于鉴定可产生基因突变的化合物,并且在啮齿动物致癌性试验下它示出高预测价值。埃姆斯实验使用了四种沙门氏菌菌株,这些菌株具有预先存在的突变,这些突变使得细菌无法合成必需氨基酸组氨酸,并且因此无法在不含组氨酸的培养基中生长。如果化合物在这些特定基因中诱导突变,它可以恢复基因功能,使细胞重新获得合成组氨酸的能力,并且因此在组氨酸不存在时生长(“逆转测定”)。在该测定中,化合物76在5-100 μ M下完全测试。

[0938] 最后,在细菌细胞毒性测定中测试化合物76。在该测定中,化合物76在0.6-100 μ M下完全测试。

[0939] 实例13.体外药物代谢和药代动力学

[0940] 化合物76在几种体外测定中用于研究代谢和药代动力学。这些测定根据以下参考文献中一般描述的已知方法进行:Conde-Ceide等人,ACS Med. Chem. Lett. [ACS医学化学快报]2015,6,716-720;Morris等人,J. Med. Chem. [药物化学杂志]2014,57,10192-10197;和Bubser等人,ACS Chem. Neurosci. [美国化学会化学神经科学]2014,5,920-942。结果列于表11中。

[0941] 表11.化合物76的体外DPMK

[0942]

测定	结果
MDCK-MDR1ER	3.1 (P_{app} A→B: 20×10^{-6} cm/s)
大鼠 F_u (血浆)	0.020
狗 F_u (血浆)	0.057
食蟹猴 F_u (血浆)	0.009
人 F_u (血浆)	0.007
大鼠 F_u (大脑)	0.015
大鼠 CL_{int} (mL/min/kg)	87
狗 CL_{int} (mL/min/kg)	35
食蟹猴 CL_{int} (mL/min/kg)	102
人 CL_{int} (mL/min/kg)	15

P450 3A4 IC ₅₀ (μM)	24
P450 2D6 IC ₅₀ (μM)	>30
P450 2C9 IC ₅₀ (μM)	16
P450 1A2 IC ₅₀ (μM)	>30

[0943] 实例14. 体内药物代谢和药代动力学

[0944] 化合物76在几种体内测定中用于研究代谢和药代动力学。结果列于表12中。

[0945] 表12. 化合物76的体内DMPK

[0946]

测定	结果
大鼠CL _p (mL/min/kg)	4.4
狗CL _p (mL/min/kg)	4.7
食蟹猴CL _p (mL/min/kg)	5.3
大鼠V _{ss} (L/kg)	1.0
狗V _{ss} (L/kg)	1.4
食蟹猴V _{ss} (L/kg)	0.9
大鼠消除t _{1/2} (hr)	3.0
狗消除t _{1/2} (hr)	4.2
食蟹猴消除t _{1/2} (hr)	4.5
大鼠口服F (3mg/kg)	>100%
狗口服F (3mg/kg)	54%
食蟹猴口服F (3mg/kg)	44%
大鼠脑: 血浆K _p	0.31
大鼠脑: 血浆K _{p,uu}	0.21
食蟹猴脑: 血浆K _p	0.37
食蟹猴脑: 血浆K _{p,uu}	0.62
食蟹猴CSF: 血浆K _p	0.01
食蟹猴CSF: 血浆K _{p,u}	1.1

[0947] 应理解以上具体实施方式和随附实例仅是说明性的, 并且不应视为对本发明范围的限制, 该范围仅由随附权利要求和它们的等效物限定。

[0948] 所披露的实施例的各种变化和修改对本领域技术人员将是显而易见的。可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行此类变化和修改, 包括但不限于与本发明的化学结构、取代基、衍生物、中间体、合成、组合物、配制品或使用方法有关的那些变化和修改。

