



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103492389 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201280019429.4

(22)申请日 2012.04.23

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103492389 A

(43)申请公布日 2014.01.01

(30)优先权数据

61/517,582 2011.04.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.10.21

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/001737 2012.04.23

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/143144 EN 2012.10.26

(73)专利权人 原真股份有限公司

地址 德国马丁雷德

(72)发明人 M·阿尔姆施泰特尔 M·托尔曼

A·特雷姆尔 N·特劳贝

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 过晓东

(51)Int.Cl.

C07D 487/04(2006.01)

C07D 519/00(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

(56)对比文件

WO 9829413 A1,1998.07.09,参见实施例2和3步骤A化合物.

WO 02074774 A1,2002.09.26,说明书第107页PREPARATION71、72.

US 6531475 B1,2003.03.11,参见说明书第54列化合物2[˘]、3[˘]、4[˘]、5[˘].

CN 101611035 A,2009.12.23,参见全文.

EP 1348707 A1,2003.10.01,参见说明书第26页实施例7化合物.

Jun Yuan等.3-Aryl Pyrazolo[4,3-d]pyrimidine Derivatives: Nonpeptide CRF-1 Antagonists.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2020,第12卷(第1期),参见第2134页table1化合物16a.

审查员 黄凯

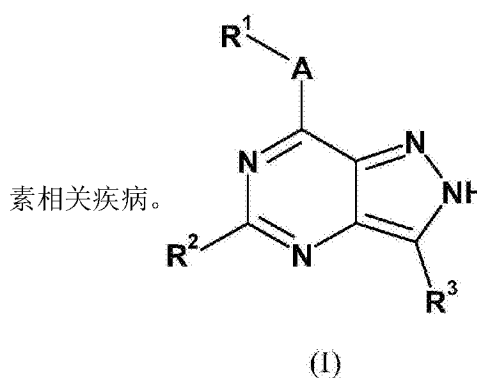
权利要求书22页 说明书185页 附图1页

(54)发明名称

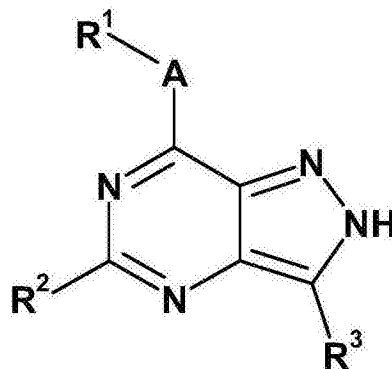
用作激酶抑制剂的吡唑并[4,3-d]嘧啶

(57)摘要

本发明涉及式(I)的新化合物,其能够抑制一种或多种激酶,尤其抑制SYK(脾酪氨酸激酶)、LRRK2(富亮氨酸重复激酶2)和/或MYLK(肌球蛋白轻链激酶)或其突变体。所述化合物可用于治疗多种疾病。所述疾病包括自体免疫性疾病、炎性疾病、骨病、代谢疾病、神经疾病及神经变性疾病、癌症、心血管疾病、过敏、哮喘、阿尔茨海默病、帕金森病、皮肤病症、眼病、感染性疾病及激



1. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐



(I)

其中

A为NH;

R¹为任选地被取代的杂烷基、C6-10芳基、杂芳基、C3-10环烷基、杂烷基环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R²为任选地被取代的C6-10芳基、杂芳基、C3-10环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基, 其中R²经由碳-碳键结合至式(I)的嘧啶环;

R³为H;

其中“任选地被取代”指基团的一个、两个、三个或更多个氢原子可以被以下基团代替: 氟、氯、溴或碘原子或者OH、NH₂、=O、NMe₂、CONH₂、CH₂NMe₂、NHSO₂Me、COMe、OMe、SMe、COOMe、COOEt、CH₂COOH、OCH₂COOH、COOH、SOMe、SO₂Me、环丙基、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂CH₂CH₂OH、SF₅、SO₂NMe₂、OCF₃、SO₂CF₃、COMe、CN、CF₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₁₀环烷基、C₂-C₉杂环烷基、C₂-C₁₁杂烷基环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉杂芳基、C₇-C₁₂芳烷基或C₂-C₁₁杂芳烷基;

其中所述杂烷基指一个或多个碳原子已被氧、氮或硫原子代替的C₁-6烷基;

其中所述杂芳基指含有一个或多个含有5-10个环原子的环且含有一个或多个氧、氮或硫环原子的芳族基团;

其中所述杂烷基环烷基指烷基环烷基, 其中一个或多个碳原子已被氧、氮或硫原子代替, 并且其中所述烷基环烷基指含有C₃-10环烷基以及C₁-6烷基的基团;

其中所述杂环烷基指C₃-10环烷基, 其中一个或多个环碳原子已被氧、氮或硫原子代替;

其中所述芳烷基指含有C₆-10芳基以及C₁-6烷基和/或C₃-10环烷基的基团; 并且

其中所述杂芳烷基指上述芳烷基, 其中一个或多个碳原子已被氧、氮或硫原子代替。

2. 权利要求1的化合物, 其中R¹为任选地被取代的C₆-10芳基、杂芳基、C₃-10环烷基、杂烷基环烷基、芳烷基或杂芳烷基。

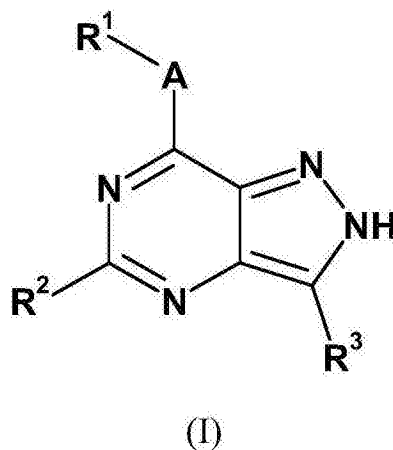
3. 权利要求1的化合物, 其中R¹为

任选地被取代的苯基, 或

任选地被取代的具有1或2个含有5、6、7、8、9或10个环原子的环的杂芳基, 或

任选地被取代的含有2或3个环及9至20个环原子的芳基杂环烷基、杂芳基环烷基或杂芳基杂环烷基。

4. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐



其中

A为NH;

R¹为式X¹-L¹-Y¹的基团或式X¹-L¹-Y¹-L²-Z¹的基团;

R²为任选地被取代的C6-10芳基、杂芳基、C3-10环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基, 其中R²经由碳-碳键结合至式(I)的嘧啶环;

R³为H;

其中“任选地被取代”指基团的一个、两个、三个或更多个氢原子可以被以下基团代替: 氟、氯、溴或碘原子或者OH、NH₂、=O、NMe₂、CONH₂、CH₂NMe₂、NHSO₂Me、COMe、OMe、SMe、COOMe、COOEt、CH₂COOH、OCH₂COOH、COOH、SOMe、SO₂Me、环丙基、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂CH₂CH₂OH、SF₅、SO₂NMe₂、OCF₃、SO₂CF₃、COMe、CN、CF₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₁₀环烷基、C₂-C₉杂环烷基、C₂-C₁₁杂烷基环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉杂芳基、C₇-C₁₂芳烷基或C₂-C₁₁杂芳烷基;

其中,在R¹中

X¹为任选地被取代的苯基,或

任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基;

L¹为键或下式的基团: -CH₂-, -C(=O)-, -SO₂-或-NH-C(=O)-NH-;

Y¹为任选地被取代的苯基,

任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基,或

任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基;

L²为键;且

Z¹为任选地被取代的C₃-C₇环烷基,或

任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基;

其中,在R²中

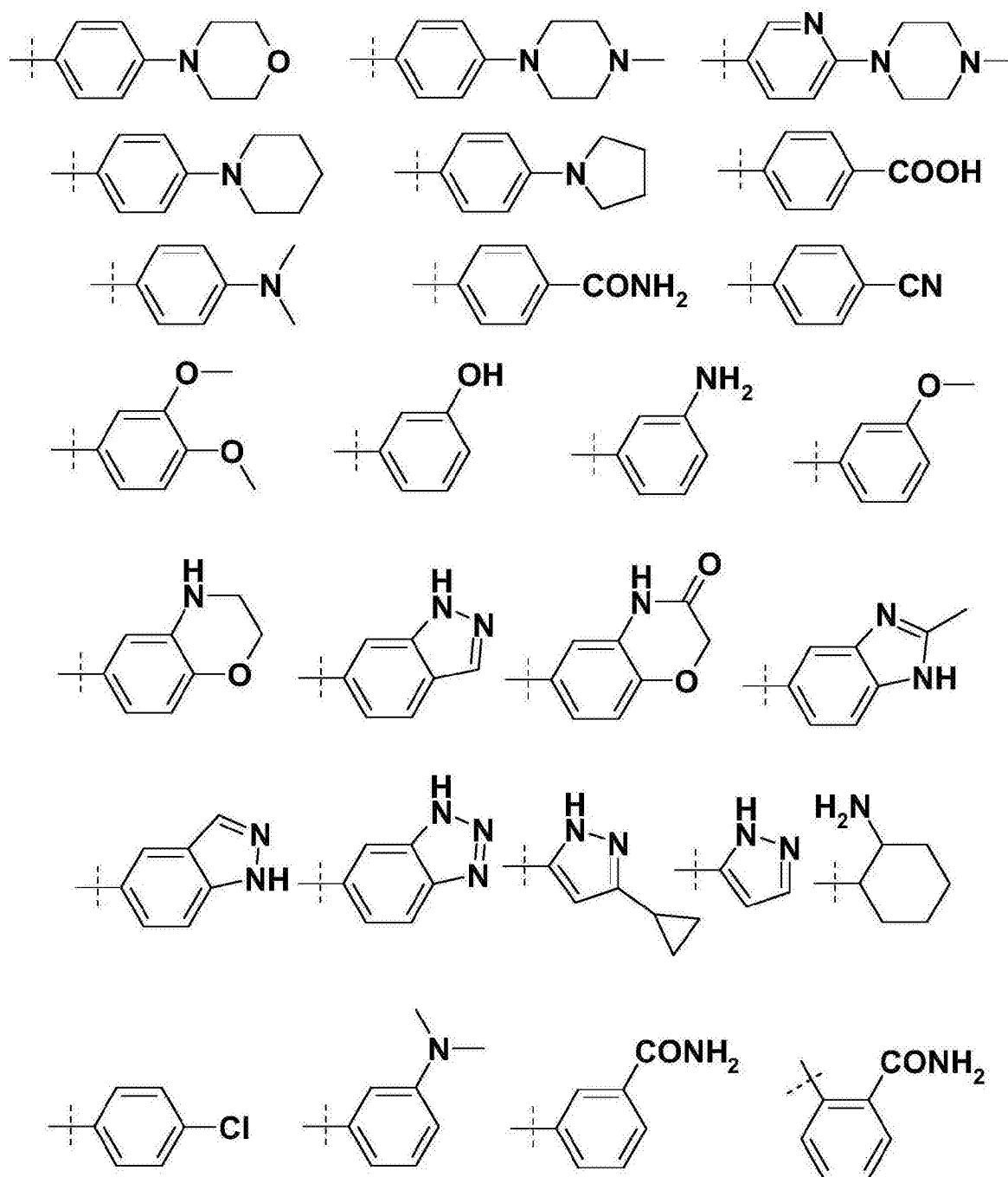
所述杂芳基指含有一个或多个含有5-10个环原子的环且含有一个或多个氧、氮或硫环原子的芳族基团;

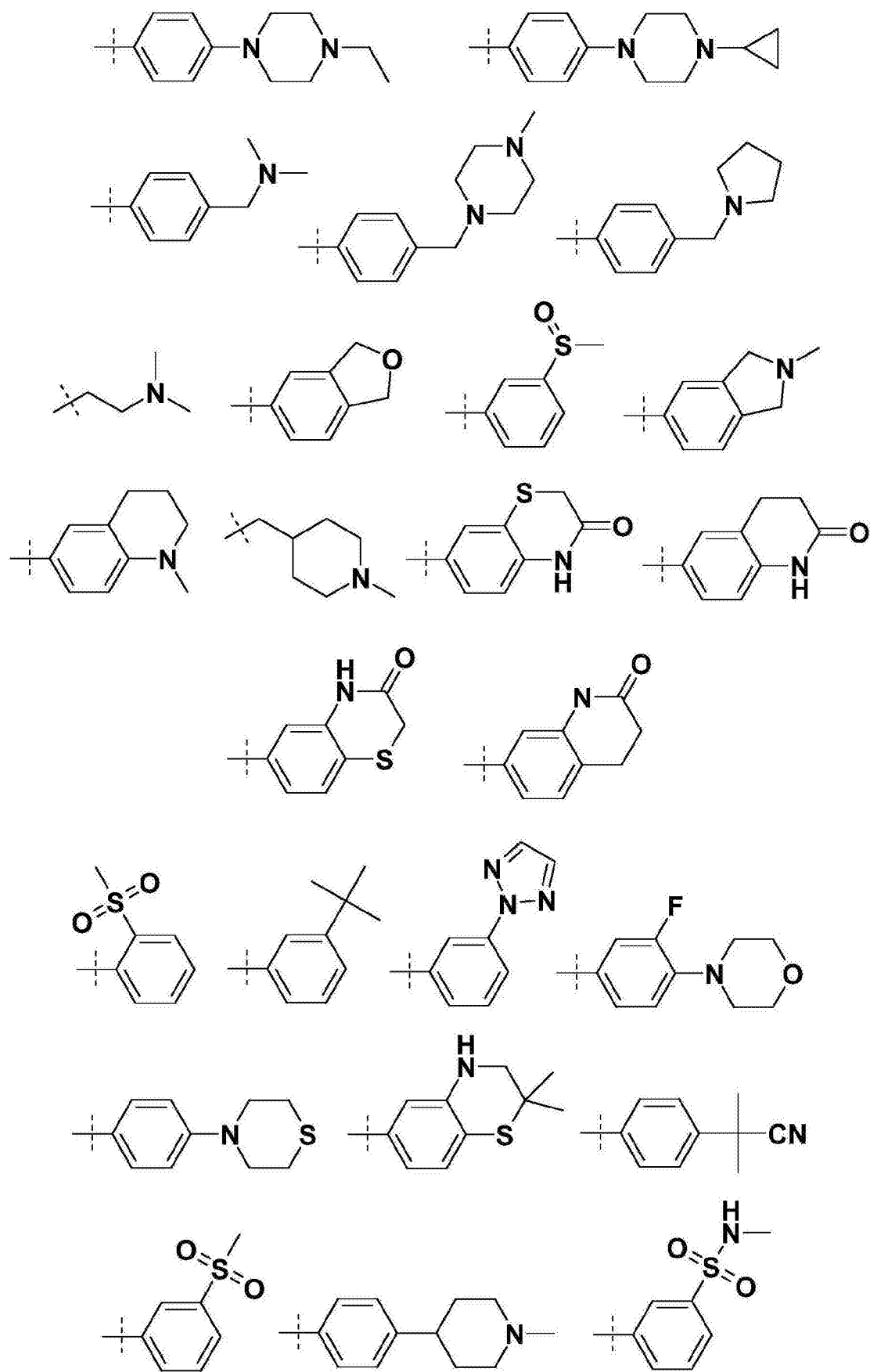
所述杂环烷基指C₃-10环烷基,其中一个或多个环碳原子已被氧、氮或硫原子代替;

