

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480013515.X

[51] Int. Cl.

A61K 31/519 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61P 17/08 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 6 月 21 日

[11] 公开号 CN 1791412A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)

[22] 申请日 2004.6.9

[21] 申请号 200480013515.X

[30] 优先权

[32] 2003.6.10 [33] US [31] 60/477,047

[86] 国际申请 PCT/EP2004/006230 2004.6.9

[87] 国际公布 WO2005/032527 英 2005.4.14

[85] 进入国家阶段日期 2005.11.17

[71] 申请人 索尔瓦药物有限公司

地址 荷兰韦斯普

[72] 发明人 L·希尔韦莱 N·约翰森
P·科斯基米斯 O·T·彭蒂凯宁
T·尼洛宁 T·A·萨尔米宁
M·S·约翰逊 P·莱赫托沃里

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商
标事务所
代理人 宁家成

权利要求书 20 页 说明书 158 页

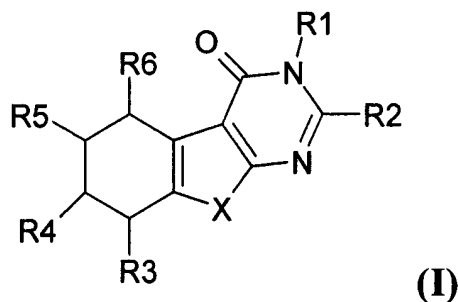
[54] 发明名称

新化合物和它们的治疗用途

[57] 摘要

本发明涉及新的噻吩嘧啶酮衍生物和它们在治疗中的用途，特别是在治疗 and/或预防甾类激素依赖性疾并或障碍，例如需要抑制 17 β -羟甾类脱氢酶的甾类激素依赖性疾并或障碍中的用途。

1. 式(I)化合物在制造用于治疗 and/或预防甾类激素依赖性疾病或障碍, 优选需要抑制 17β -羟甾类脱氢酶(17β -HSD)酶的甾类激素依赖性疾病或障碍, 最优选需要抑制 17β -HSD 1 型, 17β -HSD2 型或 17β -HSD 3 型酶的甾类激素依赖性疾病或障碍的药物中的用途:



其中

X 是 S, SO 或 SO_2

R1 和 R2 独立地选自烷基, 取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 杂环烷基, 取代的杂环烷基, 芳烷基, 取代的芳烷基, 杂芳基烷基, 取代的杂芳基烷基, 杂环烷基-烷基, 取代的杂环烷基-烷基, 或者

R2 自己可独立地选自酰基, 羧基或酰胺基,

其中 R1 和 R2 不能同时是未取代的烷基,

六元环的烃链 $-\text{C}(\text{R}3)-\text{C}(\text{R}4)-\text{C}(\text{R}5)-\text{C}(\text{R}6)-$ 是饱和的或含有在碳原子间的一个或两个双键;

R3 和 R4 独立地选自氢, 氧代, 卤素或二卤, 酰基, 烷基, 取代的烷基, 羟基, 羧基, 酰胺基, 氨基, 腈, 硫代, 烷氧基, 酰氧基, 芳氧基, 烷硫基和芳硫基;

R5 表示氢, 和

R6 是氢或卤素。

2. 权利要求 1 的式 (I) 化合物的用途, 其中

R1 和 R2 独立地选自:

-C₁-C₁₂-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的, 并且该烷基可以任选被最多三个取代基取代, 所述取代基独立地选自羟基, C₁-C₁₂-烷氧基, 硫羰, C₁-C₁₂-烷硫基, 芳氧基, 芳基酰基, -CO-OR, -O-CO-R, 杂芳基-酰氧基, 和-N(R)₂; 其中所述芳基是苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素取代; 其中所述杂芳基是噻吩基, 呋喃基或吡啶基;

芳基和芳基-C₁-C₁₂-烷基, 该芳基选自苯基, 联苯基, 萘基, 2,3-二氢化茚基, 茚基和茈基,

其中烷基部分可以任选被一个或两个羟基取代, 和

其中芳基部分可以任选被最多五个独立地选自卤素, 羟基, C₁-C₁₂-烷氧基, 硝基, 腈, C₁-C₁₂-烷基, 卤代 C₁-C₁₂-烷基, -SO₂-N(R)₂ 和 C₁-C₁₂-烷基磺酰基的取代基取代;

或者该芳基可以任选被连接到相邻碳原子上, 并结合成饱和环状 5, 6 或 7 元环系的两个基团取代, 所述环系任选含有最多三个杂原子如 N 或 O, N 原子的数目为 0-3, 并且 O 原子的数目是 0-2, 其中所述环状环系可以任选进一步被氧代基团取代;

杂芳基和杂芳基-C₁-C₁₂-烷基, 该杂芳基选自吡咯基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吲哚基, 喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 1,3-二氢苯并咪唑基, 苯并呋喃, 和苯并[b]噻吩, 其中所述杂芳基基团可以任选被最多三个独立地选自卤素, C₁-C₁₂-烷基, 卤代 C₁-C₈-烷基, -CO-OR, 芳基或芳氧基的取代基取代, 其中所述芳基基团选自苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素原子取代;

杂环烷基和杂环烷基-C₁-C₈-烷基, 该杂环烷基部分选自哌啶基, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 间二氧杂环戊烯基, 吗啉基, 四氢噻吩基, 四氢吡啶基, 氮杂环丁烷基, 噻唑烷基, 噁唑烷基, 硫吗啉基, 哌嗪基, 氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 氧杂氮杂环庚烷基, 硫杂氮杂环庚烷基, 二氢-1H-吡咯基, 和 1,3-二氢苯并咪唑基, 其中所述杂环烷基部分可以任选地被最多两个独立地选自氧代, C₁-C₁₂-烷基, 羟基,

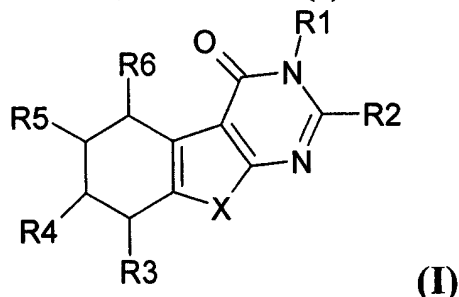
C_1 - C_{12} -烷氧基和芳基- C_1 - C_{12} -烷基的取代基取代;

或者 R_2 自己可以独立地选自 $-\text{CO}-R$, $-\text{CO}-O-R$ 或 $-\text{CO}-N(R)_2$;

R_3 和 R_4 独立地选自氢, 氧代, 硫代, 卤素或二卤, $-\text{CO}-R$ (优选 CHO), $-\text{CO}-O-R$, 腈, $-\text{CO}-N(R)_2$, $-\text{O}-\text{CO}-R$, $-\text{O}-R$, $-\text{S}-R$, $-N(R)_2$, $-\text{C}_1$ - C_{12} -烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的, 并且该烷基可以任选地被最多三个独立地选自羟基, C_1 - C_{12} -烷氧基, 硫羟, 和 $-N(R)_2$ 的取代基取代;

其中 R 表示氢, C_1 - C_{12} -烷基, 苯基- C_1 - C_4 -烷基或苯基, 任选地在苯基部分中被最多三个选自卤素, 羟基和 C_1 - C_4 -烷氧基, 优选甲氧基的取代基取代。

3. 用于治疗 的式(I)化合物:



其中

X 是 S , SO 或 SO_2

R_1 和 R_2 独立地选自烷基, 取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 杂环烷基, 取代的杂环烷基, 芳烷基, 取代的芳烷基, 杂芳基烷基, 取代的杂芳基烷基, 杂环烷基-烷基, 取代的杂环烷基-烷基, 或者

R_2 自己可独立地选自酰基, 羧基或酰胺基,

其中 R_1 和 R_2 不能同时是未取代的烷基, 并且

其中如果取代基 R_3 , R_5 和 R_6 同时表示氢并且 R_4 表示氢或甲基, 那么 R_2 必须不是甲基;

R_3 和 R_4 独立地选自氢, 氧代, 卤素或二卤, 酰基, 烷基, 取代的烷基, 羟基, 羧基, 酰胺基, 氨基, 腈, 硫代, 烷氧基, 酰氧基,

芳氧基, 烷硫基和芳硫基;

R5 表示氢,

R6 是氢或卤素, 和

六元环的烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-是饱和的或含有在碳原子间的一个或两个双键; 其中如果所有取代基 R3, R4, R5 和 R6 同时是氢, 那么包含烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-的六元环必须是芳香环。

4. 权利要求 3 的用于治疗的式(I)化合物, 其中

R1 和 R2 独立地选自:

-C₁-C₁₂-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的, 并且该烷基可以任选被最多三个取代基取代, 所述取代基独立地选自羟基, C₁-C₁₂-烷氧基, 硫羟, C₁-C₁₂-烷硫基, 芳氧基, 芳基酰基, -CO-OR, -O-CO-R, 杂芳基-酰氧基, 和-N(R)₂; 其中所述芳基是苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素取代; 其中所述杂芳基是噻吩基, 呋喃基或吡啶基;

芳基和芳基-C₁-C₁₂-烷基, 该芳基选自苯基, 联苯基, 萘基, 2,3-二氢化茚基, 茚基和茈基,

其中烷基部分可以任选被一个或两个羟基取代, 和

其中芳基部分可以任选被最多五个独立地选自卤素, 羟基, C₁-C₁₂-烷氧基, 硝基, 腈, C₁-C₁₂-烷基, 卤代 C₁-C₁₂-烷基, -SO₂-N(R)₂ 和 C₁-C₁₂-烷基磺酰基的取代基取代;

或者该芳基可以任选被连接到相邻碳原子上, 并结合成饱和环状 5, 6 或 7 元环系的两个基团取代, 所述环系任选含有最多三个杂原子如 N 或 O, N 原子的数目为 0-3, 并且 O 原子的数目是 0-2, 其中所述环状环系可以任选进一步被氧代基团取代;

杂芳基和杂芳基-C₁-C₁₂-烷基, 该杂芳基选自吡咯基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基,

1,3-二氢苯并咪唑基, 苯并呋喃, 和苯并[b]噻吩, 其中所述杂芳基基团可以任选被最多三个独立地选自卤素, C_1 - C_{12} -烷基, 卤代 C_1 - C_8 -烷基, $-CO-OR$, 芳基或芳氧基的取代基取代, 其中所述芳基基团选自苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素原子取代;

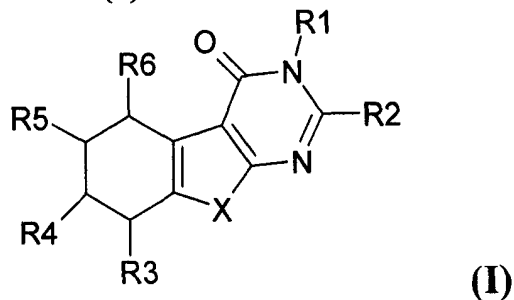
杂环烷基和杂环烷基- C_1 - C_8 -烷基, 该杂环烷基部分选自哌啶基, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 间二氧杂环戊烯基, 吗啉基, 四氢噻吩基, 四氢吡啶基, 氮杂环丁烷基, 噻唑烷基, 噁唑烷基, 硫吗啉基, 哌嗪基, 氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 氧杂氮杂环庚烷基, 硫杂氮杂环庚烷基, 二氢-1H-吡咯基, 和 1,3-二氢苯并咪唑基, 其中所述杂环烷基部分可以任选地被最多两个独立地选自氧代, C_1 - C_{12} -烷基, 羟基, C_1 - C_{12} -烷氧基和芳基- C_1 - C_{12} -烷基的取代基取代;

或者 R_2 自己可以独立地选自 $-CO-R$, $-CO-O-R$ 或 $-CO-N(R)_2$;

R_3 和 R_4 独立地选自氢, 氧代, 硫代, 卤素或二卤, $-CO-R$ (优选 CHO), $-CO-O-R$, 腈, $-CO-N(R)_2$, $-O-CO-R$, $-O-R$, $-S-R$, $-N(R)_2$, $-C_1$ - C_{12} -烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的, 并且该烷基可以任选地被最多三个独立地选自羟基, C_1 - C_{12} -烷氧基, 硫羰, 和 $-N(R)_2$ 的取代基取代;

其中 R 表示氢, C_1 - C_{12} -烷基, 苯基- C_1 - C_4 -烷基或苯基, 任选地在苯基部分中被最多三个选自卤素, 羟基和 C_1 - C_4 -烷氧基, 优选甲氧基的取代基取代。

5. 式(I)的新化合物:



其中

X 是 S , SO 或 SO_2

R1 和 R2 独立地选自烷基, 取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 杂环烷基, 取代的杂环烷基, 芳烷基, 取代的芳烷基, 杂芳基烷基, 取代的杂芳基烷基, 杂环烷基-烷基, 取代的杂环烷基-烷基, 或者

R2 自己可独立地选自酰基, 羧基或酰胺基,

其中 R1 和 R2 不能同时是未取代的烷基, 并且

其中如果取代基 R3, R5 和 R6 同时表示氢并且 R4 表示氢或甲基, 那么 R2 必须不是甲基;

R3 和 R4 独立地选自氢, 氧代, 卤素或二卤, 酰基, 烷基, 取代的烷基, 羟基, 羧基, 酰胺基, 氨基, 腈, 硫代, 烷氧基, 酰氧基, 芳氧基, 烷硫基和芳硫基;

R5 表示氢,

R6 是氢或卤素, 和

六元环的烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-是饱和的或含有在碳原子间的一个或两个双键; 其中如果所有取代基 R3, R4, R5 和 R6 同时是氢, 那么包含烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)- 的六元环必须是芳香环;

条件是所述化合物不是(3-苄基-7-叔丁基-4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-乙酸甲酯或 2,3-二苄基-7-叔丁基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮。

6. 权利要求 3 的用于治疗的式(I)的化合物, 其中

R1 和 R2 独立地选自:

-C₁-C₁₂-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的, 并且该烷基可以任选被最多三个取代基取代, 所述取代基独立地选自羟基, C₁-C₁₂-烷氧基, 硫羰, C₁-C₁₂-烷硫基, 芳氧基, 芳基酰基, -CO-OR, -O-CO-R, 杂芳基-酰氧基, 和-N(R)₂; 其中所述芳基是苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素取代; 其中所述杂芳基是噻吩基, 呋喃基或吡啶基;

芳基和芳基- C_1 - C_{12} -烷基, 该芳基选自苯基, 联苯基, 萘基, 2,3-二氢化茚基, 茚基和茛基, 其中烷基部分可以任选被一个或两个羟基取代, 和其中芳基部分可以任选被最多五个独立地选自卤素, 羟基, C_1 - C_{12} -烷氧基, 硝基, 腈, C_1 - C_{12} -烷基, 卤代 C_1 - C_{12} -烷基, $-SO_2-N(R)_2$ 和 C_1 - C_{12} -烷基磺酰基的取代基取代; 或者该芳基可以任选被连接到相邻碳原子上, 并结合成饱和环状 5, 6 或 7 元环系的两个基团取代, 所述环系任选含有最多三个杂原子如 N 或 O, N 原子的数目为 0-3, 并且 O 原子的数目是 0-2, 其中所述环状环系可以任选进一步被氧代基团取代;

杂芳基和杂芳基- C_1 - C_{12} -烷基, 该杂芳基选自吡咯基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 喹啉基, 喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 1,3-二氢苯并咪唑基, 苯并呋喃, 和苯并[b]噻吩, 其中所述杂芳基基团可以任选被最多三个独立地选自卤素, C_1 - C_{12} -烷基, 卤代 C_1 - C_8 -烷基, $-CO-OR$, 芳基或芳氧基的取代基取代, 其中所述芳基基团选自苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素原子取代;

杂环烷基和杂环烷基- C_1 - C_8 -烷基, 该杂环烷基部分选自哌啶基, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 间二氧杂环戊烯基, 吗啉基, 四氢噻吩基, 四氢吡啶基, 氮杂环丁烷基, 噻唑烷基, 噁唑烷基, 硫吗啉基, 哌嗪基, 氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 氧杂氮杂环庚烷基, 硫杂氮杂环庚烷基, 二氢-1H-吡咯基, 和 1,3-二氢苯并咪唑基, 其中所述杂环烷基部分可以任选地被最多两个独立地选自氧代, C_1 - C_{12} -烷基, 羟基, C_1 - C_{12} -烷氧基和芳基- C_1 - C_{12} -烷基的取代基取代;

或者 R_2 自己可以独立地选自 $-CO-R$, $-CO-O-R$ 或 $-CO-N(R)_2$;

R_3 和 R_4 独立地选自氢, 氧代, 硫代, 卤素或二卤, $-CO-R$ (优选 CHO), $-CO-O-R$, 腈, $-CO-N(R)_2$, $-O-CO-R$, $-O-R$, $-S-R$, $-N(R)_2$, $-C_1$ - C_{12} -烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的, 并且该烷基可以任选地被最多三个独立地选自羟基, C_1 - C_{12} -烷氧基, 硫羰, 和 $-N(R)_2$ 的取代基取代;

其中 R 表示氢, C_1 - C_{12} -烷基, 苯基- C_1 - C_4 -烷基或苯基, 任选地在苯基部分中被最多三个选自卤素, 羟基和 C_1 - C_4 -烷氧基, 优选甲氧基的取代基取代。

7. 权利要求 5 或 6 所述的式 (I) 化合物, 其中包含烃链 $-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-$ 的六元环是芳香环。

8. 权利要求 5 或 6 所述的式 (I) 化合物, 其中包含烃链 $-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-$ 的六元环不是芳香环, 并且其中取代基 $R3$ - $R6$ 中至少一个不是氢。

9. 权利要求 5-8 中任意一项所述的式 (I) 化合物, 其中 $R2$ 选自下组基团:

$-C_1$ - C_8 -烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的, 并且该烷基可以任选地被最多三个独立地选自羟基, C_1 - C_8 -烷氧基, 硫羰, C_1 - C_8 -烷硫基, 芳氧基, $-\text{CO}-\text{O}-C_1$ - C_8 -烷基和 $-\text{O}-\text{CO}-R'$ 的取代基取代; 其中所述芳基基团是苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素取代;

芳基和芳基- C_1 - C_8 -烷基, 该芳基选自苯基, 联苯基, 萘基, 2,3-二氢化茚基, 茚基和芴基, 其中所述芳基部分可以任选地被最多五个独立地选自卤素, 羟基, C_1 - C_8 -烷氧基, 硝基, 腈, 卤代 C_1 - C_8 -烷基, $-\text{SO}_2-\text{N}(R')_2$ 的取代基取代,

杂芳基和杂芳基- C_1 - C_8 -烷基, 其选自吡咯基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 1,3-二氢苯并咪唑基, 苯并呋喃和苯并[b]噻吩, 其中所述杂芳基可以任选地被最多三个独立地选自卤素, C_1 - C_8 -烷基, 卤代 C_1 - C_8 -烷基, 芳基或芳氧基的取代基取代, 其中芳基选自苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素原子取代;

-CO-R',

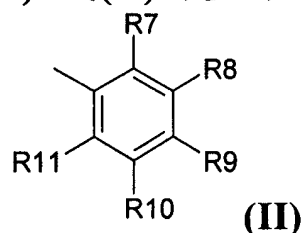
-CO-N(R')₂, 和

-CO-O-R';

其中 R'表示氢或 C₁-C₈-烷基。

10. 权利要求 8 所述的式 (I) 化合物, 其中 R₂ 是:

i) 式(II)的基团



其中

R₇ 是氢, 卤素, 羟基或 C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基,

R₈ 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 羟基, 腈, 卤素, 或卤代 C₁-C₄-烷基, 优选三氟甲基,

R₉ 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 羟基, 腈, 卤素, 或 N,N-二-C₁-C₄-烷基-胺磺酰基,

R₁₀ 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 羟基, 腈, 卤素, 或卤代 C₁-C₄-烷基, 优选三氟甲基,

R₁₁ 是氢, 卤素, 羟基或 C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基,

或 ii)

-C₁-C₈-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的;

被一个或两个选自下组的取代基取代的-C₁-C₄-烷基: -CO-O-R''; -O-R''; -O-Ar, 其中 Ar 是任选被卤素取代的苯基; -O-CO-R''; 任选在苯基部分中被最多三个 C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基取代的苯基或联苯基;

-CO-O-R'',

-CO-R”，优选-CHO，

-萘基，

-杂芳基，其可以选自噻吩基，呋喃基，吡啶基，苯并噻吩基和吡唑基，其中所述杂芳基基团可以任选地被独立地选自卤素，C₁-C₄-烷基，卤代 C₁-C₄-烷基，优选三氟甲基，苯基和苯氧基的一个或两个取代基取代，其中苯基可以任选被最多三个卤素取代；

其中 R”表示氢或 C₁-C₄-烷基，优选甲基或乙基。

11. 权利要求 10 所述的式 (I) 化合物，其中 R₂ 选自苯基，甲氧基苯基，三甲氧基苯基，三羟基苯基，3,5-二羟基-4-甲氧基苯基，2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基，2-溴-5-甲氧基苯基，2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基，氟基苯基，氟苯基，二(三氟甲基)苯基，二氟苯基，二氯苯基，4-N,N-二丙基胺磺酰基，甲基，环丙基，环戊基乙基，1-乙基戊基，2-甲基丙-1-烯基，丙基，苄基，苯乙基，联苯基甲基，二甲氧基苯甲基，萘基，噻吩基，呋喃基，吡啶基，苯并噻吩基，溴代噻吩基，1-苯基-5-三氟甲基-4H-吡唑-4-基，2-(4-氯苯氧基)吡啶-3-基，羟甲基，乙酰氧甲基，甲氧基甲基，甲氧基酰甲基，乙氧基酰甲基，乙氧基酰乙基，1-(3-氯苯氧基)-1-甲基乙基，羰基和甲氧基酰基。

12. 权利要求 11 所述的式 (I) 化合物，其中 R₂ 是甲氧基苯基，三甲氧基苯基，2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基，2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基，噻吩基，或丙基。

13. 权利要求 5-12 中任意一项所述的式 (I) 化合物，其中 R₁ 选自下组基团：

-C₁-C₈-烷基，该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的，并且该烷基可以任选地被最多三个独立地选自羟基，C₁-C₈-烷氧基，硫羟，-NH₂，C₁-C₈-烷硫基，芳氧基，芳基酰基，-CO-O-C₁-C₈-烷基，C₁-C₈-烷基酰氧基，杂芳基-酰氧基，和 C₁-C₈-烷基氨基的取代

基取代；其中所述芳基是苯基或萘基，并且可以任选被最多三个卤素取代，其中所述杂芳基是噻吩基，呋喃基或吡啶基，

芳基和芳基- C_1-C_8 -烷基，该芳基部分选自苯基，联苯基，萘基，2,3-二氢茚基，茚基和芴基，

其中所述烷基部分可以任选被一个或两个羟基取代，并且

其中所述芳基部分可以任选被最多五个独立地选自卤素，羟基， C_1-C_8 -烷氧基， C_1-C_8 -烷基磺酰基， $-SO_2-N(C_1-C_8-烷基)_2$ ， C_1-C_8 -烷基，卤代 C_1-C_8 -烷基的取代基取代；

或者该芳基可以任选被连接到相邻碳原子上，并结合成饱和的环状 5 或 6 元环系的两个基团取代，所述环系任选含有最多三个杂原子如 N 或 O，N 原子的数目为 0-3，并且 O 原子的数目是 0-2，其中所述环状环系可以任选进一步被氧代基团取代；

杂芳基和杂芳基- C_1-C_8 -烷基，该杂芳基部分选自喹啉基，噻唑基，嘧啶基，呋喃基，吡啶基，噻吩基，吡咯基，咪唑基，异噻唑基，噁唑基，异噁唑基，吡唑基，吡嗪基，吡啶基，异喹啉基，苯并咪唑基，1,3-二氢苯并咪唑基，苯并呋喃和苯并[b]噻吩，其中所述杂芳基基团可以任选被最多三个独立地选自卤素， C_1-C_8 -烷基和 $-CO-O-C_1-C_8$ -烷基的取代基取代；

杂环烷基和杂环烷基- C_1-C_8 -烷基，该杂环烷基部分选自哌啶基，吡咯烷基，四氢呋喃基，间二氧杂环戊烯基，吗啉基，四氢噻吩基，四氢吡啶基，氮杂环丁烷基，噻唑烷基，噁唑烷基，硫吗啉基，哌嗪基，氮杂环庚烷基，二氮杂环庚烷基，氧杂氮杂环庚烷基，硫杂氮杂环庚烷基，二氢-1H-吡咯基，和 1,3-二氢苯并咪唑基，其中该杂环烷基部分可以任选被最多两个独立地选自氧代， C_1-C_8 -烷基，羟基， C_1-C_8 -烷氧基和芳基- C_1-C_8 -烷基的取代基取代。

14. 权利要求 13 所述的式 (I) 化合物，其中 R1 选自下组基团：

- C_1-C_8 -烷基，该烷基可以是直链的、环状的或支化的；

被一个或两个独立地选自 $-O-R''$ ， $-O-Ar$ ， $-O-CO-HetAr$ ， $-CO-Ar$ ，

-CO-O-R”，和-N(R’’)₂的取代基取代的-C₁-C₄-烷基，

芳基和芳基-C₁-C₄-烷基，该芳基部分选自苯基，2,3-二氢化茛基，和茛基，其中所述烷基部分可以任选被羟基基团取代；和其中所述芳基部分可以任选被最多三个独立地选自卤素，-O-R’’，-SO₂-R’’，-SO₂-N(R’’)₂的取代基取代，或者该芳基可以任选被连接到相邻碳原子上，并结合成任选含有最多两个O原子的饱和的环状5或6元环系的两个基团取代，其中所述环状环系可以任选进一步被氧代基团取代；

杂芳基和杂芳基-C₁-C₄-烷基，该杂芳基部分选自喹啉基，噻唑基，嘧啶基，呋喃基，吡啶基，吡嗪基，和噻吩基，其中该杂芳基基团可以任选被一个或两个独立地选自卤素，-C₁-C₄-烷基和-CO-O-R’’的取代基取代；

杂环烷基和杂环烷基-C₁-C₄-烷基，该杂环烷基部分选自哌啶基，吗啉基，吡咯烷基，四氢呋喃基，和间二氧杂环戊烯基，其中杂环烷基部分可以任选被最多两个独立地选自氧代，C₁-C₄-烷基（优选甲基）和-C₁-C₄-烷基-Ar（优选苄基或苯乙基）的取代基取代，

其中

Ar表示任选被卤素或甲氧基取代的苯基，

HetAr表示噻吩基，呋喃基，吡啶基，和

R’’表示氢或C₁-C₄-烷基，优选甲基或乙基。

15.权利要求14所述的式(I)化合物，其中R₁选自环丙基，丁基，异丁基，3-甲基丁基，环己基，苄基，苯乙基，2-羟基-2-苯基乙基，甲氧基苯甲基，5-溴-2-甲氧基苯甲基，5-溴-2-羟基苯甲基，3,4-二氯苯甲基，3,4-二羟基苯甲基，4-甲基磺酰基苯甲基，4-氨基磺酰基苯乙基，2,3-二氢苯并呋喃基，苯并[1,3]二氧杂环戊烯基，苯基，茛基，2,3-二氢化茛基，3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃基，喹啉基，甲基噻唑基，2-甲氧基酰基吡嗪基，呋喃基甲基，吡啶基甲基，噻吩基乙基，噻吩基甲基，吡啶基乙基，溴代呋喃基甲基，苄基哌啶基，吗啉基乙基，2-氧代-吡咯烷基丙基，四氢呋喃基甲基，2,2-二甲基-[1,3]二氧杂戊环

-4-基甲基, 羟基乙基, 甲氧基乙基, 2-氧代-2-苯基乙基, 甲氧基酰基丙基, 苯氧基乙基, 噻吩-2-羧酸乙酯, 和二甲基氨基乙基。

16. 权利要求 15 所述的式 (I) 化合物, 其中 R1 选自异丁基, 3-甲基丁基, 苄基, 四氢呋喃基甲基, 呋喃基甲基, 5-溴呋喃-2-基甲基, 5-溴-2-甲氧基苯甲基, 噻吩-2-羧酸乙酯, 和甲氧基乙基。

17. 权利要求 5-16 中任意一项所述的式 (I) 化合物, 其中 R3 选自氢, 氧代, $-O-R'$, $-O-Ar$, $-O-CO-R'$, 卤素, 硫代, $-S-R'$ 和 $-S-Ar$, 其中 R' 表示氢或 C_1-C_8 -烷基, Ar 表示任选被选自卤素, 羟基或甲氧基的一个或多个取代基取代的苯基。

18. 权利要求 17 所述的式 (I) 化合物, 其中 R3 选自氢, 羟基, 氧代, 氯, 溴, 苯氧基, 苯硫基, C_1-C_4 -烷氧基, C_1-C_4 -烷硫基和 $-O-CO-C_1-C_4$ -烷基。

19. 权利要求 18 所述的式 (I) 化合物, 其中 R3 选自羟基, 氧代, $-O-CO-CH_3$, 和 $-S$ -乙基。

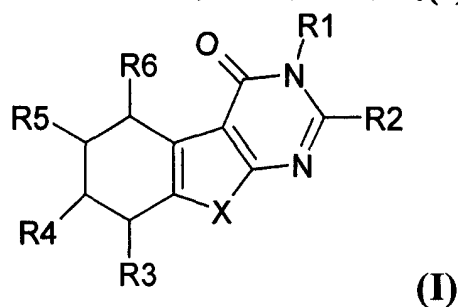
20. 权利要求 5-19 中任意一项所述的式 (I) 化合物, 其中 R4 选自氢, 任选被羟基取代的 C_1-C_8 -烷基, $-CO-R'$, $-CO-O-R'$, 卤素和二卤, 其中 R' 表示氢或 C_1-C_8 -烷基。

21. 权利要求 20 所述的式 (I) 化合物, 其中 R4 选自氢, 羰基, 乙氧基酰基, 溴, 二溴, 氯, 二氯, 羟甲基和甲基。

22. 权利要求 21 所述的式 (I) 化合物, 其中 R4 选自氢, 溴和羰基。

23. 权利要求 5-22 中任意一项所述的式 (I) 化合物, 其中 R6 是氢。

24. 权利要求 6 所述的式 (I) 的新化合物,



其中

X 是 S, SO 或 SO₂;

R1 选自:

-C₁-C₈-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的或支化的;

被一个或两个独立地选自 -O-R'', -O-Ar, -O-CO-HetAr, -CO-Ar, -CO-O-R'', 和 -N(R'')₂ 的取代基取代的 -C₁-C₄-烷基,

芳基和芳基-C₁-C₄-烷基, 该芳基部分选自苯基, 2,3-二氢茚基, 和茺基, 其中所述烷基部分可以任选被一个羟基基团取代; 和其中所述芳基部分可以任选被最多三个独立地选自卤素, -O-R'', -SO₂-R'', -SO₂-N(R'')₂ 的取代基取代, 或者该芳基可以任选被连接到相邻碳原子上, 并结合成任选含有最多两个 O 原子的饱和的环状 5 或 6 元环系的两个基团取代, 其中所述环状环系可以任选进一步被氧代基团取代;

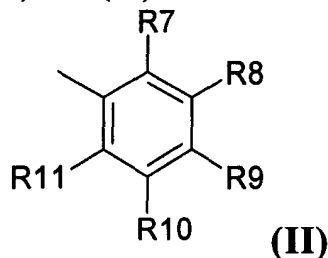
杂芳基和杂芳基-C₁-C₄-烷基, 该杂芳基部分选自喹啉基, 噻唑基, 嘧啶基, 呋喃基, 吡啶基, 吡嗪基, 和噻吩基, 其中该杂芳基基团可以任选被一个或两个独立地选自卤素, -C₁-C₄-烷基和 -CO-O-R'' 的取代基取代;

杂环烷基和杂环烷基-C₁-C₄-烷基, 该杂环烷基部分选自哌啶基, 吗啉基, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 和间二氧杂环戊烯基, 其中杂环烷基部分可以任选被最多两个独立地选自氧代, C₁-C₄-烷基 (优选甲基)

和-C₁-C₄-烷基-Ar（优选苄基或苯乙基）的取代基取代，

R2 选自

i) 式(II)的基团



其中

R7 是氢，卤素，羟基或 C₁-C₄-烷氧基，优选甲氧基，

R8 是氢，C₁-C₄-烷氧基，优选甲氧基，羟基，腈，卤素，或卤代 C₁-C₄-烷基，优选三氟甲基，

R9 是氢，C₁-C₄-烷氧基，优选甲氧基，羟基，腈，卤素，或 N,N-二-C₁-C₄-烷基-胺磺酰基，

R10 是氢，C₁-C₄-烷氧基，优选甲氧基，羟基，腈，卤素，或卤代 C₁-C₄-烷基，优选三氟甲基，

R11 是氢，卤素，羟基或 C₁-C₄-烷氧基，优选甲氧基，

和 ii)

-C₁-C₈-烷基，该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的；

被一个或两个选自下组的取代基取代的-C₁-C₄-烷基：-CO-O-R''；-O-R''；-O-Ar，其中 Ar 是任选被卤素取代的苯基；-O-CO-R''；和任选在苯基部分中被最多三个 C₁-C₄-烷氧基，优选甲氧基取代的苯基或联苯基；

-CO-O-R''，

-CO-R''，优选-CHO，

-萘基，

-杂芳基，其可以选自噻吩基，呋喃基，吡啶基，苯并噻吩基和吡唑基，其中所述杂芳基基团可以任选地被独立地选自卤素，C₁-C₄-烷

基, 卤代 C_1 - C_4 -烷基, 优选三氟甲基, 苯基和苯氧基的一个或两个取代基取代, 其中苯基可以任选被最多三个卤素取代;

R_3 选自氢, 氧代, $-O-R''$, $-O-Ar$, $-O-CO-R''$, 卤素, 硫代, $-S-R''$, 和 $-S-Ar$;

R_4 选自氢, 任选被羟基取代的 C_1 - C_4 -烷基, $-CO-R''$, $-CO-O-R''$, 卤素和二卤;

其中

Ar 表示任选被一个或多个选自卤素、羟基或甲氧基的取代基取代的苯基,

$HetAr$ 表示噻吩基, 呋喃基, 吡啶基, 和

R'' 表示氢或 C_1 - C_4 -烷基, 优选甲基或乙基。

25. 权利要求 24 所述的式(I)的新化合物, 其中

R_1 选自:

$-C_3$ - C_8 -烷基, 该烷基可以是直链的、环状的或支化的,

被一个或两个独立地选自 C_1 - C_4 -烷氧基, 羟基和 $-O-CO-HetAr$ 的取代基取代的 $-C_1$ - C_4 -烷基,

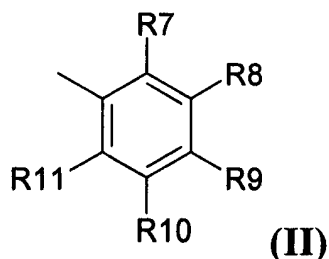
苯基- C_1 - C_4 -烷基, 其中该芳基部分可以任选被最多三个独立地选自卤素, C_1 - C_4 -烷氧基和羟基的取代基取代,

杂芳基- C_1 - C_4 -烷基, 该杂芳基部分选自嘧啶基, 呋喃基, 吡啶基和噻吩基, 其中杂芳基基团可以任选地被一个或两个独立地选自卤素, C_1 - C_4 -烷氧基和羟基的取代基取代, 和

杂环烷基- C_1 - C_4 -烷基, 该杂环烷基部分选自四氢呋喃基, 哌啶基, 吗啉基, 和吡咯烷基;

R_2 选自

i) 式(II)的基团



其中

R7 是氢, 溴, 氯或氟,

R8 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 或羟基,

R9 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 或羟基,

R10 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 或羟基,

R11 是氢, 和

ii)

-C₃-C₆-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的或支化的; 任选被 -O-CO-(C₁-C₄)-烷基或 -CO-O-(C₁-C₄)-烷基基团取代;

-杂芳基, 其可以选自噻吩基, 呋喃基, 吡啶基, 苯并噻吩基, 和吡唑基;

R3 选自氢, 氧代, 羟基, C₁-C₄-烷氧基, -O-CO-C₁-C₄-烷基和 C₁-C₄-烷硫基;

R4 选自氢, 卤素, 羰基, -CO-C₁-C₄-烷基, 和

R6 是氢或溴。

26. 权利要求 25 所述的式(I)的新化合物, 其中

R1 选自异丁基, 3-甲基丁基, 苄基, 四氢呋喃基甲基, 呋喃基甲基, 5-溴呋喃-2-基甲基, 5-溴-2-甲氧基苯甲基, 噻吩-2-羧酸乙酯, 和甲氧基乙基;

R2 选自甲氧基苯基, 三甲氧基苯基, 2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基, 2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基, 噻吩基, 和丙基;

R3 选自羟基, 氧代, -O-CO-CH₃, 和-S-乙基;

R4 选自氢, 溴, 和羰基; 和

R6 是氢或溴。

27. 权利要求 25 所述的式(I)的新化合物, 其中

R1 是直链的、环状的或支化的-C₃-C₈烷基;

R2 是三甲氧基苯基, 2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基或 2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基;

R3 是氢或羟基;

R4 是氢;

R6 是氢或溴, 并且

其中包含烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-的六元环是芳香环。

28. 权利要求 5-27 中任意一项所述的式 (I) 化合物, 其中 X 表示 S。

29. 权利要求 6 所述的式(I)的新化合物, 选自下组化合物:

3-苄基-8-乙硫基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-7-甲醛,

3-苄基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-7-甲醛,

3-苄基-8-乙硫基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-7-甲醛,

3-苄基-8-羟基-2-噻吩-2-基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮,
噻吩-2-羧酸 2-(8-羟基-4-氧代-2-噻吩-2-基-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-3-基)-乙酯,

3-丁基-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮,

3-苄基-3-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮,

乙酸 3-苄基-3-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-4-氧代-2-丙基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-8-基酯,

3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮,

乙酸 3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-4-氧代-2-丙基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯,

8-羟基-3-异丁基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮,

3-苄基-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮,

7-溴-3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮,

8-羟基-3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮,

5-溴-3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮,

2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮,

2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(2-甲基丁基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮,

7-溴-8-羟基-3-(2-甲氧基乙基)-2-噻吩-2-基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮,

3-丁基-8-羟基-2-(2-甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮, 和

3-丁基-2-(2,4-二氟苯基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮,

或它们的生理学可接受的盐。

30. 用于治疗的前述权利要求 5-29 中任意一项所述的式 (I) 化合物。

31. 前述权利要求 5-29 中任意一项所述的式 (I) 化合物在治疗或预防甾类激素依赖性疾病或障碍中的用途。

32. 权利要求 31 的用途, 其中所述甾类激素依赖性疾病或障碍是需要抑制 17β -羟甾类脱氢酶, 优选 17β -HSD 1 型, 17β -HSD 2 型或 17β -HSD 3 型酶的甾类激素依赖性疾病或障碍。