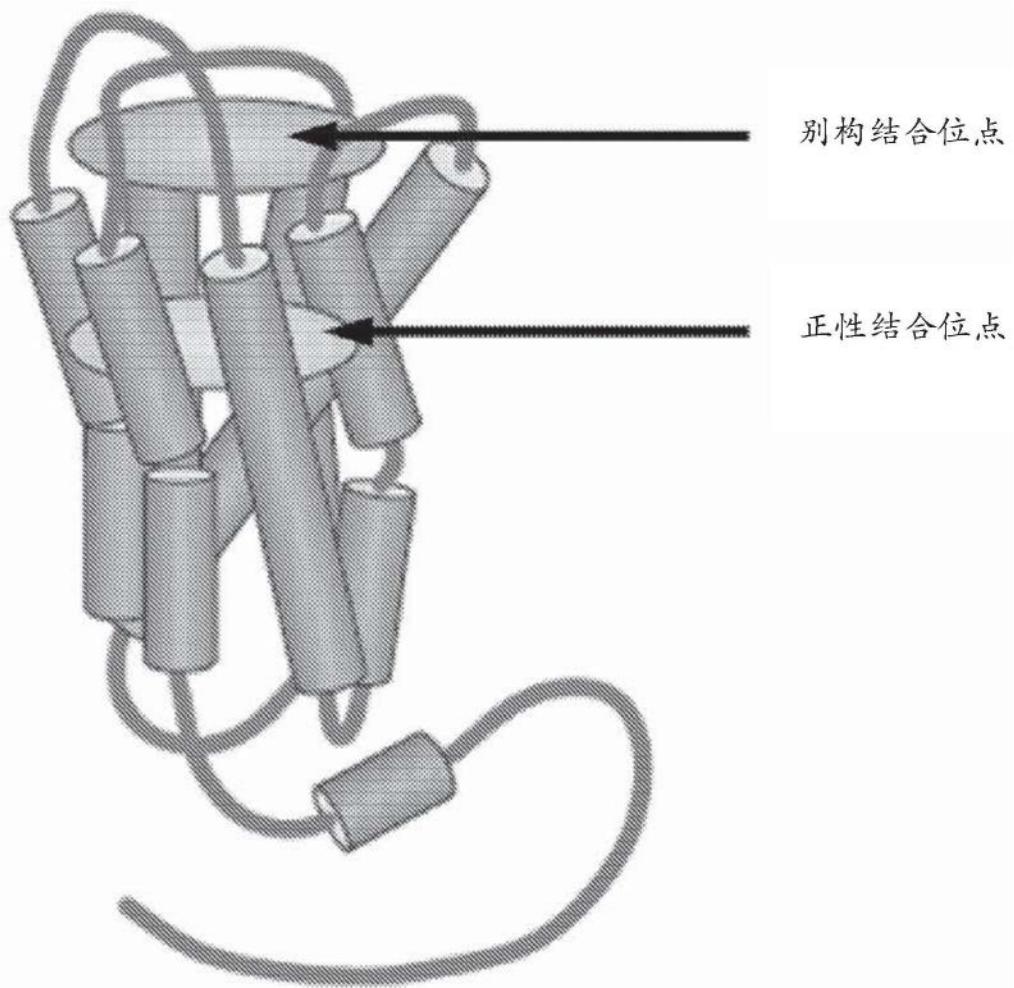


图1

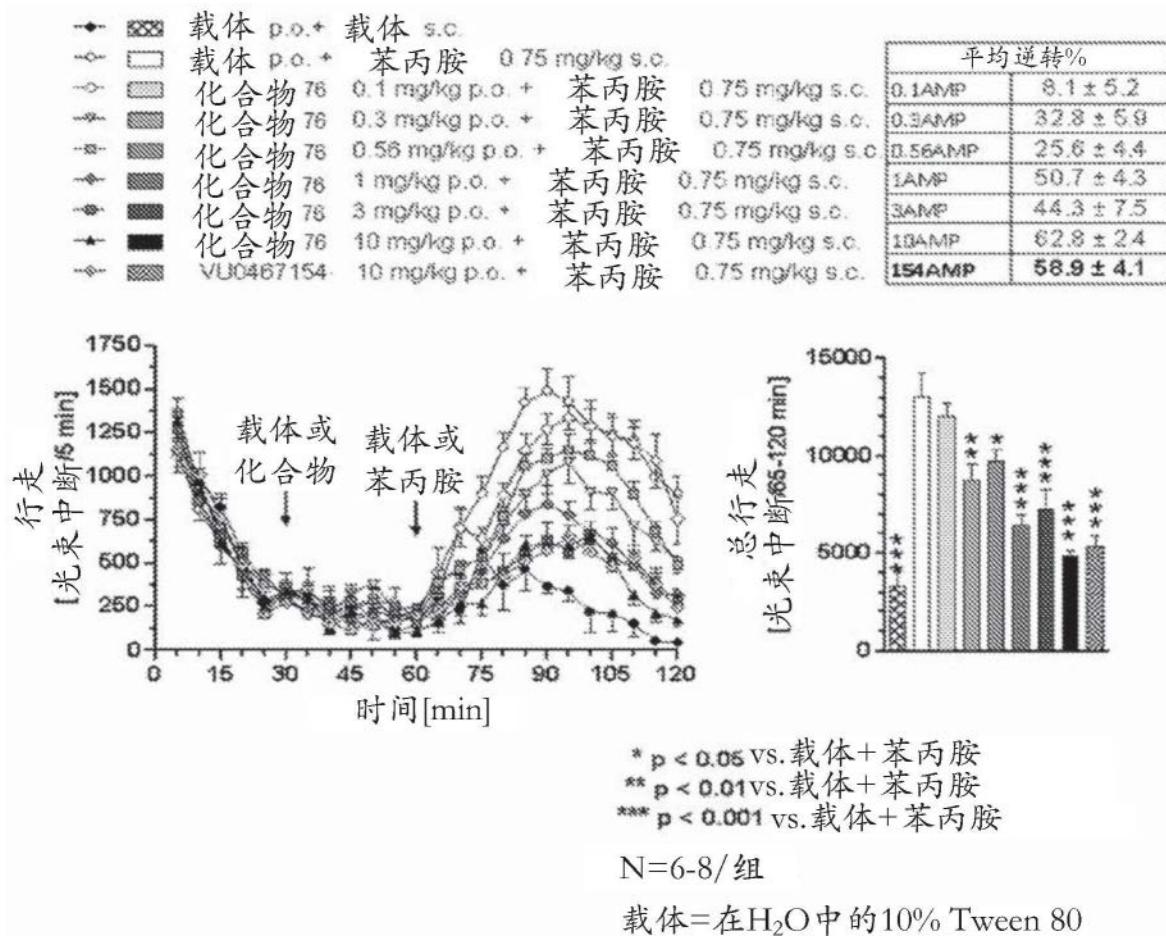


图2