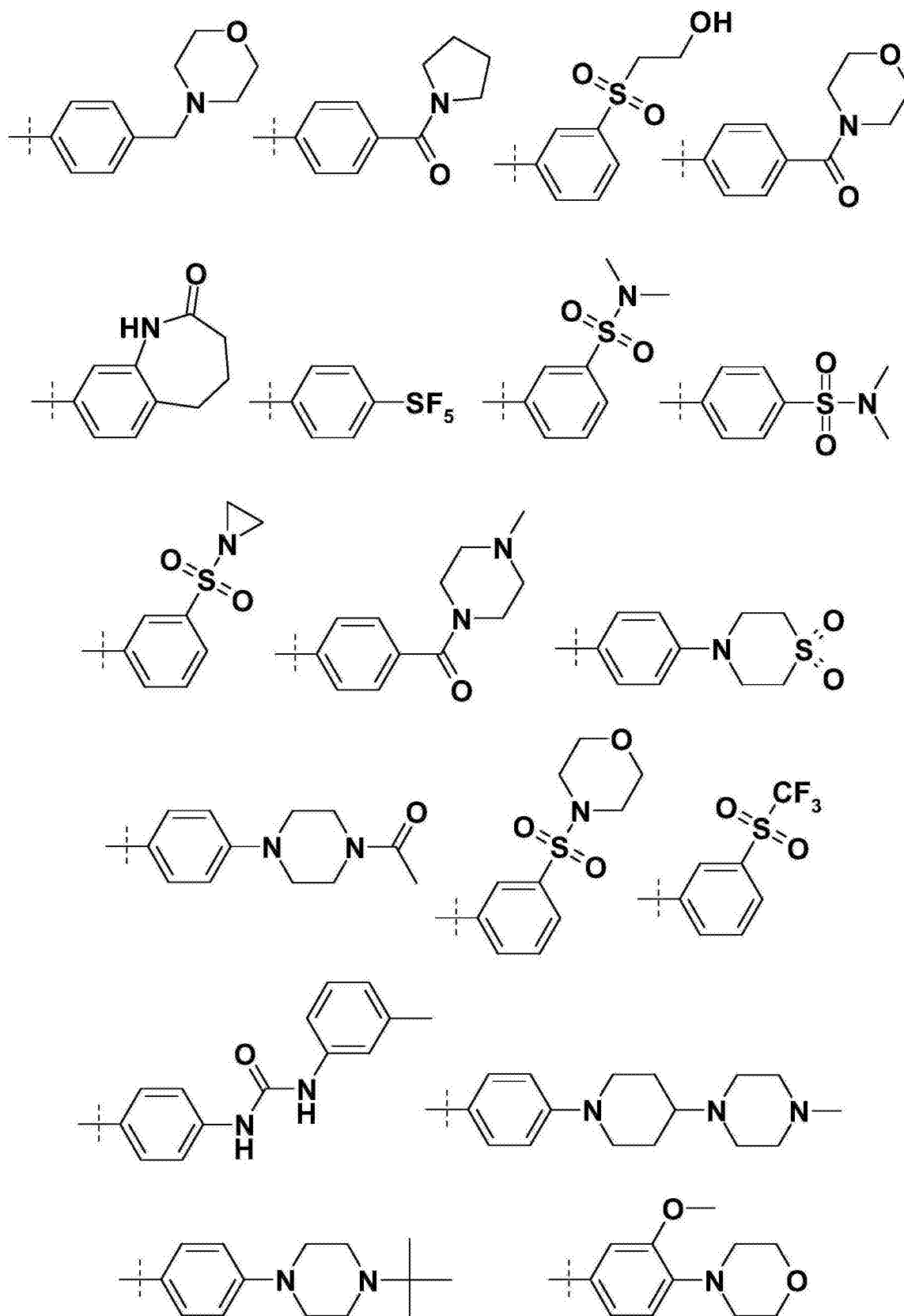
所述芳烷基指含有C₆-10芳基以及C₁-6烷基和/或C₃-10环烷基的基团;并且

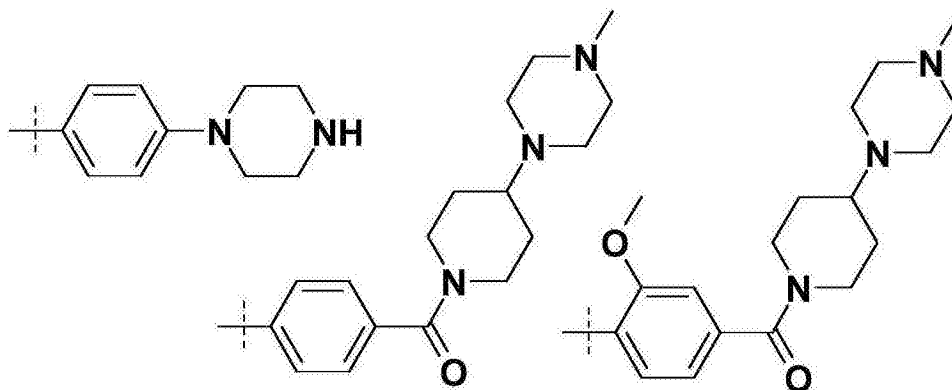
所述杂芳烷基指上述芳烷基, 其中一个或多个碳原子已被氧、氮或硫原子代替。

5. 权利要求1-4中任一项的化合物, 其中 R^1 选自以下基团:









6. 权利要求1的化合物,其中 R^2 为任选地被取代的C6-10芳基、杂芳基、C3-10环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基。

7. 权利要求4的化合物,其中 R^2 为任选地被取代的C6-10芳基、杂芳基、C3-10环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基。

8. 权利要求1的化合物,其中 R^2 为

任选地被取代的苯基,或

任选地被取代的具有1或2个含有5、6、7、8、9或10个环原子的环的杂芳基,或

任选地被取代的含有2或3个环及9至20个环原子的芳基杂环烷基或杂芳基杂环烷基。

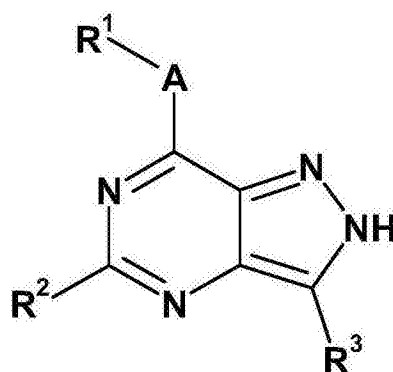
9. 权利要求4的化合物,其中 R^2 为

任选地被取代的苯基,或

任选地被取代的具有1或2个含有5、6、7、8、9或10个环原子的环的杂芳基,或

任选地被取代的含有2或3个环及9至20个环原子的芳基杂环烷基或杂芳基杂环烷基。

10. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐



(I)

其中

A为NH;

其中 R^1 为任选地被取代的杂烷基、C6-10芳基、杂芳基、C3-10环烷基、杂烷基环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

R^2 为式 $X^2-L^3-Y^2$ 的基团;

R^3 为H;

其中“任选地被取代”指基团的一个、两个、三个或更多个氢原子可以被以下基团代替:

氟、氯、溴或碘原子或者OH、NH₂、=O、NMe₂、CONH₂、CH₂NMe₂、NHSO₂Me、COMe、OMe、SMe、COOMe、COOEt、CH₂COOH、OCH₂COOH、COOH、SOMe、SO₂Me、环丙基、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂CH₂CH₂OH、SF₅、SO₂NMe₂、OCF₃、SO₂CF₃、COMe、CN、CF₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₁₀环烷基、C₂-C₉杂环烷基、C₂-C₁₁杂烷基环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉杂芳基、C₇-C₁₂芳烷基或C₂-C₁₁杂芳烷基；

其中，在R²中

X²为任选地被取代的苯基；

L³为键或下式的基团：-CH₂-NH-CH₂-；

Y²为任选地被取代的苯基，

任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基，或

任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基；

其中，在R¹中

所述杂烷基指一个或多个碳原子已被氧、氮或硫原子代替的C₁-6烷基；

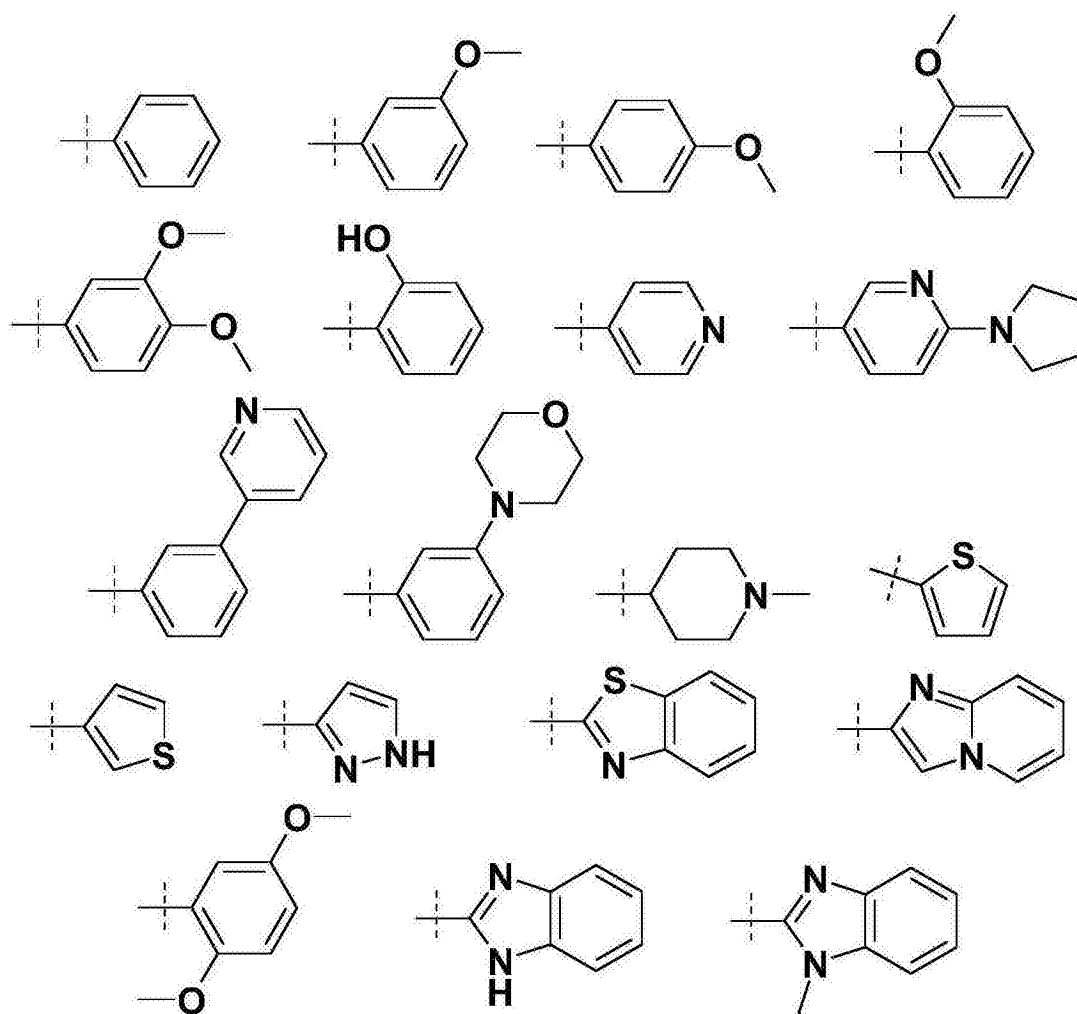
所述杂芳基指含有一个或多个含有5-10个环原子的环且含有一个或多个氧、氮或硫环原子的芳族基团；

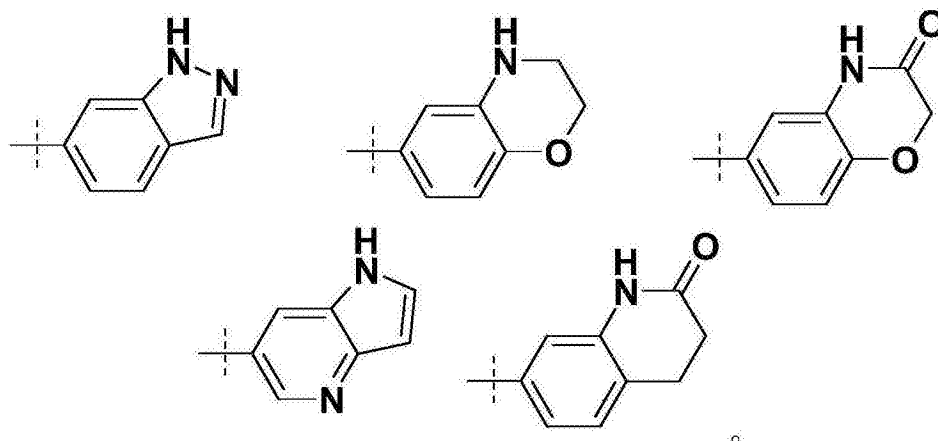
所述杂烷基环烷基指烷基环烷基，其中一个或多个碳原子已被氧、氮或硫原子代替，并且其中所述烷基环烷基指含有C₃-10环烷基以及C₁-6烷基的基团；

其中所述芳烷基指含有C₆-10芳基以及C₁-6烷基和/或C₃-10环烷基的基团；并且

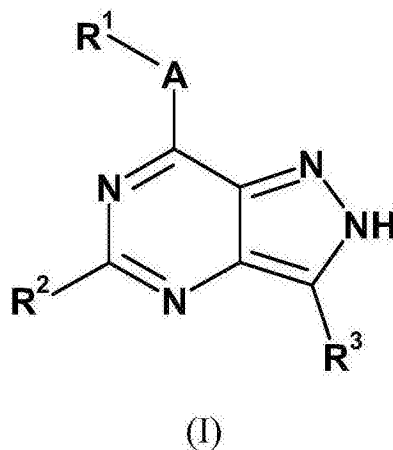
其中所述杂芳烷基指上述芳烷基，其中一个或多个碳原子已被氧、氮或硫原子代替。

11. 权利要求4和6-10中任一项的化合物，其中R²选自以下基团：





12. 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐



其中

A为NH;

R¹为式X¹-L¹-Y¹的基团或式X¹-L¹-Y¹-L²-Z¹的基团;

R²为式X²-L³-Y²的基团;

R³为H;

其中,在R¹中

X¹为任选地被取代的苯基,或

任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基;

L¹为键或下式的基团: -CH₂-, -C(=O)-, -SO₂-或-NH-C(=O)-NH-;

Y¹为任选地被取代的苯基,

任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基,或

任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基;

L²为键;且

Z¹为任选地被取代的C₃-C₇环烷基,或

任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基;

其中,在R²中

X²为任选地被取代的苯基;

L³为键或下式的基团： $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ ；

Y²为任选地被取代的苯基，

任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基，或

任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基。

13. 权利要求1的化合物，其选自以下化合物：

N-(1H-吡啶-5-基)-5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；5-苯基-N-(4-(哌啶-1-基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N1,N1-二甲基-N4-(5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺；3-((5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酰胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(4-吗啉基苯基)-5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；4-((5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酸；4-((5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酰胺；4-((5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲腈；N-(1H-吡啶-5-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(1H-吡啶-5-基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；2-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酰胺；N-(1H-吡啶-6-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N1,N1-二甲基-N4-(5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(4-吗啉基苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；6-((5-(吡啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮；5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N1-(5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N4,N4-二甲基苯-1,4-二胺；N,5-双(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；6-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮；N-(1H-吡啶-6-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N1,N1-二甲基-N4-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺；N-(4-氯苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(1H-吡啶-6-基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N1,N1-二甲基-N4-(5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺；N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(4-吗啉基苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；N-(1H-吡啶-6-基)-5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；6-((5-苯基-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮；5-苯基-N-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；5-苯基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(1H-吡啶-5-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺；5-(3,4-二

甲氧基苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1H-吡唑-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(吡啶-4-基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N,5-二(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;N-(1H-吡唑-3-基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1H-吡唑-5-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;5-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(4-甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1-(5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N4,N4-二甲基苯-1,4-二胺;N-(5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;3-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;5-(4-甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噁吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(噁吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噁吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1,N1-二甲基-N4-(5-(噁吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噁吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(噁吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噁吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1,N1-二甲基-N4-(5-(噁吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(噁吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(噁吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N4,N4-二甲基苯-1,4-二胺;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;3-((5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(噁吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-((5-(噁吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;N-(5-(噁吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;3-((5-(噁吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(4-甲氧基苯基)-

1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;3-((5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;5-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(苯并[d]噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;5-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(1H-呋唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;N-(1H-呋唑-6-基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;2-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯酚;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;N-(1H-呋唑-6-基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1,N1-二甲基-N3-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,3-二胺;N1-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1,2-二胺;N1-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,3-二胺;N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,5-二甲氧基苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,5-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-氨基乙基)-3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酰胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-(1H-呋唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-(1H-呋唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-

基)氨基)苯甲酸;5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;1-(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)-3-(间甲苯基)脲;(4-甲基哌嗪-1-基)(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;吡咯烷-1-基(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;N-(4-硫代吗啉基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;4-(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物;1-(4-(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;(3-甲氧基-4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲酮;5-(1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(1H-咪唑-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;吡咯烷-1-基(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;4-(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物;1-(4-(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;N-(4-硫代吗啉基苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;(4-甲基哌嗪-1-基)(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;2,2-二甲基-N-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-胺;5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;(7-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;(7-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;(4-((5-苯甲酰基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮;7-((5-苯甲酰基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;吗啉基(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;6-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;7-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;(4-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮;N-(4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;N-(4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;8-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂萘-2(3H)-酮;6-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;1-甲基-N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-胺;2-甲基-2-(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)丙腈;5-(4-甲氧基苯基)-N-(4-硫代吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;4-