33. 前述权利要求 5-29 中任意一项所述的式 (I) 化合物在制造用于治疗 and/或预防甾类激素依赖性疾病或障碍, 优选需要抑制 17β -羟甾类脱氢酶的甾类激素依赖性疾病或障碍, 最优选需要抑制 17β -HSD 1 型, 17β -HSD2 型或 17β -HSD 3 型酶的甾类激素依赖性疾病或障碍的药物中的用途。

34. 权利要求 32 或 33 所述的用途, 其中所述甾类激素依赖性疾病或障碍选自乳腺癌, 前列腺癌, 卵巢癌, 子宫癌, 子宫内膜癌和子宫内膜增生, 子宫内膜异位, 子宫肌瘤, 子宫平滑肌瘤, 子宫腺肌病, 痛经, 月经过多, 子宫出血, 前列腺痛, 良性前列腺增生, 前列腺炎, 粉刺, 皮脂溢, 多毛症, 雄激素性脱发, 早熟青春期, 肾上腺增生, 多囊卵巢综合征, 排尿功能障碍, 骨质疏松症, 多发性硬化, 类风湿性关节炎, 阿尔茨海默病, 结肠癌, 组织创伤, 皮肤褶皱和白内障。

35. 一种药物组合物, 其包含作为活性剂的至少一种前述权利要求 5-29 中任意一项所述的式 (I) 化合物, 和至少一种药学可接受的载体。

新化合物和它们的治疗用途

发明领域

发明涉及作为 17 β -羟甾类脱氢酶, 优选 17 β -羟甾类脱氢酶 1 型(17 β -HSD1), 2 型(17 β -HSD2)或 3 型(17 β -HSD3)酶的抑制化合物的新的噻吩嘧啶酮衍生物, 它们的盐, 含有这些化合物的药物制剂和制备这些化合物的方法。此外, 本发明涉及所述噻吩嘧啶酮衍生物的治疗用途, 特别是它们在治疗或预防甾类激素依赖性疾病或障碍, 比如需要抑制 17 β -羟甾类脱氢酶, 特别是 17 β -HSD 1 型酶和/或需要调节内源性的 17 β -雌二醇和/或睾酮浓度的甾类激素依赖性疾病或障碍中的用途。

发明背景

本文中为了说明本发明的背景和特别是为提供关于实施的补充细节所使用的出版物及其它材料, 都通过引用被结合在本文中。

哺乳动物的 17 β -羟甾类脱氢酶(17 β -HSDs)是 NAD(H)或 NADP(H)依赖性酶, 这种酶除催化其它反应以外, 催化雄性和雌性性激素生物合成中的最后步骤。这些酶将无活性的 17-酮甾体化合物转化为它们的活性的 17 β -羟基形式或催化 17 β -羟基形式氧化成 17-酮甾体化合物。因为雌激素和雄激素都在 17 β -羟基形式时对它们的受体具有最高的亲合性, 因此 17 β -HSD 酶在组织选择性调节性甾体激素的活性中起到重要的作用。

目前, 已经记载了 10 个人类的 17 β -HSD 酶家族的成员(1-5, 7, 8, 10, 11 和 12 型)。人类的 17 β -HSD 家族成员在它们的一级结构中具有小于 30%的类似性。17 β -HSD 以不同的模式表达, 尽管在某些情况下, 以重叠的模式表达。不同类型的 17 β -HSD 还在它们的底物和辅因子专一性方面不同。在培养物中的完整细胞中, 17 β -HSD 以单向的

方式催化反应：1, 3, 5 和 7 型使用 NADP(H)作为辅因子并催化还原反应(活化作用)，而 2, 4, 8 和 10 型使用 NAD(H)作为辅因子催化氧化反应(灭活作用)。[见例如 Labrie 等人, (2000) *Trends Endocrinol Metab.*, 11:421-7]。

由于 17β -HSD 在组织选择性调节性甾体激素的活性中的重要作用， 17β -HSD 可以被牵涉到对雌激素敏感的病理学(例如乳房、卵巢、子宫和子宫内膜癌等等)和对雄激素敏感的病理学(例如前列腺癌，良性前列腺增生，粉刺，多毛症等等)的发生和发展中。此外，已经证明许多种类的 17β -HSD 与特定的人类障碍的发病机理有关。例如，已知 17β -HSD3 与假两性畸形的发展有关， 17β -HSD8 在多囊肾疾病中起作用，而 17β -HSD4 与双功能酶缺乏症的发生有关。因此人们已经提出了通过给予特定的 17β -HSD 酶抑制剂来治疗对性甾族化合物敏感的疾病，任选地与有效的和特定的抗雌激素药和抗雄激素药联用 [Labrie F 等人, (1997) *Steroids*, 62:148-58]。

由于各种 17β -HSD 具有选择性的底物亲合性，在完整细胞中的定向(还原或氧化)活性，和特定的组织分布，因此药物作用的选择性可以通过定向于特定的 17β -HSD 同工酶来实现。通过特定的 17β -HSD 的个别调节，可以影响甚至控制雌激素和雄激素在不同的靶组织中的局部和旁分泌浓度。

17β -HSD 家族的被最好地表征的成员是 1 型 17β -HSD [EC1.1.1.62]。该酶可以在不同的官能性(例如有和没有配体和/或辅因子)的状态下结晶。 17β -HSD1 在体外催化雌甾酮(E1)和雌二醇(E2)之间的还原和氧化作用。然而，在体内生理条件下，该酶仅催化由雌甾酮(E1)到雌二醇(E2)的还原反应。人们发现 17β -HSD1 在各种依赖激素的组织，例如胎盘，乳腺组织或子宫和子宫内膜组织中分别被表达。雌二醇本身是一种非常有效的激素，特别是与活性明显更低的雌甾酮相比，其通过与核雌激素受体结合来调节各种基因的表达，并在靶细胞的增殖和分化中起重要的作用。生理性以及病理性细胞增殖可以是雌二醇依赖性的。尤其许多乳腺癌细胞是被局部升高的雌二醇浓度所

刺激的。此外，良性病理学比如子宫内膜异位 (endometriosis)，子宫平滑肌瘤(子宫肌瘤或肌瘤)，子宫腺肌病 (adenomyosis)，月经过多，子宫出血和痛经的发生或病程与存在显著高的雌二醇水平有关。

子宫内膜异位是一种众所周知的影响 10 到 15% 的育龄妇女的妇科学病症。它是一种良性疾病，被定义为在子宫腔外存在能存活的子宫内膜腺和基质细胞。其最经常在骨盆区域中被发现。在妇女发展性子宫内膜异位中，通过逆行月经进入腹膜腔(最可能的机理)的子宫内膜细胞具有粘附到和侵入腹膜内层的能力，并且然后能够植入和生长。植入物以类似于在子宫中的子宫内膜的方式对月经周期的甾体激素作出响应。所述浸润性损害和来自这些损害的不能离开身体的血液可导致周围组织的炎症。子宫内膜异位的最常见的症状是痛经，性交疼痛和(慢性的)腹痛。这些症状的发生与损害的程度无关。一些患有严重的子宫内膜异位的妇女是无症状的，而患有轻微子宫内膜异位的妇女可能有严重的疼痛。子宫内膜异位在高达 50% 的不孕妇女中被发现。然而，目前还没有关于轻微子宫内膜异位和不孕之间的因果关系的证明。中度到严重的子宫内膜异位可以导致输卵管的损坏和粘连，从而导致不孕。治疗子宫内膜异位的目的是减轻疼痛，分离子宫内膜异位的组织和恢复生育力(如果需要的话)。两种常见的治疗是手术或抗炎药和/或激素治疗或其组合。

子宫平滑肌瘤(子宫肌瘤或肌瘤)，良性的无性系瘤，产生自人类子宫的平滑肌细胞。它们在高达 25% 的妇女中是临床上明显的，并且是子宫切除的单一的、最常见的适应症。它们导致显著的病状，包括月经延长和大量的经血，骨盆压力和疼痛，排尿问题，和在少数情况下的生殖机能障碍。肌瘤的病理生理学还没有被很好地了解。肌瘤在粘膜下(在子宫内膜下)，壁内(在子宫肌层之中)和浆膜下(从子宫的浆膜间隔突出)发现，但大多为这 3 种不同类型的混合形式。Tamaya 等人研究了平滑肌瘤细胞中雌激素受体的存在[Tamaya 等人, (1985) *Acta Obstet Gynecol Scand.*, 64:307-9]。他们证明，在平滑肌瘤中雌激素受体与孕酮的比例和雄激素受体水平高于相应的正常的子宫肌层

中的比例。长期以来手术是治疗肌瘤的主要方法。此外，建议用来治疗肌瘤的医药疗法包括给病人使用各种甾体化合物，如雄激素甾体 danazol 或 gestrinone，GnRH 激动剂和孕激素类，然而给药往往伴有各种严重的副作用。

以上关于治疗子宫平滑肌瘤和子宫内膜异位所述的所有情况同样适用于其它良性的妇科学病症上，特别是子宫腺肌病，机能性月经过多和子宫出血。这些良性的妇科学病症都是对雌激素敏感的，并可用与前文中关于子宫平滑肌瘤和子宫内膜异位所述类似的方式治疗。然而现有的药物治疗具有同样的主要缺点，即一旦副作用变得比要治疗的病征更严重时则必须中止治疗，并且病征在治疗停止后再出现。

由于上述的恶性的和良性的病理全部是 17β -雌二醇依赖性的，降低相应组织中内源性 17β -雌二醇的浓度将导致在所述组织中 17β -雌二醇细胞增殖的削弱或减少。因此可以推断， 17β -HSD1 酶的选择性抑制剂将很好地适合用于削弱在肌瘤、子宫内膜异位、子宫腺肌病和子宫内膜组织中内源性雌激素，特别是 17β -雌二醇的生产。本申请的化合物作为优先催化还原反应的 17β -HSD1 的选择性抑制剂，由于可降低或抑制雌甾酮向活性的雌二醇的还原转化，将导致降低的细胞内雌二醇浓度。因此， 17β -HSD1 的可逆的或甚至不可逆的抑制剂可以在预防和/或治疗甾类激素、特别是 17β -雌二醇依赖性病症或疾病中起重要作用。此外， 17β -HSD1 的可逆的或甚至不可逆的抑制剂应该对雌二醇受体、特别是对雌激素受体 α 亚型没有或仅有纯的拮抗结合活性，因为雌激素受体的激动结合将导致活化作用，并由此通过各种基因的调节导致靶细胞的增殖和分化。相反，雌激素受体的拮抗剂，即所谓的抗雌激素，竞争性地与特定的受体蛋白结合，由此防止内源性雌激素接近它们的特定的结合位点。目前在文献中记载了可以通过给予选择性的 17β -HSD1 抑制剂来治疗数种恶性疾病如乳腺癌，前列腺癌，卵巢癌，子宫癌，子宫内膜癌和子宫内膜增生。此外，选择性的 17β -HSD1 抑制剂可以用于预防上述的激素依赖性癌症，尤其是乳腺癌。

由文献中已经知道一些甾族以及非甾族来源的 17β -HSD1 酶的可逆的或不可逆的抑制剂。文献中已经报道了这些主要具有类似底物或辅因子核心结构的抑制剂分子的特性[综述于：Poirier D. (2003) *Curr Med Chem.* 10:453-77]。

17β -HSD 家族的另一个被很好表征的成员是 17β -HSD 3 型酶 (17β -HSD3)。 17β -HSD3 与其它 17 HSD 相比具有不同的特征：它被发现几乎仅在睾丸处被表达，而其它同功酶却在数种组织中更广泛地被表达。 17β -HSD3 在雄激素生物合成中具有关键作用。它将 4-雄烯-3,17-酮(A)转化为睾酮(T)。 17β -HSD3 的生物学意义是具有不可否认的生理学重要性。现已发现 17β -HSD3 的基因中的突变可导致胎儿睾丸中 T 形成的减少，并因此导致被称作男性假两性畸形的阴阳人病症 [Geissler WM 等人, (1994) *Nat Genet.*, 7:34-9]。

在前列腺癌适应症方面，原发癌细胞大多在它们的增殖、分化和某些阶段的编程性细胞死亡的调节中保持它们对雄激素的响应性。目前，雄激素剥夺是可用于前列腺癌的唯一有效的全身性激素治疗方法。 17β -HSD3 的选择性抑制剂的研制是一种治疗雄激素依赖性疾病的新的治疗途径 [Labrie 等人, (2000) *Trends Endocrinol Metab.*, 11:421-7]。此外，Oefelein 等人报道了长效 GnRH 类似物在几乎 20% 的病例中都不能达到男人中 T 的阉割水平 [Oefelein MG & Cornum R (2000) *J Urol.*; 164:726-9]。为了改善患有前列腺癌的男人对内分泌治疗的响应率，选择性地抑制睾丸的 17β -HSD3 活性可能是重要的。除前列腺癌以外，可以通过选择性地抑制 17β -HSD3 活性来治疗许多其它对雄激素敏感的疾病，即其开始或发展由雄激素的活性辅助的疾病。这些疾病包括但不限于良性的前列腺增生，前列腺炎，粉刺，皮脂溢，多毛症，雄激素性脱发，早熟青春期，肾上腺增生，和多囊卵巢综合征。此外，考虑到 17β -HSD3 主要在睾丸中被发现的事实，人们可能对用作阻断精子发生和作为男性抗生育药剂的有效抑制剂的研制是感兴趣的。

由文献中已经知道一些甾族和甚至非甾族来源的 17β -HSD3 酶的

可逆的或不可逆的抑制剂。文献中已经报道了这些抑制剂分子的特性 [综述于：Poirier D. (2003) *Curr Med Chem.* 10:453-77]。例如，US6,541,463 中公开了衍生自雄甾酮的 17β -HSD3 抑制剂。这些衍生物已经通过平行的固相和液相化学过程被合成出来，且一些化合物显示出比天然酶底物 A-二酮本身用作抑制剂的活性高 2 到 18 倍的抑制活性。此外，国际专利申请 WO 01/42181 中公开了苄基四氢萘，其化学结构与作为 17β -HSD3 抑制剂的植物雌激素 biochanin 的化学结构有关。此外，国际专利申请 WO 98/32724, WO 98/30556 和 WO 99/12540 公开了具有 17β -HSD 抑制活性的四氢萘酮、苯并吡喃和苯并呋喃酮衍生物，用于治疗对激素敏感的疾病。

通过表达克隆克隆了人类子宫内膜和胎盘的微粒体 17β -羟甾类脱氢酶(称为 17β -HSD 2 型或 17β -HSD2)，并且发现其在使用雄激素和雌激素作为氧化底物时具有同样活性 [Andersson S. (1995) *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.*, 55:533-534]。重组 17β -HSD2 将高活性的 17β -羟甾类如雌二醇(E2)，睾酮(T)和去氢睾酮(DHT)转化为它们无活性的酮式。另外， 17β -HSD2 还可以以较小的程度将 20β -羟基孕酮(20β P)转化为孕酮(P)。 17β -HSD2 的广泛的组织分布以及占优势的氧化活性表明，该酶可以在高活性的 17β -羟甾类的灭活作用中起到重要的作用，导致在靶组织中减弱的性激素作用。Dong 及同事证明了在培养的人类成骨细胞和类成骨细胞骨肉瘤细胞 MG63 和 TE85 中的显著的 17β -HSD2 活性，而在 SaOS-2 中没有活性 [Dong Y 等人, (1998) *J. Bone Min. Res.*, 13:1539-1546]。因此通过骨细胞从 E1 到 E2, T 到 A, 和 DHT 到 A 的相互转化的可能性，可以代表在成骨细胞及其它对甾族化合物敏感的细胞中对雌激素和雄激素的受体细胞内配体供给的局部调节的重要机制。这种甾族化合物水平的调节可以应用于多种适应症，包括下面这些：骨质疏松症的预防和治疗，卵巢癌的治疗，乳腺癌的治疗，子宫内膜癌的治疗，子宫内膜异位的治疗，前列腺癌的治疗和/或雄激素依赖性脱发的治疗。

由文献中已经知道一些甾族和甚至非甾族来源的 17β -HSD2 酶的

可逆的或不可逆的抑制剂。文献中已经报道了这些抑制剂分子的特性[综述于：Poirier D. (2003) *Curr Med Chem.* 10:453-77]。另外，国际专利申请 WO 02/26706 中公开了非甾族来源的 17 β -HSD2 抑制剂。

在文献中已经公开了可用于治疗的某些噻吩并嘧啶酮衍生物：日本专利公开 JP48042271B (Yoshitomi Pharmaceutical industries Ltd.) 公开了可用作中枢神经抑制剂和抗炎剂的化合物。US 专利 5,597,823 (Abbott Laboratories, Inc.) 公开了可用于治疗良性前列腺增生的肾上腺素能拮抗剂。日本专利申请 JP62132884 (Mitsubishi Chem. Ind. Ltd.) 公开了可用作心血管药物的苄基噻吩并嘧啶酮化合物。Manhas 等人公开了某些取代的噻吩并嘧啶酮的合成和抗炎活性[Manhas MS et al. (1972) *J Med Chem.* 15(1):106-7]。Gadad 等人公开了某些 2-氨基甲基-3-芳基-5,6,7,8-四氢苯并(b)/5,6-二甲基噻吩并(2,3-d)-嘧啶-4-酮的合成和抗高脂血活性 [Gadad AK et al. (1996) *Arzneimittelforschung.* 46(10):981-5]。Manjunath 等人公开了 2-氯甲基-3-N-取代的芳基噻吩并(2,3-d)嘧啶-4-酮及衍生物的合成并评价了其中枢神经系统抑制活性[Manjunath KS et al. (1997) *Arzneimittelforschung.* 47(9):1005-8]。

而且，一些其它的噻吩并嘧啶酮衍生物已经被公开，但迄今为止没有涉及任何医药用途。例如，化合物(3-苄基-7-叔丁基-4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-乙酸甲酯 (CAS 登记号 423749-31-9)和 2,3-二苄基-7-叔丁基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮(CAS 登记号 372974-51-1)都是可商业购买的。

然而，据本发明人所知，如上所述的已知化合物没有任何一个被描述可用于治疗和/或预防甾类激素依赖性疾病或病症，特别是需要抑制 17 β -羟甾类脱氢酶(17HSD)1 型，2 型或 3 型酶的甾类激素依赖性疾病或障碍。

需要开发选择性抑制 17 β -HSD1，17 β -HSD3 和/或 17 β -HSD2 酶，而如所愿地基本上不抑制 17 β -HSD 蛋白家族的其它成员的化合物，或性甾族化合物降解或活化的其它催化剂。特别地，本发明的一个目的是开发 17 β -HSD1 酶的选择性抑制剂，另外这些化合物对雌激素受体

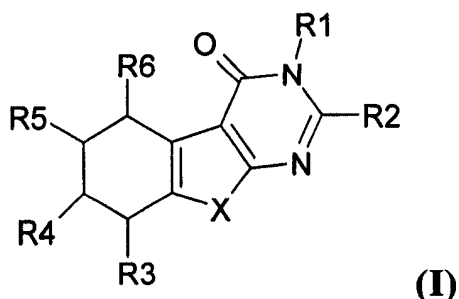
(α 和 β 亚型两者)没有或仅有纯的拮抗性结合亲合性。

发明概述

因此,本发明的一个目的是开发新的具有有用的药理学性质并适合于治疗雌激素依赖性疾病和障碍的 17β -HSD1 和 17β -HSD2 酶抑制剂。本发明的另一个目的是开发新的具有有用的药理学性质并适合于治疗雄激素依赖性疾病和障碍的 17β -HSD3 酶抑制剂。

现已发现,本发明的噻吩嘧啶酮衍生物在治疗中,特别是在甾类激素依赖性疾病或障碍,如需要抑制 17β -羟甾类脱氢酶(HSD)酶的甾类激素依赖性疾病或障碍的治疗或预防中是有用的。特别地,式(I)的化合物是 17β -HSD1, 17β -HSD3 和/或 17β -HSD2 酶的有效抑制剂,具有对恶性的甾族化合物依赖性疾病或障碍,如乳腺癌,前列腺癌,卵巢癌,子宫癌,子宫内膜癌和子宫内膜增生的治疗和/或预防有用的药理学性质,而且具有对良性的甾族化合物依赖性疾病或障碍,如子宫内膜异位,子宫肌瘤,子宫平滑肌瘤,子宫腺肌病,痛经,月经过多,子宫出血,前列腺痛,良性前列腺增生,前列腺炎,粉刺,皮脂溢,多毛症,雄激素性脱发,早熟青春期,肾上腺增生,多囊卵巢综合征,或排尿功能障碍的治疗和/或预防有用的药理学性质。可以用有效量的本发明化合物治疗和/或预防的其它雌激素依赖性疾病是多发性硬化,类风湿性关节炎,阿尔茨海默病,结肠癌,组织创伤,皮肤褶皱和白内障。此外,式(I)的化合物可以被用于预防和治疗骨质疏松症,和用于阻断精子发生和用作男性的避孕药。

因此,本发明涉及具有结构式(I)的化合物在制造用于治疗 and/或预防甾类激素依赖性疾病或障碍,优选需要抑制 17β -羟甾类脱氢酶(17β -HSD)酶的甾类激素依赖性疾病或障碍,最优选需要抑制 17β -HSD 1 型, 17β -HSD2 型或 17β -HSD 3 型酶的甾类激素依赖性疾病或障碍的药物中的用途:



其中

X 是 S, SO 或 SO₂

R1 和 R2 独立地选自烷基, 取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 杂环烷基, 取代的杂环烷基, 芳烷基, 取代的芳烷基, 杂芳基烷基, 取代的杂芳基烷基, 杂环烷基-烷基, 取代的杂环烷基-烷基, 或者

R2 自己可独立地选自酰基, 羧基或酰胺基,

其中 R1 和 R2 不能同时是未取代的烷基,

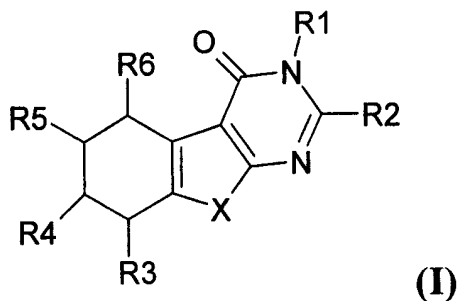
六元环的烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-是饱和的或含有在碳原子间的一个或两个双键;

R3 和 R4 独立地选自氢, 氧代, 卤素或二卤, 酰基, 烷基, 取代的烷基, 羟基, 羧基, 酰胺基, 氨基, 腈, 硫代, 烷氧基, 酰氧基, 芳氧基, 烷硫基和芳硫基;

R5 表示氢, 和

R6 是氢或卤素。

按照另一方面, 本发明涉及用于治疗的式(I)的化合物:



其中

X 是 S, SO 或 SO₂

R1 和 R2 独立地选自烷基, 取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 杂环烷基, 取代的杂环烷基, 芳烷基, 取代的芳烷基, 杂芳基烷基, 取代的杂芳基烷基, 杂环烷基-烷基, 取代的杂环烷基-烷基, 或者

R2 自己可独立地选自酰基, 羧基或酰胺基,

其中 R1 和 R2 不能同时是未取代的烷基, 并且

其中如果取代基 R3, R5 和 R6 同时表示氢并且 R4 表示氢或甲基, 那么 R2 必须不是甲基;

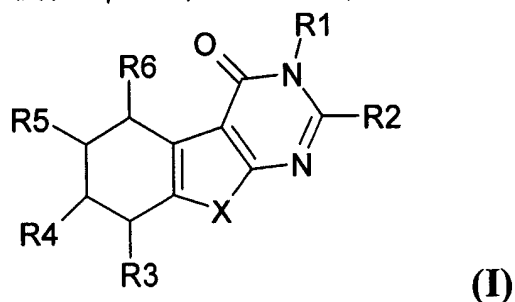
R3 和 R4 独立地选自氢, 氧代, 卤素或二卤, 酰基, 烷基, 取代的烷基, 羟基, 羧基, 酰胺基, 氨基, 腈, 硫代, 烷氧基, 酰氧基, 芳氧基, 烷硫基和芳硫基;

R5 表示氢,

R6 是氢或卤素, 和

六元环的烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-是饱和的或含有在碳原子间的一个或两个双键; 其中如果所有取代基 R3, R4, R5 和 R6 同时是氢, 那么包含烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-的六元环必须是芳香环。

按照第三个方面, 本发明涉及式(I)的新化合物:



其中

X 是 S, SO 或 SO₂

R1 和 R2 独立地选自烷基, 取代的烷基, 芳基, 取代的芳基, 杂芳基, 取代的杂芳基, 杂环烷基, 取代的杂环烷基, 芳烷基, 取代的芳烷基, 杂芳基烷基, 取代的杂芳基烷基, 杂环烷基-烷基, 取代的杂环烷基-烷基, 或者

R2 自己可独立地选自酰基, 羧基或酰胺基,

其中 R1 和 R2 不能同时是未取代的烷基, 并且

其中如果取代基 R3, R5 和 R6 同时表示氢并且 R4 表示氢或甲基, 那么 R2 必须不是甲基;

R3 和 R4 独立地选自氢, 氧代, 卤素或二卤, 酰基, 烷基, 取代的烷基, 羟基, 羧基, 酰胺基, 氨基, 腈, 硫代, 烷氧基, 酰氧基, 芳氧基, 烷硫基和芳硫基;

R5 表示氢,

R6 是氢或卤素, 和

六元环的烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-是饱和的或含有在碳原子间的一个或两个双键; 其中如果所有取代基 R3, R4, R5 和 R6 同时是氢, 那么包含烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)- 的六元环必须是芳香环;

条件是所述化合物不是(3-苄基-7-叔丁基-4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基)-乙酸甲酯或 2,3-二苄基-7-叔丁基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮。

按照第四个方面, 本发明涉及一种药物组合物, 其包含作为活性剂的本文中所定义的式(I)化合物和至少一种药学可接受的载体, 所述化合物之前没有被公开过在治疗中的用途。

按照第五个方面, 本发明涉及如本文中所定义的式(I)化合物在治疗或预防甾类激素依赖性疾病或障碍中的用途。优选地, 所述甾类激素依赖性疾病或障碍是需要抑制 17β -羟甾类脱氢酶, 优选 17β -HSD 1 型, 17β -HSD 2 型或 17β -HSD 3 型酶的疾病或障碍。

发明的详细说明:

定义:

下面的术语用来描述用于本发明的化学品组合物的各种组分。所述术语定义如下:

在本文中所使用的术语“包括”和“包含”在本文中以其开放式的、

非限制性的含义使用。

术语“化合物”在本文中应被理解为涵盖任何和所有异构体(例如对映体, 立体异构体, 非对映体, 旋转异构体和互变异构体), 外消旋物或异构体的任何混合物, 前体药物, 和所述化合物的任何药学可接受的盐。

当复数形式用于化合物、盐等时, 其还用于表示单一化合物、盐等。

术语“取代的”是指所指定的基团或部分带有一个或多个取代基。在任何基团可以带有多個取代基且提供了各种可能的取代基的情况下, 所述取代基独立地被选择且不必是相同的。术语“未取代的”是指所指定的基团不带有取代基。术语“任选取代的”是指所指定的基团是未取代的或被一个或多个取代基取代。

任何不对称碳原子可以以(R)-, (S)-或(R,S)-构型存在, 优选以(R)-或(S)-构型存在, 无论哪个是最活性的。在双键或环上的取代基可以以顺式(= Z-)或反式(= E-)形式存在。

本发明的化合物在分子上可以含有不对称中心, 取决于各种取代基的性质。在某些情况下, 由于沿与具体化合物的两个芳香环相邻接的中央键的旋转受到限制, 也可以出现不对称性。以被分离的、纯的或部分纯化的异构体或其外消旋混合物形式存在的全部异构体(包括对映体和非对映体), 不论是因不对称中心的性质还是因如上所述的受限的旋转产生的, 都将包括在本发明的范围之内。

术语“卤素”是指氟(F, 氟代-), 溴(Br, 溴代-), 氯(Cl, 氯代-), 和碘(I, 碘代-)原子。在本发明的上下文中, 优选的是 Br, Cl 和 F。

术语“二卤”, “三卤”和“全卤”分别是指各自独立地选自氟, 溴, 氯和碘原子的两个、三个和四个取代基。

术语“羟基”是指基团 -OH

术语“氧代”是指基团 =O

术语“硫代”是指基团 =S

术语“硫羟”是指基团 -SH

术语“磺酰基”是指基团 $-\text{S}(\text{O})_{1-2}-$

术语“氨磺酰基”是指基团 $-\text{SO}_2-\text{NH}_2$

术语“硝基”是指基团 $-\text{NO}_2$

术语“腈”或“氰基”是指基团 $-\text{CN}$

在本发明中，各种含烃部分的碳含量由指定该部分中碳原子的最小和最大数目的前缀表示，即前缀 $\text{C}_i\text{-C}_j$ 定义存在的碳原子数为整数“i”到整数“j”，包括端值在内。因此 $\text{C}_1\text{-C}_4$ -烷基是指具有 1-4 个碳原子（包括 1、4 在内）的烷基，或甲基、乙基、丙基、丁基和其异构形式。

术语“烷基”代表烃基，其可以是直链的、环状的或具有一个或多个支链的支化结构的，其中烷基包含 1 到 12 个碳原子。在一个实施方案中，术语“烷基”代表具有 1 到 8 个碳原子的直链的或支化的（具有一个或多个支链）烷基链，以术语 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基表示，更优选具有 1 到 4 个碳原子，以术语 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基表示。术语 $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ 烷基的实例包括以下基团：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；叔戊基；2-或 3-甲基戊基；正己基；异己基，等等。烷基可以是部分不饱和的，形成例如以下的基团：丙烯基（烯丙基），甲基丙烯基，丁烯基，戊烯基，pentinyl，己烯基，辛二烯基等。术语“烷基”还包括环烷基基团，优选环 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 烷基，其是指环丙基，环丁基，环戊基，环己基，环庚基，环辛基和其异构形式如甲基环丙基；2-或 3-甲基环丁基；2-或 3-甲基环戊基等。环烷基基团也可以是部分不饱和的，形成例如以下的基团：环己烯基，环戊烯基，环辛二烯基等。此外，术语“烷基”包括含有 4 到 12 个碳原子的环烷基-烷基，优选“环 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 烷基- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基”，其是指被如上所述的环 $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ 烷基取代的如上所述的具有 1 到 4 个碳原子的烷基，形成例如下列的基团：环丙基甲基，环己基甲基，环戊基乙基或环己烯基乙基。

术语“取代的烷基”是指刚刚描述的烷基，且被至多五个、更优选至多三个、最优选一个或两个取代基取代，所述取代基独立地选自：如本文中所定义的卤素，羟基，硫羟，硝基，腈，烷氧基，芳氧基，

酰氧基, 氨基, 酰胺基, 酰氨基, 烷硫基, 芳硫基, 酰基, 羧基, 氨磺酰基, 胺磺酰基和烷基磺酰基。这些基团可以连接到烷基部分的任何碳原子上。取代的烷基优选被下列基团取代: 羟基, 卤素, C_1 - C_4 -烷氧基, 芳基酰基, 优选苯基酰基, 苯氧基, 苯甲氧基, C_1 - C_4 -烷硫基, 烷基氨基 $-NR''_2$, 羧基 $-(C=O)-OR''$, 烷基酰氧基 $-O-CO-R$, 或杂芳基酰氧基 $-O-CO-HetAr$, 其中 R'' 代表氢或 C_1 - C_4 -烷基。优选取代的烷基是指取代的 C_1 - C_4 -烷基。

卤代烷基, 卤代烷氧基和卤代烷硫基是指其中烷基部分(优选(C_1 - C_6)烷基, 更优选(C_1 - C_4)烷基, 最优选甲基)部分或完全被卤素, 通常被氯和/或氟取代的取代基。这样的取代基的优选实例是三氟甲基, 三氟甲氧基, 三氟甲硫基, 二氯甲基, 五氟乙基, 二氯丙基, 氟代甲基和二氟甲基。

术语“烷氧基”是指基团 $-OR$, 其中 R 可以是本文中所定义的烷基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基烷基或取代的杂芳基烷基, 其中烷基链可以任选地如本文中所定义的那样进一步被取代。优选地, 术语“烷氧基”是指 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基(或(C_1 - C_4)烷氧基), 其中(C_1 - C_4)烷基如以上所定义, 或者是指 $-O-(C_1-C_4)$ 烷基苯基, 优选苄氧基或苯基乙氧基, 任选在芳基上被至多五个独立选择的取代基, 特别是羟基, 卤素, (C_1 - C_4)-烷基, (C_1 - C_4)-烷氧基, 卤代(C_1 - C_4)-烷基或卤代(C_1 - C_4)-烷氧基取代; 所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个, 且对于所述其它取代基的任何组合来说至多为三个。

术语“芳氧基”是指基团 $-OAr$, 其中 Ar 可为本文中所定义的芳基, 取代的芳基, 杂芳基或取代的杂芳基。优选地, Ar 代表本文中所定义的芳基, 其任选在芳基上被至多五个独立选择的取代基, 特别是羟基, 卤素, (C_1 - C_4)-烷基, (C_1 - C_4)-烷氧基, 卤代(C_1 - C_4)-烷基或卤代(C_1 - C_4)-烷氧基取代; 所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个, 且对于所述其它取代基的任何组合来说至多为三个。优选芳氧基是指苯氧基, 任选如以上所定义的那样被取代。

术语“酰氧基”是指基团 $-O-CO-R$, 其中 R 可以是本文中所定义的

烷基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳基烷基、取代的杂芳基烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基，其中烷基链可以任选如本文中所定义的进一步被取代。

术语“烷基酰氧基”代表术语“酰氧基”的一种优选情况，并且是指基团 $-O-CO-C_1-C_{12}$ -烷基，优选 $-O-CO-C_1-C_8$ -烷基，最优选 $-O-CO-C_1-C_4$ -烷基。

术语“芳基酰氧基”代表术语“酰氧基”的一种优选情况，并且是指基团 $-O-CO-Ar$ ，其中 Ar 代表本文中定义的芳基，优选苯基，其任选在芳基上被至多五个独立选择的取代基，特别是羟基，卤素， (C_1-C_4) -烷基， (C_1-C_4) -烷氧基，卤代 (C_1-C_4) -烷基或卤代 (C_1-C_4) -烷氧基取代；所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个，且对于所述其它取代基的任何组合来说至多为三个。

术语“杂芳基酰氧基”代表术语“酰氧基”的一种优选情况，并且是指基团 $-O-CO-HetAr$ ，其中 $HetAr$ 代表本文中定义的杂芳基，优选噻吩基，呋喃基或吡啶基。

术语“酰基”是指基团 $-(C=O)-R$ ，其中 R 可以是氢，如本文中所定义的烷基、芳基或芳基- (C_1-C_4) -烷基(两者均如本文中所定义的那样，任选在芳基上被独立选择的取代基所取代)、杂芳基或杂芳基- (C_1-C_4) -烷基(两者均如本文中所定义的那样，任选在杂芳基上被最多三个独立选择的取代基所取代)。优选术语“酰基”是指基团 $-(C=O)-R'$ ，其中 R' 代表氢， (C_1-C_4) 烷基，苯基或苯基- (C_1-C_4) 烷基，优选苄基。

术语“羰基”代表术语“酰基”的一种优选情况，是指基团 $-CHO$ 。

术语“烷基酰基”代表术语“酰基”的一种优选情况，是指基团 $-(C=O)$ -烷基，优选 $-(C=O)-(C_1-C_4)$ 烷基。

术语“芳基酰基”代表术语“酰基”的一种优选情况，是指基团 $-CO-Ar$ ，其中 Ar 代表如本文中所定义的芳基，优选苯基，其任选在芳基上如本文中所定义的那样被取代。

术语“杂芳基酰基”代表术语“酰基”的一种优选情况，是指基团

-CO-HetAr, 其中 HetAr 代表如本文中所定义的杂芳基, 优选噻吩基, 呋喃基或吡啶基。

术语“羧基”是指基团 $-(C=O)-OR$, 其中 R 可以是氢, 如本文中所定义的烷基、取代的烷基、芳基或芳基-(C₁-C₄)-烷基(两者均如本文中所定义的那样, 任选在芳基上被独立选择的取代基所取代)、杂芳基或杂芳基-(C₁-C₄)-烷基(两者均如本文中所定义的那样, 任选在杂芳基上被独立选择的取代基所取代)。优选术语“羧基”是指基团 $-(C=O)-OR'$, 其中 R' 代表氢, (C₁-C₄)烷基, 苯基或(C₁-C₄)烷基苯基, 优选苄基; 其中苯基部分可以任选被独立选自羟基、卤素、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)-烷基、卤代(C₁-C₄)-烷基和卤代(C₁-C₄)烷氧基的取代基取代, 所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个, 且对于所述其它取代基的任何组合来说至多为三个。

术语“烷基羧基”代表术语“羧基”的一种优选情况, 是指基团 $-(C=O)-OR$, 其中 R 是氢或 C₁-C₄ 烷基。

术语“烷基硫基”(“烷基硫烷基”)和“烷基磺酰基”分别是指基团 $-SR$ 和 $-S(O)_{n=1-2}-R$, 其中 R 可以是本文中所定义的烷基, 取代的烷基, 芳烷基, 取代的芳烷基, 杂芳基烷基, 或取代的杂芳基烷基。优选术语“烷基硫基”(“烷基硫烷基”)是指基团 $-SR'$ 而术语“烷基磺酰基”是指基团 $-S(O)_{n=1-2}-R'$, 其中 R' 代表(C₁-C₄)烷基, 或(C₁-C₄)烷基苯基, 优选苄基; 任选在烷基链中如本文中所定义的那样被至多三个取代基, 优选羟基、(C₁-C₄)-烷氧基或卤素取代。

术语“芳硫基”(“芳基硫烷基”)和“芳基磺酰基”分别是指基团 $-S-Ar$ 和 $-S(O)_{n=1-2}-Ar$, 其中 Ar 代表本文中所定义的芳基、取代的芳基、杂芳基或取代的杂芳基。优选 Ar 代表芳基, 其任选如本文中所定义的那样在芳基上被独立选择的取代基, 特别是羟基, 卤素, (C₁-C₄)-烷基, (C₁-C₄)-烷氧基, 卤代(C₁-C₄)-烷基或卤代(C₁-C₄)-烷氧基取代, 所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个, 且对于所述其它取代基的任何组合来说至多为三个。优选芳硫基是指苯硫基, 任选如以上所定义的那样被取代。

术语“氨基”是指基团 $-NRR'$ ，其中 R 和 R' 可以独立地是氢，如本文中所定义的烷基(任选如本文中所定义的那样在烷基链上被至多五个独立选择的取代基，特别是羟基，卤素或 (C_1-C_4) -烷氧基取代)、芳基或芳基- (C_1-C_4) -烷基(两者任选如本文中所定义的那样在芳基上被至多五个独立选择的取代基，特别是羟基，卤素， (C_1-C_4) -烷基， (C_1-C_4) -烷氧基，卤代 (C_1-C_4) -烷基或卤代 (C_1-C_4) -烷氧基取代，所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个，且对于所述其它取代基的任何组合来说至多为三个)、杂芳基或杂芳基- (C_1-C_4) -烷基(两者任选如本文中所定义的那样在杂芳基上被至多三个独立选择的取代基取代)。

术语“烷基氨基”代表术语“氨基”的一种优选情况，是指基团 $-NRR'$ ，其中 R 和 R' 可以独立地是氢或 (C_1-C_4) 烷基。

术语“酰胺基”是指基团 $-(C=O)-NRR'$ ，其中 R 和 R' 可以独立地是氢，如本文中所定义的烷基(任选如本文中所定义的那样在烷基链上被至多五个独立选择的取代基，特别是羟基，卤素或 (C_1-C_4) -烷氧基取代)、芳基或芳基- (C_1-C_4) -烷基(两者任选如本文中所定义的那样在芳基上被独立选择的取代基，特别是羟基，卤素， (C_1-C_4) -烷基， (C_1-C_4) -烷氧基，卤代 (C_1-C_4) -烷基或卤代 (C_1-C_4) -烷氧基取代，所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个，且对于所述其它取代基的任何组合来说至多为三个)、杂芳基或杂芳基- (C_1-C_4) -烷基(两者任选如本文中所定义的那样在杂芳基上被至多三个独立选择的取代基取代)。

术语“烷基酰胺基”代表术语“酰胺基”的一种优选情况，是指基团 $-(C=O)-NRR'$ ，其中 R 和 R' 可以独立地选自氢或 (C_1-C_4) 烷基。

术语“酰氨基”是指基团 $-NR-CO-R'$ ，其中 R 和 R' 可以独立地是氢，如本文中所定义的烷基(任选如本文中所定义的那样在烷基链上被至多五个独立选择的取代基，特别是羟基，卤素或 (C_1-C_4) -烷氧基取代)、芳基或芳基- (C_1-C_4) -烷基(两者任选如本文中所定义的那样在芳基上被独立选择的取代基，特别是羟基，卤素， (C_1-C_4) -烷基， (C_1-C_4) -烷氧基，卤代 (C_1-C_4) -烷基或卤代 (C_1-C_4) -烷氧基取代，所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个，且对于所述其它取代基的任何组合来

说至多为三个)、杂芳基或杂芳基-(C₁-C₄)-烷基(两者任选如本文中所定义的那样在杂芳基上被至多三个独立选择的取代基取代)。

术语“羰基氨基”代表术语“酰氨基”的一种优选情况,是指基团-NR-CO-CH₂-R',其中R和R'可以独立地选自氢或(C₁-C₄)烷基。

术语“胺磺酰基”是指基团-SO₂-NRR',其中R和R'可以独立地选自氢或(C₁-C₄)烷基。

术语“芳基”是指包含6到14个,更优选6到10个碳原子的芳香碳环基团,且具有至少一个芳香环或其中至少一个环是芳香环的多个稠合的环。优选芳基是苯基,萘基,2,3-二氢化茚基,茚基,芴基,1,2,3,4-四氢化萘-1-基或联苯基。

术语“杂芳基”是指芳香环基团,其具有一个4-8元环或包含6-14,优选6-10个环原子的多个稠合的环,并在至少一个环内含有至少一个杂原子如N,O或S,N原子的数目为0-3,并且O和S原子的数目各是0-1,在该基团中,至少一个杂环是芳香性的。这样的基团的实例包括吡咯基、噻吩基、呋喃基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、1,3-二氢苯并咪唑基、苯并呋喃、苯并[b]噻吩等。优选杂芳基是喹啉基、呋喃基、苯并咪唑基、吡啶基、噻吩基、吲哚基、苯并[b]噻吩、吡啶基、咪唑基、吡唑基或噻唑基。

芳基和杂芳基基团可以任选地被独立地选自下列的取代基取代:如本文中所定义的卤素,羟基,(C₁-C₆)烷氧基,(C₁-C₆)烷基,卤代(C₁-C₆)烷氧基,卤代(C₁-C₆)烷基,氧代,硫羰,硝基,腈,氨磺酰基,胺磺酰基,羧基,芳氧基或芳基烷氧基(两者任选如本文中所定义的那样在芳基部分中被独立选择的取代基取代),(C₁-C₆)烷硫基,芳硫基或芳基烷硫基(两者任选如本文中所定义的那样在芳基部分中被独立选择的取代基取代),氨基,酰胺基,酰基和酰氨基,所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个,且对于所述其它取代基的任何组合来说至多为三个。所述杂芳基还可以任选被芳基或芳氧基取代,其中芳基基团任选在芳基部分中被取代基,特别是羟基,卤素,(C₁-C₆)烷氧基,(C₁-C₆)

烷基，卤代(C₁-C₆)烷氧基或卤代(C₁-C₆)烷基取代，所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个，且对于所述其它取代基的任何组合来说至多为三个。所述芳基基团还可以任选被杂芳基基团取代。

取代的芳基优选被选自(C₁-C₆)烷氧基，优选甲氧基；羟基；(C₁-C₄)烷基；卤素；卤代(C₁-C₄)烷基，优选卤代甲基，最优选三氟甲基；卤代(C₁-C₆)烷氧基和胺磺酰基的取代基取代，所述取代基的数目对于卤素来说至多为五个，且对于所述其它取代基的任何组合来说至多为四个，优选至多为三个。优选取代的芳基是取代的苯基。

所述芳基还可以被连接到相邻碳原子上，并结合成饱和或部分不饱和的环状 5, 6, 7 或 8 元环系的两个基团取代，所述环系任选含有最多三个杂原子如 N, O 或 S, N 原子的数目为 0-3, 并且 O 和 S 原子的数目各是 0-2。优选所述连接到相邻碳原子上的两个基团结合成饱和的环状 5 或 6 元环系, 该环系任选含有最多三个杂原子如 N 或 O, N 原子的数目为 0-3, 并且 O 原子的数目是 0-2。所述环状环系可以任选进一步被氧代基团取代。这样的取代的芳基的优选实例是苯并[1,3]二氧杂环戊烯, 2,3-二氢苯并呋喃, 3H-异苯并呋喃-1-酮和 1,3-二氢苯并咪唑-2-酮。

取代的杂芳基优选被选自卤素；(C₁-C₄)-烷氧基；(C₁-C₄)-烷基，优选甲基；(C₁-C₄)-烷基羧基，优选羧酸甲酯基；卤代(C₁-C₄)-烷基，优选卤代甲基；卤代(C₁-C₄)-烷氧基；苯氧基（任选被最多三个，优选一个卤素取代），苄氧基，苄基或苯基的最多三个，优选最多两个取代基取代。

术语“杂环烷基”是指含有至少一个杂原子如 N, O 或 S 的 4-8 元杂环，其中 N 原子的数目为 0-3, 并且 O 和 S 原子的数目各是 0-1, 该环系可以是饱和的、部分不饱和的或氢化芳族的，并且该环可以是多个稠合的环系（其中某些环可以是芳香性的）的一部分。这样的杂环烷基的实例包括吡咯烷基，四氢呋喃基、四氢噻吩基，四氢吡啶基，间二氧杂环戊烯基，氮杂环丁烷基，噻唑烷基，噁唑烷基，哌啶基，吗啉基，硫吗啉基，哌嗪基，氮杂环庚烷基，二氮杂环庚烷基，氧杂

氮杂环庚烷基, 硫杂氮杂环庚烷基, 二氢-1H-吡咯基, 1,3-二氢苯并咪唑基等。这样的杂环烷基的优选的实例是吡咯烷基, 吗啉基, 四氢呋喃基, 哌啶基或间二氧杂环戊烯基。

所述杂环烷基可以任选地被最多三个独立地选自下组中的取代基取代: 如本文中所定义的氧代, 烷基, 芳基或芳基-(C₁-C₄)-烷基(两者任选如本文中所定义的那样在芳基部分中被独立选择的取代基取代), 羟基, (C₁-C₆)烷氧基, 卤代(C₁-C₆)烷氧基, 卤代(C₁-C₆)烷基, 羧基(C₁-C₆)烷基, 硫羧, 腈, 氨磺酰基, 胺磺酰基, 羧基, 芳氧基或芳基烷氧基(两者任选如本文中所定义的那样在芳基部分中被独立选择的取代基取代), (C₁-C₆)烷硫基, 芳硫基或芳基烷硫基(两者任选如本文中所定义的那样在芳基部分中被独立选择的取代基取代), 氨基, 酰胺基, 酰基和酰氨基。这些基团可以连接到所述杂环烷基部分的任何碳原子上。取代的杂环烷基优选被氧代, (C₁-C₄)-烷基(优选甲基), 苯基和/或(C₁-C₄)-烷基苯基(特别是苄基)取代。

术语“芳烷基”是指被至多三个独立地选择的芳基基团取代的烷基; 优选术语“芳烷基”是指“芳基-(C₁-C₄)-烷基”或二芳基(C₁-C₄)-烷基, 其中芳基是如以上所定义的芳基基团。芳烷基优选是苄基(-CH₂-苯基)或苯乙基(-CH₂-CH₂-苯基)。

术语“取代的芳烷基”是指如以上所定义的芳烷基基团, 其中芳基基团如以上所定义的那样被取代。

术语“杂芳基烷基”是指被至多三个独立地选择的杂芳基基团取代的烷基; 优选术语“杂芳基烷基”是指“杂芳基-(C₁-C₄)-烷基”, 其中杂芳基是如以上所定义的杂芳基基团。

术语“取代的杂芳基烷基”是指如以上所定义的杂芳基烷基基团, 其中杂芳基基团如以上所定义的那样被取代。

术语“杂环烷基-烷基”是指被至多三个独立地选择的杂环烷基基团取代的烷基; 优选术语“杂环烷基-烷基”是指“杂环烷基-(C₁-C₄)-烷基”, 其中杂环烷基是如以上所定义的杂环烷基基团。优选地, “杂环烷基-烷基”是吗啉基乙基, 吗啉基丙基, 哌啶基乙基, 四氢呋喃基甲

基或吡咯烷基丙基。

术语“取代的杂环烷基-烷基”是指如以上所定义的杂环烷基-烷基基团，其中杂环烷基-烷基基团如以上所定义的那样被取代。优选地，“取代的杂环烷基-烷基”是二甲基-[1,3]-间二氧杂环戊烯基甲基或 2-氧代-吡咯烷基丙基。

本文中使用的术语“前体药物”代表本发明的化合物的衍生物，其是在对患者给药后在体内通过化学或生理过程释放出药物的药物前体。特别地，前体药物是本发明的化合物的衍生物，其中官能团带有另外的、可以在体内的生理条件下裂解并由此释放出所述化合物的有效成分的取代基(例如，在被置于生理 pH 值下或通过酶作用时，前体药物会转变为所需要的药物形式)。

术语“药学可接受的盐”是指药理学可接受的、并且对要被给予本发明化合物的患者来说基本上无毒的盐形式。式 I 化合物的药学可接受的盐包括由适宜的、无毒的有机或无机酸或无机碱形成的常规的和化学计量的酸加成盐或碱加成盐。例如衍生自带有碱性氮原子的式 I 化合物的酸加成盐优选是与有机或无机酸形成的。适宜的无机酸是例如含卤酸如盐酸，硫酸或磷酸。适宜的有机酸是例如羧酸，膦酸或磺酸，例如乙酸，丙酸，乙醇酸，乳酸，羟基丁酸，苹果酸，马来酸，丙二酸，水杨酸，富马酸，琥珀酸，己二酸，酒石酸，柠檬酸，戊二酸，2-或 3-甘油磷酸及其它本领域技术人员熟知的无机酸和羧酸。所述盐通过使游离碱形式的化合物与足量的成盐所需的酸以常规方式接触而制备。含有酸性取代基的化合物也可以与无机或有机碱形成盐。用于形成盐的适宜的碱的例子包括但不限于无机碱，例如碱金属或碱土金属(例如钠，钾，锂，钙或镁)氢氧化物，和衍生自氢氧化铵的碱(例如季铵氢氧化物，如氢氧化四甲铵)。还可以想到的是与药学可接受的胺如氨，烷基胺，羟基烷基胺，N-甲基葡糖胺，苄胺，哌啶和吡咯烷等形成的盐。某些化合物性质上是酸性的，例如那些具有羧基或酚羟基的化合物。酚类的盐可以通过将酸性化合物与任何上述提到的碱按照本领域技术人员熟知的方法加热来制备。

本文中使用的术语“组合物”意图涵盖包含指定量的指定成分的产品，以及由指定量的指定成分的组合直接或间接得到的任何产品。

本文中所使用的措词“有效量”，是指足以显著地和积极地改变被治疗的症状和/或状况(例如提供积极的临床反应)的化合物或组合物的量。用于药物组合物中的活性成分的有效量将随要治疗的特定的状况、状况的严重程度、治疗的持续时间、并行治疗的性质、所使用的具体的活性成分、所使用的具体的药学可接受的赋形剂/载体和在主治医师的知识和技能范围内的类似因素而变化。

优选实施方案

按照本发明的一个优选实施方案，取代基 R1-R4 定义如下：

R1 和 R2 可以独立地选自：

-C₁-C₁₂-烷基，该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的，并且该烷基可以任选被最多三个取代基取代，所述取代基独立地选自羟基，C₁-C₁₂-烷氧基，硫羰，C₁-C₁₂-烷硫基，芳氧基，芳基酰基，-CO-OR，-O-CO-R，杂芳基-酰氧基，和-N(R)₂；其中所述芳基是苯基或萘基，并且可以任选被最多三个卤素取代；其中所述杂芳基是噻吩基，呋喃基或吡啶基；

芳基和芳基-C₁-C₁₂-烷基，该芳基选自苯基，联苯基，萘基，2,3-二氢化茚基，茚基和茈基，

其中烷基部分可以任选被一个或两个羟基取代，和

其中芳基部分可以任选被最多五个独立地选自卤素，羟基，C₁-C₁₂-烷氧基，硝基，腈，C₁-C₁₂-烷基，卤代 C₁-C₁₂-烷基，-SO₂-N(R)₂ 和 C₁-C₁₂-烷基磺酰基的取代基取代；

或者该芳基可以任选被连接到相邻碳原子上，并结合成饱和的环状 5, 6 或 7 元环系的两个基团取代，所述环系任选含有最多三个杂原子如 N 或 O，N 原子的数目为 0-3，并且 O 原子的数目是 0-2，其中所述环状环系可以任选进一步被氧代基团取代；

杂芳基和杂芳基-C₁-C₁₂-烷基，该杂芳基选自吡咯基，噻吩基，呋

喃基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡啶基, 喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 1,3-二氢苯并咪唑基, 苯并呋喃, 和苯并[b]噻吩, 其中所述杂芳基基团可以任选被最多三个独立地选自卤素, C_1 - C_{12} -烷基, 卤代 C_1 - C_8 -烷基, $-CO-OR$, 芳基或芳氧基的取代基取代, 其中所述芳基基团选自苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素原子取代;

杂环烷基和杂环烷基- C_1 - C_8 -烷基, 该杂环烷基部分选自哌啶基, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 间二氧杂环戊烯基, 吗啉基, 四氢噻吩基, 四氢吡啶基, 氮杂环丁烷基, 噻唑烷基, 噁唑烷基, 硫吗啉基, 哌嗪基, 氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 氧杂氮杂环庚烷基, 硫杂氮杂环庚烷基, 二氢-1H-吡咯基, 和 1,3-二氢苯并咪唑基, 其中所述杂环烷基部分可以任选地被独立地选自氧代, C_1 - C_{12} -烷基, 羟基, C_1 - C_{12} -烷氧基和芳基- C_1 - C_{12} -烷基的最多两个取代基取代;

或者 R_2 自己可以独立地选自 $-CO-R$, $-CO-O-R$ 或 $-CO-N(R)_2$;

R_3 和 R_4 独立地选自氢, 氧代, 硫代, 卤素或二卤, $-CO-R$ (优选 CHO), $-CO-O-R$, 腈, $-CO-N(R)_2$, $-O-CO-R$, $-O-R$, $-S-R$, $-N(R)_2$, $-C_1$ - C_{12} -烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的, 并且该烷基可以任选地被最多三个独立地选自羟基, C_1 - C_{12} -烷氧基, 硫羰, 和 $-N(R)_2$ 的取代基取代;

其中 R 表示氢, C_1 - C_{12} -烷基, 苯基- C_1 - C_4 烷基或苯基, 任选地在苯基部分中被最多三个选自卤素, 羟基和 C_1 - C_4 -烷氧基, 优选甲氧基的取代基取代。

按照一个优选的实施方案, 取代基 R_3 - R_6 中至少一个应该不是氢, 特别是在包含烃链- $C(R_3)-C(R_4)-C(R_5)-C(R_6)$ -的六元环不是芳香环的情况下。

特别优选的化合物是其中包含烃链- $C(R_3)-C(R_4)-C(R_5)-C(R_6)$ -的六元环是芳香环的那些化合物。

特别优选的式(I)化合物是其中 R_2 选自下组基团的那些化合物:

$-C_1$ - C_8 -烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱

和的, 并且该烷基可以任选地被最多三个独立地选自羟基, C_1 - C_8 -烷氧基, 硫羰, C_1 - C_8 -烷硫基, 芳氧基, $-\text{CO}-\text{O}-C_1$ - C_8 -烷基和 $-\text{O}-\text{CO}-\text{R}'$ 的取代基取代; 其中所述芳基基团是苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素取代;

芳基和芳基- C_1 - C_8 -烷基, 该芳基选自苯基, 联苯基, 萘基, 2,3-二氢化茚基, 茚基和芴基, 其中所述芳基部分可以任选地被最多五个独立地选自卤素, 羟基, C_1 - C_8 -烷氧基, 硝基, 腈, 卤代 C_1 - C_8 -烷基, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}')_2$ 的取代基取代,

杂芳基和杂芳基- C_1 - C_8 -烷基, 其选自吡咯基, 噻吩基, 呋喃基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡嗪基, 喹啉基, 喹啉基, 异喹啉基, 苯并咪唑基, 1,3-二氢苯并咪唑基, 苯并呋喃和苯并[b]噻吩, 其中所述杂芳基可以任选地被最多三个独立地选自卤素, C_1 - C_8 -烷基, 卤代 C_1 - C_8 -烷基, 芳基或芳氧基的取代基取代, 其中芳基选自苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素原子取代;

$-\text{CO}-\text{R}'$,

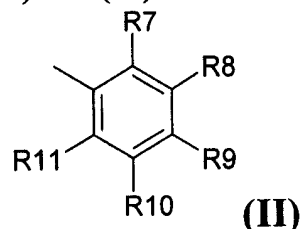
$-\text{CO}-\text{N}(\text{R}')_2$, 和

$-\text{CO}-\text{O}-\text{R}'$;

其中 R' 表示氢或 C_1 - C_8 -烷基。

最优选的式 (I) 化合物是其中 R_2 是下列基团的那些化合物:

i) 式(II)的基团



其中

R_7 是氢, 卤素, 羟基或 C_1 - C_4 -烷氧基, 优选甲氧基,

R_8 是氢, C_1 - C_4 -烷氧基, 优选甲氧基, 羟基, 腈, 卤素, 或卤代 C_1 - C_4 -烷基, 优选三氟甲基,

R9 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 羟基, 腈, 卤素, 或 N,N-二-C₁-C₄-烷基-胺磺酰基,

R10 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 羟基, 腈, 卤素, 或卤代 C₁-C₄-烷基, 优选三氟甲基,

R11 是氢, 卤素, 羟基或 C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基,

或 ii)

-C₁-C₈-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱和的;

被一个或两个选自下组的取代基取代的-C₁-C₄-烷基: -CO-O-R''; -O-R''; -O-Ar, 其中 Ar 是任选被卤素取代的苯基; -O-CO-R''; 任选在苯基部分中被最多三个 C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基取代的苯基或联苯基;

-CO-O-R'',

-CO-R'', 优选-CHO,

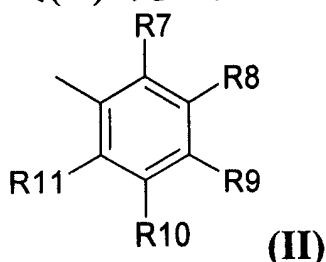
-萘基,

-杂芳基, 其可以选自噻吩基, 呋喃基, 吡啶基, 苯并噻吩基和吡唑基, 其中所述杂芳基基团可以任选地被独立地选自卤素, C₁-C₄-烷基, 卤代 C₁-C₄-烷基, 优选三氟甲基, 苯基和苯氧基的一个或两个取代基取代, 其中苯基可以任选被最多三个卤素取代;

其中 R''表示氢或 C₁-C₄-烷基, 优选甲基或乙基。

优选的 R2 取代基是其中 R2 选自下组的那些取代基:

式(II)的基团



其中

R7 是氢, 溴, 氯或氟,

R8 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 或羟基,
R9 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 或羟基,
R10 是氢, C₁-C₄-烷氧基, 优选甲氧基, 或羟基,
R11 是氢;

-C₃-C₆-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的或支化的, 任选被
-O-CO-(C₁-C₄)-烷基或-CO-O-(C₁-C₄)-烷基基团取代; 和

-杂芳基, 其可以选自噻吩基, 呋喃基, 吡啶基, 苯并噻吩基, 和
吡唑基。

最优选的 R2 取代基是甲氧基苯基, 三甲氧基苯基, 2-溴-3,4,5-
三甲氧基苯基, 2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基, 噻吩基, 或丙基。

特别优选的式(I)化合物是其中 R1 选自下组基团的那些化合物:

-C₁-C₈-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的、支化的或部分不饱
和的, 并且该烷基可以任选地被最多三个独立地选自羟基, C₁-C₈-烷
氧基, 硫羰, -NH₂, C₁-C₈-烷硫基, 芳氧基, 芳基酰基, -CO-O-C₁-C₈-
烷基, C₁-C₈-烷基酰氧基, 杂芳基-酰氧基, 和 C₁-C₈-烷基氨基的取代
基取代; 其中所述芳基是苯基或萘基, 并且可以任选被最多三个卤素
取代, 其中所述杂芳基是噻吩基, 呋喃基或吡啶基,

芳基和芳基-C₁-C₈-烷基, 该芳基部分选自苯基, 联苯基, 萘基, 2,3-
二氢化茚基, 茚基和茈基,

其中所述烷基部分可以任选被一个或两个羟基取代, 并且

其中所述芳基部分可以任选被最多五个独立地选自卤素, 羟基,
C₁-C₈-烷氧基, C₁-C₈-烷基磺酰基, -SO₂-N(C₁-C₈-烷基)₂, C₁-C₈-烷基,
卤代 C₁-C₈-烷基的取代基取代;

或者该芳基可以任选被连接到相邻碳原子上, 并结合成饱和的环
状 5 或 6 元环系的两个基团取代, 所述环系任选含有最多三个杂原子
如 N 或 O, N 原子的数目为 0-3, 并且 O 原子的数目是 0-2, 其中所
述环状环系可以任选进一步被氧代基团取代;

杂芳基和杂芳基-C₁-C₈-烷基, 该杂芳基部分选自喹啉基, 噻唑基,
嘧啶基, 呋喃基, 吡啶基, 噻吩基, 吡咯基, 咪唑基, 异噻唑基, 噁

唑基, 异噻唑基, 吡唑基, 吡嗪基, 咪唑基, 异噻唑基, 苯并咪唑基, 1,3-二氢苯并咪唑基, 苯并呋喃和苯并[b]噻吩, 其中所述杂芳基基团可以任选被最多三个独立地选自卤素, C_1-C_8 -烷基和 $-CO-O-C_1-C_8$ -烷基的取代基取代;

杂环烷基和杂环烷基- C_1-C_8 -烷基, 该杂环烷基部分选自哌啶基, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 间二氧杂环戊烯基, 吗啉基, 四氢噻吩基, 四氢吡啶基, 氮杂环丁烷基, 噻唑烷基, 噁唑烷基, 硫吗啉基, 哌嗪基, 氮杂环庚烷基, 二氮杂环庚烷基, 氧杂氮杂环庚烷基, 硫杂氮杂环庚烷基, 二氢-1H-吡咯基, 和 1,3-二氢苯并咪唑基, 其中该杂环烷基部分可以任选被最多两个独立地选自氧代, C_1-C_8 -烷基, 羟基, C_1-C_8 -烷氧基和芳基- C_1-C_8 -烷基的取代基取代。

最优的式(I)化合物是其中 R1 选自下列基团的那些化合物:

- C_1-C_8 -烷基, 该烷基可以是直链的、环状的或支化的;

被一个或两个独立地选自 $-O-R''$, $-O-Ar$, $-O-CO-HetAr$, $-CO-Ar$, $-CO-O-R''$, 和 $-N(R'')_2$ 的取代基取代的- C_1-C_4 -烷基,

芳基和芳基- C_1-C_4 -烷基, 该芳基部分选自苯基, 2,3-二氢化茚基, 和茛基, 其中所述烷基部分可以任选被羟基基团取代; 和其中所述芳基部分可以任选被最多三个独立地选自卤素, $-O-R''$, $-SO_2-R''$, $-SO_2-N(R'')_2$ 的取代基取代, 或者该芳基可以任选被连接到相邻碳原子上, 并结合成任选含有最多两个 O 原子的饱和的环状 5 或 6 元环系的两个基团取代, 其中所述环状环系可以任选进一步被氧代基团取代;

杂芳基和杂芳基- C_1-C_4 -烷基, 该杂芳基部分选自噻唑基, 噻唑基, 嘧啶基, 呋喃基, 吡啶基, 吡嗪基, 和噻吩基, 其中该杂芳基基团可以任选被一个或两个独立地选自卤素, $-C_1-C_4$ -烷基和 $-CO-O-R''$ 的取代基取代;

杂环烷基和杂环烷基- C_1-C_4 -烷基, 该杂环烷基部分选自哌啶基, 吗啉基, 吡咯烷基, 四氢呋喃基, 和间二氧杂环戊烯基, 其中杂环烷基部分可以任选被最多两个独立地选自氧代, C_1-C_4 -烷基 (优选甲基) 和- C_1-C_4 -烷基-Ar (优选苄基或苯乙基) 的取代基取代,

其中

Ar 表示任选被卤素或甲氧基取代的苯基,

HetAr 表示噻吩基, 呋喃基, 吡啶基, 和

R''表示氢或 C₁-C₄-烷基, 优选甲基或乙基。

优选的 R1 取代基是其中 R1 选自下组的那些取代基:

-C₃-C₈-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的或支化的,

被一个或两个独立地选自 C₁-C₄-烷氧基, 羟基和-O-CO-HetAr 的取代基取代的-C₁-C₄-烷基,

苯基-C₁-C₄-烷基, 其中该芳基部分可以任选被最多三个独立地选自卤素, C₁-C₄-烷氧基和羟基的取代基取代,

杂芳基-C₁-C₄-烷基, 该杂芳基部分选自噻啶基, 呋喃基, 吡啶基和噻吩基, 其中杂芳基基团可以任选地被一个或两个独立地选自卤素, C₁-C₄-烷氧基和羟基的取代基取代, 和

杂环烷基-C₁-C₄-烷基, 该杂环烷基部分选自四氢呋喃基, 哌啶基, 吗啉基, 和吡咯烷基。

最优选的 R1 取代基选自异丁基, 3-甲基丁基, 苄基, 苯乙基, 四氢呋喃基甲基, 呋喃基甲基, 5-溴呋喃-2-基甲基, 5-溴-2-甲氧基苯甲基, 噻吩-2-羧酸乙酯, 和甲氧基乙基。

特别优选的式 (I) 化合物是那些化合物, 其中 R3 选自氢, 氧代, -O-R', -O-Ar, -O-CO-R', 卤素, 硫代, -S-R'和-S-Ar, 其中 R'表示氢或 C₁-C₈-烷基, Ar 表示任选被选自卤素, 羟基或甲氧基的一个或多个取代基取代的苯基。

最优选的式 (I) 化合物是那些化合物, 其中 R3 选自氢, 氧代, -O-R'', -O-Ar, -O-CO-R'', 卤素, 硫代, -S-R'', 和-S-Ar, 其中 R''表示氢或 C₁-C₄-烷基, 优选甲基或乙基, 和 Ar 表示任选被选自卤素, 羟基或甲氧基的一个或多个取代基取代的苯基。

优选的 R3 取代基是那些, 其中 R3 选自氢, 羟基, 氧代, 氯, 溴, 苯氧基, 苯硫基, C₁-C₄-烷氧基, C₁-C₄-烷硫基和-O-CO-C₁-C₄-烷基。

最优选的 R3 取代基是那些, 其中 R3 选自氢, 羟基, 氧代,

-O-CO-CH₃, 和-S-乙基。

特别优选的式(I)化合物是那些化合物, 其中 R₄ 选自氢, 任选被羟基取代的 C₁-C₈-烷基, -CO-R', -CO-O-R', 卤素和二卤, 其中 R' 表示氢或 C₁-C₈-烷基。

最优选的式(I)化合物是那些化合物, 其中 R₄ 选自氢, 任选被羟基取代的 C₁-C₄-烷基, -CO-R'', -CO-O-R'', 卤素和二卤, 其中 R'' 表示氢或 C₁-C₄-烷基, 优选甲基或乙基。

优选地, 如果 R₁ 是苯甲基, 则 R₄ 不是 C₁-C₄ 烷基。

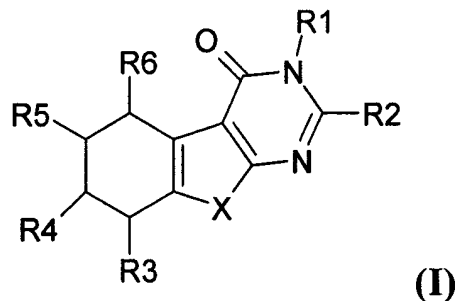
优选的 R₄ 取代基是那些, 其中 R₄ 选自氢, 卤素, 羰基, 和 -CO-C₁-C₄-烷基。

最优选的 R₄ 取代基是那些, 其中 R₄ 选自氢, 溴和羰基。

优选的式(I)化合物是那些化合物, 其中 R₆ 是氢或卤素, 优选溴。

优选的式(I)化合物是那些化合物, 其中 X 表示 S。

特别优选的式(I)化合物是如下的式(I)化合物:



其中

X 是 S, SO 或 SO₂;

R₁ 选自:

-C₃-C₈-烷基, 该烷基可以是直链的、环状的或支化的,

被一个或两个独立地选自 C₁-C₄-烷氧基, 羟基和-O-CO-HetAr 的取代基取代的-C₁-C₄-烷基,

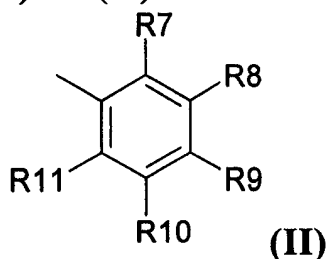
苯基-C₁-C₄-烷基, 其中该芳基部分可以任选被最多三个独立地选自卤素, C₁-C₄-烷氧基和羟基的取代基取代,

杂芳基- C_1 - C_4 -烷基, 该杂芳基部分选自嘧啶基, 呋喃基, 吡啶基和噻吩基, 其中杂芳基基团可以任选地被一个或两个独立地选自卤素, C_1 - C_4 -烷氧基和羟基的取代基取代, 和

杂环烷基- C_1 - C_4 -烷基, 该杂环烷基部分选自四氢呋喃基, 哌啶基, 吗啉基, 和吡咯烷基;

R2 选自

i) 式(II)的基团



其中

R7 是氢, 溴, 氯或氟,

R8 是氢, C_1 - C_4 -烷氧基, 优选甲氧基, 或羟基,

R9 是氢, C_1 - C_4 -烷氧基, 优选甲氧基, 或羟基,

R10 是氢, C_1 - C_4 -烷氧基, 优选甲氧基, 或羟基,

R11 是氢, 和

ii)

- C_3 - C_6 -烷基, 该烷基可以是直链的、环状的或支化的; 任选被 -O-CO-(C_1 - C_4)-烷基或 -CO-O-(C_1 - C_4)-烷基基团取代;

-杂芳基, 其可以选自噻吩基, 呋喃基, 吡啶基, 苯并噻吩基, 和吡唑基;

R3 选自氢, 氧代, 羟基, C_1 - C_4 -烷氧基, -O-CO- C_1 - C_4 -烷基和 C_1 - C_4 -烷硫基;

R4 选自氢, 卤素, 羰基, -CO- C_1 - C_4 -烷基, 和

R6 是氢或溴。

上述化合物组中的一个特别优选的亚组是这样的化合物, 其中

R1 选自异丁基, 3-甲基丁基, 苄基, 四氢呋喃基甲基, 呋喃基甲基, 5-溴-呋喃-2-基甲基, 5-溴-2-甲氧基苯甲基, 噻吩-2-羧酸乙酯, 和

甲氧基乙基;

R2 选自甲氧基苯基, 三甲氧基苯基, 2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基, 2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基, 噻吩基, 和丙基;

R3 选自羟基, 氧代, -O-CO-CH₃ 和-S-乙基;

R4 选自氢, 溴和羰基; 和

R6 是氢或溴。

本发明的另一个优选的亚组包含这样的化合物, 其中

R1 是直链、环状或支化的-C₃-C₈-烷基,

R2 是三甲氧基苯基, 2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基, 或 2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基,

R3 是氢或羟基,

R4 是氢,

R6 是氢或溴, 并且

其中包含烃链-C(R3)-C(R4)-C(R5)-C(R6)-的六元环是芳香环。

在本发明中, 下列化合物和它们的用途是特别优选的:

No. 1 3-苄基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 2 3-苄基-6,7-二氢 2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 3 3-苄基-8-氯-4-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 4 3-苄基-4-氧代-8-苯氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 5 3-苄基-4-氧代-8-苯氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 6 3-苄基-8-乙硫基-4-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 7 3-苄基-8-乙氧基-4-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 8 3-苄基-4-氧代-8-苯基硫基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 9 3-苄基-4-氧代-8-苯基硫基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 10 3-苯基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 11 3-苯基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 12 3-苄基-2-(*p*-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 13 3-苄基-2-(*p*-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 14 8-氯-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3-苯基-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 15 3-苄基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-羧酸乙酯

No. 16 3-苄基-8-乙硫基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 17 3-苄基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 18 3-苄基-8-乙硫基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 19 3-苄基-8-乙硫基-7-羟甲基-2-(*p*-甲氧基苯基)-3,4-二氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 20 3-苄基-7-羟基甲基-2-(*p*-甲氧基苯基)-8-苯氧基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 21 3-苄基-7-甲基-2-(*p*-甲氧基苯基)-8-苯氧基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 22 3-苯基-2-(*p*-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩

并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 23 3-苄基-2-(*p*-甲氧基苄基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 24 2-甲基-3-苄基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 25 2-甲基-3-苄基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 26 2-(乙酸甲酯)-3-苄基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 27 3-苄基-2-甲氧基甲基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 28 3-苄基-2-羟基甲基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 29 乙酸 3-苄基-4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基酯

No. 30 乙酸 3-苄基-4,8-二氧代-3,4,5,6,7,8-六氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基酯

No. 31 3-苄基-2-甲氧基甲基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 32 3-苄基-4,8-二氧代-3,4,5,6,7,8-六氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸甲酯

No. 33 3-苄基-4,9,9-三氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-9λ*6*-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲醛

No. 34 3-苄基-8-氯-2-甲氧基甲基-4-氧代-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 36 2-甲氧基甲基-3-苄基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 37 2-甲氧基甲基-3-苄基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 38 2-羟基甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 39 乙酸 4-氧代-3-苯基-3,4,5,6,7,8-六氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲基酯

No. 40 4-氧代-3-苯基-3,4,5,6,7,8-六氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸 乙酯

No. 41 3-苄基-2-(3,4,5-三羟基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 42 3-苯基-2-(3,5-二羟基-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 43 3-苯基-2-(3,4,5-三羟基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 44 7-溴-2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 45 7,7-二溴-2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 46 3-苄基-7-溴-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 47 3-苄基-7-溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 48 3-苄基-7,7-二溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 49 3-苄基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 50 乙酸 3-苄基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

No. 51 3-苄基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 52 3-苄基-7-溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3H-苯

并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 53 3-苄基-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 54 乙酸 3-苄基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

No. 55 3-苄基-7-溴-9-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,9-四氢-3H-9λ*4*-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 56 3-苄基-2-苯基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 57 3-苄基-2-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 58 3-苄基-7-溴-2-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 59 3-苄基-7,7-二溴-2-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 60 3-苄基-8-羟基-2-苯基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 61 3-苄基-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 62 3-苄基-2-噻吩-2-基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 63 3-苄基-2-噻吩-2-基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 64 3-苄基-2-(5-溴-噻吩-2-基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 65 3-苄基-7-溴-2-(5-溴噻吩-2-基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 66 3-苄基-7,7-二溴-2-(5-溴噻吩-2-基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 67 3-苄基-8-羟基-2-噻吩-2-基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 68 3-苄基-2-(5-溴噻吩-2-基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 69 噻吩-2-羧酸 2-(4-氧代-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙酯

No. 70 噻吩-2-羧酸 2-(4,8-二氧代-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙酯

No. 71 噻吩-2-羧酸 2-(7-溴-4,8-二氧代-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙酯

No. 72 噻吩-2-羧酸 2-(7,7-二溴-4,8-二氧代-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙酯

No. 73 噻吩-2-羧酸 2-(8-羟基-4-氧代-2-噻吩-2-基-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙酯

No. 74 3-(2-甲氧基乙基)-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 75 3-(2-甲氧基乙基)-2-噻吩-2-基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 76 7-溴-3-(2-甲氧基乙基)-2-噻吩-2-基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 77 3-苄基-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 78 3-苄基-2-(*m*-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 79 3-苄基-2-(*m*-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 80 3-苄基-7-溴-2-(*m*-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 81 3-苄基-7,7-二溴-2-(*m*-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并

[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 82 3-苄基-7,7-二溴-2-(5-溴-3-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 83 3-苄基-8-羟基-2-(*m*-甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 84 乙酸 3-苄基-8-氧代-2-(*m*-甲氧基苯基)-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

No. 85 3-丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 86 3-丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 87 7-溴-3-丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 88 3-丁基-7,7-二溴-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 89 3-丁基-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 90 7-溴-3-丁基-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 91 3-苄基-8-甲氧基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 92 3-苄基-7-溴-8-羟基-2-苯基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 93 乙酸 3-苄基-7-溴-4-氧代-2-苯基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

No. 94 3-(2-甲氧基苯甲基)-2-丙基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 95 3-(2-甲氧基苯甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 96 7-溴-3-(2-甲氧基苯甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 97 7,7-二溴-3-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 98 3-苄基-3-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 99 乙酸 3-苄基-3-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-4-氧代-2-丙基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