(4-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物;1-(4-(4-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;6-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;N-(4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;2,2-二甲基-N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;2-(3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)乙酸;5-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-甲酸;2-(3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸;6-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)吡啶甲酸;N-(4-(五氟硫烷基)苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-(((4-甲基苯甲基)氨基)甲基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;3-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;1-(4-(4-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;N-(3-(7-(7-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;N-(3-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;N-(3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;N-(3-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;1-(4-(4-((5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;3-(7-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;7-((5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;1-(4-(4-((5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;1-(4-(4-((5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;1-(4-(4-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;7-((5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;7-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2

(1H)-酮;N-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;4-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-8-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-8-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-(甲硫基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-氯苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(3-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;3-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;3-(7-((3-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;4-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;4-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;4-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;1-(4-(4-((5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;5-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢

喹啉-2(1H)-酮;5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N,5-双(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-(甲基磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;2-((3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)磺酰基)乙-1-醇;1-(4-(4-((5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;7-((5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(4-吗啉基苯基)-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N,N-二甲基-4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺;N-环丙基-3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺;N-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N,N-二甲基-3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺;N-甲基-3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺;N-(3-(吗啉基磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(噻吩-2-基)-N-(3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-(甲基亚磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(4-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,5-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(2-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1H-吡啶-6-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,6-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,6-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,6-二氟苯基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,4-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,4-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;6-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;6-(7-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-(甲基磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-

胺;N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;吗啉基(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;N-(4-(吗啉基甲基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-氟-4-吗啉基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;6-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;6-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-甲基异二氢吡啶-5-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-(叔丁基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((1H-吡唑-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;5-(3-氨基苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(2-甲基异二氢吡啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺。

14. 一种药物组合物,其包含权利要求1-13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,任选地组合药学上可接受的载体。

15. 权利要求1-13中任一项的化合物或权利要求14的药物组合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的用途:呼吸道疾病及病症;过敏反应;骨及关节相关疾病及病症;皮肤及眼部相关疾病及病症;胃肠道及腹部相关疾病及病症;血液学病症;代谢病症;小脑功能障碍;移植排斥反应相关病状;泌尿生殖器相关病状;CNS相关疾病及病症;炎性或免疫学疾病或病症;心血管疾病及病症;肿瘤疾病及病症。

16. 权利要求15的用途,其中所述呼吸道疾病及病症选自阻塞性呼吸道疾病及病症。

17. 权利要求15的用途,其中所述过敏反应选自全身过敏性和药物过敏。

18. 权利要求15的用途,其中所述代谢病症选自脑代谢紊乱。

19. 权利要求15的用途,其中所述CNS相关疾病及病症选自帕金森病。

20. 权利要求1-13中任一项的化合物或权利要求14的药物组合物在制备用于治疗由激酶活性介导的疾病的药物中的用途,其中所述激酶选自脾酪氨酸激酶、富亮氨酸重复激酶2和/或肌球蛋白轻链激酶或其突变体。

21. 权利要求20的用途,其中所述治疗是全身性的。

22. 权利要求20的用途,其中所述药物是局部给药的。

23. 权利要求20的用途,其中所述疾病选自:炎性疾病、自体免疫性疾病、过敏性病症及眼部病症。

24. 权利要求20的用途,其中所述疾病选自:搔痒症、湿疹、哮喘、鼻炎、干眼病、眼部炎

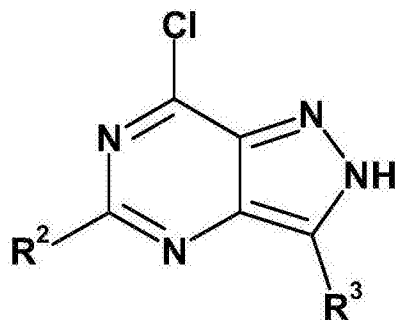
症、过敏性结膜炎、春季结膜炎、春季角膜结膜炎、巨乳头性结膜炎、真菌性角膜炎及葡萄膜炎。

25. 权利要求22的用途, 其中所述局部给药为向皮肤局部给药。

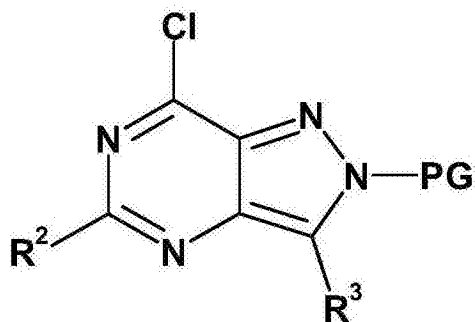
26. 权利要求22的用途, 其中所述局部给药为向眼部局部给药。

27. 权利要求22的用途, 其中所述局部给药为鼻内或通过吸入局部给药。

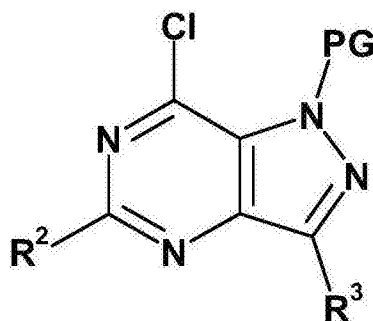
28. 式(II)、(IIIa)或(IIIb)的化合物,



(II)



(IIIa)



(IIIb)

其中

R²和R³如权利要求1-12中任一项所定义,

R²经由碳-碳键结合至式(II)、(IIIa)或(IIIb)的嘧啶环; 并且

PG为4-甲氧基苯甲基或羧基苯甲基。

29. 权利要求28的化合物, 其选自以下化合物:

7-氯-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶; 7-氯-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;
7-氯-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶; 7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯

基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-吡唑-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;2-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑;7-氯-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;2-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯酚;4-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)吗啉;7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,5-二甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;N-(2-氨基乙基)-3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酰胺;7-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-咪唑-5-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-咪唑-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;2-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)乙酸甲酯;5-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-甲酸甲酯;2-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸甲酯;6-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)吡啶甲酸甲酯;2-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑;N-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲基)-1-(对甲苯基)甲胺;3-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺;3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;N-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;4-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑;4-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑;2-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑;3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;7-氯-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-(甲硫基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-氯苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2-氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;4-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;7-氯-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-吡唑-6-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(4-氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,4-二氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,5-二氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,6-二氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-硝基-苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;6-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并

[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯酚;4-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)吗啉;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;N-(2-氨基乙基)-3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酰胺;7-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-咪唑-5-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;2-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)乙酸甲酯;5-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-甲酸甲酯;2-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸甲酯;6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)吡啶甲酸甲酯;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑;N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲基)-1-(对甲苯基)甲胺;3-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺;3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑;3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;7-氯-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-氯苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(4-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,4-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,5-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,6-二氟苯基)-2-(4-甲氧基

基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基-苯甲基)-5-(3-硝基-苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮。

用作激酶抑制剂的吡唑并[4,3-d]嘧啶

技术领域

[0001] 本发明涉及能够抑制一种或多种激酶,尤其SYK(脾酪氨酸激酶)、LRRK2(富亮氨酸重复激酶2)和/或MYLK(肌球蛋白轻链激酶)或其突变体的新化合物。所述化合物可用于治疗多种疾病。所述疾病包括自体免疫性疾病、炎性疾病、骨病、代谢疾病、神经疾病及神经变性疾病、癌症、心血管疾病、过敏、哮喘、阿尔茨海默病、帕金森病、皮肤病症、眼病、感染性疾病及激素相关疾病。

背景技术

[0002] 蛋白激酶构成一大家族结构上相关的酶,其负责控制细胞内的多种信号转导过程(参见例如Hardie及Hanks,The Protein Kinase Facts Book,I and II,Academic Press, San Diego,Calif.,1995)。蛋白激酶因其结构及催化功能的保守性而被认为自共同祖先基因进化而来。几乎所有激酶均含有类似的具有250-300个氨基酸的催化结构域。激酶可根据其磷酸化的受体(例如蛋白-酪氨酸、蛋白-丝氨酸/苏氨酸、脂质等)分类为各家族。已鉴别出通常对应于此等家族中每一者的序列基序(参见例如Hanks及Hunter,(1995),FASEB J.9:576-596;Knighton等人,(1991),Science 253:407-414;Hiles等人,(1992),Cell 70:419-429;Kunz等人,(1993),Cell 73:585-596;Garcia-Bustos等人,(1994),EMBO J.13:2352-2361)。

[0003] 多种疾病与由蛋白激酶介导的事件所触发的异常细胞反应相关。这些疾病包括自体免疫性疾病、炎性疾病、骨病、代谢疾病、神经疾病及神经变性疾病、癌症、心血管疾病、过敏、哮喘、阿尔茨海默病、帕金森病、皮肤病症、感染性疾病及激素相关疾病。因而,在医药化学方面已实质上致力于发现用作治疗剂的蛋白激酶抑制剂。

[0004] SYK-脾酪氨酸激酶

[0005] 已知Syk在适应性免疫应答及免疫细胞信号传导中起主要作用。目前的发现结果令人瞩目地证实多种其他生物功能,如细胞粘附、先天性免疫识别、破骨细胞成熟、血小板活化及血管发育(Moscai,A.等人,Nat Rev Immunol,10:387-402,2010)。Syk与免疫细胞(肥大细胞、B细胞、巨噬细胞及嗜中性粒细胞)及非免疫细胞(破骨细胞、乳腺癌细胞)的多种受体相关且协调各种不同细胞过程,包括细胞因子产生、骨再吸收及吞噬作用。由于与免疫受体及G偶联受体相互作用,所以Syk不仅充当蛋白激酶,还充当真蛋白附接蛋白且因此变成免疫细胞信号传导中的重要典范。

[0006] 免疫受体酪氨酸活化基序(ITAM)介导的信号传导已作为负责人病理的信号传导路径中的初级事件出现。ITAM介导及hemITAM介导的信号传导负责将经典免疫受体(诸如T细胞受体、B细胞受体、免疫细胞中的Fc受体)上及血小板中的GPVI及Fc γ RIIa上引发的活化信号传递至下游细胞内分子(诸如Syk及ZAP-70)(Underhill,D.M及Goodridge,H.S., Trends Immunol.,28:66-73,2007),而且另外连同含hemITAM因子(如CLEC7A及其他C型凝集素)一起。

[0007] 配体与含ITAM受体结合会触发信号传导事件,从而允许募集非受体酪氨酸激酶家

族(称为Src家族)的蛋白。这些激酶磷酸化ITAM序列(即与Syk或ZAP-70上的串联SH2结构域相互作用的区域)内的酪氨酸残基。

[0008] Syk连同Zap-70一起为Syk蛋白酪氨酸激酶家族的成员。Syk或ZAP-70与二磷酸化的ITAM序列相互作用会诱导激酶的构象变化,从而使得激酶自身的酪氨酸磷酸化。磷酸化的Syk家族成员活化多种下游信号传导路径蛋白,包括Src同源2(SH2)结构域。Syk的直接结合搭配物(partner)为VAV家族成员、磷脂酶C γ (PLC γ 、PLC γ 2)、磷酸肌醇3-激酶(PI3K)、含SH2结构域的白细胞蛋白家族成员(SLP-76或SLP-65)。其他信号传导中间体为p38、Janus激酶(JNK)、RAS同源物(RHO)家族、Ca⁺⁺、二酰基甘油DAG、TEC家族、胱天蛋白酶募集结构域-B细胞淋巴瘤10-粘膜相关性淋巴瘤组织淋巴瘤易位蛋白1(CARD-BCL-10-MALT1)复合物、蛋白酪氨酸激酶2(PYK2)、活化T细胞核因子(NFAT)、蛋白激酶C(PKC)、RAS鸟苷酸释放蛋白(RASGRP)、细胞外信号调节激酶(ERK)、AKT、NLR家族、含热蛋白结构域3(NLRP3)炎性体、NLR家族及核因子 κ B(NF κ B)以及典型及非典型信号传导路径中的因子。此等中间体促成多种细胞反应,如细胞骨架变化、ROS产生、细胞分化、增殖、存活及细胞因子释放。

[0009] Syk作为炎性细胞宿主中免疫受体及非免疫受体信号传导的关键调节物鉴别为由功能异常信号传导所致的多种疾病及病症发病机制中的关键作用者,这些疾病及病症包括自体免疫性疾病,诸如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、溶血性贫血、免疫-血小板减少性紫癜及肝素诱发性血小板减少症、功能性胃肠病症、哮喘、过敏性病症、过敏性休克及动脉硬化症(Riccaboni, M.等人, DDT, 15:517-529, 2010)。有趣的是,认为上文所提及的多种疾病经由抗体与Fc受体交联而发生,该等抗体经由Syk活肥大细胞、嗜碱性血球及其他免疫细胞中的信号传导级联,导致负责免疫应答的细胞介体释放。肥大细胞及嗜碱性血球的IgE刺激依赖性过敏及炎症反应中的介体释放及细胞因子产生可通过抑制Syk的激酶活性来控制(Rossi, A.B.等人, J Allergy Clin Immunol., 118:749-755, 2006)。在免疫-血小板减少症中,结合抗体的血小板由脾通过Fc受体/ITAM/Syk介导的过程清除(Crow, A.R.等人, Blood, 106:摘要2165, 2005)。药物诱发的血小板减少症由活化血小板Fc γ RIIa的肝素-血小板因子4免疫复合物所引起,还涉及受体接合下游的Syk信号传导(Reilly, M.P., Blood, 98:2442-2447, 2001)。

[0010] Syk亦已经显示可介导由不含常规ITAM基序的受体类别(如整合素及凝集素)所进行的传导信号(Kerrigan, A.M.等人, Immunol. Rev., 234:335-352, 2010)。此外, Syk在病原体识别(如真菌、细菌及病毒)中发挥重要作用(Hughes, C.E.等人, Blood, 115:2947-2955, 2010; Geijtenbeek, T.B.等人, Nat Rev Immunol, 9:465-479, 2009)。通过整合素介导的血小板促效剂活化Syk的机制诱导自内向外整合素信号传导,导致纤维蛋白原结合及血小板聚集。此引发自外向内信号传导,从而对血小板产生进一步刺激。Syk在整合素信号传导的两个阶段期间活化,且抑制Syk经展示可抑制血小板粘附于固定化蛋白(Law, D.A.等人, Blood, 93:2645-2652, 1999)。由胶原蛋白诱导的二十碳四烯酸及血清素释放以及血小板聚集在源自于Syk缺陷小鼠的血小板中受到显著抑制(Poole, A.等人, EMBO J., 16:2333-2341, 1997)。因此, Syk抑制剂亦可具有抗凝血作用。

[0011] 由于Syk在Ig诱导的血小板活化中起作用,所以其对动脉硬化症及再狭窄有影响。动脉硬化症为一类特征在于动脉血管壁变厚及变硬的疾病。尽管所有血管均易患此严重退化性病状,但主动脉及用于心脏的冠状动脉最常受侵害。动脉硬化症具有显著临床重要性,

因为其可增加心脏病发作、心肌梗塞、中风及动脉瘤的风险。

[0012] 对动脉硬化症的传统治疗包括针对严重度较低的阻塞血管再通程序及针对严重阻塞的冠状动脉绕道手术。血管内程序的严重缺点在于,在大量所治疗个体中,一些或全部经治疗血管会再狭窄(即,再变窄)。虽然促进再狭窄的确切激素及细胞过程尚未确定,但认为再狭窄部分地归因于由气囊导管或其他血管内装置对血管壁造成的机械损伤。响应于此损伤,粘附性血小板、浸润性巨噬细胞、白细胞或平滑肌细胞自身释放细胞衍生生长因子,诸如血小板衍生生长因子(PDGF),随后中膜平滑肌细胞(SMC)增殖并穿过内弹性膜迁移至血管内膜区域。内膜SMC进一步增殖及增生,以及最显著的是,大量细胞外基质在3至6个月时段内产生,导致血管空间被填充及变窄而足以显著阻塞血流。

[0013] 除Syk在Ig诱导的血小板活化中起作用外,Syk亦在胶原蛋白介导的信号传导中发挥极重要作用。负责血小板粘附及活化的主要粘附蛋白为胶原蛋白。胶原蛋白为动脉粥样瘤的纤维帽内所含的丝状蛋白,其在斑块破裂期间暴露于血液。胶原蛋白最初通过结合温韦伯氏因子(von Willebrand factor)起作用,温韦伯氏因子经由结合血小板膜GPIIb系栓血小板。胶原蛋白其次通过接合血小板上的两种胶原蛋白受体(即GPVI及整合素 $\alpha 2\beta 1$)起作用。

[0014] GPVI存在于血小板膜上,作为与FcR γ 的复合物形式,此相互作用为GPVI表达所需。血小板上的Fc γ RIIa活化导致血小板形状变化、分泌及血栓形成。由GPVI/FcR γ 复合物进行的信号传导由FcR γ 的ITAM结构域的酪氨酸磷酸化引发,继而募集Syk。GPVI活化会诱导多种血小板功能,包括:活化整合素 $\alpha 2\beta 1$ 以达成稳固血小板粘附,及活化介导血小板聚集及血栓生长的GP IIb-IIIa;血小板分泌,从而允许传递炎性蛋白(诸如CD40L、RANTES及TGF β)至血管壁;及表达P选择素,从而允许募集白细胞。因此,认为Syk抑制剂可抑制由血小板粘附、活化及聚集所介导的血栓形成事件。

[0015] 据报导,通过刺激IgG抗体的受体Fc γ R所诱导的细胞内蛋白的酪氨酸磷酸化(活化)及由Fc γ R介导的吞噬作用在源自于Syk缺陷小鼠的巨噬细胞中受到显著抑制(Crowley, M. T. 等人, J. Exp. Med., 186:1027-1039, 1997)。这表明Syk在Fc γ R介导的巨噬细胞吞噬作用中具有显著重要作用。

[0016] 还已报导,Syk的反义寡核苷酸会抑制由GM-CSF诱导的对嗜酸性粒细胞细胞凋亡的抑制作用(Yousefi, S. 等人, J. E. Med., 183:1407-1414, 1996),显示Syk对于由GM-CSF及其类似物引起的嗜酸性粒细胞生命延长信号必不可少。由于嗜酸性粒细胞的生命延长与过敏性病症(诸如哮喘)中疾病转变为慢性病况密切相关,因此Syk抑制剂亦可充当慢性嗜酸性粒细胞性炎症的治疗剂。

[0017] Syk对于经由B细胞抗原受体活化B细胞尤为重要且涉及磷脂酰肌醇代谢及由抗原受体刺激引起的细胞内钙浓度增加(Hutchcroft, J. E. 等人, J. Biol. Chem., 267:8613-8619, 1992;及Takata, M. 等人, EMBO J., 13:1341-1349, 1994)。因此,Syk抑制剂可用于控制B细胞功能且因此预期用作抗体相关疾病的治疗剂。

[0018] Syk结合于T细胞抗原受体,经由受体交联快速进行酪氨酸磷酸化且协同作用于由Src酪氨酸激酶(诸如Lck)介导的细胞内信号(Couture, C. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:5301-5305, 1994;及Couture, C. 等人, Mol. Cell. Biol., 14:5249-5258, 1994)。Syk存在于成熟T细胞群体(诸如上皮内 $\gamma \delta$ T细胞及幼稚 $\alpha \beta$ T细胞)中,且据报导其能够磷酸化TCR信

号传导级联的多种组分(Latour,S.等人,Mol Cell Biol.,17:4434-4441,1997)。因此,Syk抑制剂可用作抑制由T细胞抗原受体介导的细胞免疫的药剂。

[0019] 目前比较基因组杂交研究已鉴别Syk为套细胞淋巴瘤(MCL)的发病机制中的另一重要基因(Chen,R.等人,Journal of Clinical Oncology,2007ASCO Annual Meeting Proceedings(会后版),第25卷,第18S期(6月20日增刊),2007:8056)。MCL占有非霍奇金淋巴瘤的5%-10%且其为难以治疗的淋巴瘤形式。在B细胞淋巴瘤当中,其预后最差,中值存活期为3年。据报导,Syk在MCL中过度表达(Rinaldi,A等人,Br.J.Haematol,2006;132:303-316)且Syk在滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)及弥漫性大B细胞非霍奇金淋巴瘤中介导mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶)存活信号(Leseux,L.等人,Blood,2006;108:4156-4162)。

[0020] 数条证据表明多种B细胞淋巴瘤依赖于B细胞受体(BCR)介导的存活信号。BCR信号传导会诱导受体寡聚及由SRC家族激酶磷酸化Ig α 及Ig β 免疫受体基于酪氨酸的活化基序。ITAM磷酸化会引起Syk募集及活化,从而引发下游事件且放大初始BCR信号。已知正常B细胞中非配体依赖性(tonic)BCR信号传导的作用及活体外非霍奇金淋巴瘤细胞系的Syk依赖性存活(Chen,L.等人,Blood,2006;108:3428-3433),抑制Syk为有希望用于某些B细胞淋巴瘤及慢性淋巴细胞性白血病(CLL)的合理治疗目标(Stefania Gobessi, Luca Laurenti, Pablo Longo, Laura Carsetti, Giuseppe Leone, Dimitar G. Efremov, Constitutive activation of the protein tyrosine kinase Syk in Chronic Lymphocytic Leukemia B-cells, Blood, 2007, 110, 摘要1123)。目前资料显示,给药抑制Syk的多激酶抑制剂可在CLL患者中具有显著临床活性(Friedberg J W等人,Blood 2008;112(11),摘要3)。

[0021] Syk的致癌潜力已在多种不同背景下加以描述。临床上,已报导在套细胞淋巴瘤中Syk过度表达(Rinaldi,A等人,Br.J.Haematol.,2006;132:303-316)且由染色体易位(t(9;12)(q22;p12))产生的TEL-Syk融合蛋白(易位ETS白血病)使得Syk活性增强且与骨髓发育不良综合征有关(Kuno,Y.等人,Blood,2001;97:1050-1055)。在小鼠中通过过继转移表达人TEL-Syk的骨髓细胞来诱发白血病(Wossning,T.,JEM,2006;203:2829-2840)。此外,在小鼠初级骨髓细胞中,Syk过度表达会引起培养物非IL-7依赖性生长(Wossning,T.等人,JEM,2006;203:2829-2840)。

[0022] 有趣的是,Syk信号传导看起来为人及小鼠的B细胞发育及存活所必需。B细胞受体(Lam,K.等人,Cell,1997;90:1073-1083)或Ig α (Kraus,M.等人,Cell,2004;117:787-800)的诱导性丧失导致小鼠的周边B细胞丧失。蛋白酪氨酸磷酸酶PTP-R0(已知其负向调节Syk活性)过度表达会抑制源自于非霍奇金淋巴瘤的细胞系增殖且诱导其细胞凋亡(Chen,L.等人,Blood,2006;108:3428-3433)。最后,B细胞淋巴瘤很少展现BCR表达丧失且抗个体基因型疗法很少引起抗性(Kuppers,R.Nat Rev Cancer,2005;5:251-262)。

[0023] 接合抗原特异性B细胞受体(BCR)会活化多种信号传导路径,最终调节细胞活化状态,从而促进存活及克隆扩增。经由BCR传导信号可能通过其与免疫球蛋白超家族的两种其他成员缔合来进行;所述其他成员为Ig α 及Ig β ,各具有基于免疫-酪氨酸的活化基序(ITAM)(Jumaa,Hendriks等人,Annu Rev Immunol 23:415-45(2005))。ITAM结构域直接由Src家族激酶响应于BCR接合而磷酸化。Syk与ITAM对接且使其磷酸化,此过程增强其激酶活性,导致Syk自体磷酸化及多种下游受体的酪氨酸磷酸化(Rolli,Gallwitz等人,Mol Cell 10(5):

1057-69(2002))。此信号传导路径在B细胞中于初B细胞向前B细胞转化的发育阶段开始起作用,此时新形成的前BCR表达。实际上,B细胞发育在Syk基因剔除小鼠体内停滞于初B细胞阶段(Cheng,Rowley等人,1995;Turner,Mee等人,Nature 378(6554):303-6(1995))。小鼠体内B细胞受体(Lam,Kuhn等人,Cell 90(6):1073-83(1997))或Igα(Kraus,Alimzhanov等人,Cell 117(6):787-800(2004))的诱导性丧失导致周边B细胞丧失。人B细胞的增殖及存活亦看起来需要Syk。蛋白酪氨酸磷酸酶PTP-R0(Syk活性的负调节因子)过度表达会抑制源自于非霍奇金淋巴瘤(NHL)的细胞系增殖且诱导其细胞凋亡(Chen,Juszczynski等人,Blood 108(10):3428-33(2006))。在NHL细胞系SUDHL-4中由siRNA阻断Syk基因表达会阻断细胞周期的G1/S期转变(Gururajan,Dasu等人,J Immunol 178(1):111-21(2007))。总之,这些资料表明Syk信号传导为人及小鼠B细胞的发育、增殖及甚至存活所需。

[0024] 相反,Syk的致癌潜力已在多种不同背景下加以描述。临床上,已报导在套细胞淋巴瘤中Syk过度表达(Rinaldi,Kwee等人,Brit J Haematol 132(3):303-16(2006))且由染色体易位(t(9;12)(q22;p12))产生的TEL-Syk融合蛋白(易位ETS白血病)使得Syk活性增强且与骨髓发育不良综合征有关(Kuno,Abe等人,Blood 97(4):1050-5(2001))。在小鼠中通过过继转移表达人TEL-Syk的骨髓细胞来诱发白血病(Wossning,Herzog等人,J Exp Med 203(13):2829-40(2006))。此外,在小鼠初级骨髓细胞中,Syk过度表达会引起IL-7在培养物中独立生长(Wossning,Herzog等人,2006)。已一致地报导Syk在滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤及弥漫性大B细胞NHL中介导mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶)存活信号(Leseux,Hamdi等人,Blood 108(13):4156-62(2006))。其他目前研究亦表明,Syk依赖性存活信号可在B细胞恶性病(包括DLBCL)、套细胞淋巴瘤及滤泡性淋巴瘤中起作用(Gururajan,Jennings等人,2006;Irish,Czerwinski等人,J Immunol 176(10):5715-9(2006))。已知正常B细胞中非配体依赖性BCR信号传导的作用及活体外NHL细胞系的Syk依赖性存活,特异性抑制Syk可经证实有望用于治疗某些B细胞淋巴瘤。

[0025] 最近,据报导R406(Rigel Pharmaceuticals)抑制响应于各种刺激的ITAM信号传导,包括FcεR1及BCR诱导的Syk活化(Braselmann,Taylor等人,J Pharmacol Exp Ther 319(3):998-1008(2006))。有趣的是,这种ATP竞争性Syk抑制剂亦对Flt3、cKit及JAK激酶具活性,但不对Src激酶具活性(Braselmann,Taylor等人,2006)。Flt3的活化突变与AML相关且对此激酶的抑制目前处于临床开发中(Burnett及Knapper Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007:429-34(2007))。酪氨酸激酶cKit过度活化亦与血液学恶性病相关,且为癌症疗法的靶(Heinrich,Griffith等人,Blood 96(3):925-32(2000))。同样,JAK3信号传导涉及于白血病及淋巴瘤且目前用作潜在治疗靶(Heinrich,Griffith等人,2000)。重要的是,R406的多激酶抑制活性会削弱淋巴瘤细胞系及原发性人淋巴瘤样品中的BCR信号传导,导致淋巴瘤细胞系的细胞凋亡(Chen,Monti等人,Blood 111(4):2230-7(2008))。此外,II期临床试验已报导此化合物对难治性NHL及慢性淋巴细胞性白血病的有利结果(Friedberg JW等人,Blood 2008;112(11),摘要3)。尽管R406的确切作用机制尚不清楚,但资料表明抑制介导淋巴细胞中的存活信号传导的激酶在临床上有益。

[0026] 其他目前研究亦表明,Syk依赖性存活信号可在B细胞恶性病(包括DLBCL)、套细胞淋巴瘤及滤泡性淋巴瘤中起作用(参见例如S.Linfengshen等人,Blood,2008年2月;111:2230-2237;J.M.Irish等人,Blood,2006;108:3135-3142;A.Rinaldi等人,Brit

J.Haematology,2006;132:303-316;M.Guraoajan等人,J.Immunol,2006;176:5715-5719;L.Laseux等人,Blood,2006;108:4156-4162)。

[0027] 目前出版物概述经常发现类风湿性关节炎及其他自体免疫性疾病伴有眼部受累。巩膜炎、巩膜外层炎及干性角膜结膜炎可代表此等自体免疫性疾病的主要临床表现形式。视觉器官的所有组分均可能受侵害。基于患者的遗传易感性的自体免疫应答系假定为在眼病发病机制中具有重要性。

[0028] 此表明Syk为眼部疾病的相关治疗标靶。(Feist,E.,Pleyer,U.,Z Rheumatol,69:403-410,2010)。

[0029] 此外,SYK亦为治疗眼部真菌、病毒及细菌感染(例如真菌性角膜炎)中的相关标靶。树突状细胞相关凝集素-1(Dectin-1)介导的p-Syk及其他因子(如p-IkB或NFkB)活化会引起对于嗜中性粒细胞及单核细胞募集至角膜基质而言重要的IL-1b及CXCL1/KC产生。Leal,S.M.,Cowden,S.,Hsia,Y.-C.,Ghannoum,M.A.,Momany,M.及Pearlman,E.(2010).Distinct roles for Dectin-1 and TLR4 in the pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* keratitis.PLoS Pathogens,6。

[0030] 一般而言,近期有证据显示SYK为治疗PRR及CLR介导的适应性免疫应答的基本标靶。Kingeter,L.M.及Lin,X.(2012).C-type lectin receptor-induced NF- κ B activation in innate immune and inflammatory responses.Cellular&molecular immunology,9(2),105-112.Drummond,R.A.,Saijo,S.,Iwakura,Y.及Brown,G.D.(2011).The role of Syk/CARD9 coupled C-type lectins in antifungal immunity.European journal of immunology,41(2),276-281.Lee,H.-M.,Yuk,J.-M.,Kim,K.-H.,Jang,J.,Kang,G.,Park,J.B.,Son,J.-W.等人(2011).Mycobacterium abscessus activates the NLRP3 inflammasome via Dectin-1-Syk and p62/SQSTM1.Immunology and cell biology。

[0031] 根据一个实施方案,本发明提供能够抑制一种或多种激酶,更尤其抑制SYK及其突变体的化合物。

[0032] LRRK2-富亮氨酸重复激酶2

[0033] 以下发现已引起极大关注,即编码LRRK2的基因内的不同体染色体显性点突变使人易患晚发性帕金森病(PD),其临床表现与特发性PD无区别(参见Paisan-Ruiz,C,Jain,S.,Evans,E.W.,Gilks,W.P.,Simon,J.,van der Brug,M.,Lopez de Munain,A.,Aparicio,S.,GillA.M.,Khan,N.,Johnson,J.,Martinez,J.R.,Nicholl,D.,Carrera,I.M.,Pena,A.S.,de Silva,R.,Lees,A.,Marti-Masso,J.F.,Perez-Tur,J.,Wood,N.W.及Singleton,A.B.(2004)Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease.Neuron.44,595-600;Mata,I.F.,Wedemeyer,W.J.,Farrer,M.J.,Taylor,J.P.及Gallio,K.A.(2006)LRRK2in Parkinson's disease:protein domains and functional insights.Trends Neurosci.29,286-293;Taylor,J.P.,Mata,I.F.及Farrer,M.J.(2006)LRRK2:a common pathway for parkinsonism,pathogenesis and prevention?Trends MoI Med.12,76-82)。迄今所进行的遗传分析指示,LRRK2中的突变相对常见,不仅占家族性PD的5%-10%,且亦见于大量偶发性PD病例中(参见Farrer,M.,Stone,J.,Mata,I.F.,Lincoln,S.,Kachergus,J.,Hulihan,M.,Strain,K.J.及

Maraganore,D.M.(2005)LRRK2mutations in Parkinson disease.Neurology.65,738-740;Zabetian,C.P.,Samii,A.,Mosley,A.D.,Roberts,J.W.,Leis,B.C,Yearout,D.,Raskind,W.H.及Griffith,A.(2005)A clinic-based study of the LRRK2 gene in Parkinson disease yields new mutations.Neurology.65,741-744)。几乎不了解如何在细胞中调节LRRK2,其生理学受体为何物及突变如何引起或增加PD风险。