No. 100 3-(5-溴-2-羟基苯甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 101 3-呋喃-2-基甲基-2-丙基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 102 3-呋喃-2-基甲基-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 103 7-溴-3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 104 7,7-二溴-3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 105 3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 106 乙酸 3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-4-氧代-2-丙基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

No. 107 7-溴-3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 108 3-(2-甲氧基乙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 109 3-(2-甲氧基乙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 110 7,7-二溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-甲氧基乙

基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 111 7-溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 112 2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(2-甲氧基乙基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 113 3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 114 3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 115 7-溴-3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 116 7-溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-异丁基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 117 8-羟基-3-异丁基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 118 乙酸 2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-异丁基-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

No. 119 3-呋喃-2-基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 120 3-呋喃-2-基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 121 7-溴-3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 122 3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 123 3-苄基-7-氯-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 124 3-苄基-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 125 3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 126 3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 127 7-溴-3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 128 7,7-二溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-甲基丁基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 129 8-羟基-3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 130 3-(四氢呋喃-2-基甲基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 131 3-(四氢呋喃-2-基甲基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 132 7-溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 133 2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 134 3-丁基-2-噻吩-2-基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 135 5-溴-3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 136 3-异丁基-8-甲氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 137 3-苄基-5-溴-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 138 3-苄基-8-甲氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 139 7-氯-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(四氢呋喃-2-基甲

基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 140 2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 141 7-氯-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-甲基丁基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 142 7,7-二氯-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-甲基丁基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 143 2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(2-甲基丁基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 144 3-吡啶-3-基甲基-2-(3,4,5-三甲基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 145 3-苄基-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 146 3-苄基-7-溴-2-*p*-甲氧基苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 147 3-苄基-7,7-二溴-2-*p*-甲氧基苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 148 7-溴-8-羟基-3-(2-甲氧基乙基)-2-噻吩-2-基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 149 7-溴-8-羟基-3-(2-羟基乙基)-2-噻吩-2-基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 150 3-苄基-8-氯-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 151 8-羟基-3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 618 3-苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基-8-羟基-2-(2-甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 633 3-丁基-8-羟基-2-(2-甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 637 3-丁基-2-(2,4-二氟苯基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 674 2-(3,4-二甲氧基苯甲基)-8-羟基-3-(2-吡啶-2-基乙基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

在一个优选的实施方案中，本发明涉及选自下列例证性化合物的化合物：

No. 16 3-苄基-8-乙硫基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 17 3-苄基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 18 3-苄基-8-乙硫基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

No. 67 3-苄基-8-羟基-2-噻吩-2-基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 73 噻吩-2-羧酸 2-(8-羟基-4-氧代-2-噻吩-2-基-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙酯

No. 89 3-丁基-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 98 3-苄基-3-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 99 乙酸 3-苄基-3-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-4-氧代-2-丙基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

No. 105 3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 106 乙酸 3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-4-氧代-2-丙基-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

No. 117 8-羟基-3-异丁基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 124 3-苄基-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]

噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 1277-溴-3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 1298-羟基-3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 1355-溴-3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

No. 1402-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 1432-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(2-甲基丁基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 1487-溴-8-羟基-3-(2-甲氧基乙基)-2-噻吩-2-基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 6333-丁基-8-羟基-2-(2-甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

No. 6373-丁基-2-(2,4-二氯苯基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

或它们的生理学可接受的盐。

本发明化合物的药学可接受的盐以及通常使用的前体药物和这些化合物的活性代谢物也在本发明的范围内。

本发明还涉及药物组合物，其包含作为活性剂的一种或多种本发明的化合物，或它们的盐或前体药物，和至少一种药学可接受的载体，所述化合物之前没有被公开过在治疗中的用途。

此外，本发明涉及有效量的如本文中所定义的新化合物在治疗或预防哺乳动物、特别是人类中甾类激素依赖性疾病或障碍中的用途。优选所述甾类激素依赖性疾病或障碍是雌二醇或睾酮依赖性疾病或障碍。

在一个优选的实施方案中，本发明涉及有效量的如本发明所定义的新化合物在治疗或预防哺乳动物的甾类激素依赖性疾病或障碍中的

用途，其中所述甾类激素依赖性疾病或障碍需要抑制 17 β -羟甾类脱氢酶(HSD)酶，优选人类的 17 β -羟甾类脱氢酶(HSD)1 型，2 型或 3 型酶。

在本发明的另一个优选的实施方案中，要治疗和/或预防的甾类激素依赖性疾病或障碍需要以广泛的和/或组织专一性的方式降低内源性的 17 β -雌二醇或睾酮的浓度。

本发明还涉及治疗具有与 17 β -羟甾类脱氢酶(HSD)1 型、2 型或 3 型活性有关的状况的哺乳动物如人类的方法，该方法包括给予所述哺乳动物一定量的本发明化合物或其盐或其前体药物，所述量可以有效治疗该状况。本发明化合物与用于治疗所述状况的其它药物联合给药是可以想到的。

在本发明中，被治疗和/或预防的状况包括但不限于：乳腺癌，前列腺癌，卵巢癌，子宫癌，子宫内膜癌，子宫内膜增生，子宫内膜异位，子宫肌瘤，子宫平滑肌瘤，子宫腺肌病，痛经，月经过多，子宫出血，前列腺痛，良性前列腺增生，前列腺炎，粉刺，皮脂溢，多毛症，雄激素性脱发，早熟青春期，肾上腺增生，多囊卵巢综合征，和排尿功能障碍。在本发明中被治疗和/或预防的其它状况包括骨质疏松症。

可以用有效量的本发明化合物治疗和/或预防的其它雌激素依赖性疾病是多发性硬化，类风湿性关节炎，阿尔茨海默病，结肠癌，组织创伤，皮肤褶皱和白内障。

在一个优选的实施方案中，本发明涉及有效量的本发明化合物在治疗或预防哺乳动物的上述疾病或障碍之一中的用途，其中哺乳动物是人类，优选是雌性，最优选是患有妇科障碍的绝经期前或接近绝经的雌性。

此外，式(I)化合物可以用于阻断精子发生和用作男性避孕药。

所公开的化合物还可用作筛选存在或不存在 17 β -羟甾类脱氢酶(HSD)1 型，2 型和/或 3 型活性的诊断试剂(例如在诊断试剂盒中或用于临床实验室)。

应理解，本发明的方法可以结合到各种形式的实施方案中，而只

有少数实施方案被公开在本文中。对本领域技术人员显而易见的是，其它实施方案是存在的，并且不背离本发明的精神。因此，所描述的实施方案是说明性的，而不应把它们看作是限制性的。

给药形式

本发明的方法主要用于治疗哺乳动物，优选人类及其它灵长类的甾类激素依赖性疾病或障碍，特别是雌二醇依赖性疾病或障碍，其中所述甾类激素依赖性疾病或障碍优选需要抑制 17 β -羟甾类脱氢酶(HSD)酶，优选 1 型 17 β -羟甾类脱氢酶(HSD)酶[EC 1.1.1.62]。

所述化合物可以以剂量单位制剂的形式口服给药、经皮肤给药、胃肠外给药（通过注射，通过肺或鼻递送），或舌下给药、直肠或阴道给药。术语“通过注射给药”包括静脉内，关节内，肌肉内（例如通过长效注射，其中活性化合物由长效针剂处慢慢地释放到血液中，并被从那里携带到目标器官），腹膜内，皮内，皮下和鞘内注射，以及输液技术的使用。皮肤给药可以包括局部施用或透皮给药。一种或多种化合物可以与一种或多种无毒的药学可接受的助剂，例如赋形剂，佐剂（例如缓冲液），载体，惰性固体稀释剂，悬浮剂，防腐剂，填料，稳定剂，抗氧化剂，食品添加剂，生物利用度提高剂，涂层材料，粒化和崩解剂，粘结剂等，和如果需要的话，其它活性成分相结合存在。

所述药物组合物可以配制成例如瞬时释放、持续释放、脉动释放、两步或多步释放、长效或其它释放类型的制剂。

本发明的药物组合物的制造可以按照本领域已知的方法进行，并且将在下面被详细阐述。根据预定的给药方式以及所使用的活性化合物的具体特性如溶解度、生物利用度等，可以使用通常已知和使用的药学可接受的助剂以及其它合适的稀释剂，调味剂，甜味剂，着色剂等。适宜的助剂和其它成分可以是例如被推荐用于药学，化妆品和相关领域的那些，并且其优选是列于欧洲药典的，被 FDA 批准或列在“GRAS”目录中的（‘公认安全的’食品添加剂的 FDA 目录(GRAS)）。

通式(I)的化合物或包含一种或多种所述化合物的药物组合物的

一种用药方式是口服，例如通过片剂，药丸，糖衣丸，硬和软胶囊，粒剂，小丸剂，水溶液，脂类溶液，油溶液或其它溶液，乳液如水包油乳剂，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性粉末。为了制备口服给药的药物组合物，可以将适合本发明目的的以上所定义的化合物与通常已知和使用的佐剂和赋形剂混合，所述佐剂和赋形剂是例如阿拉伯树胶，滑石，淀粉，糖(例如甘露糖，甲基纤维素，乳糖)，明胶，表面活性剂，硬脂酸镁，含水或无水溶剂，石蜡衍生物，交联剂，分散剂，乳化剂，润滑剂，防腐剂，调味剂(例如精油)，溶解度提高剂(例如苯甲酸苄酯或苯甲醇)或生物利用度提高剂(例如 Gelucire™)。在药物组合物中，活性成分还可以被分散在微粒例如纳米颗粒组合物中。

对于肠胃外给药，可以将活性剂溶解或悬浮在生理学可接受的稀释剂，例如有或者没有增溶剂、表面活性剂、分散剂或乳化剂的水、缓冲液或油中。作为油，可以使用例如但不限于橄榄油，花生油，棉子油，豆油，蓖麻油和芝麻油。更一般而言，对于肠胃外给药，所述活性剂可以以水性、脂类，油性或其它种类的溶液或悬浮液的形式给药，或甚至以脂质体或纳米悬浮液的形式给药。

透皮用药可以通过特别为透皮递送活性剂而设计的、如本领域通常已知的合适的贴片来实现，任选在特定的渗透率提高剂的存在下。此外，乳液，油膏，糊料，乳膏剂或凝胶剂也可以用于透皮递送。

另一种适宜的给药方式是通过阴道内的器械(例如阴道环)或子宫内系统(IUS)，其具有用于活性剂在长时间内控制释放的储库。为了所述药物的直肠或阴道给药，所述化合物还可以以栓剂的形式给药。可以通过将药物与适宜的无刺激性的赋形剂混合来制备这些组合物，其中所述赋形剂在普通的温度下是固体但在直肠或阴道的温度下是液体，并因此在直肠或阴道中融化以释放出药物。

另一种用药方式是植入包含惰性载体材料，例如可生物降解的聚合物或合成聚硅氧烷如硅橡胶的长效植入物。这样的植入物被设计成在长的时间周期(例如 3 到 5 年)内以控制的方式释放活性剂。

本领域技术人员将会理解，具体的给药方法将取决于各种因素，当给以治疗剂时所有这些因素通常都被考虑。

对于任何被给药的患者，实际所需要的本发明药剂的剂量将取决于各种因素，包括但不限于所使用的具体化合物的活性，要治疗的具体的 HSD 1 型、2 型或 3 型相关的状况，所配制的具体组合物，给药的方式，给药的时间和持续时间，给药途径和要治疗的具体位置，和此外患者的年龄，患者的体重，患者的一般健康，患者的性别，患者的饮食，排泄的速度，药物联用和进行治疗的状况的严重程度。

本领域技术人员还将理解，最理想的治疗过程，即治疗的方式和给予指定天数的式 I 化合物或其药学可接受的盐的每日剂数，可以由本领域技术人员用常规的治疗试验来确定。对于给定状况的最佳剂量可以由本领域技术人员用常规的剂量测定试验，考虑给定化合物的试验数据来确定。对于口服，通常使用的典型日剂量为约 0.01 μ g/kg 总体重到约 100mg/kg 总体重，治疗过程可以在合适的时间间隔下重复进行。前体药物的给药可以以与完全活性化合物的体重水平化学相当的体重水平确定剂量。肠胃外给药的日剂量通常为约 0.01 μ g/kg 总体重到约 100 mg/kg 总体重。直肠给药方案的日剂量通常为约 0.01 μ g/kg 总体重到约 200 mg/kg 总体重。阴道给药方案的日剂量通常为约 0.01 μ g/kg 总体重到约 100mg/kg 总体重。局部给药方案的日剂量通常为每天给药一到四次，给予约 0.1 μ g 到约 100 mg。透皮浓度通常是维持日剂量为约 0.01 μ g/kg 总体重到约 100 mg/kg 总体重所要求的浓度。

缩写和首字母缩写

本文中所使用的下列术语具有所指出的含义：

20 β P	20 β -羟孕酮
A	4-雄甾烯-3,17-酮
Ac	乙酰基
AcOH	乙酸
HSD	羟甾类脱氢酶

DHT	去氢睾酮
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
E1	雌酮
E2	雌二醇
ER	雌激素受体
EtOAc	乙酸乙酯
GnRH	促性腺激素释放激素
MS	质谱
NAD(P)[H]	烟酰胺-腺嘌呤-二核苷酸(磷酸盐)[还原的 NAD(P)]
NMR	核磁共振
P	孕酮
PCC	吡啶鎓氯铬酸盐
T	睾酮
TBAB	溴化四丁基铵
THF	四氢呋喃
TOF	‘飞行时间’

通用制备方法

本发明的化合物可以使用已知的化学反应和方法制备。然而，提供下面的通用制备方法以帮助读者合成 17 β -羟甾类脱氢酶抑制剂，具体的细节在以下举例说明的工作实施例的实验部分提供。

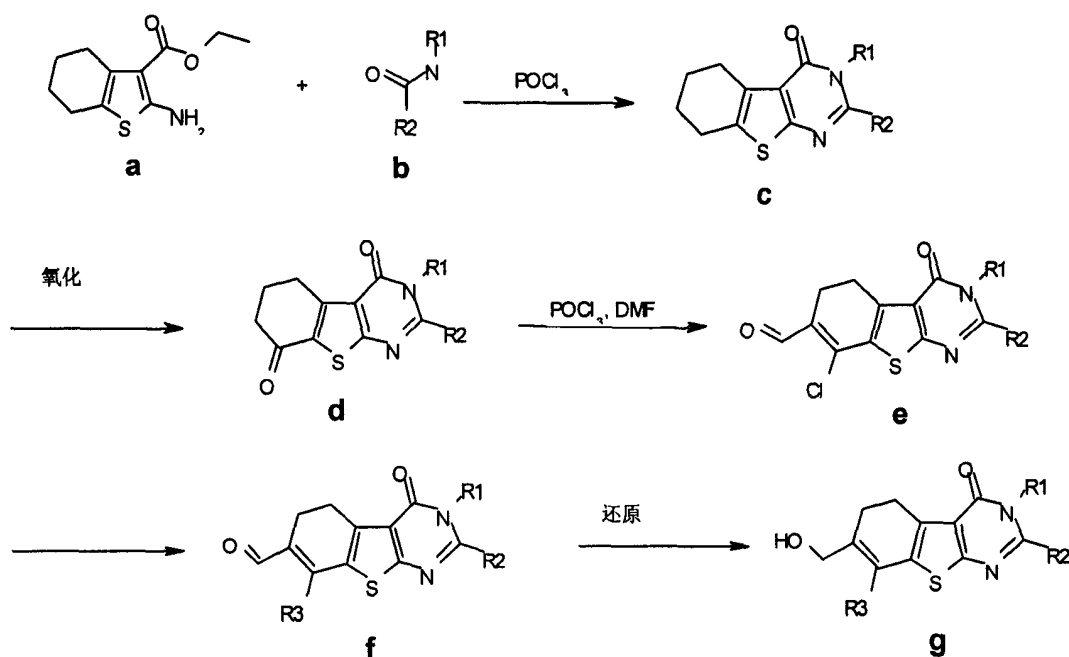
这些方法的所有可变基团，如果没有在下面被具体定义，则如一般描述中所述。

应当认识到，具有各要求保护的任选的官能团的本发明化合物不可能通过以下列出的每种方法制备。在每个方法的范围内，任选的取代基可出现在试剂或中间体上，其可作为保护基团或者另外地作为非参与基团。利用本领域技术人员熟知的方法，可在提供本发明的化合物的合成反应路线期间引入和/或除去这些基团。

流程图

本发明的化合物可以如反应路线 1 到 4 所示制备。

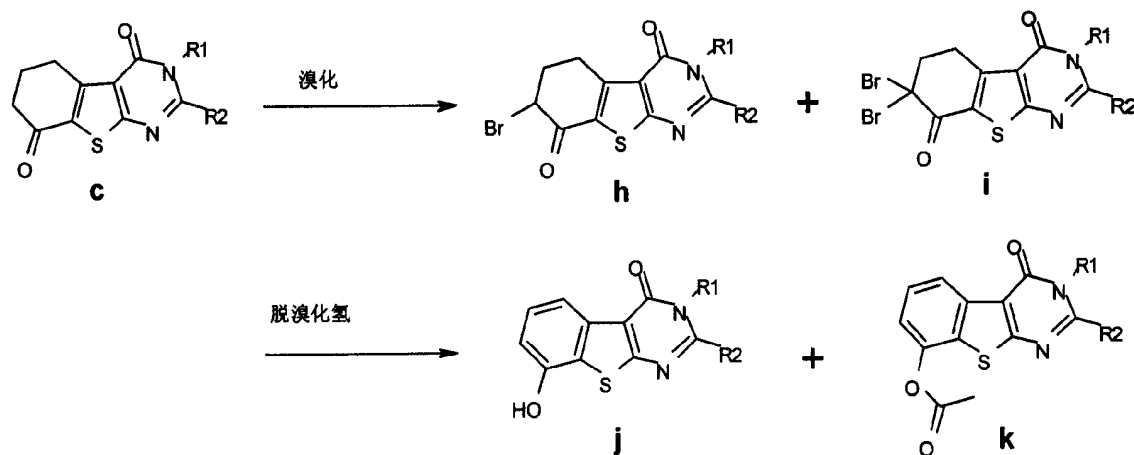
反应路线 1. 合成噻吩并嘧啶酮的通用路线.



噻吩并嘧啶酮的合成见反应路线 1。式 c 的噻吩并嘧啶酮的合成可以从市售的 2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯 a 开始, 其与合适的酰胺 b 在三氯氧磷存在下反应形成式 c 的化合物(Ref. Kapustina, M.V., Kharizomenova, I.A., Shvedov, V.I., *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans.)* 1991, 425)。合适的 N-取代的酰胺 b 可以用多种合成方法制备。用一级胺处理酰卤是制备酰胺的一种通用方法。通过使用氧化剂如 PCC (吡啶鎓氯铬酸盐) 进行化合物 c 的氧化, 给出式 d 的 4,8-二酮。使用在 DMF 中的三氯氧磷, 羰基化合物 d 在 Vilsmeier 反应中被甲酰化, 给出式 e 的氯代醛(Ref. Koeller, S., Lellouche, J.-P., *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 7043. 和 Kapustina, M.V, Nikolaeva, I.S., Kharizomenova, I.A., Shvedov, V.I., Pushkina, T.V., Fomina, A. N., *Pharm. Chem. J.* 1992, 789)。用烷基和芳基醇或硫醇在碱的存在下处理氯代醛 e, 形成式 f 的化合物。

醛可以通过多种还原剂(例如 LiAlH_4 和 NaBH_4)还原成一级醇,即式 g 的化合物。

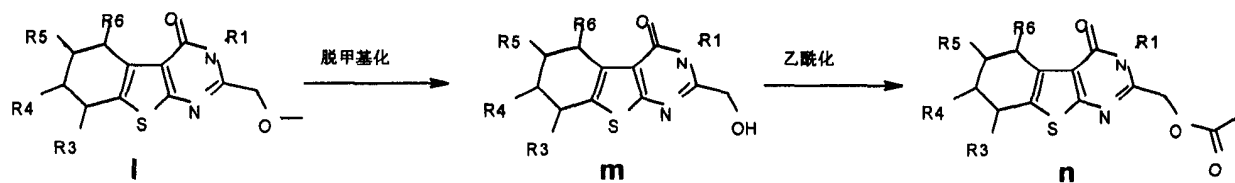
反应路线 2. 芳构化



按照反应路线 2, 式 **j** 和 **k** 的芳香化合物可以通过式 **h** 和 **i** 的溴衍生物的脱溴化氢作用来制备。通过使用溴和催化剂如苯甲酰过氧化物, 式 **c** 的羰基化合物的溴化给出数种不同的溴化物, 其被分离和鉴定。通常在 R_2 位置的 3,4,5-三甲氧基苯基基团被单溴化, 并产生 α -溴代-和 α,α -二溴代羰基衍生物。

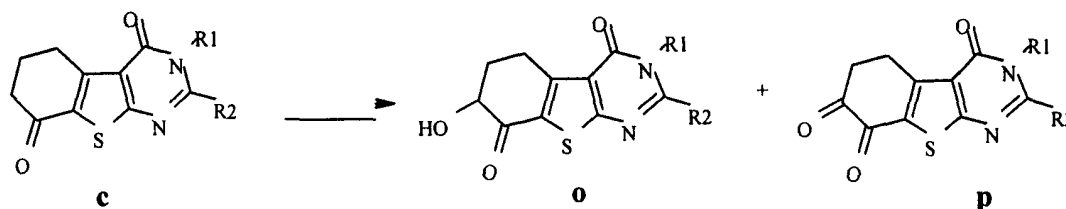
通过使用微波实现芳构化。在微波介电加热中, 温度增加在整个样品中是均匀的(Ref. Lidstroem, P. *et al. Tetrahedron* 2001, 57, 9225)。另外, 可以快速实现明显高于所使用的溶剂的常规沸点的温度增加。微波化学通常适合于各种化学反应, 优点是例如反应时间减少, 产率和纯度增加。通过使用微波, 在乙酸钠/乙酸溶液的存在下, 将式 **h** 或 **i** 的溴化物在 180°C 加热。可以得到式 **j** 的酚和式 **k** 的乙酰化化合物。

反应路线 3. 脱甲基化和乙酰化



醚的断裂可以通过很多种试剂，例如不同的酸性试剂或 Lewis 酸来实现。按照反应路线 3，通过使用三溴化硼，可以容易地使甲氧基甲基衍生物 **1** 脱甲基。通过使用通用方法(AcOH, 吡啶)将醇 **m** 乙酰化成化合物 **n**。

反应路线 4.



有许多方法可用来制备 α -羟基羰基化合物和 α -二酮。按照反应路线 4 的反应路线，式 **c** 的羰基化合物可以被 α -羟基化或 α -羰基化。另一个反应路线是例如 α -溴代羰基化合物的碱性水解，给出式 **o** 的 α -羟基酮和式 **p** 的 α -二酮。

通过下面的非限制的实验部分举例说明本发明。

实验部分

制备酰胺的通用方法(收率 60-99%，取决于酰胺)。

参考实施例：*N*-苄基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺的制备

将 3,4,5-三甲氧基苯甲酰氯(5.0 g, 21.7 mmol)溶解在二氯甲烷 (50 ml) 中。将反应混合物用冰浴冷却，并慢慢加入苄基胺(4.74 ml, 43.4 mmol)。通过过滤除去固体材料。滤液倾倒入 30 ml 水中。有机相用水洗涤数次。粗产物用异丙醇重结晶。

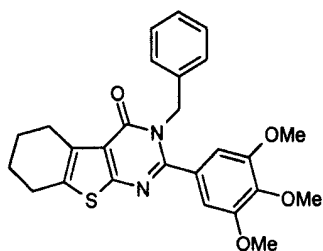
实施例

为了更全面地举例说明本发明的性质和实施方式，提供

了下面的实施例，但这些实施例不应被看作是限制性的。

化合物 No. 1.

3-苄基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮的制备



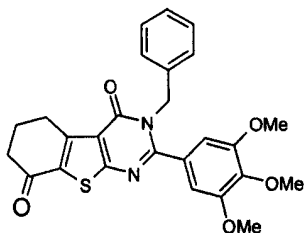
将市售的 2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并(b)噻吩-3-羧酸乙酯(6.0 g, 26.6 mmol, 100 mol-%)和 *N*-苄基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺(10.4 g, 34.6 mmol, 130 mol-%)溶解在干燥的 1,2-二氯乙烷中。将反应混合物用冰盐浴冷却，并向其中加入 POCl₃(1.7 ml, 24.6 mmol, 130 mol-%)。使反应混合物回流 24 小时。在回流过程中，两次加入 POCl₃ (340 μl)。将反应混合物倾倒在冰水中，并且用乙酸钠中和，然后将产物萃取到二氯甲烷中。合并的有机相用饱和碳酸氢钠(3 x 50 ml)洗涤，并用 MgSO₄ 干燥。从异丙醇中重结晶后，收率为 8.3 g (收率 68%)。

NMR: 1.89 (br s, 4H), 2.82 (br s, 2H), 3.09 (br s, 2H), 3.59 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.48 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H).

MS (TOF, ES+) *m/z* 463 (*M* + 1)

化合物 No. 2

3-苄基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



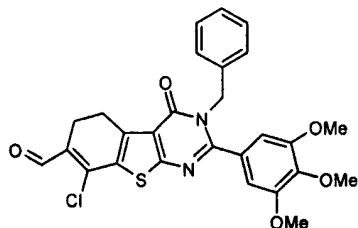
将溶解在干燥的二氯甲烷 (30 ml) 中的 3-苄基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮 (化合物 No.1) (8.2 g, 17.7 mmol) 快速加入到 PCC (19.2 g, 89.0 mmol, 500 mol-%) 在二氯甲烷(200 ml) 中的混合物中。在回流过程中, 数次加入 PCC, 直到反应完成。将反应混合物过滤通过硅藻土, 用二氯甲烷洗涤。粗产物通过快速层析纯化。化合物 No. 2 的收率为 4.1 g (48%)。

NMR: 2.28 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H).

MS (TOF, ES+) m/z 499 (M + Na)

化合物 No. 3

3-苄基-8-氯-4-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛



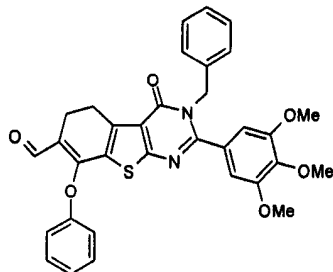
将 POCl₃ (3.5 ml) 慢慢加入到冷的干燥 DMF (2.3 ml) 中。将在 1,2-二氯乙烷中的 3-苄基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮 (化合物 No. 2) (0.5 g, 1.1 mmol) 慢慢加入到所述 Vilsmeier 试剂中, 并在室温下搅拌 3 小时, 然后将反应混合物回流 15 分钟。在室温下搅拌过夜后, 将反应混合物用二氯甲烷稀释并用 NaOAc 溶液(12 g/100 ml)中和。产物用二氯甲烷 (3 x 30 ml) 萃取。有机相用水洗涤并干燥。粗产物通过快速层析纯化。收率为 0.45 g (82%)。

NMR: 2.85 (dd, 2H), 3.36 (dd, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.52 (s, 2H), 7.28 (m, 5H), 10.24 (s, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 523/525 (M⁺)

化合物 No. 4

3-苄基-4-氧代-8-苯氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛



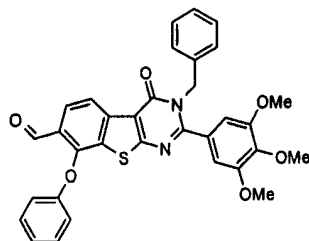
将 3-苄基-8-氯-4-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛(化合物 No. 3) (50 mg, 96 μmol), 苯酚 (13.5 mg, 143.4 μmol), KOH 粉末(8.0 mg, 143.4 μmol)和 TBAB (1.0 mg) 在 85 °C 下加热 5 小时, 并在 60 °C 下加热 4.5 小时。将反应混合物过滤通过棉绒并蒸发。粗产物通过快速层析纯化。化合物 No. 5 作为副产物被分离出来。

NMR (CDCl_3): 2.88 (dd, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.31 (dd, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.04-7.34 (m, 10H), 10.14 (s, 1H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 581 ($M + 1$).

化合物 No. 5

3-苄基-4-氧代-8-苯氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

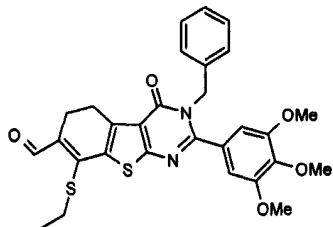


NMR (CDCl_3): 3.59 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 5.56 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 6.98-7.34 (m, 10H), 8.62 (d, 1H), 8.66 (1H), 10.44 (s, 1H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 579 ($M + 1$).

化合物 No. 6

3-苄基-8-乙硫基-4-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛



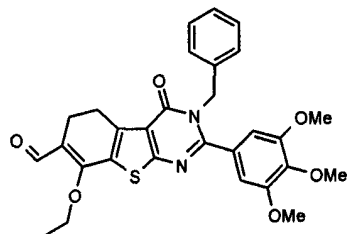
方法与化合物 No. 4 描述的方法相同，使用乙硫醇代替苯酚。

NMR: 1.30 (t, 3H), 2.76-2.99 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 5.23 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 7.02-7.34 (m, 5H), 10.52 (s, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 549 (M + 1).

化合物 No. 7

3-苄基-8-乙氧基-4-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛



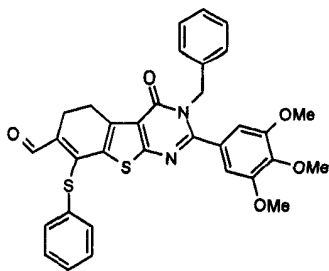
方法与化合物 No. 4 描述的方法相同，使用乙醇代替苯酚。

NMR: 1.57 (t, 3H), 2.76 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.51 (s, 2H), 7.02-7.55 (m, 5H), 10.19 (s, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 533 (M + 1).

化合物 No. 8

3-苄基-4-氧代-8-苯基硫基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛



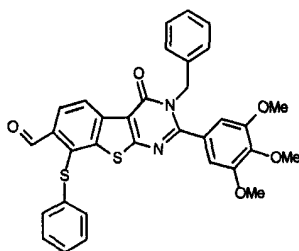
方法与化合物 No. 4 描述的方法相同，使用苯硫酚代替苯酚。化合物 No. 9 作为副产物被分离出来。

NMR (CDCl₃): 2.90 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.56 (s, 6H), 4.30 (s, 3H), 5.21 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 7.04-7.26 (m, 10H), 10.54 (s, 1H).

MS (TOF, ES⁺) *m/z* 597 (M + 1).

化合物 No. 9

3-苄基-4-氧代-8-苯硫基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛

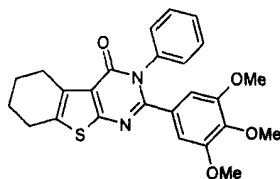


NMR (CDCl₃): 3.60 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 7.04-7.52 (m, 10H), 8.20 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 10.81 (s, 1H).

MS (TOF, ES⁺) *m/z* 595 (M + 1).

化合物 No. 10

3-苄基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



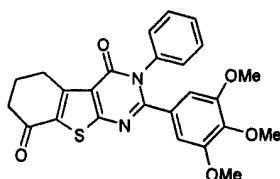
方法与化合物 No. 1 描述的方法相同，使用 *N*-苄基-3,4,5-三甲氧

基苯甲酰胺作为酰胺。

NMR: 1.88 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 6.54 (s, 2H), 7.15-7.40 (m, 5H). MS (TOF ES+) m/z 449 (M + 1).

化合物 No. 11

3-苄基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



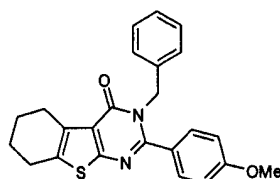
方法与化合物 No. 2 描述的方法相同, 使用化合物 No.10 作为起始原料。

NMR: 2.28 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.60 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.25-7.32 (m, 3H).

MS (TOF, ES+) m/z 463 (M + 1)

化合物 No. 12

3-苄基-2-(*p*-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

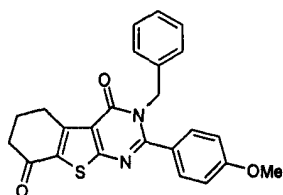


方法与化合物 No. 1 描述的方法相同, 使用 *N*-苄基-*p*-甲氧基苯甲酰胺作为酰胺。

NMR: 1.88 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.84-6.99 (m, 4H), 7.17-7.30 (m, 5H). MS (TOF ES+) m/z 403 (M + 1).

化合物 No. 13

3-苄基-2-(*p*-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4,8-二酮



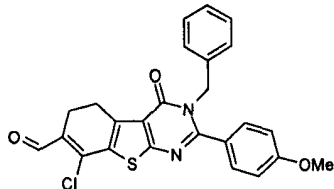
方法与化合物 No. 2 描述的方法相同，使用化合物 No.12 作为起始原料。

NMR: 2.25 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.89-7.00 (m, 4H), 7.25-7.36 (m, 5H).

MS (TOF, ES+) m/z 417 ($M + 1$)

化合物 No. 14

8-氯-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3-苄基-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-7-甲醛



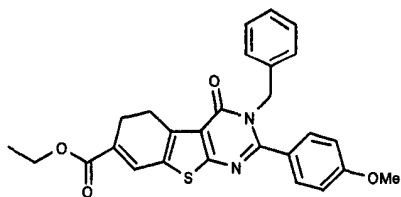
方法与化合物 No. 3 描述的方法相同，使用化合物 No.13 作为起始原料。化合物 No. 15 作为副产物被分离出来。

NMR ($CDCl_3$): 2.82 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.90-7.01 (m, 4H), 7.19-7.36 (m, 5H) 10.22 (s, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 463/465 (M^+)

化合物 No. 15

3-苄基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-7-羧酸乙酯

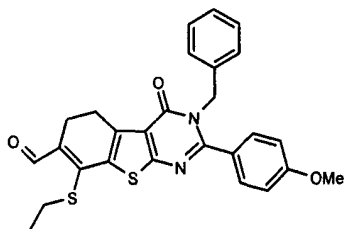


NMR (CDCl₃): 1.41 (t, 3H), 2.88 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.89-6.98 (m, 5H), 7.04-7.55 (m, 5H).

MS (TOF, ES+) *m/z* 473 (M+1)

化合物 No. 16

3-苄基-8-乙硫基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-7-甲醛



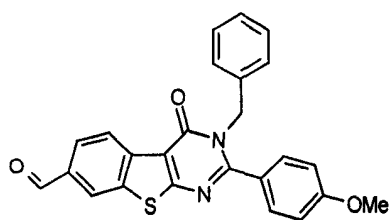
方法与化合物 No. 4 描述的方法相同，使用化合物 No.14 作为起始原料，并使用乙硫醇代替苯酚。化合物 No. 17 和 18 作为副产物被分离出来。

NMR (CDCl₃): 1.29 (t, 3H), 2.75-2.98 (m, 4H), 3.28 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.89-7.02 (m, 4H), 7.24-7.35 (m, 5H), 10.51 (s, 1H).

MS (TOF, ES+) *m/z* 489 (M + 1).

化合物 No. 17

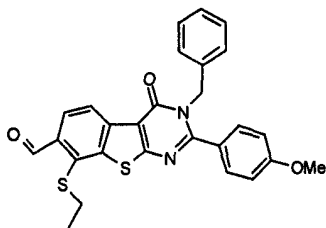
3-苄基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-7-甲醛



NMR (CDCl₃): 3.87 (s, 3H), 5.43 (s, 2H), 6.92-7.06 (m, 4H), 7.26-7.41 (m, 5H), 8.03 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 10.13 (s, 1H).
MS (TOF, ES⁺) m/z 426 (M + 1).

化合物 No. 18

3-苄基-8-乙硫基-2-(*p*-甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-7-甲醛

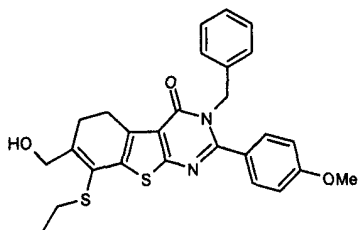


NMR (CDCl₃): 1.25 (t, 3H), 3.00 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 6.92-7.05 (m, 5H), 7.25-7.43 (m, 4H), 8.11 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.86 (s, 1H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 487 (M + 1).

化合物 No. 19

3-苄基-8-乙硫基-7-羟基甲基-2-(*p*-甲氧基苯基)-3,4-二氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮



将 NaBH₄ (26.2 mg, 0.05 μmol) 溶解在乙酸乙酯 (2 ml) 中。将化合物 No. 16 溶解在乙酸乙酯 (3 ml) 中并加入到所述反应混合物中。用 2.5 小时完成反应，并加入 20 ml EtOAc。将反应混合物倾倒入水 (10 ml) 中，并加入饱和 NH₄Cl 溶液 (10 ml)。分离各相，水相用 EtOAc (3 x 10 ml) 萃取。有机相用盐水洗涤并蒸发。

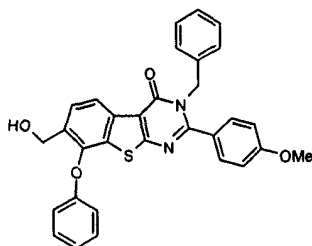
NMR (CDCl₃): 1.23 (t, 3H), 2.00 (br s, 1H), 2.64-2.79 (m, 4H),

3.25 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 6.86-7.01 (m, 4H), 7.15-7.35 (m, 5H).

MS (TOF, ES+) m/z 491 ($M + 1$).

化合物 No. 20

3-苄基-7-羟基甲基-2-(*p*-甲氧基苄基)-8-苯氧基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮



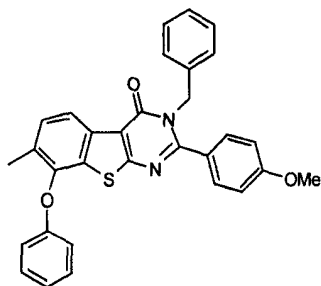
将在 THF (2 ml) 中的化合物 No. 14 (49.9 mg, 108 μ mol), 苯酚 (21.1 mg, 216 μ mol), KOH 粉末 (13.0 mg, 216 μ mol) 和 TBAB (2.3 mg) 回流 2.5 小时。蒸发掉溶剂, 并将沉淀物溶解在二氯甲烷中。将反应混合物过滤通过棉绒并蒸发。粗产物通过快速层析纯化。化合物 No. 21 作为副产物被分离出来。

NMR ($CDCl_3$): 3.84-3.89 (m, 4H), 4.80 (d, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.88-7.42 (14 H), 7.69 (d, 1H), 8.56 (d, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 521 ($M+1$)

化合物 No. 21

3-苄基-7-甲基-2-(*p*-甲氧基苄基)-8-苯氧基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮



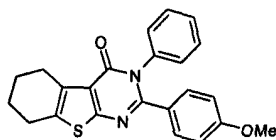
NMR ($CDCl_3$): 2.56 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 5.41 (s, 2H), 6.85-7.40 (m,

15H), 8.5 (d, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 505 (M+1)

化合物 No. 22

3-苯基-2-(*p*-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮



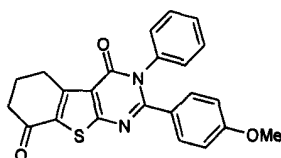
方法与化合物 No. 1 描述的方法相同, 使用 *N*-苯基-*p*-甲氧基苯甲酰胺作为酰胺。

NMR: 1.88 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 6.69 (m, 2H), 7.12-7.40 (m, 7H).

MS (TOF ES+) m/z 389 (M + 1).

化合物 No. 23

3-苯基-2-(*p*-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4,8-二酮



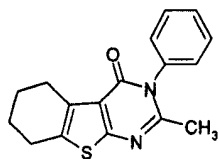
方法与化合物 No. 2 描述的方法相同, 使用化合物 No. 22 作为起始原料。

NMR: 2.25 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.71 (d, 2H), 7.14-7.36 (m, 7H).

MS (TOF, ES+) m/z 403 (M + 1)

化合物 No. 24

2-甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮



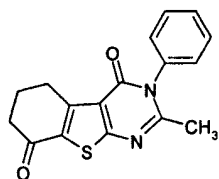
方法与化合物 No. 1 描述的方法相同, 使用 *N*-苯基乙酰胺作为酰胺。

NMR: 1.84 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 7.20-7.26 (m, 2H), 7.45-7.6 (m, 3H).

MS (TOF ES+) m/z 297 ($M + 1$).

化合物 No. 25

2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

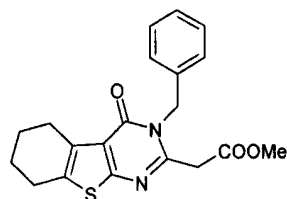


方法与化合物 No. 2 描述的方法相同, 使用化合物 No. 24 作为起始原料。

NMR: 2.19 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.68 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.53-7.56 (m, 3H). MS (TOF ES+) m/z 311 ($M + 1$).

化合物 No. 26

2-(乙酸甲酯)-3-苄基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



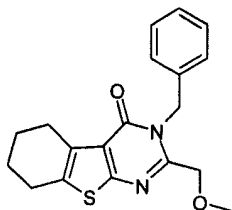
方法与化合物 No. 1 描述的方法相同, 使用 *N*-苄基丙酰胺酸甲酯作为酰胺。

NMR: 1.87 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.80

(s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.13-7.32 (m, 5H). MS (TOF ES+) m/z 369 ($M + 1$)

化合物 No. 27

3-苄基-2-甲氧基甲基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

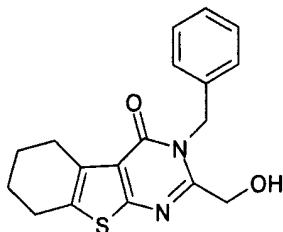


方法与化合物 No. 1 描述的方法相同, 使用 *N*-苄基-2-甲氧基乙酰胺作为酰胺。

NMR ($CDCl_3$): 1.86 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.39 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 7.15-7.36 (m, 5H). MS (TOF ES+) m/z 341 ($M + 1$).

化合物 No. 28

3-苄基-2-羟基甲基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



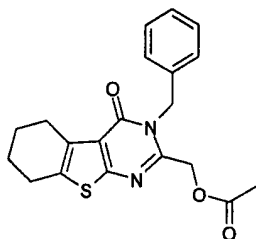
将化合物 No. 27 (1.0 g, 2.94 mmol) 溶解在二氯甲烷(30 ml)中, 用冰浴冷却, 并向其中加入 BBr_3 (2.9 ml, 2.94 mmol)。室温下继续搅拌 5 小时。加入水(1 ml)并蒸发掉溶剂。加入 10% NaOH 溶液(10 ml)并充分搅拌 10 min。加入 HCl 将溶液酸化。产物用 EtOAc 萃取, 有机相用盐水洗涤。粗产物用乙醇重结晶。

NMR ($CDCl_3$): 1.25 (s, 1H), 1.88 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.15-7.40 (m, 5H). MS (TOF ES+) m/z

327 (M + 1).

化合物 No. 29

乙酸 3-苄基-4-氧代-3,4,5,6,7,8-六氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲酯



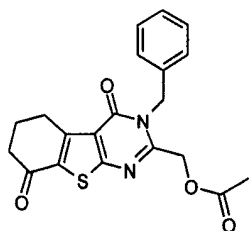
将化合物 No. 28 (200 mg, 0.61 mmol)溶解在乙酸酐(2 ml)和吡啶(1 ml)的溶液中,并在室温下搅拌 1 小时。加入水(5 ml)并分离出固体沉淀物。乙酰化产物的收率为 213 mg (95%)。

NMR (CDCl₃): 1.88 (m, 4H), 1.99 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 7.12-7.36 (m, 5H).

MS (TOF ES+) m/z 391 (M + Na).

化合物 No. 30

乙酸 3-苄基-4,8-二氧代-3,4,5,6,7,8-六氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲酯



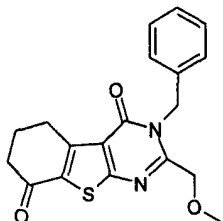
方法与化合物 No. 2 描述的方法相同,使用化合物 No. 29 作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 2.07 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 5.08 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 7.15-7.37 (m, 5H).

MS (TOF ES+) m/z 383 (M + 1).

化合物 No. 31

3-苄基-2-甲氧基甲基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



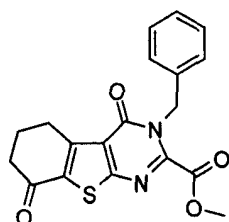
方法与化合物 No. 2 描述的方法相同,使用化合物 No. 27 作为起始原料。化合物 No. 32 作为氧化副产物被分离出来。

NMR: 2.25 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.17-7.54 (m, 5H).

MS (TOF ES+) m/z 355 ($M + 1$)

化合物 No. 32

3-苄基-4,8-二氧代-3,4,5,6,7,8-六氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸甲酯

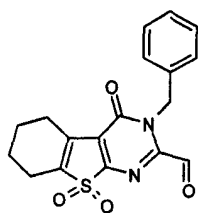


NMR ($CDCl_3$): 2.27 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 5.51 (s, 2H), 7.18-7.33 (m, 5H).

MS (TOF ES+) m/z 368 ($M + Na$)

化合物 No. 33

3-苄基-4,9,9-三氧代-4,5,6,7,8,9-六氢-3H-9 λ *6*-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-甲醛



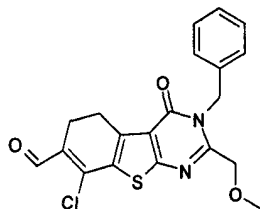
将在二噁烷水溶液中的 SeO_2 在 50-55 °C 下加热，直到所有固体材料溶解。加入化合物 No. 27，并将反应混合物在微波反应器中于 160 °C 加热 15 分钟。过滤反应混合物，并将滤液蒸发。粗产物用层析法纯化。

NMR (CDCl_3): 1.89 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 5.84 (s, 2H), 7.26 (m, 5H), 9.60 (s, 1H).

MS (TOF ES+) m/z 357 ($M + 1$)

化合物 No. 34

3-苄基-8-氯-2-甲氧基甲基-4-氧代-3,4,5,6-四氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛



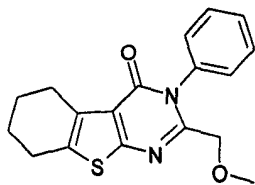
方法与化合物 No. 3 描述的方法相同，使用化合物 No. 31 作为起始原料。

NMR (CDCl_3): 2.82 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 4.43 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.17-7.78 (m, 5H), 10.23 (s, 1H).

MS (TOF ES+) m/z 401 ($M + 1$)

化合物 No. 36

2-甲氧基甲基-3-苄基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

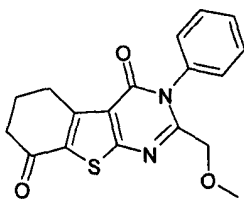


方法与化合物 No. 1 描述的方法相同, 使用 *N*-苯基-2-甲氧基乙酰胺作为酰胺。

NMR: 1.87 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.46-7.60 (m, 3H). MS (TOF ES+) m/z 327 ($M + 1$)

化合物 No. 37

2-甲氧基甲基-3-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



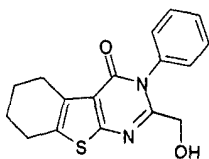
方法与化合物 No. 2 描述的方法相同, 使用化合物 No. 36 作为起始原料。

NMR ($CDCl_3$): 2.33 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 7.19-7.29 (m, 2H), 7.52-7.56 (m, 3H).

MS (TOF ES+) m/z 341 ($M + 1$)

化合物 No. 38

2-羟基甲基-3-苯基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No. 28 描述的方法相同, 使用化合物 No. 36 作为

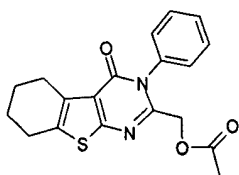
起始原料。

NMR (CDCl₃): 1.85 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 3.82 (br s, 1H), 4.13 (s, 2H), 7.20-7.57 (m, 5H).

MS (TOF ES+) m/z 313 (M + 1)

化合物 No. 39

乙酸 4-氧代-3-苯基-3,4,5,6,7,8-六氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基甲酯



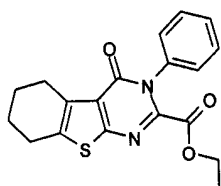
方法与化合物 No. 29 描述的方法相同，使用化合物 No. 38 作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 1.80-1.90 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 7.15-7.60 (m, 5H).

MS (TOF ES+) m/z 377 (M + Na)

化合物 No. 40

4-氧代-3-苯基-3,4,5,6,7,8-六氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-羧酸乙酯

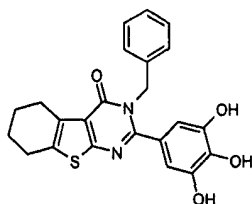


方法与化合物 No. 1 描述的方法相同，使用苯胺羧酸乙酯作为酰胺。

NMR: 1.00 (t, 3H), 1.87 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 4.06 (q, 2H), 7.26-7.51 (m, 5H). MS (TOF ES+) m/z 355 (M + 1)

化合物 No. 41

3-苄基-2-(3,4,5-三羟基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



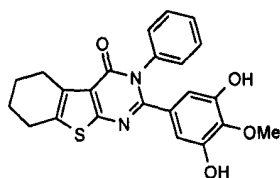
将化合物 No. 1 (100 mg, 0.22 mmol)溶解在二氯甲烷中。加入 BBr_3 (1M 溶液, 220 μl , 0.22 mmol)。在室温下搅拌反应混合物, 并数次加入 BBr_3 (每次 100 μl), 直到反应结束。用水洗涤反应混合物。水相用乙酸乙酯萃取, 并将有机相用盐水洗涤。通过从 CH_2Cl_2 中结晶纯化粗产物。

NMR (DMSO-d_6): 1.79 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.87 (m, 2H) 5.22 (s, 2H), 6.37 (s, 2H), 6.93-6.97 (m, 2H), 7.13-7.31 (m, 3H).

MS (TOF, ES+) m/z 421 ($M + 1$).

化合物 No. 42

3-苄基-2-(3,5-二羟基-4-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



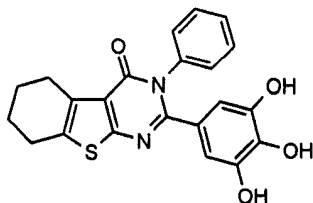
方法与化合物 No. 41 描述的方法相同, 在添加试剂时使用冰浴。化合物 No. 43 作为副产物被分离出来。

NMR (CDCl_3): 1.85-1.88 (m, 4H), 2.78-2.81 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 5.61 (br s, 2H), 6.33 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.12-7.35 (m, 5H).

MS (TOF, ES+) m/z 421 ($M + 1$).

化合物 No. 43

3-苯基-2-(3,4,5-三羟基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

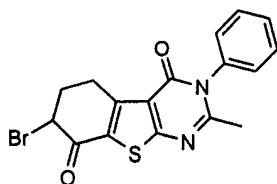


NMR (DMSO-d₆): 1.78 (m, 4H), 2.77-2.85 (m, 4H), 3.39 (br m, 3H), 6.25 (s, 2H), 7.19-7.34 (m, 5H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 407 (M + 1).

化合物 No. 44

7-溴-2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



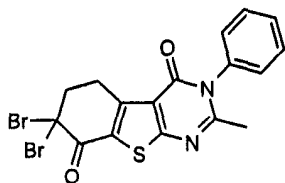
将化合物 No. 25 (250 mg, 0.81 mmol)溶解在二氯甲烷(10 ml)中, 并加入苯甲酰过氧化物(1-2 mg)。使反应混合物回流, 并加入溴(85 μ l, 1.61 mmol, 200 mol-%)。继续回流, 直到反应完成。用水(10 ml)洗涤反应混合物。蒸发有机相, 并将沉淀物通过快速层析纯化。化合物 No. 45 作为副产物被分离出来。

NMR (CDCl₃): 2.28 (s, 3H), 2.57-2.78 (m, 2H), 3.08-3.17 (m, 2H), 4.70 (m, 1H), 7.20-7.30 (5H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 411/413 (M + Na).

化合物 No. 45

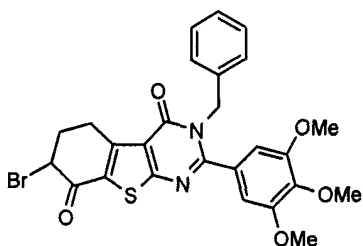
7,7-二溴-2-甲基-3-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



NMR (CDCl₃): 2.28 (s, 3H), 2.50-2.70 (m, 1H), 3.12-3.36 (m, 3H), 7.21-7.27 (m, 5H). MS (TOF, ES⁺) m/z 487/489/591 (M + Na).

化合物 No. 46

3-苄基-7-溴-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



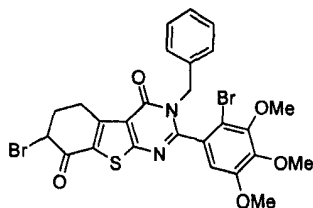
将化合物 No. 2 (2.0 g, 4. mmol, 100 mol-%)和苯甲酰过氧化物 (99 mg, 0.4 mmol, 10 mol%)溶解在二氯甲烷(40 ml)中。在使反应混合物回流的同时, 加入在二氯甲烷(16 ml)中的溴(440 μ l, 8.4 mmol, 200 mol-%)。反应在 3.5 小时内完成。使反应混合物冷却, 然后用水(40 ml)洗涤。蒸发有机相。粗产物通过层析法纯化, 使用二氯甲烷-EtOAc 作为洗脱剂。化合物 No. 47, 48 和 49 作为副产物被分离得到。

NMR (CDCl₃): 2.62-2.66 (m, 2H), 3.23-3.69 (m, 8H), 3.96 (s, 3H), 4.74 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 7.03-7.35 (m, 5H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 555/557 (M⁺).

化合物 No. 47

3-苄基-7-溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

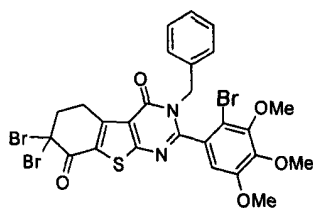


NMR (CDCl₃): 2.59-2.67 (m, 2H), 3.29-3.46 (m, 4H), 3.56-3.73 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.46 (dd, 1H), 4.75 (m, 1H), 5.91 (dd, 1H), 6.14 (d, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.21-7.27 (m, 3H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 633/635/637 (M⁺).

化合物 No. 48

3-苄基-7,7-二溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

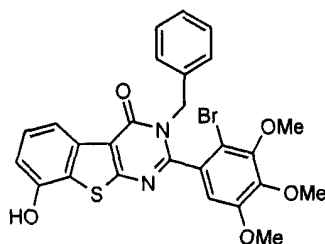


NMR (CDCl₃): 3.21 (m, 2H), 3.46-3.54 (m, 5H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.46 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.87 (m, 2H), 7.17-7.20 (m, 3H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 711/713/715/717 (M⁺).

化合物 No. 49

3-苄基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



在一个微波瓶中，将化合物 No. 47 (0.6 g, 1.0 mmol), NaOAc (1.66 g, 20.2 mmol)溶解在乙酸(4 ml) 中。将该反应混合物用微波在

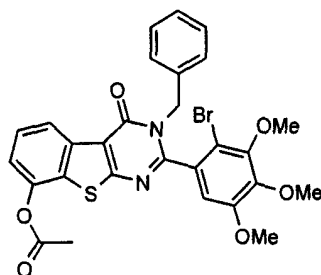
180 °C 加热 1 小时。向反应混合物中加入水(20 ml), 并用 EtOAc (5 x 30 ml)萃取产物。粗产物通过快速层析纯化。化合物 No. 50, 51 和 52 作为副产物被分离得到。

NMR (CDCl₃): 3.44 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.53 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.31 (br s, 1H), 6.88-6.92 (m, 3H), 7.18-7.24 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 553/555 (M⁺).

化合物 No. 50

乙酸 3-苄基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

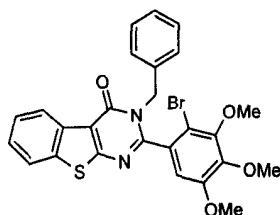


NMR (CDCl₃): 2.44 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.84 (d, 1H), 6.06 (d, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.18-7.32 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.61 (d, 1H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 595/597 (M⁺).

化合物 No. 51

3-苄基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



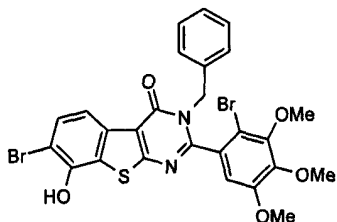
NMR (CDCl₃): 3.45 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.52 (d, 1H), 6.04 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.20-7.60 (m, 5H), 7.79 (d,

1H), 8.50 (d, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 537/539 (M^+).

化合物 No. 52

3-苄基-7-溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮

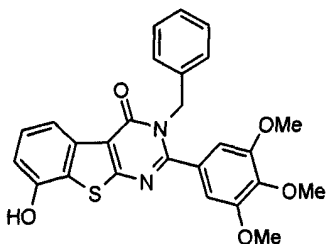


NMR ($CDCl_3$): 3.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 4.55 (d, 1H), 6.05 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.65 (d, 1H), 8.23 (d, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 631/633/635 ($M + 1$).

化合物 No. 53

3-苄基-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



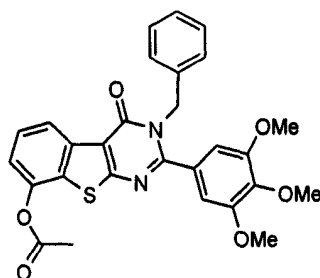
方法与化合物 No. 49 描述的方法相同，使用化合物 No. 46 作为起始原料。化合物 No. 54 作为副产物被分离出来。

NMR ($CDCl_3$): 3.60 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 5.53 (d, 2H), 6.58 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.22-7.43 (m, 4H), 8.19 (d, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 475 ($M + 1$).

化合物 No. 54

乙酸 3-苄基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

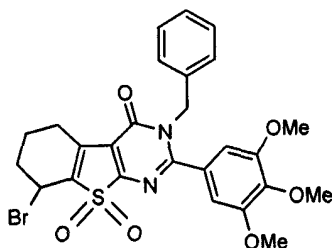


NMR (CDCl₃): 2.44 (s, 3H), 3.61 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 5.53 (d, 2H), 6.55 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.57 (m, 1H), 8.58 (d, 1H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 517 (M + 1).

化合物 No. 55

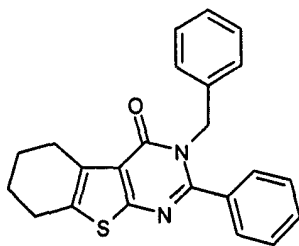
3-苄基-7-溴-9-氧代-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,9-四氢-3H-9λ⁴-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



将化合物 No. 46 (157 mg, 0.28 mmol)溶解在吡啶(4 ml)中。向反应混合物中加入溶解在水(1 ml)中的 NaOH 粉末(23 mg, 0.56 mmol)。继续在室温下搅拌 1.5 小时，并将反应混合物倾倒在 1% HCl (10 ml)中，产物用 EtOAc (3 x 10 ml)萃取。有机相用 5% NaHCO₃ 溶液(3 x 10 ml)，水(3 x 10 ml)和盐水(3 x 10 ml)洗涤。粗产物通过快速层析纯化。

NMR (CDCl₃): 2.18-2.28 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 4.64 (d, 2H), 6.20 (m, 1H), 7.05-7.36 (m, 7H).

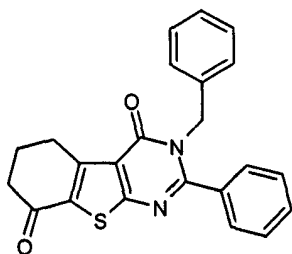
MS (TOF, ES⁺) m/z 595/597 (M + 1).

化合物 No. 56**3-苄基-2-苯基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮**

方法与化合物 No. 1 描述的方法相同，使用 *N*-苄基苯甲酰胺作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 1.87 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.14-7.30 (8H).

MS (TOF, ES⁺) *m/z* 373 (M + 1)

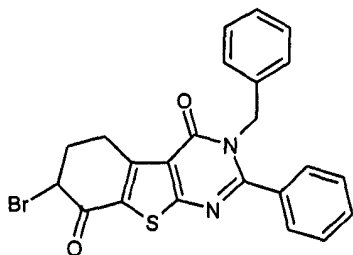
化合物 No. 57**3-苄基-2-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮**

方法与化合物 No. 2 描述的方法相同，使用化合物 No. 56 作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 2.23 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 6.93 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 8H).

MS (TOF, ES⁺) *m/z* 439 (M + Na)

化合物 No. 58**3-苄基-7-溴-2-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮**



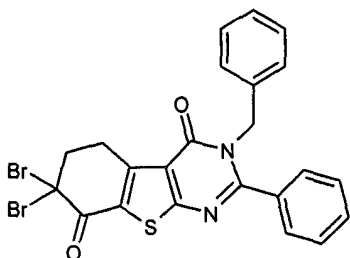
方法与化合物 No. 46 描述的方法相同，使用化合物 No. 57 作为起始原料。化合物 No.59 作为副产物被分离得到。

NMR (CDCl₃): 2.60 (m, 2H), 3.15-3.74 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.94 (m, 2H), 7.12-7.60 (m, 8H).

MS (TOF, ES+) m/z 487/489 (M + Na).

化合物 No. 59

3-苄基-7,7-二溴-2-苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

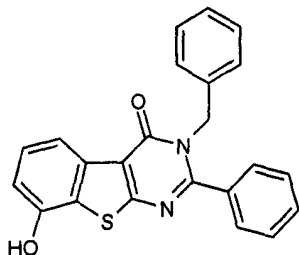


NMR (CDCl₃): 3.16 (dd, 2H), 3.47 (dd, 2H), 5.30 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.12-7.60 (m, 8H).

MS (TOF, ES+) m/z 565/567/569 (M + Na).

化合物 No. 60

3-苄基-8-羟基-2-苯基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No. 49 描述的方法相同，使用化合物 No. 58 作为

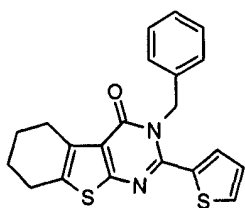
起始原料。

NMR (CDCl₃): 5.38 (s, 2H), 6.95 (m, 3H), 7.24 (m, 3H), 7.33-7.58 (m, 6H), 8.18 (dd, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 407 (M + 1).

化合物 No. 61

3-苄基-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



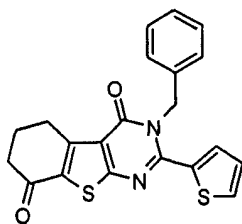
方法与化合物 No.1 描述的方法相同,使用 N-苄基-噻吩-2-甲酰胺作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 1.86-1.91 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 4H), 7.45 (d, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 379.

化合物 No. 62

3-苄基-2-噻吩-2-基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



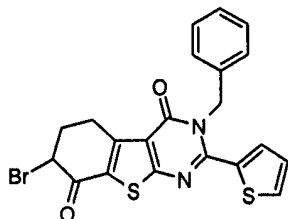
方法与化合物 No.2 描述的方法相同,使用化合物 No. 61 作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 2.24 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 7.00 (dd, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 4H), 7.54 (d, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 415 (M + Na).

化合物 No. 63

3-苄基-2-噻吩-2-基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



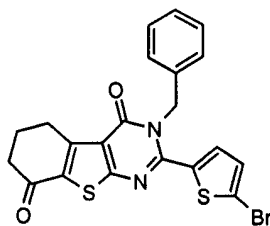
方法与化合物 No.46 描述的方法相同,使用化合物 No. 62 作为起始原料。化合物 No.64, No. 65 和 No. 66 作为副产物被分离出来。

NMR (CDCl₃): 2.57-2.63 (m, 2H), 3.22-3.61 (m, 2H), 4.72 (t, 1H), 5.54 (s, 2H), 6.95-7.17 (s, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.60 (d, 1H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 493/495 (M + Na).

化合物 No. 64

3-苄基-2-(5-溴噻吩-2-基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

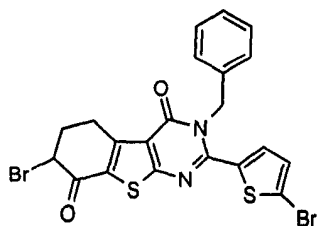


NMR (CDCl₃): 2.23 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.29 (m, 2H), 5.52 (s, 2H), 6.94-7.01 (s, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 3H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 472 (M + 1).

化合物 No. 65

3-苄基-7-溴-2-(5-溴噻吩-2-基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

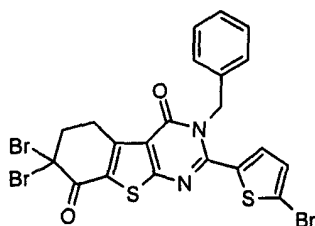


NMR (CDCl₃): 2.56 (m, 2H), 3.30-3.52 (m, 2H), 4.71 (t, 1H), 5.53 (s, 2H), 6.95-7.03 (s, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 3H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 571/573/575 (M⁺ Na).

化合物 No. 66

3-苄基-7,7-二溴-2-(5-溴噻吩-2-基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

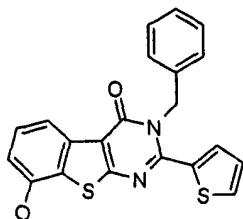


NMR (CDCl₃): 3.16 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.96-7.05 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 3H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 623/625/627/629

化合物 No. 67

3-苄基-8-羟基-2-噻吩-2-基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



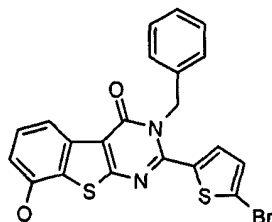
方法与化合物 No.49 描述的方法相同,使用化合物 No. 63 作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 5.62 (s, 2H), 6.90 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.24-7.42 (m, 6H), 7.55 (dd, 1H), 8.18 (dd, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 391 (M + 1)

化合物 No. 68

3-苄基-2-(5-溴噻吩-2-基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



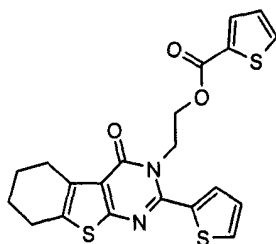
方法与化合物 No.49 描述的方法相同,使用化合物 No. 65 作为起始原料。

NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄): 5.62 (s, 2H), 6.90-7.01 (m, 3H), 7.15-7.42 (m, 7H), 8.13 (dd, 1H).

MS (TOF, ES-) m/z 467/469

化合物 No. 69

噻吩-2-羧酸 2-(4-氧代-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙基酯



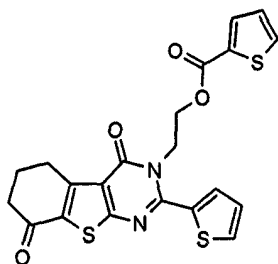
方法与化合物 No.1 描述的方法相同,使用酰胺噻吩-2-羧酸 2-[(噻吩-2-羧基)-氨基]-乙基酯作为一种起始原料。酰胺噻吩-2-羧酸 2-[(噻吩-2-羧基)-氨基]-乙基酯按照常规方法制备,使用噻吩甲酰氯和乙醇胺作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 1.85-1.96 (m, 4H), 2.76-2.80 (m, 2H), 3.01-3.06 (m, 2H), 4.50-4.71 (m, 4H), 7.01 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 3H), 7.65 (d, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 465 (M + Na)

化合物 No. 70

噻吩-2-羧酸 2-(4,8-二氧代-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙基酯



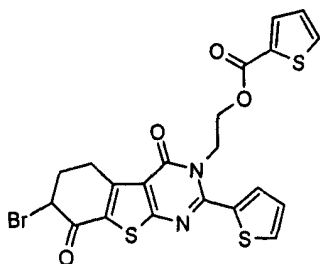
方法与化合物 No.2 描述的方法相同，使用化合物 No. 69 作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 2.20-2.32 (m, 2H), 2.69 (dd, 2H), 3.27 (dd, 2H), 4.63-4.80 (m, 4H), 7.05-7.16 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.64-7.71 (dq, 2H).

MS (TOF, ES+) m/z 457 (M + 1)

化合物 No. 71

噻吩-2-羧酸 2-(7-溴-4,8-二氧代-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙基酯

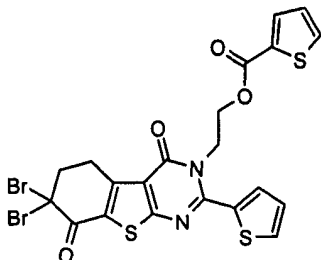


方法与化合物 No.46 描述的方法相同，使用化合物 No. 70 作为起始原料。化合物 No.72 作为副产物被分离出来。

NMR (CDCl₃): 3.17 (dd, 2H), 3.39-3.44 (m, 2H), 4.63-4.86 (m, 5H), 7.04-7.15 (m, 2H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.67-7.72 (m, 2H).

化合物 No. 72

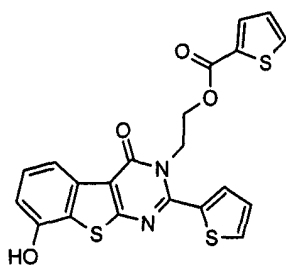
噻吩-2-羧酸 2-(7,7-二溴-4,8-二氧代-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙基酯



NMR (CDCl₃): 2.55-2.64 (m, 2H), 3.22-3.50 (m, 2H), 4.62-4.85 (m, 4H), 7.04-7.19 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 2H), 7.66-7.70 (m, 2H).

化合物 No. 73

噻吩-2-羧酸 2-(8-羟基-4-氧代-2-噻吩-2-基-4H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-3-基)-乙基酯



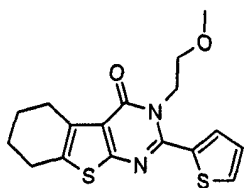
方法与化合物 No.49 描述的方法相同,使用化合物 No. 71 作为起始原料。

NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄): 4.56-4.88 (m, 4H), 6.91 (dd, 1H), 7.10 (2 x dd, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.54-7.80 (m, 4H), 8.15 (dd, 1H).

MS (TOF, ES-) m/z 477 (M + Na).

化合物 No. 74

3-(2-甲氧基乙基)-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



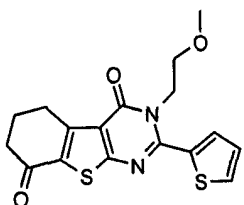
方法与化合物 No.1 描述的方法相同，使用酰胺 N-(2-甲氧基乙基)-噻吩-2-甲酰胺作为一种起始原料。酰胺 N-(2-甲氧基乙基)-噻吩-2-甲酰胺按照常规方法制备，使用噻吩甲酰氯和 2-甲氧基乙基胺作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 1.87 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.77 (dd, 2H), 4.44 (dd, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 369 (M + Na)

化合物 No. 75

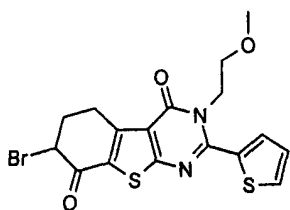
3-(2-甲氧基乙基)-2-噻吩-2-基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.2 描述的方法相同，使用化合物 No. 74 作为起始原料。产物直接用于溴化。

化合物 No. 76

7-溴-3-(2-甲氧基乙基)-2-噻吩-2-基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.46 描述的方法相同，使用化合物 No. 75 作为起

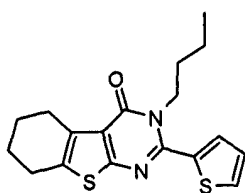
始原料。

NMR (CDCl₃): 2.57-2.59 (m, 2H), 3.26-3.61 (m, 5H), 3.81 (dd, 2H), 2.52 (dd, 2H), 4.72 (t, 1H), 7.11-7.30 (m, 2H), 7.71 (d, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 439/441

化合物 No. 77

3-苄基-2-噻吩-2-基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



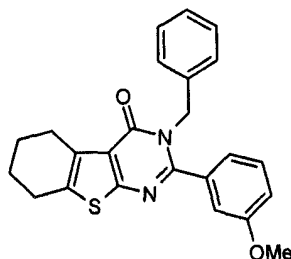
方法与化合物 No.1 描述的方法相同，使用酰胺 N-丁基噻吩-2-甲酰胺作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 0.90 (t, 3H), 1.20-1.54 (m, 2H), 1.71-1.89 (m, 6H), 2.78 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H).

MS (TOF, ES+) m/z 345 (M + 1)

化合物 No. 78

3-苄基-2-(m-甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.1 描述的方法相同，使用 N-苄基-3-甲氧基苯甲酰胺作为起始原料。

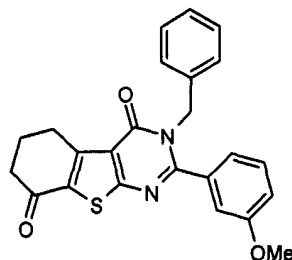
NMR (CDCl₃): 1.89 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.59 (s,

3H), 5.23 (s, 2H), 6.73 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 3H), 7.19-7.34 (m, 5H)

MS (TOF, ES+) m/z 403 ($M + 1$)

化合物 No. 79

3-苄基-2-(*m*-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4,8-二酮



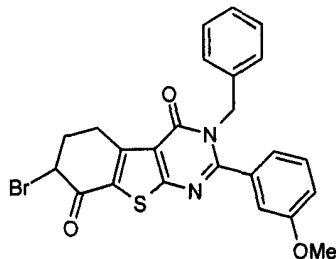
方法与化合物 No.2 描述的方法相同，使用化合物 No.78 作为起始原料。

NMR ($CDCl_3$): 2.23 (m, 2H), 2.69 (dd, 2H), 3.34 (dd, 2H), 3.61 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.94-6.98 (m, 3H), 7.03-7.36 (m, 5H).

MS (TOF, ES+) m/z 439 ($M + Na$)

化合物 No. 80

3-苄基-7-溴-2-(*m*-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4,8-二酮



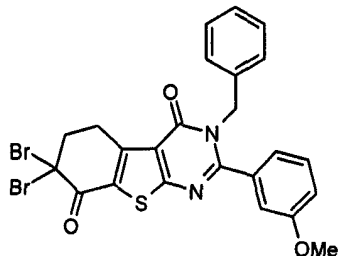
方法与化合物 No.46 描述的方法相同，使用化合物 No. 79 作为起始原料。溴化物 No. 81 和 82 作为副产物被分离出来。

MS (TOF, ES+) m/z 495/497.

R_f (甲苯-乙酸乙酯, 9:1) = 0.38

化合物 No. 81

3-苄基-7,7-二溴-2-(m-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

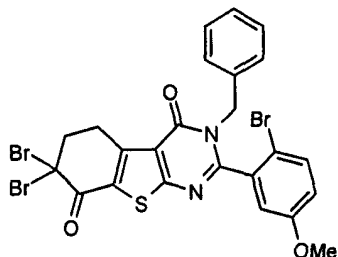


MS (TOF, ES+) m/z 573/575/577.

Rf (甲苯-乙酸乙酯, 9:1) = 0.52

化合物 No. 82

3-苄基-7,7-二溴-2-(5-溴-3-甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

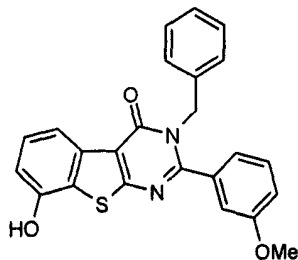


MS (TOF, ES+) m/z 651/653/655/657.

Rf (甲苯-乙酸乙酯, 9:1) = 0.62

化合物 No. 83

3-苄基-8-羟基-2-(m-甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.49 描述的方法相同, 使用化合物 No. 80 作为起

始原料。化合物 No. 84 作为副产物被分离出来。

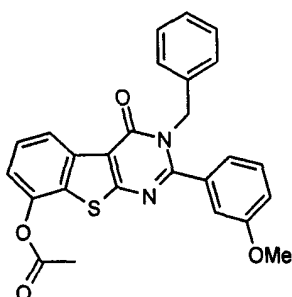
NMR (CDCl₃): 3.61 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.80-7.05 (m, 4H), 7.24-7.40 (m, 6H), 8.10 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.32

MS (TOF, ES⁺) m/z 415 (M + 1)

化合物 No. 84

乙酸 3-苄基-4-氧代-2-(m-甲氧基苯基)-3,4-二氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

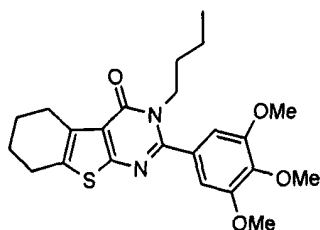


R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.61

MS (TOF, ES⁺) m/z 457 (M + 1)

化合物 No. 85

3-丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.1 描述的方法相同，使用 N-丁基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺作为起始原料。

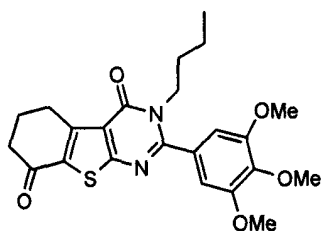
NMR (CDCl₃): 0.82 (t, 3H), 1.18-1.39 (m, 2H), 1.43-1.89 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.89 (s, 9H), 3.90-3.99 (m, 2H), 6.69 (s, 2H).