[0034] 全基因组关联研究显示LRRK2突变体可能涉及其他神经变性疾病(如阿尔茨海默病)以及麻风,且亦揭露LRRK2突变体携带者的癌症发生机率较高且可能指示此激酶及突变体涉及癌症产生.Inzelberg等人,The LRRK2 G2019S mutation is associated with Parkinson disease and concomitant non-skin cancers.Neurology,2012,78,781-786。Zhao,Y.,Ho,P.,Yih,Y.,Chen,C.,Lee,W.L.及Tan,E.K.(2011).LRRK2 variant associated with Alzheimer's disease.Neurobiology of aging,32(11),1990-1993。Lewis,P.A.及Manzoni,C.(2012).LRRK2 and Human Disease:A Complicated Question or a Question of Complexes?Science Signaling,5(207)。

[0035] 意外发现,LRRK2作为主要易感基因涉及克罗恩病(CD)及其他相关炎性疾病。小鼠的LRRK2缺陷会赋予增强的对实验性结肠炎的易感性。多域LRRK2蛋白的复杂性质使得如下情形似乎可能:LRRK2亦可因在参与免疫细胞中的NRON复合物中涉及NFAT1调节而调节免疫应答中的不同路径。Liu,Z.及Lenardo,M.J.(2012)“The role of LRRK2 in inflammatory bowel disease”,Cell research;“LRRK2 as a negative regulator of NFAT: implications for the pathogenesis of inflammatory bowel disease”Puja Vora, Dermot PB McGovern.Expert Review of Clinical Immunology,2012年3月,第8卷,第3期,第227-229页。

[0036] 根据一个实施方案,本发明提供能够抑制一种或多种激酶,更尤其抑制LRRK,甚至更优选抑制LRRK2的化合物。

[0037] 肌球蛋白轻链激酶(MLCK或MYLK)

[0038] MYLK(或MLCK)抑制剂对治疗和/或预防如下任何病症均有用,其中,组织障壁功能异常或细胞活动力变化为疾病机制或病理生理学进展的一部分。这些病症包括多个种类的大量疾病,包括(但不限于)皮肤病症:包括寻常性鱼鳞癣、异位性皮肤病、牛皮癣、湿疹、过敏性皮肤疾病及过敏反应;肠病症:包括炎性肠病、克罗恩病、溃疡、细菌感染、出血性休克、腹泻、结肠炎、病毒性及酒精性肝病、胰腺炎;肺病症:包括感染后急性肺损伤、机械通气诱发的损伤、败血症、凝血酶诱发的肺损伤、再灌注后肺损伤;膀胱的间质性膀胱炎;缺血-再灌注损伤后冠心病、流动诱发的损伤、主动脉瘤、高血压;烧灼诱发的损伤;脉络视网膜血管疾病;神经病症:包括多发性硬化症、阿尔茨海默病、血管性痴呆、创伤性脑损伤、ALS、帕金森病、中风、脑膜脑炎、大脑出血、吉-巴综合征、血管源性脑水肿、低氧诱发的损伤及酒精中毒后血脑障壁受损;及癌症,包括转移性癌症,诸如非小细胞肺癌、胰腺癌、腺癌及前列腺癌。参见例如Behanna H A,Watterson D M及Ralay Ranaivo H(2006)Development of a novel bioavailable inhibitor of the calmodulin-regulated protein kinase MLCK: a lead compound that attenuates vascular leak.Biochim Biophys Acta 1763:1266-1274;Behanna H A,Bergan R及Watterson D M(2007),未公开的观察结果;Bratcher J M及Korelitz B I(2006)Toxicity of infliximab in the course of Crohn's

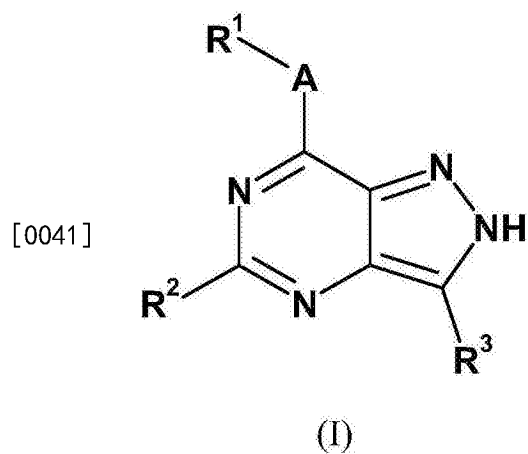
disease. *Expert Opin Drug Saf* 5:9-16; Clayburgh D R, Shen L 及 Turner J R (2004) A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. *Lab Invest* 84:282-291; Clayburgh D R, Barrett T A, Tang Y, Meddings J B, Van Eldik L J, Watterson D M, Clarke L L, Mrsny R J 及 Turner J R (2005) Epithelial myosin light chain kinase-dependent barrier dysfunction mediates T cell activation-induced diarrhea in vivo. *J Clin Invest* 115:2702-2715; Demling R H (2005) The burn edema process: current concepts. *J Burn Care Rehabil* 26:207-227; Dreyfuss D 及 Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit. Care Med* 157:294-323; Haorah J, Heilman D, Knipe B, Chrastil J, Leibhart J, Ghorpade A, Miller D W 及 Persidsky Y (2005) Ethanol-induced activation of myosin light chain kinase leads to dysfunction of tight junctions and blood-brain barrier compromise. *Alcohol Clin Exp Res* 29:999-1009; Huang Q, Xu W, Ustinova E, Wu M, Childs E, Hunter F 及 Yuan S (2003) Myosin light chain kinase-dependent microvascular hyperpermeability in thermal injury. *Shock* 20:363-368; Kaneko K, Satoh K, Masamune A, Satoh A 及 Shimosegawa T (2002) Myosin light chain kinase inhibitors can block invasion and adhesion of human pancreatic cancer cell lines. *Pancreas* 24:34-41; Ma T Y, Boivin M A, Ye D, Pedram A 及 Said H M (2005) Mechanism of TNF α modulation of Caco-2 intestinal epithelial tight junction barrier: role of myosin light-chain kinase protein expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288:G422-G430; Minamiya Y, Nakagawa T, Saito H, Matsuzaki I, Taguchi K, Ito M 及 Ogawa J (2005) Increased expression of myosin light chain kinase mRNA is related to metastasis in non-small cell lung cancer. *Tumour Biol* 26:153-157; Ralay Ranaivo H, Carusio N, Wangenstein R, Ohlmann P, Loichot C, Tesse A, Chalupsky K, Lobysheva I, Haiech J, Watterson D M 及 Andriantsitohaina R (2007) Protection against endotoxic shock as a consequence of reduced nitrosative stress in MLCK210-null mice. *Am J Pathol* 170:439-446; Reynoso R, Perrin R M, Breslin J W, Daines D A, Watson K D, Watterson D M, Wu M H 及 Yuan S A, role for long chain myosin light chain kinase (MLCK-210) in microvascular hyperpermeability during severe burns. *Shock*, 6月14日 epub; Rossi J, Bayram M, Udelson J E, Lloyd-Jones D, Adams K F, Oconnor C M, Stough W G, Ouyang J, Shin D D, Orlandi C 及 Gheorghide M (2007) Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. *Acute Card Care* 9:82-86; Scott K G, Meddings J B, Kirk D R, Lees-Miller S P 及 Buret A G (2002) Intestinal infection with *Giardia* spp. reduces epithelial barrier function in a myosin light chain kinase-dependent fashion. *Gastroenterology* 123:1179-1190; Tohtong R, Phattarasakul K, Jiraviriyakul A 及 Sutthiphongchai T (2003) Dependence of metastatic cancer cell invasion on MLCK-catalyzed phosphorylation of

myosin regulatory light chain. Prostate Cancer Prostatic Dis 6:212-216; Yuan S Y (2002) Protein kinase signaling in the modulation of microvascular permeability. Vascu Pharmacol 39:213-223; Yuan S Y, Wu M H, Ustinova E E, Guo M, Tinsley J H, De Lanerolle P 及 Xu W (2002) Myosin light chain phosphorylation in neutrophil-stimulated coronary microvascular leakage. Circ Res 90:1214-1221; Zolotarevsky Y, Hecht G, Koutsouris A, Gonzalez D E, Quan C, Tom J, Mrsny R J 及 Turner JR (2002) A membrane-permeant peptide that inhibits MLC kinase restores barrier function in in vitro models of intestinal disease. Gastroenterology 123(2002)163-172. Role of myosin light chain kinase in regulation of basal blood pressure and maintenance of salt-induced hypertension. (2011). Role of myosin light chain kinase in regulation of basal blood pressure and maintenance of salt-induced hypertension. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology, 301(2).

[0039] 根据一个实施方案, 本发明提供能够抑制一种或多种激酶, 尤其抑制MYLK(或MLCK)的化合物。

发明内容

[0040] 本发明提供一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、酯、溶剂合物或水合物或药学上可接受的制剂



[0042] 其中

[0043] A为O、S、C=O、NR⁴或CR⁵R⁶(尤其为NH);

[0044] R¹为任选地被取代的烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基、烷基环烷基、杂烷基环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

[0045] R²为任选地被取代的烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基、烷基环烷基、杂烷基环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基, 其中R²优选经由碳-碳键结合至式(I)的嘧啶环;

[0046] R³为氢原子、卤素原子、NO₂、N₃、OH、SH、NH₂或烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基、烷基环烷基、杂烷基环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基;

[0047] R⁴为氢原子或烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基、烷基环烷基、杂烷

基环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基；

[0048] R^5 为氢原子、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 SH 、 NH_2 或烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基、烷基环烷基、杂烷基环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基；且

[0049] R^6 为氢原子、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 SH 、 NH_2 或烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基、烷基环烷基、杂烷基环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基。

[0050] 表述烷基指含有1-20个碳原子，优选含有1-12个碳原子，尤其含有1-6个(例如1、2、3或4个)碳原子的饱和直链或分支链烃基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、正己基、2,2-二甲基丁基或正辛基。此外，术语烷基指一个或多个氢原子已被卤素原子(优选为F或Cl)代替的基团，诸如2,2,2-三氯乙基或三氟甲基。

[0051] 表述烯基及炔基指含有2-20个碳原子，优选含有2-12个碳原子，尤其含有2-6个(例如2、3或4个)碳原子的至少部分不饱和直链或分支链烃基，例如乙烯基(ethenyl/vinyl)、丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、丁烯基、乙炔基(ethynyl)、丙炔基、丁炔基、乙炔基(acetylenyl)、炔丙基、异戊二烯基或己-2-烯基。优选地，烯基具有一个或两个(尤其优选一个)双键，且炔基具有一个或两个(尤其优选一个)三键。此外，术语烯基及炔基指一个或多个氢原子已被卤素原子(优选为F或Cl)代替的基团。

[0052] 表述杂烷基指一个或多个(优选1、2或3个)碳原子已被氧、氮、磷、硼、硒、硅或硫原子(优选被氧、硫或氮原子)代替的烷基、烯基或炔基。表述杂烷基还指羧酸或自羧酸衍生的基团，诸如酰基、酰基烷基、烷氧基羰基、酰氧基、酰氧基烷基、羧基烷基酰胺或烷氧基羰氧基。

[0053] 优选地，杂烷基含有1-12个碳原子及1-4个选自氧、氮及硫(尤其氧及氮)的杂原子。尤其优选地，杂烷基含有1-6个(例如1、2、3或4个)碳原子及1、2或3个(尤其1或2个)选自氧、氮及硫(尤其氧及氮)的杂原子。术语 C_1 - C_6 杂烷基指含有1-6个碳原子及1、2或3个选自O、S和/或N(尤其O和/或N)的杂原子的杂烷基。术语 C_1 - C_4 杂烷基指含有1-4个碳原子及1、2或3个选自O、S和/或N(尤其O和/或N)的杂原子的杂烷基。此外，术语杂烷基指一个或多个氢原子已被卤素原子(优选为F或Cl)代替的基团。

[0054] 杂烷基的实例有下式的基团： $\text{R}^a\text{-O-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-S-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-CO-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-O-CO-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-CO-O-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-CO-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-N(R}^b\text{)-CO-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-O-CO-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-N(R}^b\text{)-CO-O-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-N(R}^b\text{)-CO-N(R}^c\text{)-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-O-CO-O-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-N(R}^b\text{)-C(=NR}^d\text{)-N(R}^c\text{)-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-CS-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-O-CS-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-CS-O-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-CS-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-N(R}^b\text{)-CS-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-O-CS-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-N(R}^b\text{)-CS-O-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-N(R}^b\text{)-CS-N(R}^c\text{)-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-O-CS-O-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-S-CO-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-CO-S-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-S-CO-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-N(R}^b\text{)-CO-S-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-S-CO-O-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-O-CO-S-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-S-CO-S-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-S-CS-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-CS-S-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-S-CS-N(R}^b\text{)-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-N(R}^b\text{)-CS-S-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-S-CS-O-Y}^a\text{-}$ 、 $\text{R}^a\text{-O-CS-S-Y}^a\text{-}$ ，其中 R^a 为氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基； R^b 为氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基； R^c 为氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基； R^d 为氢原子、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基且 Y^a 为直接的键、 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基，其中各杂烷基含有至少一个碳原子且一个或多个氢原子可被氟或氯原子代替。

[0055] 杂烷基的特定实例有甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、甲氧基甲基、乙氧基甲基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、甲氧基乙基、1-甲氧基乙基、1-乙氧

基乙基、2-甲氧基乙基或2-乙氧基乙基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、异丙基乙基氨基、甲基氨基甲基、乙基氨基甲基、二异丙基氨基乙基、甲硫基、乙硫基、异丙硫基、烯醇醚、二甲基氨基甲基、二甲基氨基乙基、乙酰基、丙酰基、丁酰基氧基、乙酰基氧基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙酰基氧基、乙酰基氨基或丙酰基氨基、羧基甲基、羧基乙基或羧基丙基、N-乙基-N-甲基氨基甲酰基或N-甲基氨基甲酰基。杂烷基的其他实例有腈基、异腈基、氰酸酯基、硫氰酸酯基、异氰酸酯基、异硫氰酸酯基及烷基腈基。

[0056] 表述环烷基指饱和或部分不饱和(例如环烯基)环状基团,其含有一个或多个环(优选1或2个)且含有3-14个环碳原子,优选含有3-10个(尤其3、4、5、6或7个)环碳原子。表述环烷基还指一个或多个氢原子已被氟、氯、溴或碘原子或被OH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、N₃或NO₂基团代替的基团,因此例如环酮,诸如环己酮、2-环己烯酮或环戊酮。环烷基的其他特定实例有环丙基、环丁基、环戊基、螺[4,5]癸基、降冰片基、环己基、环戊烯基、环己二烯基、十氢萘基、双环[4.3.0]壬基、四氢化萘、环戊基环己基、氟环己基或环己-2-烯基。

[0057] 表述杂环烷基指如上文所定义的环境基,其中一个或多个(优选1、2或3个)环碳原子已被氧、氮、硅、硒、磷或硫原子(优选被氧、硫或氮原子)代替。杂环烷基优选具有1或2个含有3-10个(尤其3、4、5、6或7个)环原子(优选选自C、O、N及S)的环。表述杂环烷基还指一个或多个氢原子已被氟、氯、溴或碘原子或被OH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、N₃或NO₂基团代替的基团。实例有哌啶基、脯氨酸基、咪唑烷基、哌嗪基、吗啉基、环六亚甲基四氨基(urotropinyl)、吡咯烷基、四氢噻吩基、四氢哌喃基、四氢呋喃基或2-吡唑啉基以及内酰胺、内酯、环状酰亚胺及环酞。

[0058] 表述烷基环烷基指含有根据上述定义的环境基以及烷基、烯基或炔基的基团,例如烷基环烷基、环烷基烷基、烷基环烯基、烯基环烷基及炔基环烷基。烷基环烷基优选含有含一个或两个具有3-10个(尤其3、4、5、6或7个)环碳原子的环的环境基,以及一个或两个具有1个或2-6个碳原子的烷基、烯基或炔基(尤其烷基)。

[0059] 表述杂烷基环烷基指如上文所定义的烷基环烷基,其中一个或多个(优选1、2或3个)碳原子已被氧、氮、硅、硒、磷或硫原子(优选被氧、硫或氮原子)代替。杂烷基环烷基优选含有1或2个具有3-10个(尤其3、4、5、6或7个)环原子的环,及一个或两个具有1个或2-6个碳原子的烷基、烯基、炔基或杂烷基(尤其烷基或杂烷基)。这些基团的实例有烷基杂环烷基、烷基杂环烯基、烯基杂环烷基、炔基杂环烷基、杂烷基环烷基、杂烷基杂环烷基及杂烷基杂环烯基,所述环状基团为饱和或单不饱和、二不饱和或三不饱和基团。