Rf (甲苯-MeOH, 9.5:0.5) = 0.57

MS (TOF, ES+) m/z 429 (M + 1)

化合物 No. 86

3-丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



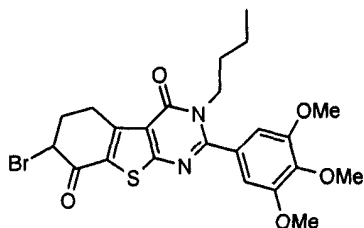
方法与化合物 No.2 描述的方法相同，使用化合物 No.85 作为起始原料。

Rf (甲苯-MeOH, 9.5:0.5) = 0.46

MS (TOF, ES+) m/z 443 (M + 1)

化合物 No. 87

7-溴-3-丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



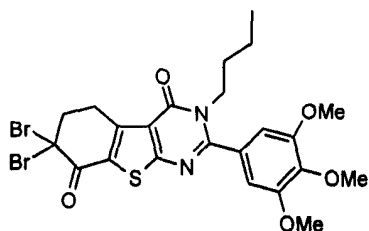
方法与化合物 No.46 描述的方法相同，使用化合物 No.86 作为起始原料。溴化物 No. 88 作为副产物被分离出来。

MS (TOF, ES+) m/z 521/523.

Rf (甲苯-乙酸乙酯, 9:1) = 0.29

化合物 No. 88

3-丁基-7,7-二溴-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]

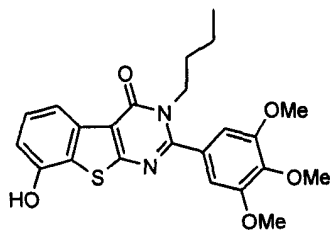
噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

MS (TOF, ES+) m/z 597/599/601.

R_f (甲苯-乙酸乙酯, 9:1) = 0.67

化合物 No. 89

3-丁基-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.49 描述的方法相同，使用化合物 No.87 作为起始原料。

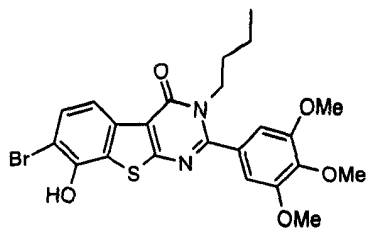
NMR (CDCl₃): 0.84 (t, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.91 (s, 9H), 4.10 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.26

MS (TOF, ES+) m/z 441 (M + 1)

化合物 No. 90

7-溴-3-丁基-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.49 描述的方法相同，使用化合物 No.88 作为起始原料。

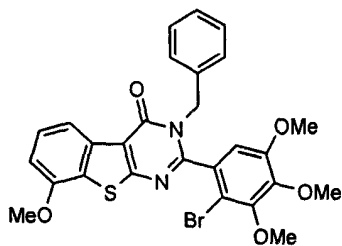
NMR (CDCl₃): 0.81 (t, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.91 (s, 9H), 4.10 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 7.62 (d, 1H), 8.15 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.44

MS (TOF, ES-) m/z 517/519

化合物 No. 91

3-苄基-8-甲氧基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



将化合物 No.49 (50 mg, 0.09 mmol), 硫酸二甲酯(11 mg, 0.09 mmol)和无水 K₂CO₃ (25 mg, 0.18 mmol)溶解在丙酮(1.5 ml)中并回流 2 小时。过滤出固体材料并用冷丙酮洗涤。粗产物通过层析法纯化，使用甲苯-EtOAc (99:1)作为洗脱剂。

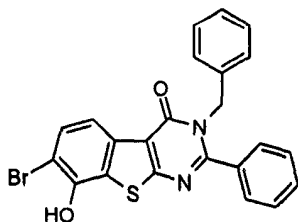
NMR (CDCl₃): 3.45 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.51 (d, 1H), 6.07 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.89-7.00 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 7.54 (t, 1H), 8.35 (d, 1H).

R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) = 0.50

MS (TOF, ES+) m/z 567/569

化合物 No. 92

3-苄基-7-溴-8-羟基-2-苯基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



将化合物 No. 59 (100 mg, 0.18 mmol) 和 Li_2CO_3 (10 mg, 0.14 mmol) 溶解在 DMF (2.5ml) 中, 并在 100°C 加热 3 小时。在室温搅拌过夜后, 加入水(0.3 ml)和乙酸(0.4 ml)。产物沉淀出来, 将其用水-乙醇(v/v1:1)洗涤。

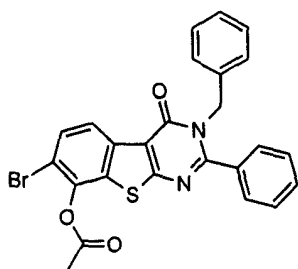
NMR (DMSO- d_6): 5.26 (s, 2H), 6.97 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.50 (m, 5H), 7.72 (m, 1H), 7.96 (d, 1H).

R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) = 0.50

MS (TOF, ES+) m/z 485/487 ($M+\text{Na}$)

化合物 No. 93

乙酸 3-苄基-7-溴-4-氧代-2-苯基-3,4-二氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯



方法与化合物 No.49 描述的方法相同, 使用化合物 No.59 作为起始原料。

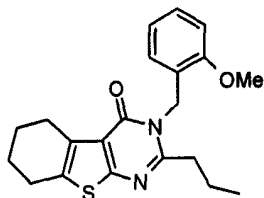
NMR (CDCl_3): 2.48 (s, 3H), 5.37 (s, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.35-7.60 (m, 5H), 7.74 (d, 1H), 8.50 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.74

MS (TOF, ES+) m/z 527/529 ($M + \text{Na}$)

化合物 No. 94

3-(2-甲氧基苯甲基)-2-丙基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.1 描述的方法相同,使用 2-甲氧基-N-苄基-丁酰胺作为起始原料。

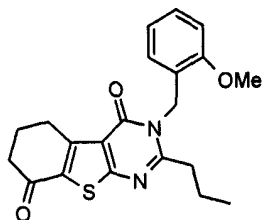
NMR (CDCl₃): 0.95 (t, 3H), 1.68-1.89 (m, 6H), 2.62 (dd, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.34 (s, 2H), 6.73-6.87 (m, 3H), 7.22 (m, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.74

MS (TOF, ES⁺) m/z 391 (M + Na)

化合物 No. 95

3-(2-甲氧基苯甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.2 描述的方法相同,使用化合物 No.94 作为起始原料。

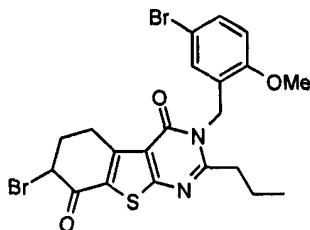
NMR (CDCl₃): 0.96 (t, 3H), 1.68-1.87 (m, 2H), 2.17-2.29 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 5.36 (s, 2H), 6.75-6.94 (m, 3H), 7.27 (m, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.57

MS (TOF, ES⁺) m/z 383 (M + 1)

化合物 No. 96

7-溴-3-(2-甲氧基苯甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.46 描述的方法相同,使用化合物 No. 95 作为起始原料。溴化物 No.97 作为副产物被分离出来。

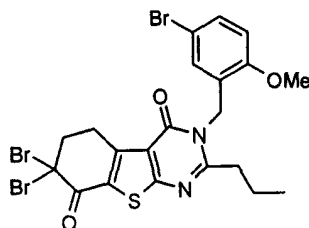
NMR (CDCl₃): 0.97 (t, 3H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.54-2.72 (m, 4H), 3.23-3.49 (m, 1H), 3.51-3.90 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.72 (t, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.83 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H).

R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) = 0.41

MS (TOF, ES⁺) m/z 561/563/565 (M + Na)

化合物 No. 97

7,7-二溴-3-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



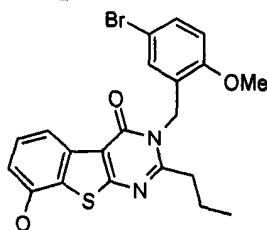
NMR (CDCl₃): 0.96 (t, 3H), 1.70-1.85 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 3.17 (dd, 2H), 3.43 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.30 (s, 2H), 6.83 (dd, 2H), 7.39 (dd, 1H).

R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) = 0.59

MS (TOF, ES⁺) m/z 639/641/643/645 (M + Na)

化合物 No. 98

3-苄基-3-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.49 描述的方法相同,使用化合物 No. 96 作为起始原料。化合物 No.99 作为副产物被分离出来。

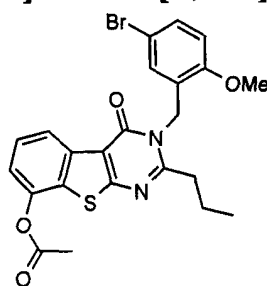
NMR (CDCl₃): 1.00 (t, 3H), 1.77-1.93 (dd, 2H), 2.68-2.76 (dd, 2H), 3.90 (s, 3H), 5.42 (s, 2H), 6.78-6.90 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 3H), 8.14 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.24

MS (TOF, ES⁺) m/z 459/461

化合物 No. 99

乙酸 3-苄基-3-(5-溴-2-甲氧基苯甲基)-4-氧代-2-丙基-3,4-二氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯

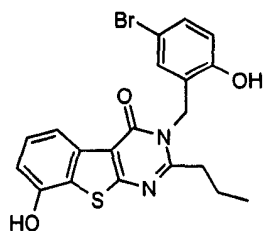


R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.59

MS (TOF, ES⁺) m/z 523/525

化合物 No. 100

3-(5-溴-2-羟基苯甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



将化合物 No. 98 (50 mg, 0.11 mmol)溶解在干燥的二氯甲烷(2 ml)中。向冷却的溶液中加入三溴化硼(100 μ l, 1M 的 CH_2Cl_2 溶液)。30 分钟后, 继续在室温下搅拌 4 小时。加入 NaOH 溶液(5ml, 10%溶液), 并充分搅拌 10 分钟。将该溶液用稀 HCl 溶液酸化。将产物萃取到 EtOAc 中, 并用盐水洗涤。粗产物通过层析法纯化, 使用甲苯:EtOAc 4:1 作为洗脱剂。

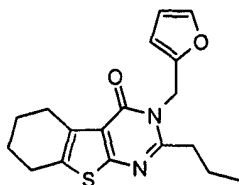
NMR (CDCl_3 +MeOH- d_4): 1.03 (t, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.84 (dd, 2H), 5.41 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 8.12 (d, 1H).

Rf (甲苯-甲醇, 9:1) = 0.31

MS (TOF, ES+) m/z 467/469 (M + Na)

化合物 No. 101

3-(呋喃-2-基甲基)-2-丙基-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.1 描述的方法相同, 使用 *N*-呋喃-2-基甲基-丁酰胺作为起始原料。

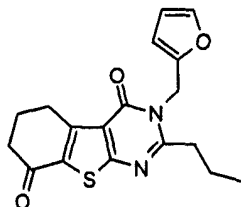
NMR (CDCl_3): 1.06 (t, 3H), 1.78-1.92 (m, 6H), 2.75 (m, 2H), 2.90-3.03 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 6.31-6.37 (m, 2H), 7.34 (d, 1H).

Rf (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.71

MS (TOF, ES+) m/z 351 (M + Na)

化合物 No. 102

3-(呋喃-2-基甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.2 描述的方法相同,使用化合物 No. 101 作为起始原料。

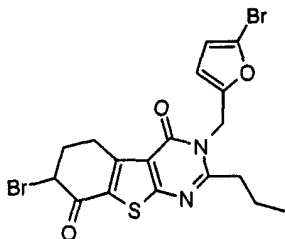
NMR (CDCl₃): 1.08 (t, 3H), 1.85 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 6.33-6.42 (m, 2H), 7.36 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.53

MS (TOF, ES⁺) m/z 365 (M + Na)

化合物 No. 103

7-溴-3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.46 描述的方法相同,使用化合物 No. 102 作为起始原料。溴化物 No.104 作为副产物被分离出来。

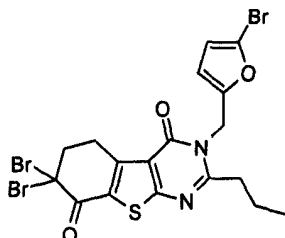
NMR (CDCl₃): 1.08 (t, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.19-3.51 (m, 1H), 3.54-3.58 (m, 1H), 4.69 (t, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 7.41 (d, 1H).

R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) = 0.44

MS (TOF, ES⁺) m/z 521/523/525 (M + Na)

化合物 No. 104

7,7-二溴-3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-2-丙基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

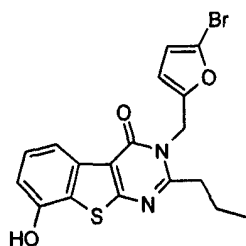


R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) = 0.59

MS (TOF, ES⁺) m/z 601/603/605/607 (M + Na)

化合物 No. 105

3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.49 描述的方法相同，使用化合物 No. 103 作为起始原料。化合物 No.106 作为副产物被分离出来。

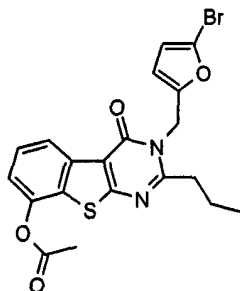
NMR (CDCl₃+MeOH-d₄): 1.08 (t, 3H), 1.92 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 6.27 (d, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.31-7.44 (m, 1H), 8.10 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.24

MS (TOF, ES⁺) m/z 441/443 (M+ Na)

化合物 No. 106

乙酸 3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-4-氧代-2-丙基-3,4-二氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯



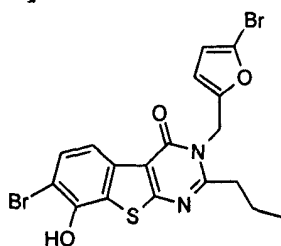
NMR (CDCl₃): 1.11 (t, 3H), 1.91 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 3.03 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.24 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.45 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.44

MS (TOF, ES⁺) m/z 483/485 (M + Na)

化合物 No. 107

7-溴-3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-8-羟基-2-丙基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.92 描述的方法相同，使用化合物 No. 104 作为起始原料。

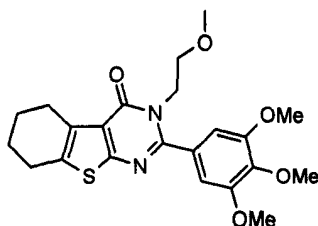
NMR (CDCl₃ + MeOH-d₄): 1.10 (t, 3H), 1.91 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 6.28 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H).

R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) = 0.53

MS (TOF, ES⁻) m/z 497/499

化合物 No. 108

3-(2-甲氧基乙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.1 描述的方法相同，使用 *N*-(2-甲氧基乙基)-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺作为起始原料。

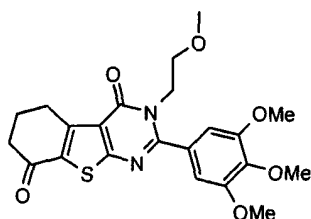
NMR (CDCl₃): 1.88 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.52-3.75 (m, 2H), 3.89 (s, 9H), 4.23 (m, 2H), 6.83 (s, 2H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.53

MS (TOF, ES⁺) *m/z* 431 (M + 1)

化合物 No. 109

3-(2-甲氧基乙基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.2 描述的方法相同，使用化合物 No. 108 作为起始原料。

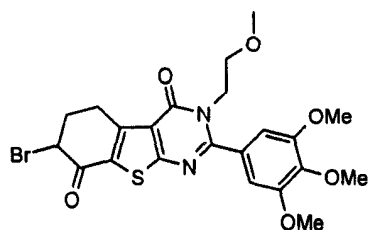
NMR (CDCl₃): 2.27 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.90 (s, 9H), 4.28 (m, 2H), 6.87 (s, 2H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.47

MS (TOF, ES⁺) *m/z* 467 (M + Na)

化合物 No. 110

7,7-二溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



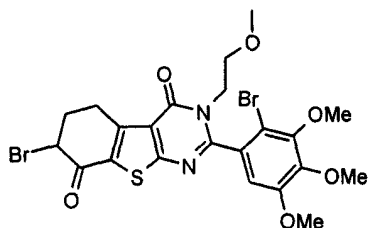
方法与化合物 No.46 描述的方法相同，使用化合物 No. 109 作为起始原料。溴化物 No.111 作为副产物被分离出来。

Rf (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.41

MS (TOF, ES+) m/z 523/525

化合物 No. 111

7-溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



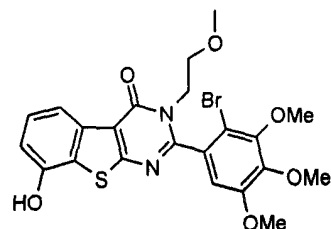
NMR (CDCl₃): 2.61 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.38-3.76 (m, 5H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.73 (t, 1H), 6.88 (s, 1H).

Rf (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.56

MS (TOF, ES+) m/z 623/625/627 (M + Na)

化合物 No. 112

2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(2-甲氧基乙基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.49 描述的方法相同，使用化合物 No. 111 作为

起始原料。

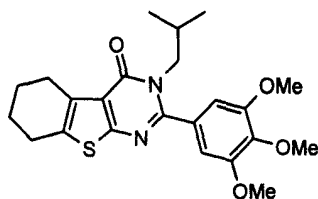
NMR (CDCl₃): 3.21 (s, 3H), 3.50-3.77 (m, 1H), 3.81-3.94 (m, 11H), 4.52-4.63 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.29

MS (TOF, ES⁺) m/z 543/545 (M + Na)

化合物 No. 113

3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.1 描述的方法相同, 使用 *N*-异丁基-3,4,5-三甲氧基-苯甲酰胺作为起始原料。

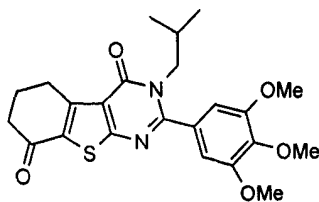
NMR (CDCl₃): 0.74 (s, 3H), 0.77 (s, 3H), 1.88 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.86-3.98 (m, 11H), 6.67 (s, 2H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.44

MS (TOF, ES⁺) m/z 429 (M + 1)

化合物 No. 114

3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.2 描述的方法相同, 使用化合物 No. 113 作为起始原料。

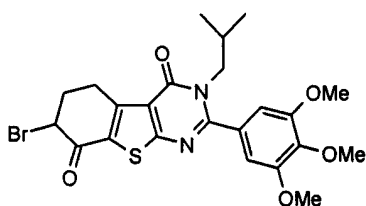
NMR (CDCl₃): 0.76 (s, 3H), 0.79 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.91 (s, 9H), 4.00 (m, 2H), 6.71 (s, 2H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.38

MS (TOF, ES⁺) m/z 443 (M + 1)

化合物 No. 115

7-溴-3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.46 描述的方法相同，使用化合物 No. 114 作为起始原料。化合物 No.116 作为副产物被分离出来。

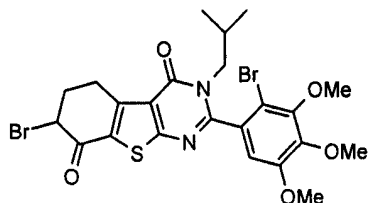
NMR (CDCl₃): 0.77 (s, 3H), 0.80 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.29-3.63 (m, 2H), 3.91 (s, 9H), 4.03 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 6.70 (s, 2H).

R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) = 0.12

MS (TOF, ES⁺) m/z 543/545 (M + Na)

化合物 No. 116

7-溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-异丁基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

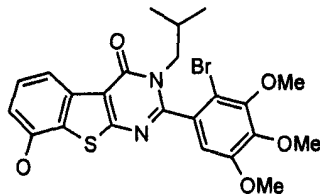


R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) = 0.23

MS (TOF, ES⁺) m/z 599/601/603

化合物 No. 117

8-羟基-3-异丁基-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.49 描述的方法相同，使用化合物 No. 116 作为起始原料。化合物 No.118 作为副产物被分离出来。

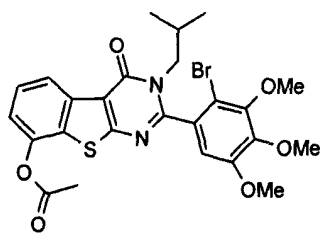
NMR (CDCl₃): 0.73 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 2.15 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 4.38 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 8.35 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.23

MS (TOF, ES⁺) m/z 519/521

化合物 No. 118

乙酸 2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-异丁基-4-氧代-3,4-二氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-8-基酯



NMR (CDCl₃): 0.75 (d, 3H), 0.90 (d, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 3.42 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.97 (s, 6H), 4.34 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.65 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H).

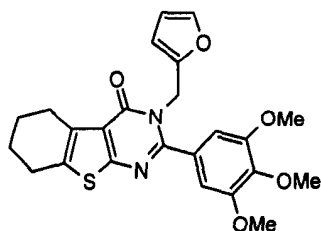
R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.43

MS (TOF, ES⁺) m/z 561/563 (M⁺ Na)

化合物 No. 119

3-(呋喃-2-基甲基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯

并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.1 描述的方法相同，使用 *N*-呋喃-2-基甲基-3,4,5-三甲氧基苯甲酰胺作为起始原料。

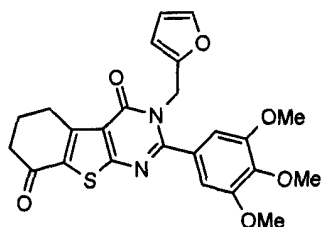
NMR (CDCl₃): 1.87 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.81 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 5.16 (s, 2H), 6.20 (dd, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.73 (s, 2H), 7.30 (m, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.56

MS (TOF, ES⁺) *m/z* 475 (M + Na)

化合物 No. 120

3-(呋喃-2-基甲基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.2 描述的方法相同，使用化合物 No. 119 作为起始原料。

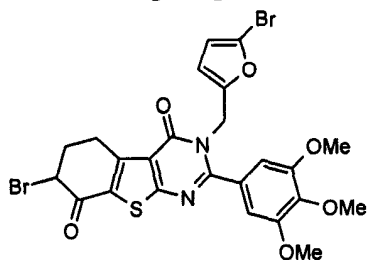
NMR (CDCl₃): 2.25 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 6.24 (dd, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.77 (s, 2H), 7.33 (m, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.38

MS (TOF, ES⁺) *m/z* 467 (M + 1)

化合物 No. 121

7-溴-3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



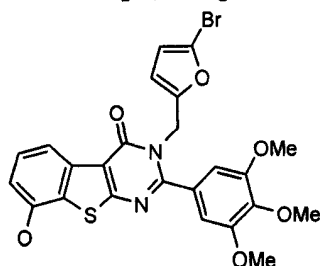
方法与化合物 No.46 描述的方法相同，使用化合物 No. 120 作为起始原料。

Rf (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) =0.59

MS (TOF, ES+) m/z 623/625/627

化合物 No. 122

3-(5-溴呋喃-2-基甲基)-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.49 描述的方法相同，使用化合物 No. 121 作为起始原料。

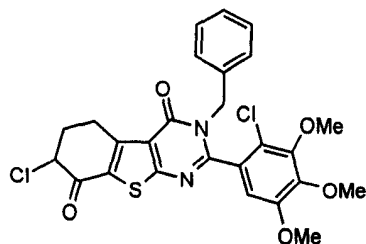
NMR (CDCl₃): 3.91 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.26 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.81-6.93 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H).

Rf (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) =0.17

MS (TOF, ES-) m/z 541/543

化合物 No. 123

3-苄基-7-氯-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



将化合物 No. 2 (500 mg, 1.05 mmol)溶解在 CCl_4 (5 ml)中。在氮气氛下，将新蒸馏的硫酰氯(94 μl , 116 mmol)加入其中。将反应混合物加热到 45-55 °C。2 小时后加入另外一份硫酰氯(94 μl)。粗产物通过层析法纯化，使用甲苯-EtOAc (9.8:0.2)作为洗脱剂。

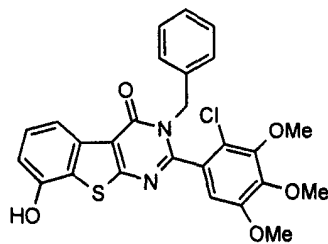
NMR (CDCl_3): 2.65 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.49 (dd, 1H), 4.66 (t, 1H), 5.89 (dd, 1H), 6.15 (d, 1H), 7.22 (m, 5H).

Rf (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.65

MS (TOF, ES+) m/z 545/547/549

化合物 No. 124

3-苄基-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.92 描述的方法相同，使用化合物 No. 123 作为起始原料。

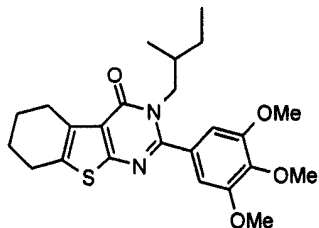
NMR (CDCl_3): 3.47 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.56 (d, 1H), 6.05 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.92 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H).

Rf (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.16

MS (TOF, ES+) m/z 509/511

化合物 No. 125

3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.1 描述的方法相同, 使用 3,4,5-三甲氧基-N-(2-甲基丁基)-苯甲酰胺作为起始原料。

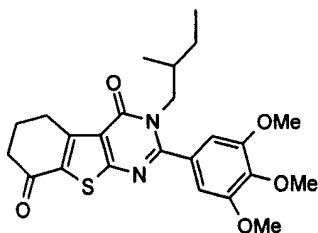
NMR (CDCl₃): 0.70(d,3H), 0.74(t,3H), 1.22(m,2H), 1.85(m,5H), 2.79(m, 2H), 3.07(m, 2H), 3.86(s, 9H), 3.98 (m, 2H), 6.67(s, 2H).

R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) =0.25

MS (TOF, ES⁺) m/z 443 (M + 1)

化合物 No. 126

3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.2 描述的方法相同, 使用化合物 No. 125 作为起始原料。

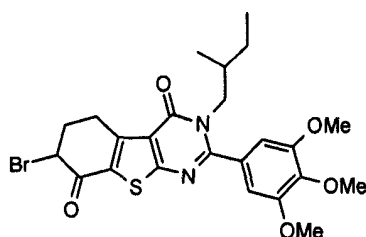
NMR (CDCl₃): 0.74 (m, 6H), 1.12 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.90 (s, 9H), 4.01 (m, 2H), 6.70 (s, 2H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) =0.51

MS (TOF, ES⁺) m/z 457 (M + 1)

化合物 No. 127

7-溴-3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.46 描述的方法相同，使用化合物 No. 126 作为起始原料。化合物 No.128 作为副产物被分离出来。

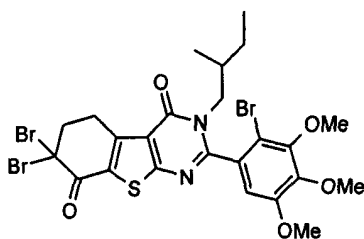
NMR (CDCl₃): 0.72 (m, 6H), 0.88-1.31 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 3.34-3.63(m, 2H), 3.91(s, 9H), 4.06(m, 2H), 4.73(t, 1H), 6.71(s, 2H).

R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) =0.15

MS (TOF, ES+) m/z 535/537

化合物 No. 128

7,7-二溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-甲基丁基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

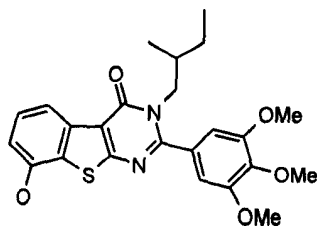


R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) =0.56

MS (TOF, ES+) m/z 691/693/695

化合物 No. 129

8-羟基-3-(2-甲基丁基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.92 描述的方法相同，使用化合物 No. 127 作为起始原料。

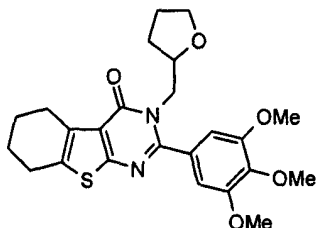
NMR (CDCl₃): 0.76 (m, 6H), 1.08 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 3.92 (s, 9H), 4.14 (m, 2H), 6.76 (s, 2H), 6.91 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 8.22 (dd, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) =0.13

MS (TOF, ES⁺) m/z 455 (M + 1)

化合物 No. 130

3-(四氢呋喃-2-基甲基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



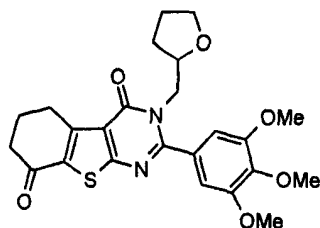
方法与化合物 No.1 描述的方法相同，使用 3,4,5-三甲氧基-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-苯甲酰胺作为起始原料。

R_f (甲苯-MeOH, 9:1) =0.40

MS (TOF, ES⁺) m/z 457 (M + 1)

化合物 No. 131

3-(四氢呋喃-2-基甲基)-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.2 描述的方法相同,使用化合物 No. 130 作为起始原料。

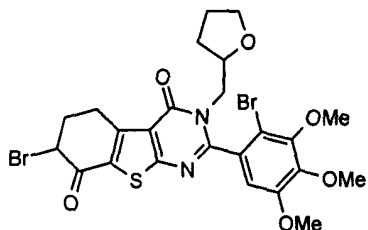
NMR (CDCl₃): 1.44 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.89 (s, 9H), 3.99 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 6.81 (s, 2H).

R_f (甲苯-甲醇, 9:1) =0.44

MS (TOF, ES⁺) m/z 471 (M + 1)

化合物 No. 132

7-溴-2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.46 描述的方法相同,使用化合物 No. 131 作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 1.58 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 3.26-3.67 (m, 5H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.44 (m, 2H), 4.73 (t, 1H), 7.00 (s, 1H).

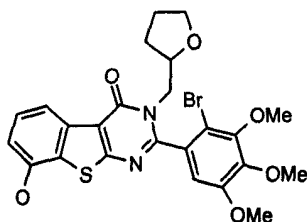
R_f (甲苯-MeOH, 9.5:0.5) =0.59

MS (TOF, ES⁺) m/z 649/651/653 (M + Na)

化合物 No. 133

2-(2-溴-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-3H-

苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



将化合物 No.132 (50 mg, 0.08 mmol)溶解在甲醇(1.5 ml)中。加入 NaOH (13 mg, 0.32 mmol)。使用微波加热反应混合物(120 °C, 2 min.)。蒸发掉溶剂，并将沉淀物溶解在乙酸乙酯中，用 1N HCl 和水洗涤。采用层析方法纯化(洗脱剂: CH₂Cl₂-乙醚 9:1)。

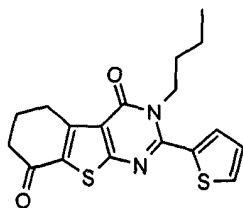
NMR (CDCl₃): 1.45-1.93 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 3.34-3.79 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 4.60 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) =0.32

MS (TOF, ES+) m/z 547/549

化合物 No. 134

3-丁基-2-噻吩-2-基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.2 描述的方法相同，使用化合物 No. 77 作为起始原料。

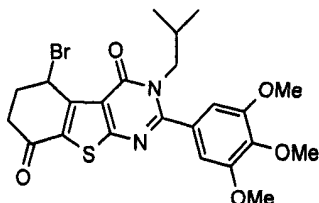
NMR (CDCl₃): 0.95 (t, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.58 (dd, 2H).

R_f (甲苯-甲醇, 9:1) =0.49

MS (TOF, ES+) m/z 359 (M + 1)

化合物 No. 135

5-溴-3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



将化合物 No. 114 (200 mg, 0.45 mmol), NBS (40 mg, 0.23 mmol) 和苯甲酰基过氧化物(27 mg, 0.11 mmol)溶解在四氯化碳(4 ml)中, 并回流 1.5 小时。30 分钟后, 再加入一份 NBS (40 mg)。过滤反应混合物, 并用二氯甲烷仔细洗涤固体。滤液用水洗涤并蒸发。粗产物通过层析方法纯化, 使用甲苯-EtOAc (4:1)作为洗脱剂。

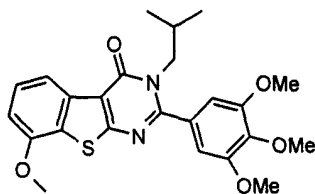
NMR(CDCl₃): 0.79(dd, 6H), 2.04 (m, 1H), 2.74 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 3.95 (1H), 4.17 (m, 1H), 6.20(t, 1H), 6.71(s, 2H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) =0.53

MS (TOF, ES⁺) m/z 521/523

化合物 No. 136

3-异丁基-8-甲氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



将化合物 No.135 (50 mg)溶解在二氯甲烷和甲醇的混合物(v/v 1:1, 2ml)中, 并在 40 °C 温热 2 天。蒸发掉溶剂。粗产物通过层析方法纯化, 使用甲苯-EtOAc (9:1)作为洗脱剂。

NMR (CDCl₃): 0.78 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 3.92 (s, 9H), 4.03 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 8.29

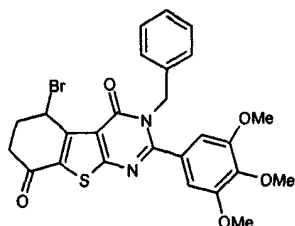
(d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.35

MS (TOF, ES⁺) m/z 455 (M + 1)

化合物 No. 137

3-苄基-5-溴-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.135 描述的方法相同, 使用化合物 No. 2 作为起始原料。

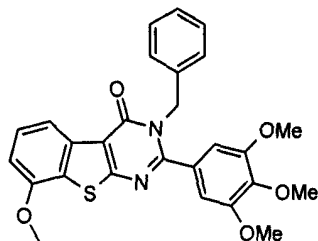
NMR (CDCl₃): 2.74 (m, 3H), 3.21 (m, 1H), 3.61 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 5.29 (dd, 2H), 6.20 (t, 1H), 6.53 (s, 2H), 7.06 (m, 2H), 7.30 (m, 3H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.59

MS (TOF, ES⁺) m/z 555/557

化合物 No. 138

3-苄基-8-甲氧基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.136 描述的方法相同, 使用化合物 No. 137 作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 3.61 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.34 (s, 2H),

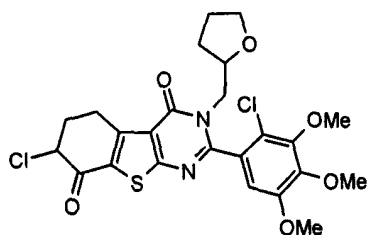
6.56 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.51 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.56

MS (TOF, ES⁺) m/z 489 (M + 1)

化合物 No. 139

7-氯-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮

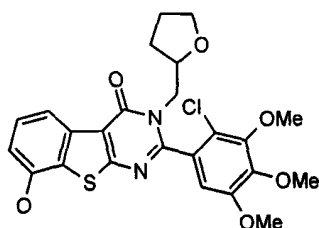


方法与化合物 No.123 描述的方法相同, 使用化合物 No. 131 作为起始原料。

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.53

化合物 No. 140

2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(四氢呋喃-2-基甲基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



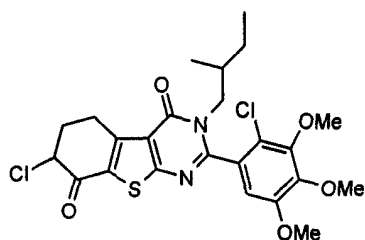
方法与化合物 No.92 描述的方法相同, 使用化合物 No.139 作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 1.46-1.94 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 3.33-3.81 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 9H), 4.64 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.86 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9:1) = 0.29

MS (TOF, ES+) m/z 503/505**化合物 No. 141**

7-氯-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-甲基丁基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



方法与化合物 No.123 描述的方法相同,使用化合物 No. 126 作为起始原料。化合物 No.142 作为副产物被分离出来。

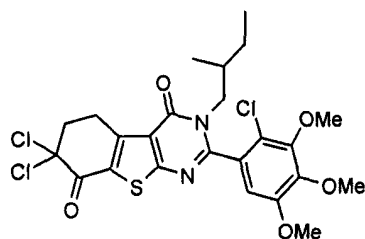
NMR (CDCl₃): 0.65 (m, 3H), 0.75 (m, 4H), 0.82-1.30 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 3.41-3.55 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.27 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.79 (s, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) =0.37

MS (TOF, ES+) m/z 525/527

化合物 No. 142

7,7-二氯-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-3-(2-甲基丁基)-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



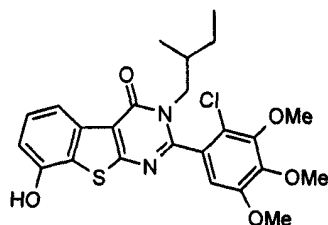
NMR (CDCl₃): 0.68 (t, 3H), 0.86 (m, 4H), 1.00-1.30 (m, 2H), 2.62 (dd, 2H), 3.34-3.61 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.26 (m, 1H), 6.78 (s, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) =0.53

MS (TOF, ES+) m/z 559/561/563

化合物 No. 143

2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-8-羟基-3-(2-甲基丁基)-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.133 描述的方法相同,使用化合物 No. 141 作为起始原料。

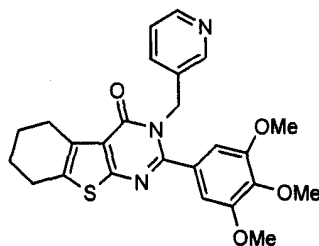
NMR (CDCl₃): 0.61-0.88 (m, 6H), 1.20 (m, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 4.41 (m, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 8.28 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9.5:0.5) = 0.12

MS (TOF, ES⁺) m/z 489/491

化合物 No. 144

3-吡啶-3-基甲基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



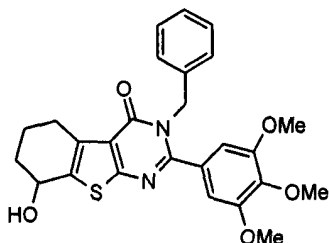
方法与化合物 No.1 描述的方法相同,使用 3,4,5-三甲氧基-N-吡啶-3-基甲基苯甲酰胺作为起始原料。

NMR (CDCl₃): 1.90 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 8.55 (m, 2H).

MS (TOF, ES⁺) m/z 464 (M + 1)

化合物 No. 145

3-苄基-8-羟基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-5,6,7,8-四氢-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮



将化合物 No. 2 (200 mg, 0.42 mmol)溶解在 EtOAc (10 ml)中, 并加入到 NaBH₄ (32 mg, 0.84 mmol)在 EtOAc (5 ml)中的混合物中, 在室温下搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用饱和氯化铵和盐水洗涤。在蒸发溶剂后, 粗产物通过层析方法纯化。

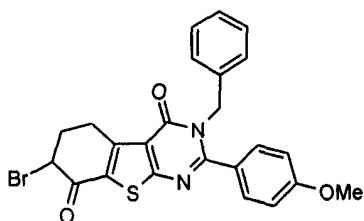
NMR (CDCl₃): 1.91 (m, 1H), 1.97-2.23 (m, 4H), 3.09 (m, 2H), 3.58 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 4.89 (br s, 1H), 5.22 (d, 2H), 6.51 (s, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.20 (m, 3H).

R_f (甲苯-甲醇, 9:1) =0.38

MS (TOF, ES⁺) m/z 501 (M + Na)

化合物 No. 146

3-苄基-7-溴-2-*p*-甲氧基苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-4,8-二酮



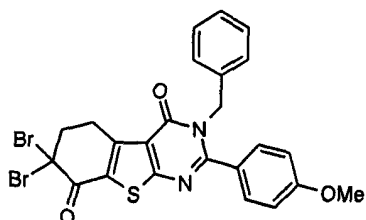
方法与化合物 No.46 描述的方法相同, 使用化合物 No. 13 作为起始原料。化合物 No.147 作为副产物被分离出来。

NMR (CDCl₃): 2.58 (m, 2H), 3.25-3.64 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.72 (t, 1H), 5.32 (s, 2H), 7.0 (m, 4H), 7.30 (m, 5H).

MS (TOF, ES+) m/z 495/497

化合物 No. 147

3-苄基-7,7-二溴-2-*p*-甲氧基苯基-6,7-二氢-3H,5H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4,8-二酮

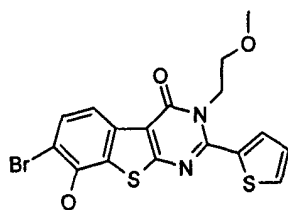


NMR (CDCl₃): 3.17 (dd, 2H), 3.45 (dd, 2H), 3.85 (s, 3H), 5.29 (s, 2H), 6.98 (m, 4H), 7.30 (m, 5H).

MS (TOF, ES+) m/z 595/597/599 (M + Na)

化合物 No. 148

7-溴-8-羟基-3-(2-甲氧基乙基)-2-噻吩-2-基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.133 描述的方法相同，使用化合物 No. 76 作为起始原料。

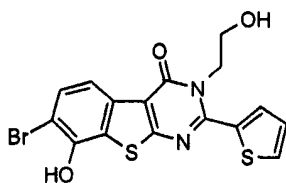
NMR (CDCl₃ + MeOH-*d*₄): 3.56 (s, 3H), 3.85 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 8.12 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9:1) = 0.47

MS (TOF, ES-) m/z 435/437

化合物 No. 149

7-溴-8-羟基-3-(2-羟基乙基)-2-噻吩-2-基-3H-苯并[4,5]噻吩并[2,3-*d*]嘧啶-4-酮



方法与化合物 No.100 描述的方法相同，使用化合物 No. 76 作为起始原料。

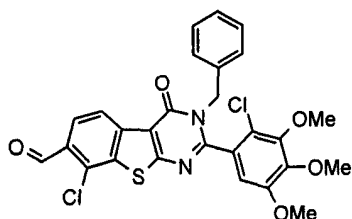
NMR (DMSO-d₆): 3.80 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 5.16 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.90 (m, 2H), 10.69 (s, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9:1) =0.31

MS (TOF, ES-) m/z 421/423

化合物 No. 150

3-苄基-8-氯-2-(2-氯-3,4,5-三甲氧基苯基)-4-氧代-3,4-二氢-苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶-7-甲醛



在氮气氛围下，将化合物 No.3 (200 mg, 0.38 mmol)，硫酰氯(46 μ l, 0.57 mmol)在氯仿中(2 ml)中回流 45 分钟。将反应混合物用二氯甲烷稀释，并用水洗涤。在蒸发溶剂后，粗产物通过层析方法纯化，使用甲苯-EtOAc (9.9:0.1) 作为洗脱剂。

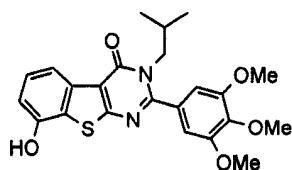
NMR (CDCl₃): 3.50 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.58 (d, 1H), 6.03 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 8.13 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.61 (s, 1H).

R_f (甲苯-EtOAc, 9:1) =0.44

MS (TOF, ES+) m/z 555/557/559

化合物 No. 151

8-羟基-3-异丁基-2-(3,4,5-三甲氧基苯基)-3H-苯并[4,5]噻吩并

[2,3-d]嘧啶-4-酮

将化合物 No. 135 (50 mg, 0.1 mmol) 和 K_2CO_3 (25 mg) 在乙醇中搅拌 2 小时。蒸发掉溶剂。将沉淀物溶解在二氯甲烷中并用水洗涤。

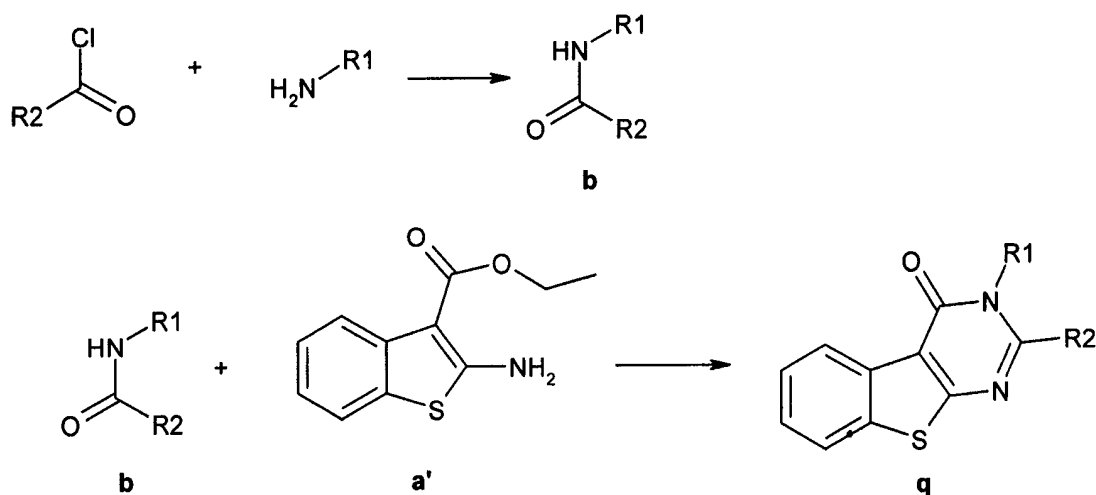
NMR ($CDCl_3$): 0.77 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 2.13 (m, 1H), 3.91 (s, 9H), 4.11 (d, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 8.28 (d, 1H).

R_f (甲苯-甲醇, 9:1) = 0.31

MS (TOF, ES⁺) m/z 441 (M + 1)

落入通式 I 范围内的其它通式 q 的化合物可以通过平行的化学过程用如下面的反应路线 5 所示的反应 (按照通用流程图 1) 制备:

反应路线 5: 合成苯并噻吩并嘧啶酮的通用方法



在室温下, 相继将 0.25 M 一级胺 R_1-NH_2 , 1 M 二异丙基乙基胺和 0.25 M 酰氯 $R_2-CO-Cl$ 加入到一个反应器中。向该混合物中加入 0.25 M 2-氨基苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯, 然后加入 0.25 M $POCl_3$ 。所有反应物均使用一当量, 为在氯苯中的溶液或悬浮液。在 100℃ 下摇动 80 小时后, 将混合物冷却到室温, 用 5% NaOAc 洗涤并用 EtOAc

提取。收集有机层并浓缩，得到所需要的化合物。而后通过 LC-MS 分析所得到的式 q 的材料。

LC-MS 系统包括 2 个 Perkin Elmer 200 系列微量泵。所述泵通过一个 50 μ l 三通混合器相互连通。该混合器与 Gilson 215 自动取样器通连。LC 方法由下面的步骤组成：

步骤	总时间	流速(μ l/min)	A(%)	B(%)
0	0	2300	95	5
1	1.8	2300	0	100
2	2.5	2300	0	100
3	2.7	2300	95	5
4	3.0	2300	95	5

溶液 A = 含有 0.025% HCOOH 和 10mmol NH_4HCOO 的 100% 水
pH = +/-3

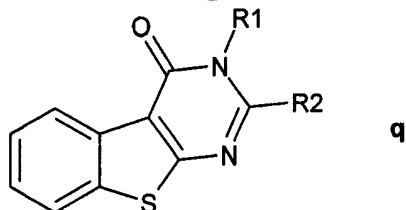
溶液 B = 含有 0.025% HCOOH 的 100% MeOH

自动取样器具有一个 2 μ l 的注射环。自动取样器与装有 3 μ m 微粒的 Varian Polaris C18 A 30 * 4.6 mm 柱相连通。该柱在 Perkin Elmer 200 系列柱加热炉中处在 40℃ 的热状态。该柱与具有 2.7 μ l 流动池的 Applied Biosystems ABI 785 紫外线计相连通。波长设定为 254 纳米。所述紫外线计与具有下面参数的 Sciex API 150EX 质谱仪相连(扫描范围:150-900 Amu, 极性: 正的, 扫描模式: 轮廓 (profile), 分辨率 Q1: UNIT, 步长: 0.10 amu, 每次扫描时间: 0.500 sec, NEB: 10, CUR: 10, IS: 5200, TEM: 325, DF: 30, FP: 225, EP: 10)。光散射检测器与 Sciex API 150 相连接。光散射检测器是 Sedere Sedex 55, 在 50℃ 和 3 巴 N_2 压力下操作。整套系统由在 Windows NT 平台上操作的 Dell optiplex GX400 计算机控制。

下面的表 1 列出了通式 q 的化合物 152 到 616, 它们是按照反应路线 5 由一级胺 R1-NH_2 和酰氯 R2-CO-Cl 开始制备的。另外, 显示

了通过 LC-MS 分析确定的所合成的化合物的分子量和保留时间。

表 1: 通式 q 的化合物 No. 152 至 616:



No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH ⁺	RT
152	氯化肉桂酰氯	苯胺	382,11	2,060
153	2-萘甲酰氯	苯胺	404,10	2,028
154	氯化肉桂酰氯	6-氨基-2-苯并[c]呋喃酮	438,10	1,919
155	二苯基乙酰氯	环己胺	450,18	2,229
156	氯化肉桂酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	419,17	1,771
157	2-萘甲酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	441,15	1,721
158	苯乙酰氯	苯胺	368,10	1,990
159	2-甲氧基苯甲酰氯	苯胺	384,09	1,838
160	苯乙酰氯	6-氨基-2-苯并[c]呋喃酮	424,09	1,845
161	4-氟基苯甲酰氯	环己胺	385,12	1,448
162	苯乙酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	405,15	1,661
163	2-甲氧基苯甲酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	421,15	1,521
164	环丙基甲酰氯	苯胺	318,08	2,007
165	3-环戊基丙酰氯	苯胺	374,15	2,183
166	3-氟基苯甲酰氯	苯胺	372,07	1,964
167	3-环戊基丙酰氯	6-氨基-2-苯并[c]呋喃酮	430,14	2,070
168	环丙基甲酰氯	环己胺	324,13	1,491
169	3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯	环己胺	496,10	2,242
170	3-氟基苯甲酰氯	环己胺	378,12	2,140

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
171	环丙基甲酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	355,14	1,599
172	3-环戊基丙酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	411,20	1,997
173	3-氟苯甲酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	409,13	1,675
174	2,6-二氟苯甲酰氯	苯胺	390,06	1,953
175	2-乙基己酰氯	苯胺	376,16	2,167
176	甲氧基乙酰氯	苯胺	322,08	1,757
177	2,4-二氟苯甲酰氯	苯胺	422,00	2,053
178	2-乙基己酰氯	6-氨基-2-苯并[c]呋喃酮	432,15	2,096
179	2-乙基己酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	413,21	2,086
180	甲氧基乙酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	359,13	1,403
181	2,4-二氟苯甲酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	459,06	1,895
182	3,4-二甲氧基苯乙酰氯	苯胺	428,12	1,909
183	2,4-二氟苯甲酰氯	苯胺	390,06	1,951
184	3,3-二甲基丙烯酰氯	苯胺	332,10	2,005
185	乙基琥珀酰氯	苯胺	378,10	1,897
186	甲基丙二酰氯	苯胺	350,07	1,743
187	3,3-二甲基丙烯酰氯	6-氨基-2-苯并[c]呋喃酮	388,09	1,853
188	2,4-二氟苯甲酰氯	环己胺	396,11	2,129
189	3,3-二甲基丙烯酰氯	环己胺	338,15	2,110
190	乙基琥珀酰氯	环己胺	384,15	2,077
191	3,4-二甲氧基苯乙酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	465,17	1,619
192	2,4-二氟苯甲酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	427,12	1,687
193	3,3-二甲基丙烯酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	369,15	1,548
194	乙基琥珀酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	415,16	1,491
195	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	苯胺	488,09	2,024

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
196	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	6-氨基-2-苯并[c]呋喃酮	537,06	1,979
197	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	环己胺	487,11	2,206
198	2-(4-氯代苯氧基)-2-甲基丙酰氯	环己胺	452,13	2,407
199	甲基草酰氯	环己胺	342,10	2,104
200	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	518,12	1,946
201	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	525,14	1,859
202	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	4-(2-氨基乙基)吗啉	554,20	1,845
203	氯化肉桂酰氯	胡椒基胺	440,12	2,148
204	2-萘甲酰氯	胡椒基胺	462,10	2,120
205	二苯基乙酰氯	胡椒基胺	502,14	2,173
206	2-呋喃甲酰氯	胡椒基胺	402,07	2,020
207	异烟酰氯盐酸化物	胡椒基胺	413,08	2,308
208	氯化肉桂酰氯	环丙基胺	346,11	2,038
209	2-萘甲酰氯	环丙基胺	368,10	2,065
210	2-呋喃甲酰氯	环丙基胺	308,06	1,849
211	氯化肉桂酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	397,12	1,973
212	2-萘甲酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	419,11	1,904
213	2-呋喃甲酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	359,07	1,793
214	氯化肉桂酰氯	苯乙胺	410,15	2,170
215	2-萘甲酰氯	苯乙胺	432,13	2,149
216	二苯基乙酰氯	苯乙胺	472,16	2,195
217	2-呋喃甲酰氯	苯乙胺	372,09	2,120
218	苯乙酰氯	胡椒基胺	426,10	2,110
219	2-甲氧基苯甲酰氯	胡椒基胺	442,10	1,994
220	3,4-二氯苯甲酰氯	胡椒基胺	480,01	2,158

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
221	苯乙酰氯	环丙基胺	332,10	1,959
222	2-甲氧基苯甲酰氯	环丙基胺	348,09	1,884
223	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	环丙基胺	374,05	2,132
224	3,4-二氯苯甲酰氯	环丙基胺	386,00	2,101
225	苯乙酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	383,11	1,862
226	2-甲氧基苯甲酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	399,10	1,772
227	苯乙酰氯	苯乙胺	396,13	2,127
228	2-甲氧基苯甲酰氯	苯乙胺	412,12	2,028
229	4-氯基苯甲酰氯	苯乙胺	407,11	1,977
230	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	苯乙胺	438,09	2,258
231	3,4-二氯苯甲酰氯	苯乙胺	450,04	2,188
232	3-环戊基丙酰氯	胡椒基胺	432,15	2,259
233	3-氯苯甲酰氯	胡椒基胺	430,08	2,054
234	3-环戊基丙酰氯	环丙基胺	338,15	2,173
235	3-氯苯甲酰氯	环丙基胺	336,07	1,962
236	环丙基甲酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	333,09	1,863
237	3-环戊基丙酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	389,16	2,105
238	环丙基甲酰氯	苯乙胺	346,11	2,130
239	3-环戊基丙酰氯	苯乙胺	402,18	2,311
240	3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯	苯乙胺	518,09	2,199
241	3-氯苯甲酰氯	苯乙胺	400,10	2,096
242	2,6-二氯苯甲酰氯	胡椒基胺	448,07	2,071
243	2-乙基己酰氯	胡椒基胺	434,17	2,242
244	甲氧基乙酰氯	胡椒基胺	380,08	2,001
245	3-氯基苯甲酰氯	胡椒基胺	437,08	1,975

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
246	2,4-二氯苯甲酰氯	胡椒基胺	480,01	2,162
247	2-乙基己酰氯	环丙基胺	340,16	2,192
248	甲氧基乙酰氯	环丙基胺	286,08	1,717
249	2,4-二氯苯甲酰氯	环丙基胺	386,00	2,095
250	2-乙基己酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	391,17	2,091
251	甲氧基乙酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	337,09	1,680
252	2,4-二氯苯甲酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	437,02	1,995
253	2,6-二氯苯甲酰氯	苯乙胺	418,10	2,138
254	2-乙基己酰氯	苯乙胺	404,19	2,332
255	甲氧基乙酰氯	苯乙胺	350,11	2,029
256	3-氯基苯甲酰氯	苯乙胺	407,11	2,002
257	2,4-二氯苯甲酰氯	苯乙胺	450,04	2,203
258	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	胡椒基胺	486,12	2,024
259	2,4-二氯苯甲酰氯	胡椒基胺	448,07	2,070
260	3,3-二甲基丙烯酰氯	胡椒基胺	390,10	2,067
261	乙基琥珀酰氯	胡椒基胺	436,11	1,989
262	甲基丙二酰氯	胡椒基胺	408,08	1,904
263	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	环丙基胺	392,12	1,888
264	3,3-二甲基丙烯酰氯	环丙基胺	296,10	1,960
265	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	443,13	1,787
266	2,4-二氯苯甲酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	405,07	1,857
267	3,3-二甲基丙烯酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	347,11	1,835
268	乙基琥珀酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	393,11	1,742
269	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	苯乙胺	456,15	2,054
270	2,4-二氯苯甲酰氯	苯乙胺	418,10	2,112

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH ⁺	RT
271	3,3-二甲基丙烯酰氯	苯乙胺	360,13	2,109
272	乙基琥珀酰氯	苯乙胺	406,14	2,058
273	甲基丙二酰氯	苯乙胺	378,10	1,943
274	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	胡椒基胺	539,07	2,133
275	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	胡椒基胺	546,10	2,086
276	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	胡椒基胺	575,15	2,103
277	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	环丙基胺	445,07	2,038
278	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	环丙基胺	481,15	2,021
279	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	496,08	2,004
280	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	3-(氨基甲基)吡啶	503,10	1,938
281	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	苯乙胺	509,10	2,173
282	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	苯乙胺	516,12	2,122
283	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	苯乙胺	545,18	2,105
284	2-(4-氯代苯氧基)-2-甲基丙酰氯	苯乙胺	474,12	2,359
285	甲基草酰氯	苯乙胺	364,09	2,079
286	氯化肉桂酰氯	N-丁基胺	362,15	2,141
287	2-萘甲酰氯	N-丁基胺	384,13	2,226
288	二苯基乙酰氯	N-丁基胺	424,16	2,187
289	2-呋喃甲酰氯	N-丁基胺	324,09	2,083
290	氯化肉桂酰氯	2-噻吩基乙胺	416,10	2,160
291	2-萘甲酰氯	2-噻吩基乙胺	438,09	2,135
292	二苯基乙酰氯	2-噻吩基乙胺	478,12	2,173
293	2-呋喃甲酰氯	2-噻吩基乙胺	378,05	2,119
294	氯化肉桂酰氯	呋喃甲基胺	386,11	2,098
295	2-萘甲酰氯	呋喃甲基胺	408,09	2,064

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
296	二苯基乙酰氯	吡喃甲基胺	448,12	2,129
297	2-吡喃甲酰氯	吡喃甲基胺	348,06	1,972
298	氯化肉桂酰氯	苯甲胺	396,13	2,147
299	2-萘甲酰氯	苯甲胺	418,11	2,131
300	二苯基乙酰氯	苯甲胺	458,15	2,213
301	2-吡喃甲酰氯	苯甲胺	358,08	2,036
302	苯乙酰氯	N-丁基胺	348,13	2,118
303	2-甲氧基苯甲酰氯	N-丁基胺	364,12	1,999
304	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	N-丁基胺	390,09	2,248
305	3,4-二氯苯甲酰氯	N-丁基胺	402,04	2,181
306	苯乙酰氯	2-噻吩基乙胺	402,09	2,113
307	2-甲氧基苯甲酰氯	2-噻吩基乙胺	418,08	2,030
308	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	2-噻吩基乙胺	444,04	2,254
309	3,4-二氯苯甲酰氯	2-噻吩基乙胺	455,99	2,156
310	苯乙酰氯	吡喃甲基胺	372,09	2,079
311	2-甲氧基苯甲酰氯	吡喃甲基胺	388,09	1,917
312	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	吡喃甲基胺	414,05	2,150
313	3,4-二氯苯甲酰氯	吡喃甲基胺	426,00	2,130
314	苯乙酰氯	苯甲胺	382,11	2,131
315	2-甲氧基苯甲酰氯	苯甲胺	398,11	1,998
316	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	苯甲胺	424,07	2,231
317	3,4-二氯苯甲酰氯	苯甲胺	436,02	2,191
318	3-环戊基丙酰氯	N-丁基胺	354,18	2,280
319	3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯	N-丁基胺	470,09	2,165
320	3-氟苯甲酰氯	N-丁基胺	352,10	2,074

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
321	环丙基甲酰氯	2-噻吩基乙胺	352,07	2,103
322	3-环戊基丙酰氯	2-噻吩基乙胺	408,13	2,257
323	3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯	2-噻吩基乙胺	524,05	2,179
324	3-氟苯甲酰氯	2-噻吩基乙胺	406,06	2,040
325	3-环戊基丙酰氯	吡喃甲基胺	378,14	2,206
326	3-氟苯甲酰氯	吡喃甲基胺	376,07	2,000
327	环丙基甲酰氯	苯甲胺	332,10	1,413
328	3-环戊基丙酰氯	苯甲胺	388,16	2,274
329	3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯	苯甲胺	504,07	2,187
330	3-氟苯甲酰氯	苯甲胺	386,09	2,092
331	2,6-二氟苯甲酰氯	N-丁基胺	370,10	2,078
332	2-乙基己酰氯	N-丁基胺	356,19	2,267
333	甲氧基乙酰氯	N-丁基胺	302,11	1,976
334	3-氟基苯甲酰氯	N-丁基胺	359,11	1,978
335	2,4-二氟苯甲酰氯	N-丁基胺	402,04	2,161
336	2,6-二氟苯甲酰氯	2-噻吩基乙胺	424,05	2,113
337	2-乙基己酰氯	2-噻吩基乙胺	410,15	2,296
338	甲氧基乙酰氯	2-噻吩基乙胺	356,07	1,974
339	3-氟基苯甲酰氯	2-噻吩基乙胺	413,07	1,976
340	2,4-二氟苯甲酰氯	2-噻吩基乙胺	455,99	2,170
341	2-乙基己酰氯	吡喃甲基胺	380,16	2,215
342	甲氧基乙酰氯	吡喃甲基胺	326,07	1,901
343	2,4-二氟苯甲酰氯	吡喃甲基胺	426,00	2,110
344	2,6-二氟苯甲酰氯	苯甲胺	404,08	2,079
345	2-乙基己酰氯	苯甲胺	390,18	2,259

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
346	甲氧基乙酰氯	苯甲胺	336,09	1,981
347	3-氟基苯甲酰氯	苯甲胺	393,09	1,988
348	2,4-二氟基苯甲酰氯	苯甲胺	436,02	2,163
349	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	N-丁基胺	408,15	2,030
350	2,4-二氟基苯甲酰氯	N-丁基胺	370,10	2,072
351	3,3-二甲基丙烯酰氯	N-丁基胺	312,13	2,092
352	乙基琥珀酰氯	N-丁基胺	358,14	2,004
353	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	2-噻吩基乙胺	462,11	2,045
354	2,4-二氟基苯甲酰氯	2-噻吩基乙胺	424,05	2,078
355	3,3-二甲基丙烯酰氯	2-噻吩基乙胺	366,09	2,069
356	乙基琥珀酰氯	2-噻吩基乙胺	412,09	2,014
357	甲基丙二酰氯	2-噻吩基乙胺	384,06	1,928
358	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	呋喃甲基胺	432,11	1,970
359	3,3-二甲基丙烯酰氯	呋喃甲基胺	336,09	1,996
360	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	苯甲胺	442,14	2,052
361	2,4-二氟基苯甲酰氯	苯甲胺	404,08	2,071
362	3,3-二甲基丙烯酰氯	苯甲胺	346,11	2,077
363	乙基琥珀酰氯	苯甲胺	392,12	2,005
364	甲基丙二酰氯	苯甲胺	364,09	1,915
365	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	N-丁基胺	461,10	2,156
366	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	N-丁基胺	468,12	2,108
367	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	N-丁基胺	497,18	2,089
368	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	2-噻吩基乙胺	515,05	2,160
369	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	2-噻吩基乙胺	522,08	2,129
370	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	2-噻吩基乙胺	551,14	2,096

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
371	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	呋喃甲基胺	485,06	2,103
372	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	呋喃甲基胺	492,09	2,030
373	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	呋喃甲基胺	521,14	2,066
374	2-(4-氯代苯氧基)-2-甲基丙酰氯	呋喃甲基胺	450,08	2,215
375	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	苯甲胺	495,08	2,155
376	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	苯甲胺	502,11	2,100
377	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	苯甲胺	531,17	2,106
378	2-(4-氯代苯氧基)-2-甲基丙酰氯	苯甲胺	460,10	2,264
379	氯化肉桂酰氯	四氢呋喃甲基胺	390,14	2,065
380	2-萘甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	412,12	2,014
381	2-呋喃甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	352,09	1,901
382	氯化肉桂酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	411,14	2,031
383	2-萘甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	433,12	1,958
384	2-呋喃甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	373,09	1,841
385	氯化肉桂酰氯	4-(氨基甲基)吡啶	397,12	1,961
386	苯乙酰氯	四氢呋喃甲基胺	376,12	2,035
387	2-甲氧基苯甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	392,12	1,862
388	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	418,08	2,093
389	3,4-二氯苯甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	430,03	2,090
390	苯乙酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	397,12	1,960
391	2-甲氧基苯甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	413,12	1,783
392	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	439,08	2,112
393	3,4-二氯苯甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	451,03	2,015
394	苯乙酰氯	4-(氨基甲基)吡啶	383,11	1,825
395	2-甲氧基苯甲酰氯	4-(氨基甲基)吡啶	399,10	1,713

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
396	环丙基甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	326,11	1,970
397	3-氟苯甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	380,10	1,952
398	3-环戊基丙酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	403,17	2,145
399	环丙基甲酰氯	4-氨基-1-苄基哌啶	415,17	1,718
400	3-氟苯甲酰氯	4-氨基-1-苄基哌啶	469,16	1,710
401	3-环戊基丙酰氯	4-(氨基甲基)吡啶	389,16	2,091
402	2,6-二氟苯甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	398,09	1,943
403	2-乙基己酰氯	四氢呋喃甲基胺	384,19	2,196
404	甲氧基乙酰氯	四氢呋喃甲基胺	330,10	1,855
405	2-乙基己酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	405,19	2,188
406	甲氧基乙酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	351,10	1,752
407	2,4-二氟苯甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	451,03	2,018
408	2,6-二氟苯甲酰氯	4-氨基-1-苄基哌啶	487,15	1,787
409	甲氧基乙酰氯	4-氨基-1-苄基哌啶	419,17	1,633
410	2,4-二氟苯甲酰氯	4-氨基-1-苄基哌啶	519,09	1,873
411	2-乙基己酰氯	4-(氨基甲基)吡啶	391,17	2,126
412	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	四氢呋喃甲基胺	436,15	1,962
413	2,4-二氟苯甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	398,09	1,961
414	3,3-二甲基丙烯酰氯	四氢呋喃甲基胺	340,12	1,955
415	乙基琥珀酰氯	四氢呋喃甲基胺	386,13	1,925
416	甲基丙二酰氯	四氢呋喃甲基胺	358,10	1,818
417	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	457,15	1,877
418	2,4-二氟苯甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	419,09	1,909
419	3,3-二甲基丙烯酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	361,12	1,895
420	乙基琥珀酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	407,13	1,735

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
421	2,4-二氯苯甲酰氯	4-氨基-1-苄基哌啶	487,15	1,752
422	3,3-二甲基丙烯酰氯	4-氨基-1-苄基哌啶	429,19	1,693
423	乙基琥珀酰氯	4-氨基-1-苄基哌啶	475,19	1,648
424	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	4-(氨基甲基)吡啶	443,13	1,748
425	3,3-二甲基丙烯酰氯	4-(氨基甲基)吡啶	347,11	1,801
426	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	489,09	2,096
427	1-苄基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	四氢呋喃甲基胺	496,12	2,052
428	2-(4-氯代苯氧基)-2-甲基丙酰氯	四氢呋喃甲基胺	454,11	2,231
429	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	510,09	2,057
430	1-苄基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	517,12	2,027
431	1-苄基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	4-氨基-1-苄基哌啶	585,18	1,867
432	氯化肉桂酰氯	2-苯氧基乙胺	426,14	2,211
433	2-萘甲酰氯	2-苯氧基乙胺	448,12	2,155
434	二苯基乙酰氯	2-苯氧基乙胺	488,16	2,257
435	2-呋喃甲酰氯	2-苯氧基乙胺	388,09	2,109
436	苯乙酰氯	2-苯氧基乙胺	412,12	2,181
437	2-甲氧基苯甲酰氯	2-苯氧基乙胺	428,12	2,053
438	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	2-苯氧基乙胺	454,08	2,264
439	3,4-二氯苯甲酰氯	2-苯氧基乙胺	466,03	2,222
440	4-氨基苯甲酰氯	4-氨基丁酸甲酯盐酸化物	403,10	1,599
441	3-环戊基丙酰氯	2-苯氧基乙胺	418,17	2,358
442	3-氯苯甲酰氯	2-苯氧基乙胺	416,10	2,113
443	3-环戊基丙酰氯	4-氨基丁酸甲酯盐酸化物	398,17	2,148
444	3-氯苯甲酰氯	4-氨基丁酸甲酯盐酸化物	396,09	1,927
445	2,4-二氯苯甲酰氯	乙醇胺	390,00	2,332

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
446	2,6-二氯苯甲酰氯	2-苯氧基乙胺	434,09	2,118
447	2-乙基己酰氯	2-苯氧基乙胺	420,19	2,307
448	甲氧基乙酰氯	2-苯氧基乙胺	366,10	2,045
449	3-氯基苯甲酰氯	2-苯氧基乙胺	423,10	2,056
450	2,4-二氯苯甲酰氯	2-苯氧基乙胺	466,03	2,201
451	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	2-苯氧基乙胺	472,15	2,103
452	2,4-二氯苯甲酰氯	2-苯氧基乙胺	434,09	2,118
453	3,3-二甲基丙烯酰氯	2-苯氧基乙胺	376,12	2,098
454	乙基琥珀酰氯	2-苯氧基乙胺	422,13	2,078
455	甲基丙二酰氯	2-苯氧基乙胺	394,10	1,990
456	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	4-氨基丁酸甲酯盐酸化物	452,14	1,947
457	3,3-二甲基丙烯酰氯	4-氨基丁酸甲酯盐酸化物	356,12	1,969
458	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	2-苯氧基乙胺	525,09	2,189
459	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	2-苯氧基乙胺	532,12	2,139
460	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	2-苯氧基乙胺	561,18	2,133
461	甲基草酰氯	2-苯氧基乙胺	380,08	2,054
462	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	4-氨基丁酸甲酯盐酸化物	505,09	2,085
463	氯化肉桂酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	426,14	2,071
464	二苯基乙酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	488,16	2,079
465	氯化肉桂酰氯	噻吩-2-甲基胺	402,09	2,145
466	2-萘甲酰氯	噻吩-2-甲基胺	424,07	2,143
467	二苯基乙酰氯	噻吩-2-甲基胺	464,10	2,183
468	2-呋喃甲酰氯	噻吩-2-甲基胺	364,03	2,046
469	氯化肉桂酰氯	NN-二甲基乙二胺	377,16	1,682
470	2-萘甲酰氯	NN-二甲基乙二胺	399,14	1,612

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
471	2-呋喃甲酰氯	NN-二甲基乙二胺	339,10	1,454
472	氯化肉桂酰氯	2-氨基-5-甲基噻唑	403,08	2,271
473	2-呋喃甲酰氯	2-氨基-5-甲基噻唑	365,03	2,144
474	苯乙酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	412,12	2,041
475	4-氟基苯甲酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	423,10	2,008
476	3,4-二氯苯甲酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	466,03	2,156
477	苯乙酰氯	噻吩-2-甲基胺	388,07	2,110
478	2-甲氧基苯甲酰氯	噻吩-2-甲基胺	404,07	1,998
479	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	噻吩-2-甲基胺	430,03	2,180
480	苯乙酰氯	NN-二甲基乙二胺	363,14	1,566
481	2-甲氧基苯甲酰氯	NN-二甲基乙二胺	379,14	1,476
482	3,4-二氯苯甲酰氯	NN-二甲基乙二胺	417,05	1,670
483	2-甲氧基苯甲酰氯	2-氨基-5-甲基噻唑	405,06	2,079
484	苯并[b]噻吩-2-甲酰氯	2-氨基-5-甲基噻唑	431,02	2,246
485	3-环戊基丙酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	418,17	2,140
486	3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	534,08	2,198
487	3-氟苯甲酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	416,10	2,088
488	3-环戊基丙酰氯	噻吩-2-甲基胺	394,12	2,248
489	3-氟苯甲酰氯	噻吩-2-甲基胺	392,05	2,078
490	3-环戊基丙酰氯	NN-二甲基乙二胺	369,19	1,855
491	环丙基甲酰氯	2-氨基-5-甲基噻唑	339,05	2,080
492	3-氟苯甲酰氯	2-氨基-5-甲基噻唑	393,04	2,177
493	甲氧基乙酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	366,10	1,997
494	3-氟基苯甲酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	423,10	2,051
495	2-乙基己酰氯	噻吩-2-甲基胺	396,13	2,240

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
496	甲氧基乙酰氯	噻吩-2-甲基胺	342,05	1,983
497	2,4-二氯苯甲酰氯	噻吩-2-甲基胺	441,98	2,167
498	2-乙基己酰氯	NN-二甲基乙二胺	371,20	1,908
499	甲氧基乙酰氯	NN-二甲基乙二胺	317,12	1,391
500	2,6-二氯苯甲酰氯	2-氨基-5-甲基噻唑	411,03	2,147
501	甲氧基乙酰氯	2-氨基-5-甲基噻唑	343,04	2,234
502	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	2-氨基-1-苯基乙醇	472,15	1,997
503	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	噻吩-2-甲基胺	448,09	2,026
504	3,3-二甲基丙烯酰氯	噻吩-2-甲基胺	352,07	2,055
505	乙基琥珀酰氯	噻吩-2-甲基胺	398,08	1,980
506	甲基丙二酰氯	噻吩-2-甲基胺	370,04	1,883
507	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	NN-二甲基乙二胺	423,16	1,558
508	3,3-二甲基丙烯酰氯	NN-二甲基乙二胺	327,14	1,500
509	甲基丙二酰氯	NN-二甲基乙二胺	345,11	1,568
510	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	2-氨基-5-甲基噻唑	449,09	2,130
511	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	噻吩-2-甲基胺	508,06	2,080
512	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	噻吩-2-甲基胺	537,12	2,107
513	2-(4-氯代苯氧基)-2-甲基丙酰氯	噻吩-2-甲基胺	466,06	2,267
514	氯化肉桂酰氯	3-氨基喹啉	433,12	2,006
515	氯化肉桂酰氯	9-氨基苄盐酸化物	470,15	2,405
516	2-呋喃甲酰氯	9-氨基苄盐酸化物	432,09	2,111
517	苯乙酰氯	3-氨基喹啉	419,11	1,962
518	2-甲氧基苯甲酰氯	4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺单盐酸化物	491,10	1,787
519	苯乙酰氯	9-氨基苄盐酸化物	456,13	2,113
520	环丙基甲酰氯	3-氨基喹啉	369,09	1,976

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
521	3-环戊基丙酰氯	3-氨基喹啉	425,16	2,131
522	3-环戊基丙酰氯	4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺单盐酸化物	481,15	2,081
523	3-氟苯甲酰氯	4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺单盐酸化物	479,08	1,858
524	环丙基甲酰氯	9-氨基苄盐酸化物	406,11	2,130
525	3-环戊基丙酰氯	9-氨基苄盐酸化物	462,18	2,333
526	3,5-二(三氟甲基)苯甲酰氯	9-氨基苄盐酸化物	578,09	2,373
527	2-乙基己酰氯	3-氨基喹啉	427,17	2,164
528	甲氧基乙酰氯	3-氨基喹啉	373,09	1,795
529	2,6-二氟苯甲酰氯	4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺单盐酸化物	497,07	1,927
530	甲氧基乙酰氯	4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺单盐酸化物	429,08	1,781
531	甲氧基乙酰氯	9-氨基苄盐酸化物	410,11	2,064
532	2,4-二氯苯甲酰氯	9-氨基苄盐酸化物	510,04	2,283
533	3,3-二甲基丙烯酰氯	2-氨基乙酰苯盐酸化物	374,11	1,953
534	乙基琥珀酰氯	3-氨基喹啉	429,11	1,889
535	2,4-二氟苯甲酰氯	4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺单盐酸化物	497,07	1,886
536	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	9-氨基苄盐酸化物	516,15	2,046
537	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	2-氨基乙酰苯盐酸化物	523,08	2,271
538	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	3-氨基喹啉	532,08	2,068
539	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	4-(2-氨基乙基)苯磺酰胺单盐酸化物	588,07	2,029
540	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	9-氨基苄盐酸化物	576,12	2,252
541	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	9-氨基苄盐酸化物	605,18	2,254
542	氯化肉桂酰氯	1-氨基-2,3-二氢茚	422,15	2,207
543	氯化肉桂酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	431,17	1,975
544	2-萘甲酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	453,15	1,902
545	氯化肉桂酰氯	3,4-二氯苯甲胺	464,05	2,338

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
546	2-萘甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	486,04	2,291
547	2-呋喃甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	426,00	2,190
548	苯乙酰氯	1-氨基-2,3-二氢茚	408,13	2,113
549	苯乙酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	417,15	1,927
550	2-甲氧基苯甲酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	433,15	1,769
551	苯乙酰氯	3,4-二氯苯甲胺	450,04	2,220
552	2-甲氧基苯甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	466,03	2,144
553	4-氨基苯甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	461,02	2,086
554	3,4-二氯苯甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	503,94	2,307
555	3-环戊基丙酰氯	1-氨基-2,3-二氢茚	414,18	2,358
556	3-氯苯甲酰氯	1-氨基-2,3-二氢茚	412,10	2,341
557	环丙基甲酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	367,14	1,904
558	3-环戊基丙酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	423,20	2,110
559	环丙基甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	400,02	1,694
560	3-环戊基丙酰氯	3,4-二氯苯甲胺	456,08	2,478
561	3-氯苯甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	454,01	2,177
562	2,6-二氯苯甲酰氯	1-氨基-2,3-二氢茚	430,10	2,155
563	甲氧基乙酰氯	1-氨基-2,3-二氢茚	362,11	2,024
564	2-乙基己酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	425,21	2,123
565	甲氧基乙酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	371,13	1,734
566	2,6-二氯苯甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	472,00	2,200
567	2-乙基己酰氯	3,4-二氯苯甲胺	458,10	2,416
568	甲氧基乙酰氯	3,4-二氯苯甲胺	404,02	2,169
569	3-氯苯甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	461,02	2,121
570	2,4-二氯苯甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	503,94	2,314