[0060] 表述芳基指含有一个或多个含有6-14个环碳原子,优选含有6-10个(尤其6个)环碳原子的环的芳族基团。表述芳基还指一个或多个氢原子已被氟、氯、溴或碘原子或被OH、SH、NH₂、N₃或NO₂基团代替的基团。实例有苯基、萘基、联苯基、2-氟苯基、苯氨基、3-硝基苯基或4-羟基苯基。

[0061] 表述杂芳基指含有一个或多个含有5-14个环原子,优选含有5-10个(尤其5或6或9或10个)环原子的环且含有一个或多个(优选1、2、3或4个)氧、氮、磷或硫环原子(优选O、S或N)的芳族基团。表述杂芳基还指一个或多个氢原子已被氟、氯、溴或碘原子或被OH、SH、N₃、NH₂或NO₂基团代替的基团。实例有吡啶基(例如4-吡啶基)、咪唑基(例如2-咪唑基)、苯基吡咯基(例如3-苯基吡咯基)、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、噁二唑基、噻

二唑基、吡啶基、吡唑基、四唑基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、异噁唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、吡唑基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、吡咯基、嘌呤基、呋唑基、吡啶基、嘧啶基、2,3'-联呋喃基、吡唑基(例如3-吡唑基)及异喹啉基。

[0062] 表述芳烷基指含有根据上述定义的芳基以及烷基、烯基、炔基和/或环烷基的基团,诸如芳基烷基、芳基烯基、芳基炔基、芳基环烷基、芳基环烯基、烷基芳基环烷基及烷基芳基环烯基。芳烷基的特定实例有甲苯、二甲苯、均三甲苯、苯乙烯、苯甲基氯、邻氟甲苯、1H-茚、四氢化萘、二氢化萘、茚酮、苯基环戊基、异丙苯、环己基苯基、茚及茚满。芳烷基优选含有一个或两个含有6-10个碳原子的芳环系统(1或2个环),及一个或两个含有1个或2-6个碳原子的烷基、烯基和/或炔基和/或含有5或6个环碳原子的环烷基。

[0063] 表述杂芳烷基指如上文所定义的芳烷基,其中一个或多个(优选1、2、3或4个)碳原子已被氧、氮、硅、硒、磷、硼或硫原子(优选氧、硫或氮)代替,即分别含有芳基或杂芳基以及根据上述定义的烷基、烯基、炔基和/或杂烷基和/或环烷基和/或杂环烷基的基团。杂芳烷基优选含有一个或两个含有5个或6-10个环碳原子的芳环系统(1或2个环),及一个或两个含有1个或2-6个碳原子的烷基、烯基和/或炔基和/或含有5或6个环碳原子的环烷基,其中这些碳原子中1、2、3或4个碳原子已被氧、硫或氮原子代替。

[0064] 实例有芳基杂烷基、芳基杂环烷基、芳基杂环烯基、芳基烷基杂环烷基、芳基烯基杂环烷基、芳基炔基杂环烷基、芳基烷基杂环烯基、杂芳基烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、杂芳基杂烷基、杂芳基环烷基、杂芳基环烯基、杂芳基杂环烷基、杂芳基杂环烯基、杂芳基烷基环烷基、杂芳基烷基杂环烯基、杂芳基杂烷基环烷基、杂芳基杂烷基环烯基及杂芳基杂烷基杂环烷基,所述环状基团为饱和或单不饱和、二不饱和或三不饱和基团。特定实例有四氢异喹啉基、苯甲酰基、2-乙基吡啶基或3-乙基吡啶基、4-甲基(N-吡啶基)、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基或4-甲氧基苯基、4-乙氧基苯基、2-羧基苯基烷基、3-羧基苯基烷基或4-羧基苯基烷基。

[0065] 表述“任选地被取代”尤其指一个、两个、三个或更多个氢原子可以被氟、氯、溴或碘原子或被OH、=O、SH、=S、NH₂、=NH、N₃或NO₂基团代替的基团。此表述还指可被一个、两个、三个或更多个未被取代的C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₁₀杂烷基、C₃-C₁₈环烷基、C₂-C₁₇杂环烷基、C₄-C₂₀烷基环烷基、C₂-C₁₉杂烷基环烷基、C₆-C₁₈芳基、C₁-C₁₇杂芳基、C₇-C₂₀芳烷基或C₂-C₁₉杂芳烷基取代的基团。此表述还尤其指可被一个、两个、三个或更多个未被取代的C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₁₀环烷基、C₂-C₉杂环烷基、C₇-C₁₂烷基环烷基、C₂-C₁₁杂烷基环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉杂芳基、C₇-C₁₂芳烷基或C₂-C₁₁杂芳烷基取代的基团。

[0066] 优选的取代基有F、Cl、Br、OH、=O、NH₂、C₁₋₄烷基(例如甲基、乙基、叔丁基)、NMe₂、CONH₂、CH₂NMe₂、NHSO₂Me、C(CH₃)₂CN、COMe、OMe、SMe、COOMe、COOEt、CH₂COOH、OCH₂COOH、COOH、SOMe、SO₂Me、环丙基、SO₂NH₂、SO₂NHMe、SO₂CH₂CH₂OH、SF₅、SO₂NMe₂、OCF₃、SO₂CF₃、COMe、CN或CF₃。

[0067] 尤其优选取代基有F、Cl、Br、OH、NH₂、Me、乙基、NMe₂、CONH₂、OMe、CN或CF₃。

[0068] 根据一优选实施方案,本文所述的所有烷基、烯基、炔基、杂烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基环烷基、杂烷基环烷基、芳烷基及杂芳烷基均可任选地被取代。

[0069] 当芳基、杂芳基、环烷基、烷基环烷基、杂烷基环烷基、杂环烷基、芳烷基或杂芳烷基

基含有一个以上环时,此等环可经由单键或双键彼此键结或此等环可环接(annulated)。

[0070] 更优选式(I)或(Ia)的化合物,其中 R^1 为任选地被取代的芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基环烷基、杂烷基环烷基、芳烷基或杂芳烷基。

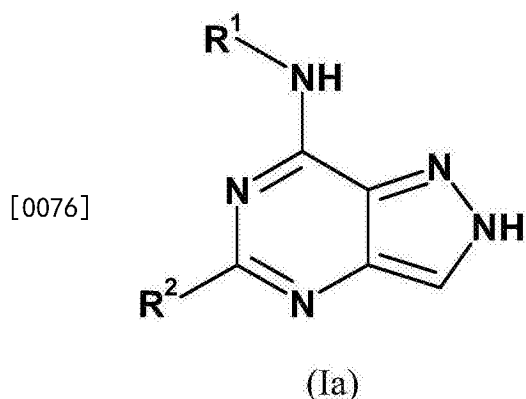
[0071] 还优选式(I)或(Ia)的化合物,其中 R^1 为任选地被取代的苯基或萘基,或任选地被取代的具有1或2个含有5、6、7、8、9或10个环原子的环的杂芳基,或任选地被取代的含有2或3个(尤其2个)环及9-20个(尤其9或10个)环原子的芳基杂环烷基或杂芳基杂环烷基。优选地,杂原子选自S、O及N,尤其选自N及O。更优选地,杂原子的数目为1-6(尤其1、2、3或4)。

[0072] 优选式(I)的化合物,其中A为NH。

[0073] 更优选式(I)的化合物,其中 R^3 为H、F、Cl、CH₃、CF₃、NO₂、环丙基、CN、N₃、OH、SH、OMe、SMe、NHMe、NMe₂或NH₂。

[0074] 还优选式(I)的化合物,其中 R^3 为氢原子。

[0075] 尤其优选式(I)的化合物,其中A为NH且 R^3 为H,即式(Ia)化合物:



[0077] 其中 R^1 及 R^2 如上文所定义。

[0078] 更优选式(I)或(Ia)的化合物,其中 R^2 为任选地被取代的芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基环烷基、杂烷基环烷基、芳烷基或杂芳烷基。

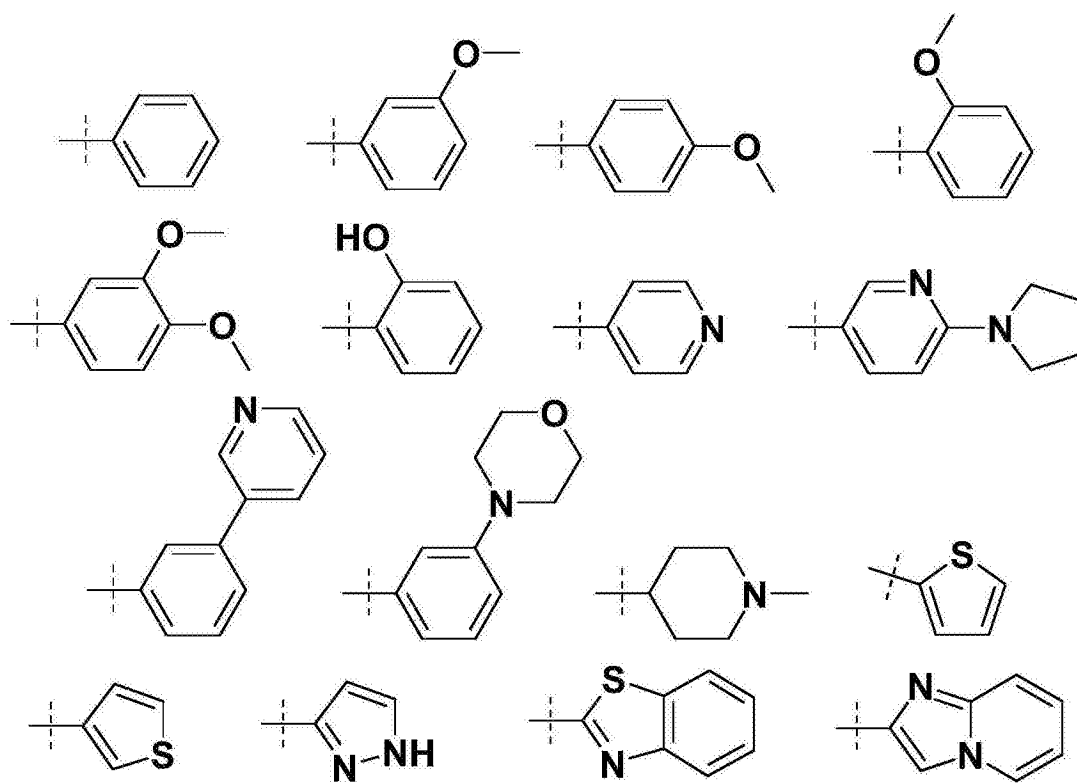
[0079] 还优选式(I)或(Ia)的化合物,其中 R^2 为任选地被取代的苯基或萘基,或任选地被取代的具有1或2个含有5、6、7、8、9或10个环原子的环的杂芳基,或任选地被取代的含有2或3个(尤其2个)环及9-20个(尤其9或10个)环原子的芳基杂环烷基、杂芳基环烷基或杂芳基杂环烷基。优选地,杂原子选自S、O及N。更优选地,杂原子的数目为1至6(尤其1、2、3或4)。

[0080] 如上文已提及,根据本发明的一优选实施方案, R^2 经由碳-碳键结合至式(I)或(Ia)的嘧啶环。换言之, R^2 经由碳原子结合至式(I)或(Ia)的嘧啶部分,即基团 R^2 的碳原子结合至嘧啶部分。

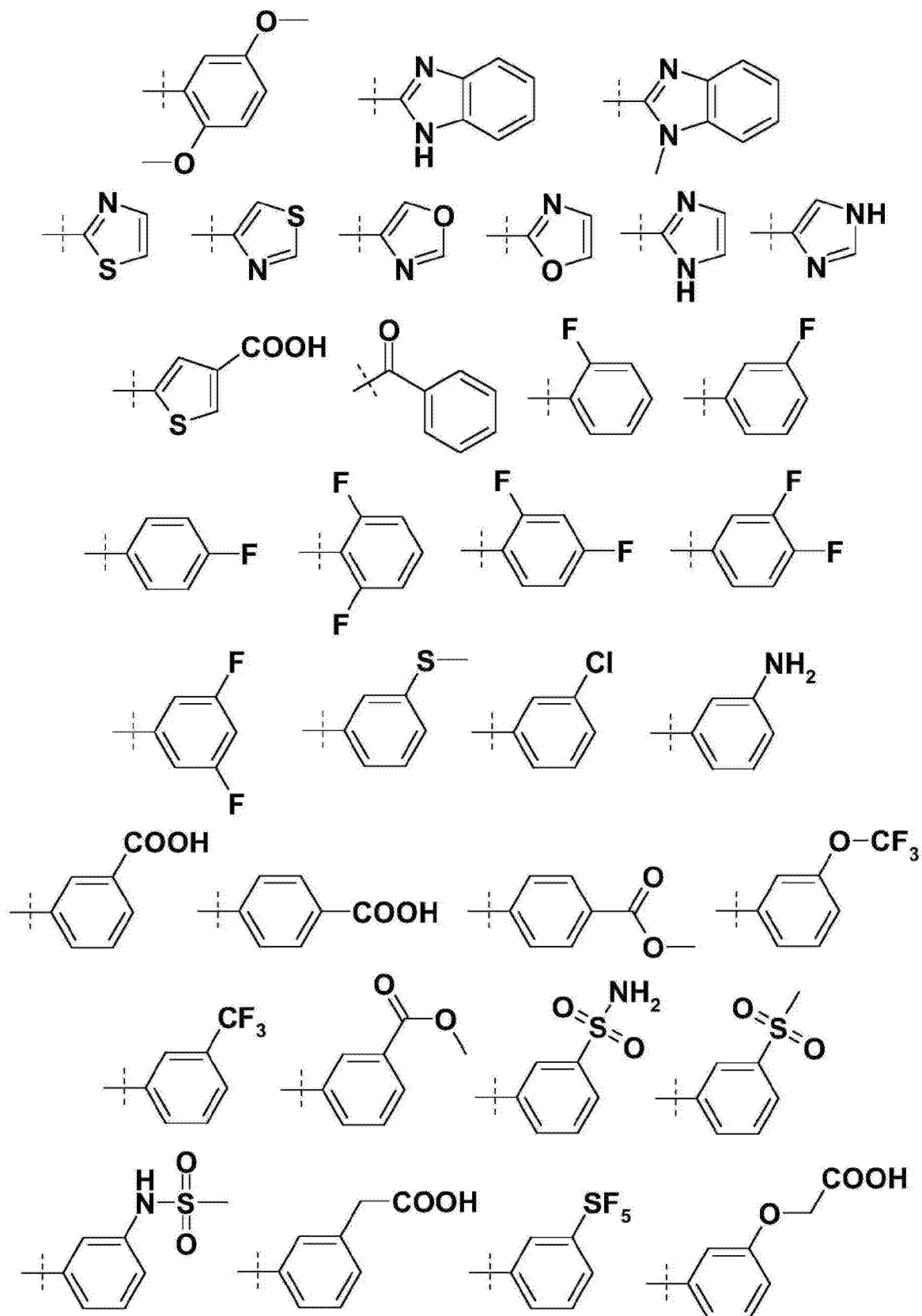
[0081] 尤其优选式(I)或(Ia)的化合物,其中 R^2 选自以下基团:苯基;3-对甲氧苯甲基;4-对甲氧苯甲基;2-对甲氧苯甲基;4,5-二甲氧基苯基;6-羟基苯基;4-吡啶基;6-吡咯烷基-3-吡啶基;3-吡啶-3-基苯基;3-吗啉基苯基;1-甲基-4-哌啶基;2-噻吩基;3-噻吩基;3-吡唑基;2-苯并噻唑基;咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基;3,6-二甲氧基苯基;苯并咪唑-2-基及1-甲基-2-苯并咪唑基。

[0082] 尤其优选地, R^2 选自以下基团:

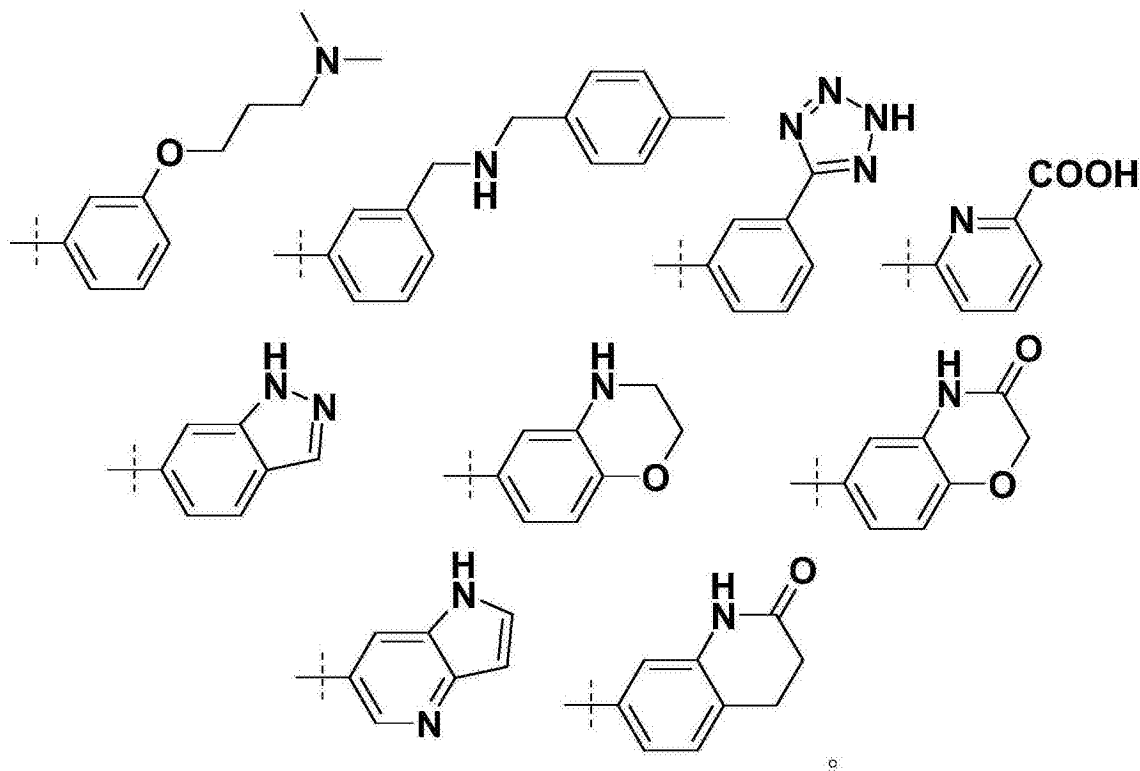
[0083]



[0084]

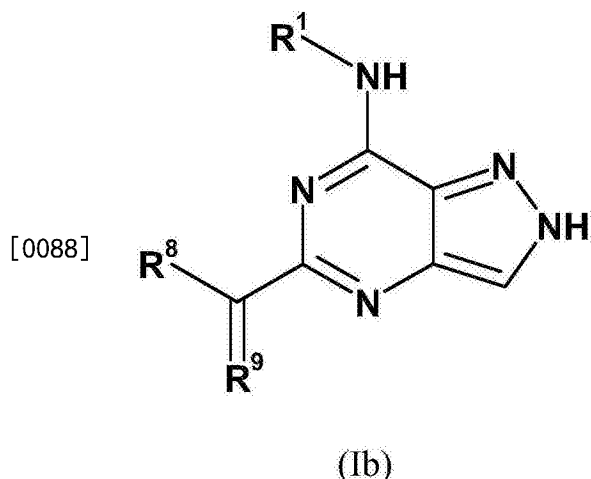


[0085]



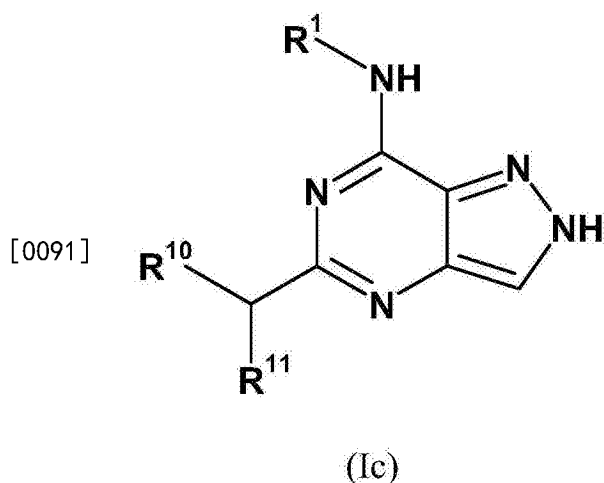
[0086] 还优选地, R^2 衍生自以下醛: 苯甲醛; 异烟碱醛; 6-(吡咯烷-1-基)烟碱醛; 3,4-二甲氧基苯甲醛; 1-甲基哌啶-4-甲醛; 1H-吡唑-3-甲醛; 4-甲氧基苯甲醛; 3-甲氧基苯甲醛; 噻吩-2-甲醛; 噻吩-3-甲醛; 苯并[d]噻唑-2-甲醛; 3-(吡啶-3-基)苯甲醛; 2-羟基苯甲醛; 3-吗啉基苯甲醛; 2-甲氧基苯甲醛; 2,5-二甲氧基苯甲醛; N-(2-氨基乙基)-3-甲酰基苯甲酰胺; 咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲醛; 1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛; 1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-甲醛; 1H-咪唑-5-甲醛; 1H-咪唑-2-甲醛; 3-(2H-四唑-5-基)苯甲醛; 2-氧代-2-苯基乙醛; 3-甲酰基苯甲酸; 2-(3-甲酰基苯氧基)乙酸; 5-甲酰基噻吩-3-甲酸; 2-(3-甲酰基苯基)乙酸; 6-甲酰基吡啶甲酸; 噻唑-2-甲醛; 3-(((4-甲基苯甲基)氨基)甲基)苯甲醛; 3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯甲醛; 3-甲酰基苯磺酰胺; N-(3-甲酰基苯基)甲磺酰胺; 噁唑-4-甲醛; 噁唑-4-甲醛; 噁唑-2-甲醛; 3-甲酰基苯甲酸甲酯; 4-甲酰基苯甲酸甲酯; 3-(五氟硫烷基)苯甲醛; 3-(甲硫基)苯甲醛; 3-(三氟甲氧基)苯甲醛; 3-(三氟甲基)苯甲醛; 3-氯苯甲醛; 2-氟苯甲醛; 3-氟苯甲醛; 4-甲酰基苯甲酸; 3-(甲基磺酰基)苯甲醛; 1H-吡唑-6-甲醛; 1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-甲醛; 4-氟苯甲醛; 3,4-二氟苯甲醛; 3,5-二氟苯甲醛; 2,6-二氟苯甲醛; 2,4-二氟苯甲醛; 3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-甲醛;

[0087] 更优选式(Ib)化合物:



[0089] 其中R⁸连同R⁹一起为任选地被取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基的一部分且R¹如上文所定义。

[0090] 更优选式(Ic)化合物：



[0092] 其中R¹⁰连同R¹¹一起为任选地被取代的环烷基或杂环烷基的一部分且R¹如上文所定义。

[0093] 更优选式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物，其中R¹为芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、烷基环烷基、杂烷基环烷基、芳烷基或杂芳烷基，其均可任选地被取代。

[0094] 更优选式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物，其中R¹为芳基、杂芳基、CH₂-芳基或CH₂-杂芳基，其均可任选地被取代。

[0095] 还优选式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物，其中R¹为任选地被取代的苯基或萘基，或任选地被取代的具有1或2个含有5、6、7、8、9或10个环原子的环的杂芳基，或任选地被取代的含有2或3个(尤其2个)环及9-20个(尤其9或10个)环原子的芳基杂环烷基、杂芳基环烷基或杂芳基杂环烷基。优选地，杂原子选自S、O及N，尤其选自N及O。更优选地，杂原子的数目为1至6(尤其1、2、3或4)。

[0096] 尤其优选地，R¹为任选地被取代的苯基或任选地被取代的具有1个含有5或6个环原子的环的杂芳基。优选地，此苯基或杂芳基被一个或多个(尤其1个)C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₁₀杂烷基、C₃-C₁₈环烷基、C₂-C₁₇杂环烷基、C₄-C₂₀烷基环烷基、C₂-C₁₉杂烷基环烷基、C₆-C₁₈芳基、C₁-C₁₇杂芳基、C₇-C₂₀芳烷基或C₂-C₁₉杂芳烷基取代。优选地，杂原子选

自S、O及N,尤其选自N及O。尤其优选地,苯基或杂芳基被一个或多个(尤其1个)C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₁₀环烷基、C₂-C₉杂环烷基、C₇-C₁₂烷基环烷基、C₂-C₁₁杂烷基环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉杂芳基、C₇-C₁₂芳烷基或C₂-C₁₁杂芳烷基取代。优选地,杂原子选自S、O及N,尤其选自N及O。

[0097] 更优选式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物,其中R¹为式-CH₂-Ar的基团,其中Ar为任选地被取代的苯基或萘基,或任选地被取代的具有1或2个含有5、6、7、8、9或10个环原子的环的杂芳基,或任选地被取代的含有2或3个(尤其2个)环及9-20个(尤其9或10个)环原子的芳基杂环烷基、杂芳基环烷基或杂芳基杂环烷基。优选地,杂原子选自S、O及N,尤其选自N及O。更优选地,杂原子的数目为1至6(尤其1、2、3或4)。

[0098] 尤其优选地,Ar为任选地被取代的苯基或任选地被取代的具有1个含有5或6个环原子的环的杂芳基。优选地,此苯基或杂芳基被一个或多个(尤其1个)C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基、C₂-C₁₀炔基、C₁-C₁₀杂烷基、C₃-C₁₈环烷基、C₂-C₁₇杂环烷基、C₄-C₂₀烷基环烷基、C₂-C₁₉杂烷基环烷基、C₆-C₁₈芳基、C₁-C₁₇杂芳基、C₇-C₂₀芳烷基或C₂-C₁₉杂芳烷基取代。优选地,杂原子选自S、O及N,尤其选自N及O。尤其优选地,苯基或杂芳基被一个或多个(尤其1个)C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₃-C₁₀环烷基、C₂-C₉杂环烷基、C₇-C₁₂烷基环烷基、C₂-C₁₁杂烷基环烷基、C₆-C₁₀芳基、C₁-C₉杂芳基、C₇-C₁₂芳烷基或C₂-C₁₁杂芳烷基取代。优选地,杂原子选自S、O及N,尤其选自N及O。

[0099] 更优选地,R¹为式X¹-L¹-Y¹的基团或式X¹-L¹-Y¹-L²-Z¹的基团,其中

[0100] X¹为任选地被取代的苯基,或任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基;

[0101] L¹为键或下式的基团:-CH₂-、-C(=O)-、-SO-、-SO₂-、-NH-C(=O)-、-C(=O)-NH-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-NH-C(=O)-O-、-O-C(=O)-NH-、-NH-SO₂-NH-、-CH₂-NH-CH₂-、-NH-SO₂-、-SO₂-NH-或-NH-C(=O)-NH-(优选地,L¹为键或式-CH₂-、-C(=O)-、-SO₂-或-NH-C(=O)-NH-的基团);

[0102] Y¹为任选地被取代的苯基,任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基,任选地被取代的C₃-C₇环烷基,或任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基(优选地,Y¹为任选地被取代的C₃-C₇环烷基,或任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基);

[0103] L²为键或下式的基团:-CH₂-、-C(=O)-、-SO-、-SO₂-、-NH-C(=O)-、-C(=O)-NH-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-NH-C(=O)-O-、-O-C(=O)-NH-、-NH-SO₂-NH-、-CH₂-NH-CH₂-、-NH-SO₂-、-SO₂-NH-或-NH-C(=O)-NH-(优选地,L²为键或式-CH₂-、-C(=O)-、-SO₂-或-NH-C(=O)-NH-的基团;尤其优选地,L²为键);且

[0104] Z¹为任选地被取代的苯基,任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基,任选地被取代的C₃-C₇环烷基,或任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基(优选地,Z¹为任选地被取代的C₃-C₇环烷基,或任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基)。

[0105] 更优选地,R²为式X²-L³-Y²的基团或式X²-L³-Y²-L⁴-Z²的基团,其中

[0106] X^2 为任选地被取代的苯基,或任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基;

[0107] L^3 为键或下式的基团: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ (优选地, L^3 为键或式 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 的基团);

[0108] Y^2 为任选地被取代的苯基,任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基,任选地被取代的 C_3 - C_7 环烷基,或任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基(优选地, Y^2 为任选地被取代的 C_3 - C_7 环烷基,或任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基);

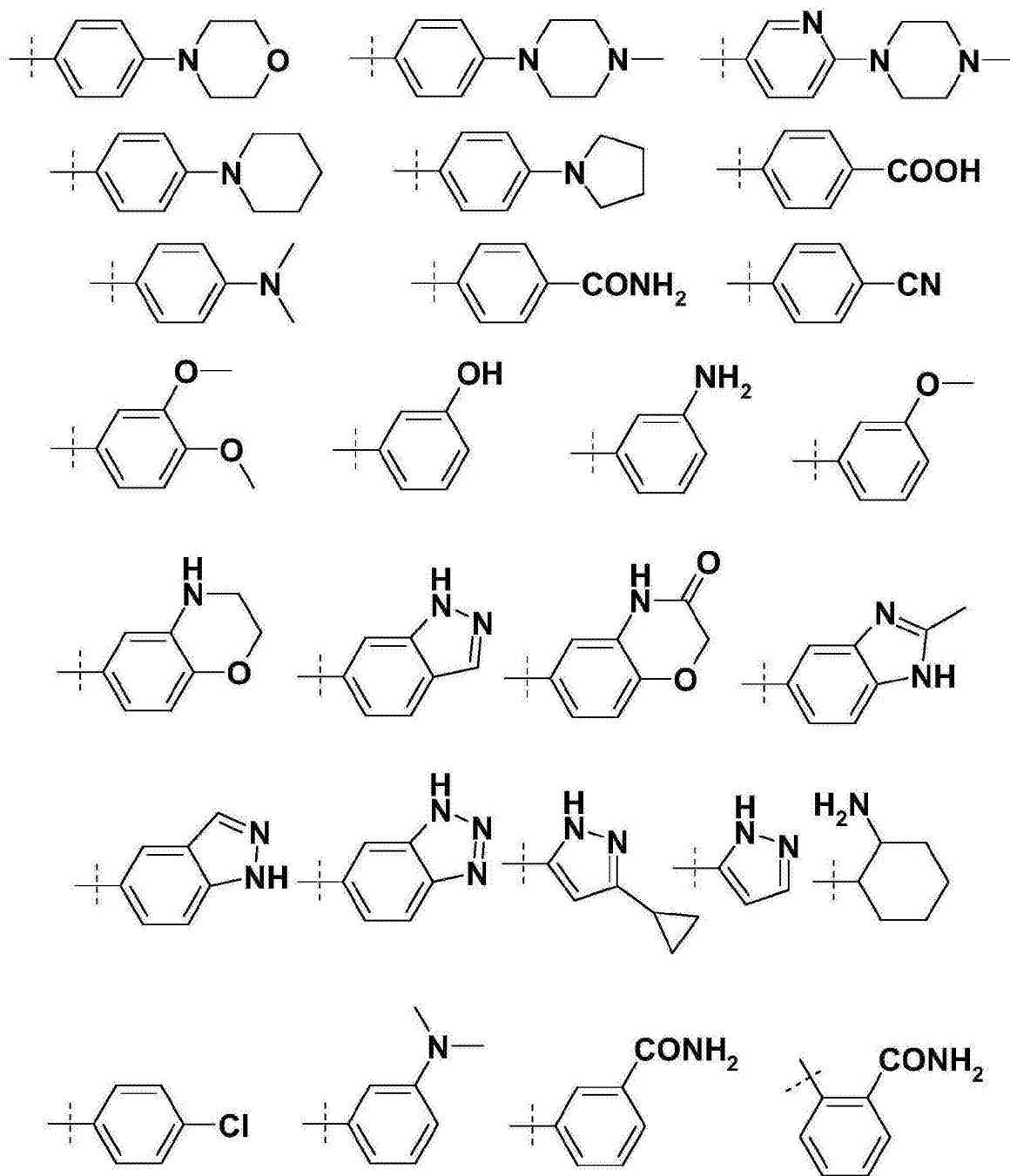
[0109] L^4 为键或下式的基团: $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ (优选地, L^4 为键或式 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 的基团;尤其优选地, L^4 为键);且