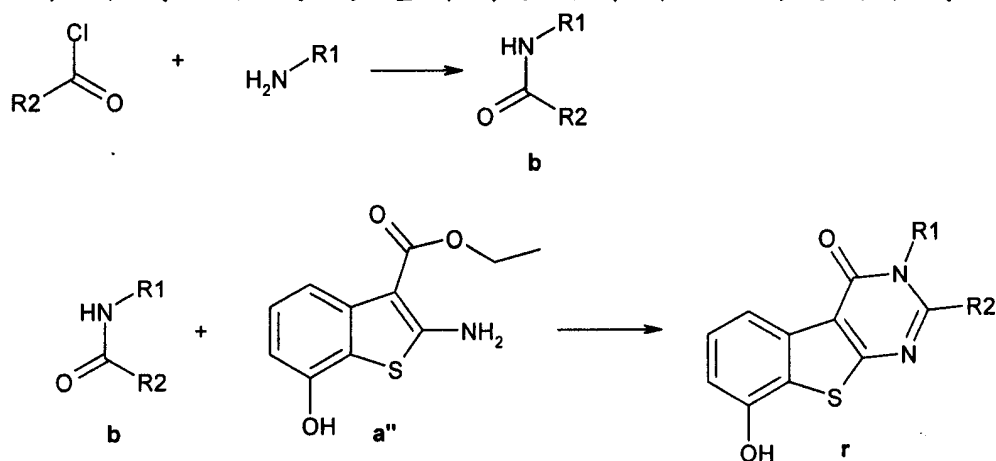
No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
571	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	477,17	1,862
572	2,4-二氯苯甲酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	439,12	1,863
573	3,3-二甲基丙烯酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	381,15	1,879
574	乙基琥珀酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	427,16	1,649
575	甲基丙二酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	399,13	1,718
576	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	3,4-二氯苯甲胺	510,06	2,164
577	2,4-二氯苯甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	472,00	2,206
578	3,3-二甲基丙烯酰氯	3,4-二氯苯甲胺	414,04	2,263
579	乙基琥珀酰氯	3,4-二氯苯甲胺	460,04	2,179
580	甲基丙二酰氯	3,4-二氯苯甲胺	432,01	2,120
581	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	1-氨基-2,3-二氢茚	528,12	2,166
582	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	537,14	1,979
583	甲基草酰氯	1-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷酮	385,11	1,732
584	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	3-氨基哌嗪-2-羧酸甲酯	541,06	2,129
585	2-(4-氯代苯氧基)吡啶-3-甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	563,00	2,238
586	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	570,03	2,180
587	4-[(二丙基氨基)磺酰基]苯-1-甲酰氯	3,4-二氯苯甲胺	599,09	2,203
588	甲基草酰氯	3,4-二氯苯甲胺	417,99	2,172
589	氯化肉桂酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	438,14	2,165
590	2-萘甲酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	460,12	2,155
591	二苯基乙酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	500,16	2,199
592	2-呋喃甲酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	400,09	2,053
593	氯化肉桂酰氯	(S)-(+)-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧杂戊环-4-基)-甲基胺	420,15	2,104
594	苯乙酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	424,12	2,122

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
595	苯乙酰氯	(S)(+)-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧杂戊环-4-基)-甲基胺	406,14	2,071
596	2-甲氧基苯甲酰氯	(S)(+)-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧杂戊环-4-基)-甲基胺	422,13	1,933
597	环丙基甲酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	374,11	2,117
598	3-环戊基丙酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	430,17	2,321
599	3-氟苯甲酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	428,10	2,120
600	3-氟苯甲酰氯	3,4-二羟基苯甲胺	418,08	2,345
601	3-环戊基丙酰氯	(S)(+)-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧杂戊环-4-基)-甲基胺	412,18	2,261
602	3-环戊基丙酰氯	4-甲基磺酰基苯甲胺盐酸化物	466,14	2,078
603	2-乙基己酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	432,19	2,282
604	甲氧基乙酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	378,10	1,994
605	2,4-二氯苯甲酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	478,03	2,170
606	甲氧基乙酰氯	3,4-二羟基苯甲胺	368,08	1,750
607	2-乙基己酰氯	(S)(+)-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧杂戊环-4-基)-甲基胺	414,20	2,262
608	甲氧基乙酰氯	(S)(+)-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧杂戊环-4-基)-甲基胺	360,11	1,926
609	2,4-二氯苯甲酰氯	(S)(+)-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧杂戊环-4-基)-甲基胺	460,04	2,145
610	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	484,15	2,059
611	3,3-二甲基丙烯酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	388,12	2,090
612	甲基丙二酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	406,10	1,938
613	3,3-二甲基丙烯酰氯	(S)(+)-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧杂戊环-4-基)-甲基胺	370,14	2,028

No.	R2-CO-Cl(名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
614	乙基琥珀酰氯	(S)-(+)-(2,2-二甲基-[1,3]-二氧杂戊环-4-基)-甲基胺	416,14	2,003
615	3,3-二甲基丙烯酰氯	4-甲基磺酰基苯甲胺盐酸化物	424,09	1,868
616	1-苯基-5-(三氟甲基)吡唑-4-甲酰氯	5-(氨基甲基)-2,3-二氢苯并[b]呋喃	544,12	2,119

落入通式 I 范围内的其它通式 r 的化合物可以通过平行的化学过程用如下面的反应路线 6 所示的反应（按照通用流程图 1）制备：

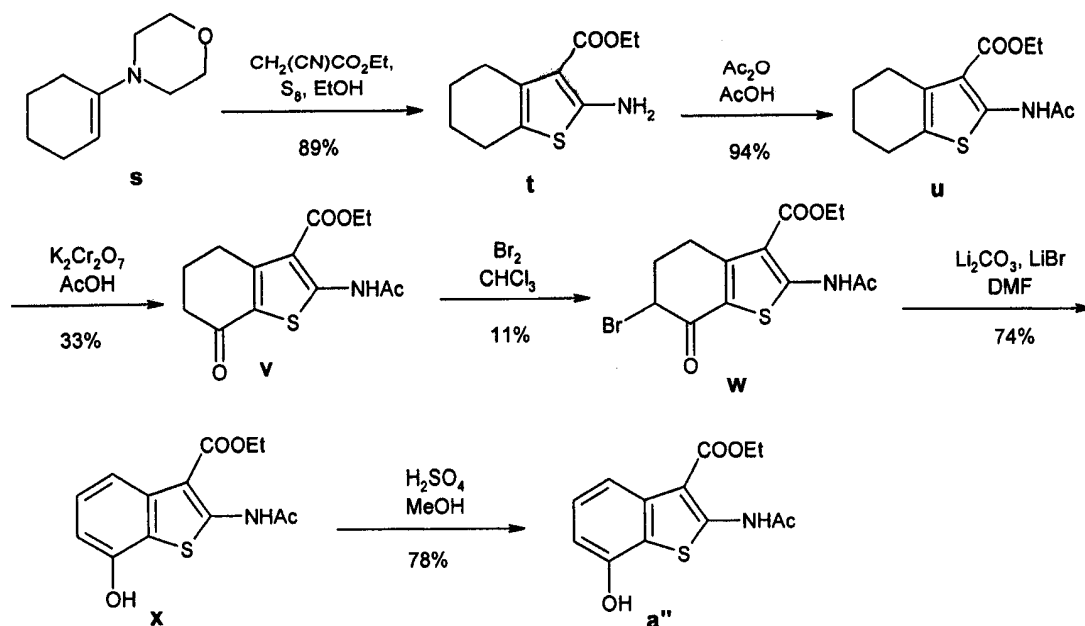
反应路线 6: 合成 8-羟基苯并噻吩并嘧啶酮的通用路线



在室温下，相继将 0.25 M 一级胺 R1-NH₂，1 M 二异丙基乙基胺和 0.25 M 酰氯 R2-CO-Cl 加入到一个反应器中。向该混合物中加入 0.25 M 2-氨基-7-羟基-苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯 a''，然后加入 0.25 M POCl₃。所有反应物均使用一当量，为在氯苯中的溶液或悬浮液。在 100℃ 下摇动 80 小时后，将混合物冷却到室温，用 5% NaOAc 洗涤并用 EtOAc 提取。收集有机层并浓缩，得到所需要的化合物。而后按照反应路线 5 描述的方法，通过 LC-MS 分析所得到的式 r 的材料。

2-氨基-7-羟基苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯的制备

反应路线 7: 2-氨基-7-羟基苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯(式 a'' 的化合物)的合成路线



噻吩 **t** 由 1-N-吗啉基环己烯 **s** 和等摩尔量的氰基乙酸乙酯和 S_8 在乙醇中制备。在酰基化后得到化合物 **u** [Perrissin M et al. (1980) Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 15:413-418]。用 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 氧化 **u**，以中等产率给出酮 **v**，但是还可以回收起始原料 [Kharizomenova A et al. (1984) Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 20:1339-1342]。在 CHCl_3 中用 Br_2 进行酮 **v** 的 α -溴化，给出起始原料、单溴化产物 **w** 和二溴化产物的混合物 [Kharizomenova A et al. (1984) Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 20:1339-1342] 和 Kapustina MV et al. (1990) Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 24:1269-271]。柱层析后以 11% 的收率得到化合物 **w**。用 $\text{LiBr}/\text{Li}_2\text{CO}_3$ 进行消除反应，以 74% 的收率给出化合物 **x** [Samanta et al. (1997) J. Chem. Soc.; Perkin Trans. I, 3673-3677]。由 **x** 和 H_2SO_4 在甲醇中制备出化合物 **a''**，收率 78%。

详细的实验方法:

2-氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯 **t**

在 95°C ，将 4-环己-1-烯基吗啉(**s**) (1003 g, 6.0 mol) 在无水的 EtOH (1.5 l) 中的溶液滴加到硫 (192.4 g, 6.0 mol) 和氰基乙酸乙酯 (678.7 g, 6.0 mmol) 在无水的 EtOH (1.5 l) 中的混合物中，滴加速度使得

可以保持回流。在滴加完成后,将该混合物搅拌 2 小时,然后在不冷却的情况下,将该混合物倾倒在冰-H₂O 混合物(~10 L)中。过滤出产生的沉淀,并用 H₂O (2 L)和 EtOH (3 L)洗涤。将该化合物在空气中干燥,给出化合物 2 (1201 g, 5.33 mol, 89%),为浅黄色固体。

2-乙酰基氨基-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯 u

将 Ac₂O (450 mL)滴加到化合物 t (600 g, 2.66 mol)在乙酸(3 L)中的溶液中。反应轻微放热。在滴加结束后,将该化合物加热到 85°C,维持 3 小时。将该热的混合物倾倒在冰(10 L)上。过滤出得到的沉淀物,用 H₂O (2 L)洗涤,并在空气中干燥,给出化合物 u (672 g, 2.51 mol, 94%),为棕色固体。

2-乙酰基氨基-7-氧代-4,5,6,7-四氢-苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯 v

在机械搅拌下,将化合物 u (660 g, 2.47 mol)在 AcOH (3.5 L)中的溶液加热到 60°C。然后将 K₂Cr₂O₇ (1000 g, 5.15 mol)在 H₂O (1 L)中的溶液滴加到其中,维持内温低于 80°C。在滴加结束后,在 3 小时内将混合物冷却到室温。将该混合物倾倒在 H₂O (10 L)中,并放置结晶 2 小时。过滤出产生的沉淀物,并用 H₂O (2 x 2 L)洗涤。将固体溶解在 CH₂Cl₂ (3 L)中,并分离出一些水。将该溶液减压浓缩至体积为 1 L,并加入庚烷(3 L)。除去一部分 CH₂Cl₂ (400 mL)以诱导沉淀。过滤出产生的固体(350 g),给出产物和起始原料的 5:1 混合物。将该固体从 CHCl₃ 和庚烷的 1: 1 混合物(700 ml)中重结晶,给出化合物 v (230 g, 0.82 mol, 33%),为棕色固体。

2-乙酰基氨基-6-溴-7-氧代-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯 w

将化合物 v (230 g, 0.82 mol)在 CHCl₃ (2 L)中的溶液加热至回流,并向其中滴加 Br₂ (138 g, 0.86 mol)在 CHCl₃ (2 L)中的溶液。在滴加结束后,将混合物搅拌 2 小时,然后将其冷却到室温。将反应混合物用水 H₂O (5 x 250 mL)洗涤至不含酸。减压除去溶剂,残余物与 EtOH (1

L)一起搅拌。过滤出产生的沉淀物并空气干燥。该固体由起始原料、产物和二溴代酮组成，在 SiO_2 上进行柱层析，使用 CH_2Cl_2 作为洗脱剂，给出化合物 w (34 g, 94 mmol, 11%)。还分离出二溴代化合物 (80.1 g, 182 mmol, 22%) 和起始化合物 v (29 g, 103 mmol, 12%)。

2-乙酰基氨基-7-羟基-苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯 x.

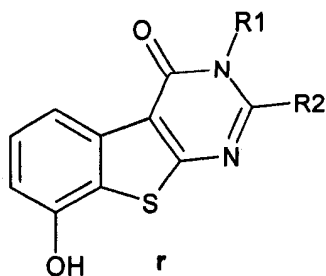
将一个火焰干燥过的三口烧瓶用 N_2 吹扫，并加入溴代酮 w (32.0 g, 91.4 mmol), LiBr (15.9 g, 183 mmol, 2.0 当量), Li_2CO_3 (13.7 g, 183 mmol, 2.0 当量) 和 DMF (1 L)。将得到的悬浮液在 N_2 气氛下回流过夜。将反应混合物浓缩到 ~100 mL，并通过加入 1 N HCl 进行中和，直至没有气体产生，然后加入 H_2O (300 mL)。通过用 EtOAc (3 x 400 mL) 萃取分离粗产物。合并的有机层用 H_2O (400 mL)，盐水 (400 mL) 洗涤并用 Na_2SO_4 干燥。蒸发掉溶剂，给出粗产物，该粗产物通过柱层析 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 3/2$) 和在 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 中重结晶进行纯化，给出化合物 x，为粉红色固体 (19.0g, 68.0 mmol, 74%)。

2-氨基-7-羟基-苯并[b]噻吩-3-羧酸乙酯 a''

将化合物 x (27.8 g, 100 mmol) 溶解在 MeOH 中，加入 H_2SO_4 ，并将混合物搅拌 7 天。将混合物浓缩至原来的一半体积。加入水，并用浓氨水将 pH 调节到 6。过滤出产生的沉淀物，用 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 洗涤并干燥，给出 a'' (18.4 g, 78 mmol, 78 %)，为灰白色固体。

下表 2 列出了通式 r 的化合物 No. 617 至 682，它们按照反应路线 6，由一级胺 R1-NH_2 和酰氯 R2-CO-Cl 制备。另外，显示了通过 LC-MS 分析确定的所合成的化合物的分子量和保留时间。

表 2: 通式 r 的化合物 No. 617 至 682:



No.	R2-CO-Cl (名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
617	苯乙酰氯	胡椒基胺	442,10	2,011
618	2-甲氧基苯甲酰氯	胡椒基胺	458,09	1,887
619	3-环戊基丙酰氯	胡椒基胺	448,15	2,096
620	2-乙基己酰氯	胡椒基胺	450,16	2,096
621	甲氧基乙酰氯	胡椒基胺	396,08	1,827
622	3,3-二甲基丙烯酰氯	胡椒基胺	406,10	1,940
623	氯化肉桂酰氯	苯乙胺	426,14	2,079
624	2-萘甲酰氯	苯乙胺	448,12	2,190
625	苯乙酰氯	苯乙胺	412,12	2,037
626	2-甲氧基苯甲酰氯	苯乙胺	428,12	1,953
627	3-环戊基丙酰氯	苯乙胺	418,17	2,148
628	2-乙基己酰氯	苯乙胺	420,19	2,166
629	甲氧基乙酰氯	苯乙胺	366,10	1,888
630	2,4-二氟苯甲酰氯	苯乙胺	434,09	2,011
631	2-萘甲酰氯	N-丁基胺	400,12	2,087
632	苯乙酰氯	N-丁基胺	364,12	1,976
633	2-甲氧基苯甲酰氯	N-丁基胺	380,12	1,924
634	3-环戊基丙酰氯	N-丁基胺	370,17	2,148
635	2-乙基己酰氯	N-丁基胺	372,19	2,140
636	甲氧基乙酰氯	N-丁基胺	318,10	1,813
637	2,4-二氟苯甲酰氯	N-丁基胺	386,09	1,969

No.	R2-CO-Cl (名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
638	3,3-二甲基丙烯酰氯	N-丁基胺	328,12	1,931
639	氯化肉桂酰氯	2-噻吩基乙胺	432,10	2,019
640	2-萘甲酰氯	2-噻吩基乙胺	454,08	2,031
641	苯乙酰氯	2-噻吩基乙胺	418,08	1,996
642	2-甲氧基苯甲酰氯	2-噻吩基乙胺	434,08	1,919
643	3-环戊基丙酰氯	2-噻吩基乙胺	424,13	2,141
644	2-乙基己酰氯	2-噻吩基乙胺	426,14	2,165
645	甲氧基乙酰氯	2-噻吩基乙胺	372,06	1,841
646	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	2-噻吩基乙胺	478,10	1,918
647	2,4-二氟苯甲酰氯	2-噻吩基乙胺	440,05	2,005
648	3,3-二甲基丙烯酰氯	2-噻吩基乙胺	382,08	1,935
649	氯化肉桂酰氯	2-苯氧基乙胺	442,14	2,096
650	2-萘甲酰氯	2-苯氧基乙胺	464,12	2,070
651	苯乙酰氯	2-苯氧基乙胺	428,12	2,039
652	2-甲氧基苯甲酰氯	2-苯氧基乙胺	444,11	1,942
653	3-环戊基丙酰氯	2-苯氧基乙胺	434,17	2,149
654	2-乙基己酰氯	2-苯氧基乙胺	436,18	2,171
655	甲氧基乙酰氯	2-苯氧基乙胺	382,10	1,877
656	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	2-苯氧基乙胺	488,14	1,954
657	2,4-二氟苯甲酰氯	2-苯氧基乙胺	450,08	2,013
658	3,3-二甲基丙烯酰氯	2-苯氧基乙胺	392,12	1,966
659	氯化肉桂酰氯	苯甲胺	412,12	2,056
660	苯乙酰氯	苯甲胺	398,11	1,995
661	2-甲氧基苯甲酰氯	苯甲胺	414,10	1,894
662	3-环戊基丙酰氯	苯甲胺	404,16	2,114

No.	R2-CO-Cl (名称)	R1-NH ₂ (名称)	MH+	RT
663	2-乙基己酰氯	苯甲胺	406,17	2,115
664	甲氧基乙酰氯	苯甲胺	352,09	1,820
665	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	苯甲胺	458,13	1,905
666	2,4-二氯苯甲酰氯	苯甲胺	420,07	1,945
667	3,3-二甲基丙烯酰氯	苯甲胺	362,11	1,902
668	氯化肉桂酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	427,14	1,895
669	2-萘甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	449,12	2,100
670	苯乙酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	413,12	1,940
671	2-甲氧基苯甲酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	429,11	1,649
672	3-环戊基丙酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	419,17	1,979
673	2-乙基己酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	421,18	2,037
674	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	473,14	1,724
675	3,3-二甲基丙烯酰氯	2-(2-氨基乙基)吡啶	377,12	1,696
676	氯化肉桂酰氯	呋喃甲基胺	402,10	2,018
677	2-萘甲酰氯	呋喃甲基胺	424,09	2,120
678	苯乙酰氯	呋喃甲基胺	388,09	1,928
679	2-乙基己酰氯	呋喃甲基胺	396,15	2,078
680	甲氧基乙酰氯	呋喃甲基胺	342,07	1,727
681	3,4-二甲氧基苯基乙酰氯	呋喃甲基胺	448,11	1,848
682	3,3-二甲基丙烯酰氯	呋喃甲基胺	352,09	1,838

生物试验材料和方法

1. 17 β -羟甾类脱氢酶 1 型, 2 型和 3 型酶的抑制

在已建立的 MCF-7 细胞系上根据 17 β -HSD 酶的活性体外筛选化合物, 每个细胞系稳定地表达各 17 β -HSD 同工酶中的一种。通过

HPLC 系统检测在这些细胞系中在各同功酶作用下的底物相互转化和化合物的 17 β -HSD 抑制活性。

将不同量的试验化合物在 17 β -HSD 表达细胞的生长介质中与氘标记的底物(对于 17 β -HSD1 型为 2nM 雌甾酮;对于 17 β -HSD2 型为 2nM 雌二醇;对于 17 β -HSD 3 型为 2nM 雄烯二酮)一起培养。在严格的培养时间后取出介质样品,用三氯乙酸(TCA)终止反应。通过 HPLC-耦合流动闪烁分析来分析样品。

对于每种酶类型,各试验化合物的 HSD 抑制活性是通过将没有任何试验化合物的对照样品(称为“阴性对照”)的转化率与含有被测试的特定化合物的试验样品(称为“测试样品”)的(减低的)转化率相比较而计算的。

阴性对照中的转化率 - 测试样品中的转化率

$$\% \text{抑制} = 100 \times \frac{\text{阴性对照中的转化率} - \text{测试样品中的转化率}}{\text{阴性对照中的转化率}}$$

得到的结果见以下的表 3。每个化合物使用两种浓度。化合物的编号是指在实验部分中所指的编号。

表 3: 本发明化合物的 17 β -HSD 1 型, 2 型和 3 型酶的%抑制

	10 μ M	100 μ M	1 μ M	10 μ M	1 μ M	
No. 1	0.8	21.1	7.3	17.4	-8.8	6.3
No. 2	17.3	58.7	1.5	33.2	11.7	40.5
No. 3	3.2	38.4	-3.2	7.8	-19.4	29.1
No. 4	20.1	30.7	-4.3	20.1	-7.2	6.5
No. 5	-1.0	26.1	-0.9	17.0	9.4	9.1
No. 6	31.8	44.2	3.8	29.7	2.1	47.1
No. 7	12.5	38.4	8.2	27.0	-17.6	5.7
No. 8	30.8	27.4	4.9	17.1	2.5	4.8
No. 9	31.9	29.9	-2.6	-8.9	2.7	1.4

No. 10	12.7	35.1	18.1	23.7	-4.4	10.9
No. 11	14.2	27.7	-5.3	12.3	-5.6	12.8
No. 12	6.3	34.5	4.2	12.3	3.1	55.5
No. 13	28.0	43.6	19.5	19.9	3.0	59.1
No. 14	8.6	29.7	0.5	18.8	22.7	80.8
No. 15	-9.9	-6.5	-5.5	7.3	18.5	61.2
No. 16	1.7	33.5	5.0	20.1	75.7	100.0
No. 17	18.1	48.3	-5.4	20.9	43.5	100.0
No. 18	12.1	25.9	0.0	15.1	66.1	100.0
No. 19	10.2	32.0	4.9	21.1	32.7	100.0
No. 20	26.0	37.5	-1.7	16.6	9.9	61.1
No. 21	-1.8	-4.4	-0.8	12.7	-4.8	6.4
No. 22	26.0	38.1	13.0	14.9	-1.8	28.6
No. 23	18.6	45.3	6.8	9.4	6.8	15.4
No. 24	-7.5	15.4	4.1	9.7	17.1	30.9
No. 25	5.9	13.8	5.5	7.9	25.7	29.0
No. 26	23.5	37.4	-1.8	32.3	-6.1	7.1
No. 27	11.2	32.3	8.5	7.2	-14.4	12.2
No. 28	2.6	18.0	12.9	16.3	1.9	16.7
No. 29	9.0	15.5	8.5	21.1	16.9	28.4
No. 30	25.4	39.7	20.2	19.1	-1.2	16.3
No. 31	12.0	39.7	-0.5	5.1	-1.3	10.8
No. 32	37.2	86.6	9.8	19.5	9.6	70.0
No. 33	17.6	67.3	16.3	18.7	1.9	0.1
No. 34	12.5	64.2	-1.5	25.3	15.8	100.0
No. 36	20.7	22.4	-6.8	28.7	-0.9	7.6
No. 37	9.7	21.4	-0.2	9.0	9.2	22.2
No. 38	0.3	23.6	11.4	33.4	14.2	17.6
No. 39	21.1	13.2	25.0	9.5	18.5	12.8
No. 40	15.6	25.0	13.8	5.3	3.8	16.2
No. 41	5.7	10.0	17.9	17.7	22.5	34.5
No. 42	26.8	56.0	-1.9	-0.5	3.2	4.0
No. 43	12.0	23.8	18.0	15.0	-2.5	-0.9
No. 44	10.5	55.6	2.2	16.3	-22.5	26.3

No. 45	-7.7	-18.3	3.5	6.5	-2.2	4.1
No. 46	32.1	72.2	44.0	20.9	31.4	37.1
No. 47	16.1	63.2	31.9	59.0	39.7	52.2
No. 48	27.4	36.5	0.8	25.6	33.7	23.4
No. 49	24.7	86.2	20.1	36.9	12.4	52.6
No. 50	34.4	65.8	32.4	39.0	32.9	75.8
No. 51	9.9	9.1	16.6	30.7	n.d.	n.d.
No. 52	4.7	11.6	0.1	19.1	-2.4	4.3
No. 53	52.2	71.0	22.4	60.0	32.2	52.7
No. 54	35.4	76.7	17.0	59.8	24.6	55.2
No. 55	12.6	9.6	4.8	14.8	n.d.	n.d.
No. 56	21.3	33.2	18.8	24.5	14.7	41.9
No. 57	23.0	47.3	17.5	28.5	19.7	57.3
No. 58	25.5	54.9	22.5	33.9	16.0	39.4
No. 59	24.0	20.8	36.7	40.0	17.6	31.7
No. 60	16.3	36.0	44.2	76.9	10.0	45.7
No. 61	17.7	26.2	25.7	23.8	20.0	26.4
No. 62	25.8	32.0	18.9	26.4	18.0	28.0
No. 63	28.5	23.2	32.8	48.4	21.8	25.6
No. 64	15.0	20.7	15.4	16.6	12.1	49.0
No. 65	1.2	7.8	19.2	34.6	5.0	38.0
No. 66	7.8	8.9	27.0	37.6	0.3	7.4
No. 67	14.7	29.6	55.2	80.3	19.1	33.4
No. 68	9.0	21.5	15.5	49.0	7.3	40.7
No. 69	4.7	10.5	10.8	11.9	-1.1	3.9
No. 70	15.3	39.4	13.1	17.9	-4.1	44.2
No. 71	20.7	20.8	28.9	24.5	21.9	36.0
No. 72	15.3	15.2	18.0	53.9	16.1	64.4
No. 73	26.8	32.8	58.3	90.5	37.9	82.6
No. 74	11.7	12.2	33.2	26.1	8.3	8.3
No. 75	14.5	11.9	20.2	23.1	5.0	17.0
No. 76	35.8	44.1	44.6	43.4	47.1	81.4
No. 77	14.9	28.6	18.5	20.5	3.1	14.7
No. 78	7.1	28.5	9.1	7.8	-4.3	27.6

No. 79	26.6	39.1	34.4	31.6	21.9	59.7
No. 80	37.0	39.3	47.3	51.0	22.7	35.4
No. 81	33.1	16.8	32.1	35.6	7.8	26.2
No. 82	17.8	17.9	22.2	32.2	3.0	11.3
No. 83	25.4	26.3	26.1	60.1	13.5	21.0
No. 84	10.2	22.6	26.4	63.6	4.0	33.5
No. 85	24.1	40.1	21.5	25.4	-2.2	24.4
No. 86	23.6	46.6	18.9	19.5	11.3	45.7
No. 87	26.8	67.4	24.6	23.4	13.0	31.9
No. 88	25.0	40.5	25.9	29.9	20.4	23.3
No. 89	37.7	84.7	31.2	40.1	30.9	80.1
No. 90	15.5	24.7	16.1	22.0	4.0	11.3
No. 91	21.5	26.1	28.2	33.7	3.7	18.1
No. 92	22.0	23.3	42.7	60.9	4.7	24.3
No. 93	13.3	11.7	43.2	57.7	19.4	26.1
No. 94	16.5	27.2	25.7	31.5	2.2	21.1
No. 95	17.0	59.6	6.9	31.2	9.9	62.4
No. 96	19.5	65.1	17.2	21.9	13.0	37.5
No. 97	18.1	29.4	25.2	44.6	-5.9	11.5
No. 98	28.2	69.1	46.6	82.8	16.6	63.3
No. 99	21.8	64.5	46.1	85.4	15.9	68.9
No. 100	23.5	66.7	28.8	81.3	-0.8	7.7
No. 101	14.1	26.0	18.0	30.0	5.7	7.8
No. 102	14.8	57.5	13.6	18.6	6.7	51.2
No. 103	16.2	70.6	30.7	49.7	-7.7	51.8
No. 104	20.2	42.6	26.6	47.9	-5.0	51.4
No. 105	29.8	61.2	50.7	85.9	17.7	67.3
No. 106	28.8	72.5	50.0	86.2	8.1	71.1
No. 107	-14.2	24.7	25.4	45.7	3.2	44.3
No. 108	5.2	11.0	9.6	7.4	0.8	9.8
No. 109	-0.2	20.7	6.0	9.7	0.6	11.6
No. 110	18.1	49.0	24.1	30.3	11.8	35.5
No. 111	23.8	56.9	24.7	48.7	7.3	41.5
No. 112	28.3	54.4	14.6	46.3	7.0	49.4

No. 113	22.2	57.6	8.2	7.7	2.7	48.9
No. 114	15.5	55.9	15.5	25.3	2.4	32.0
No. 115	22.9	70.3	18.7	19.5	7.6	20.7
No. 116	12.5	41.4	28.0	26.1	8.1	21.2
No. 117	39.3	62.2	19.7	20.7	19.7	44.1
No. 118	31.0	51.5	23.6	24.4	10.8	24.4
No. 119	9.6	27.9	25.1	30.1	2.3	19.1
No. 120	17.6	52.1	19.9	35.4	12.4	38.4
No. 121	37.8	23.3	44.0	25.0	17.5	18.4
No. 122	13.9	49.0	15.4	26.2	9.4	56.2
No. 123	19.4	62.9	24.6	40.2	1.3	29.1
No. 124	40.2	73.3	0.2	17.6	8.3	42.4
No. 125	34.7	49.9	11.7	19.8	10.9	21.0
No. 126	27.4	59.3	6.6	-9.0	8.0	36.3
No. 127	40.3	91.3	-0.4	5.7	4.8	29.3
No. 128	17.9	25.9	-4.9	0.0	4.7	6.3
No. 129	46.8	85.3	23.9	53.1	34.7	78.6
No. 131	37.7	84.7	31.2	40.1	30.9	80.1
No. 132	23.8	53.9	22.8	16.9	16.9	24.9
No. 133	18.2	58.4	6.8	24.3	18.7	37.7
No. 134	16.0	7.9	9.9	11.6	17.2	21.6
No. 135	54.0	96.6	19.1	34.6	21.8	93.1
No. 136	3.6	8.5	23.2	8.8	3.5	11.0
No. 137	35.0	76.0	28.1	32.9	19.3	49.8
No. 138	20.6	21.5	25.7	24.8	6.8	23.0
No. 140	39.5	81.0	10.3	36.8	8.8	63.5
No. 141	25.0	58.9	3.0	1.1	2.7	22.7
No. 142	32.8	52.7	6.2	10.5	8.0	24.1
No. 143	40.1	74.2	4.5	17.7	12.5	52.1
No. 144	23.5	33.7	13.6	31.1	12.7	19.3
No. 145	23.6	21.2	25.9	25.7	19.2	21.6
No. 146	7.3	50.9	14.3	5.1	14.7	37.9
No. 147	11.4	12.5	0.1	17.2	10.3	9.1
No. 148	27.0	53.2	29.1	42.0	53.7	97.9

No. 149	17.8	18.3	34.6	29.9	31.0	59.8
No. 150	0.4	3.4	6.4	11.4	-1.1	22.0
No.151	21.2	52.7	14.6	22.1	n.d.	n.d.

2. 雌激素受体结合测定

本发明化合物与雌激素受体 α 和雌激素受体 β 的结合亲合性可以按照 Koffmann 等人描述的体外 ER 结合测定来确定[Koffmann B 等人(1991) J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 38:135]。或者, 可以按照国际专利申请 PCT/US/17799(公开号 WO 00/07996)进行雌激素受体结合测定。

3. 雌激素受体转移活化测定

显示了对雌激素受体的结合亲合性的本发明化合物可以进一步就它们各自的雌激素或抗雌激素可能性(与 ER α 或 ER β 的激动结合或拮抗结合)进行试验。雌激素受体激动剂活性的测定可以按照一种体外测定系统, 使用 MMTV-ERE-LUC 指示器系统进行, 其例如公开在 US 专利申请 10/289079 (公开号为 US 2003/0170292) 中:

为测定雌激素受体激动剂活性, 使 Hela 细胞在 24-孔微量滴定板中生长, 而后用脂质转染胺(lipofectamine)与两个质粒短暂地共转染。第一个质粒包含编码人类雌激素受体(ER- α 或 ER- β)的 DNA, 而第二个质粒包含一个雌激素驱动的指示器系统, 该系统包含: 荧光素酶指示基因(LUC), 其转录是在包含 4 个被克隆到小鼠乳腺癌病毒(MMTV)启动子中的卵黄配基雌激素响应元件的上流调控元件控制下(指示器系统的全名为“MMTV-ERE-LUC”)。在 5%二氧化碳孵化器中, 在 37℃下, 将细胞暴露于在补充以 10%活性炭处理的胎牛血清, 2 mM L-谷氨酰胺, 0.1 mM 非必要的氨基酸和 1 mM 丙酮酸钠的 RPMI 1640 介质中的本发明化合物 42-48 小时。并行地, 将细胞暴露于作为阳性对照的雌二醇(1 nM)。将暴露于溶解本发明化合物的溶剂(即乙醇或甲醇)的同样的孔作为阴性对照。在 42-48 小时的孵化期

后, 将细胞用磷酸盐缓冲盐水(PBS)漂洗, 加入溶解缓冲液(Promega 公司), 收集细胞溶解产物以用于用发光计测定荧光素酶活性。本发明化合物的雌激素活性以荧光素酶活性与阴性对照细胞中观察到的活性的增加倍数来表示。

或者, 雌激素受体转移活化活性(动情力测定或激动剂测定)和转移活化活性的抑制作用(抗动情力测定或拮抗剂测定)的测定可以按照国际专利申请 PCT/US/17799(公开号为 WO 00/07996)进行。

引用的文献

• Labrie et al. (2000) "Role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid formation in peripheral intracrine tissues" Trends Endocrinol Metab., 11:421-7

• Labrie F et al. (1997) "The key role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid biology." Steroids, 62:148-58

• Tamaya et al. (1985) "Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium." Acta Obstet Gynecol Scand., 64:307-9

• Poirier D. (2003) "Inhibitors of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases" Curr Med Chem. 10:453-77

• Geissler WM et al. (1994) "Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3." Nat Genet., 7:34-9.

• Oefelein MG & Cornum R (2000) "Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm." J Urol.; 164:726-9.

• WO 01/42181

• WO 98/32724

• WO 98/30556

- **WO 99/12540**
- **Andersson S. (1995) „Molecular genetics of androgenic 17 β -hydroxysteroid Dehydrogenases. J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 55:533-534].**
- **Dong Y et al. (1998) “17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in human bone cells” J. Bone Min. Res., 13:1539-1546**
- **WO 02/26706**
- **JP48042271B**
- **US 5,597,823**
- **JP62132884**
- **Manhas MS, Sharma SD, Amin SG. (1972) “Heterocyclic compounds. 4. Synthesis and antiinflammatory activity of some substituted thienopyrimidinones.” J Med Chem. 15(1):106-7.**
- **Gadad AK, Kapsi SG, Anegundi RI, Pattan SR, Mahajanshetti CS, Shishoo CJ. (1996) “Synthesis and antihyperlipaemic activity of some 2-aminomethyl-3-aryl-5,6,7,8-tetrahydrobenzo(b)/5,6-dimethylthieno (2,3-d)-pyrimidin-4-ones.” Arzneimittelforschung. 46(10):981-5.**
- **Manjunath KS, Mohan S, Naragund LV, Shishoo CJ. (1997) “Synthesis and evaluation of 2-chloromethyl-3-N-substituted arylthieno(2,3-d)pyrimidin-4-ones and derivatives for central nervous system depressant activity.” Arzneimittelforschung. 47(9):1005-8.**
- **Kapustina, M.V., Kharizomenova, I.A., Shvedov, V.I., (1991) Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans.) 425.**
- **Koeller S & Lellouche JP (1999) “Preparation of Formate Esters from O-TBDMS/O-TES Protected Alcohols. A One-Step Conversion Using the Vilsmeier-Haack Complex POCl₃/DMF” Tetrahedron Letters 40(38):7043-7046.**
- **Kapustina, M.V, Nikolaeva, I.S., Kharizomenova, I.A., Shvedov, V.I., Pushkina, T.V., Fomina, A. N. (1992) Pharm. Chem. J. 789.**

• Lidström P, Tierney J, Wathey B, Westman J (2001) "Microwave assisted organic synthesis - a review" *Tetrahedron* 57(45):9225-9283.

• Perrissin M, Duc CL, Narcisse G, Bakri-Logeais F, Huguet F (1980) "Tétrahydro-4,5,6,7 benzo-[b] et tétrahydro-5,6,7,8 (4H)-cyclohepta[b]thiophene; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 15:413-418.

• Kharizomenova A, Kapustina MV, Grinev AN, Sheinker YN, Alekseeva LM, Kuleshova EF (1984) "Synthesis and structure of derivatives of 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]-thiophene and 7-hydroxy[b]thiophene" *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* 20:1339-1342.

• Kapustina MV, Kharizomenova A, Shvedov VI, Fomina AN, Nikolaeva IS, Golovanova EM, Bogdanova GA, Alekseeva LM (1990) "Synthesis and antiviral activity of 7-oxo- and 7-hydroxy-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]-thiophene derivatives" *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)* 24:1269-271.

• Samanta SS, Ghosh SC, De A (1997) "Studies in sulfur heterocycles. Part 12.1 Use of 5,6-dihydrobenzo[b]thiophen-7(4H)-one in the synthesis of condensed sulfur heterocycles" *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. I*, 3673-3677.

• Koffman B, Modarress KJ, Beckerman T, Bashirelahi N. (1991) "Evidence for involvement of tyrosine in estradiol binding by rat uterus estrogen receptor." *J Steroid Biochem Mol Biol.* 38(2):135-9.

• WO 00/07996

• US 2003/0170292