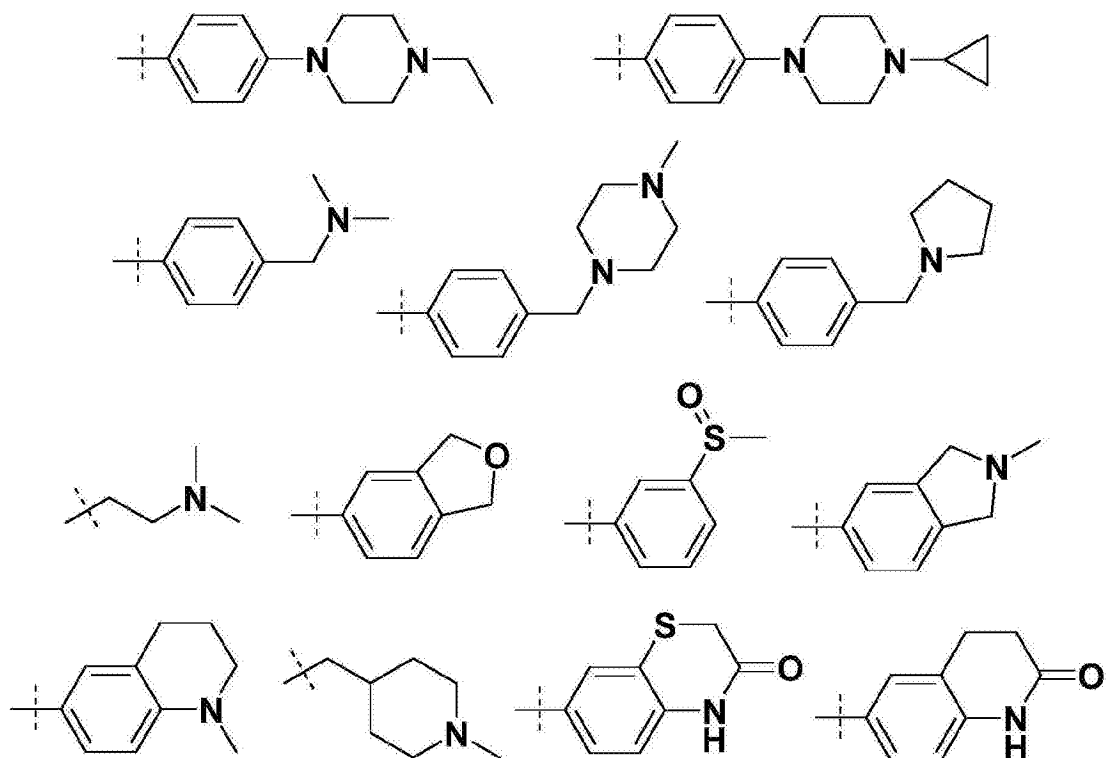
[0110] Z^2 为任选地被取代的苯基,任选地被取代的含有5或6个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂芳基,任选地被取代的 C_3 - C_7 环烷基,或任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基(优选地, Z^2 为任选地被取代的 C_3 - C_7 环烷基,或任选地被取代的含有3、4、5、6或7个环原子及1、2、3或4个选自O、S及N的杂原子的杂环烷基)。

[0111] 尤其优选式(I)、(Ia)、(Ib)和/或(Ic)的化合物,其中 R^1 选自以下基团:4-吗啉基苯基;4-(4-甲基哌嗪基)苯基;6-(4-甲基哌嗪基)-3-吡啶基;4-哌啶基苯基;4-吡咯烷基苯基;4-羧基苯基;4-(二-甲基氨基)苯基;对氨基-羰基苯基;4-氰基苯基;4,5-二甲氧基苯基;3-羟基苯基;3-氨基苯基;3-对甲氧苯甲基;1,6-亚苯并吗啉基;6-吡啶基;2H-1,4-苯并噁嗪-3-酮-6-基;2-甲基-苯并咪唑-6-基;6-苯并三唑基;5-环丙基吡啶-3-基;3-吡啶基;2-氨基环己基;4-氯苯基;3-二甲基氨基苯基;3-(氨基羰基)苯基;2-(氨基羰基)苯基;4-(N-乙基哌嗪基)苯基;4-(4-环丙基-1-哌嗪基)苯基;4-二甲基氨基甲基-苯基;4-(4-甲基哌嗪基甲基)苯基及4-吡咯烷基甲基-苯基。

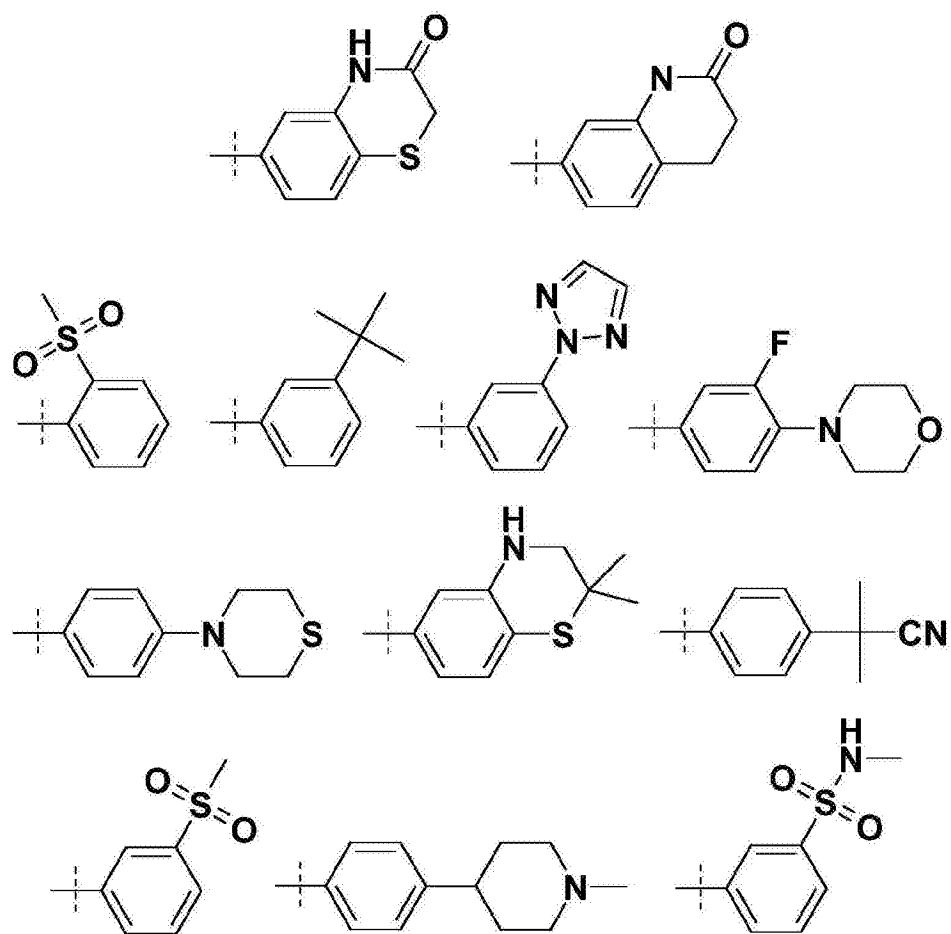
[0112] 尤其优选地, R^1 选自以下基团:

[0113]

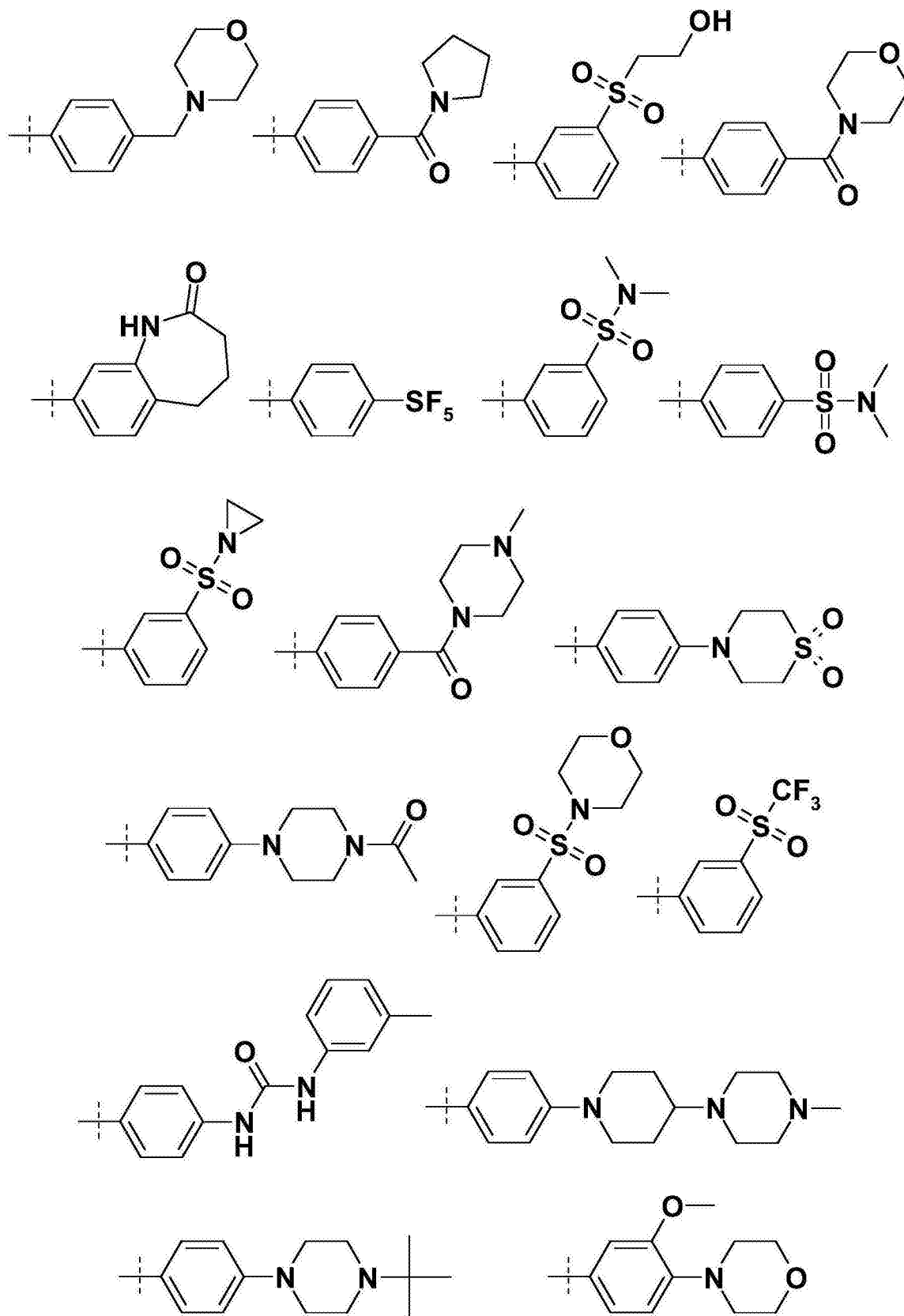




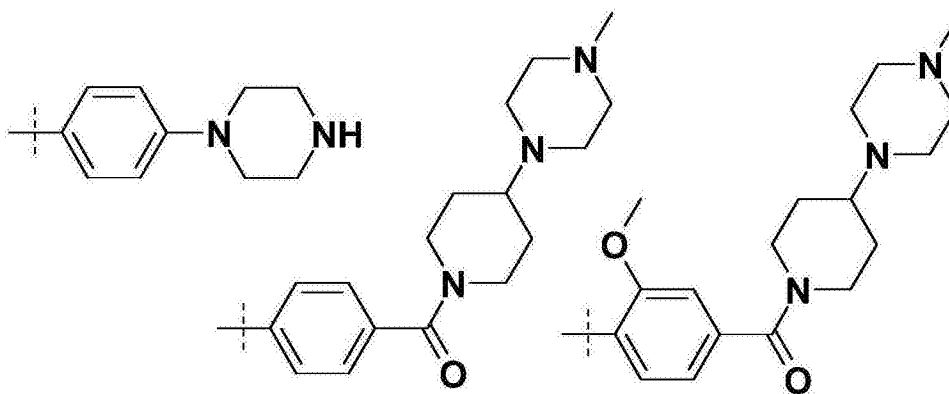
[0114]



[0115]



[0116]



[0117] 尤其优选式(I)、(Ia)、(Ib)和/或(Ic)的化合物,其中R¹衍生自以下胺:

[0118] 间甲苯胺;3-(三氟甲基)苯胺;3,4,5-三甲氧基苯胺;1H-吡唑-5-胺;苯胺;1H-吡唑-6-胺;3-氯苯胺;7-甲基-1H-吡唑-5-胺;2-甲氧基乙-1-胺;噻吩-2-基甲胺;6-甲基-1H-吡唑-5-胺;2H-吡唑-6-胺;4-氨基苯甲酸甲酯;1H-苯并[d]咪唑-5-胺;2H-吡唑-7-胺;(1-甲基-1H-吡咯-2-基)甲胺;苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-胺;吡啶-3-胺;1-甲基-1H-吡唑-6-胺;6-甲氧基吡啶-3-胺;4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺;4-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯胺;吡啶-2-胺;5-溴吡啶-2-胺;异喹啉-3-胺;4-甲基吡啶-2-胺;4,6-二甲基吡啶-2-胺;1H-吡唑-7-胺;苯-1,3-二胺;6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-胺;3-氨基苯甲脒;4-(哌啶-1-基)苯胺;N1,N1-二甲基苯-1,4-二胺;3-氨基苯甲酰胺;3,4-二甲氧基苯胺;4-吗啉基苯胺;2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-胺;4-氨基苯甲酸;4-氨基苯甲酰胺;4-氨基苯甲腈;3-甲氧基苯胺;4-甲氧基苯胺;3-氨基苯甲腈;苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-胺;3-氨基吡啶-2(1H)-酮;2-乙氧基苯胺;1H-吡唑-3-胺;5-氨基-1H-吡唑-4-甲酰胺;2-苯氧基苯胺;3-苯氧基苯胺;5-氨基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;1H-吡唑-5-胺;4-(氨基甲基)苯胺;1H-吡唑-6-胺;N1,N1-二甲基苯-1,3-二胺;3-苯基-1H-吡唑-5-胺;N1,N1-二乙基苯-1,4-二胺;4-(吡咯烷-1-基)苯胺;4H-1,2,4-三唑-3,5-二胺;3-吗啉基苯胺;3-环丁基-1H-吡唑-5-胺;4-(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)苯胺;4-(4-氨基苯基)吗啉-3-酮;2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-胺;7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;5-(叔丁基)-1H-吡唑-3-胺;3-甲基-1H-吡唑-5-胺;5-环丙基-1H-吡唑-3-胺;4-(1H-四唑-5-基)苯胺;2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-胺;4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺;6-吗啉基吡啶-3-胺;4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺;4-乙氧基-3-甲氧基苯胺;1-(4-氨基苯基)吡咯烷-2-酮;4-硫代吗啉基苯胺;5-氨基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮;3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-胺;7-氨基喹啉-4-醇;4-(4-氨基苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物;2-(4-氨基苯基)乙酰胺;3-氨基苯酚;3,4-二乙氧基苯胺;6-氨基-1H-苯并[d][1,3]噻嗪-2,4-二酮;5-氨基-2-甲氧基苯酚;3-甲氧基-N-甲基苯胺;N-(3-氨基苯基)乙酰胺;1H-吡唑-4-胺;4-氟-3-甲氧基苯胺;3-氟-4-甲氧基苯胺;1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺;1-(3-氨基苯基)乙-1-酮;N-(4-氨基苯基)乙酰胺;1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-胺;3-氨基苯磺酰胺;4-氨基苯磺酰胺;吡啶-2,6-二胺;1,2,3-三甲基-1H-吡唑-5-胺;噻啶-2,4-二胺;5-(甲硫基)-4H-1,2,4-三唑-3-胺;5-环丙基-4H-1,2,4-三唑-3-胺;N-(5-氨基-2-甲氧基苯基)乙酰胺;1H-苯并[d]咪唑-2-胺;1H-咪唑-2-胺;1-(4-氨基苯基)乙-1-酮;4H-苯并[d][1,3]二氧杂环己烯-6-胺;1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺;1-甲基-1H-苯

并[d]咪唑-6-胺;4,5-二甲基噻唑-2-胺;2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺;6-甲基吡啶-2-胺;4-甲基噻唑-2-胺;4,5,6,7-四氢苯并[d]噻唑-2-胺;4-苯氧基苯胺;2-甲基-1,2,3,4-四氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺;4-(吡啶-4-基甲基)苯胺;4-氨基苯-1,2-二醇;4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯胺;1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺;N1,N1,2-三甲基苯-1,4-二胺;4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯胺;氮;3-氟-4-吗啉基苯胺;7-氨基喹啉-2(1H)-酮;3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺;4-(哌嗪-1-基)苯胺;4-((二甲基氨基)甲基)苯胺;2-氟-4-吗啉基苯胺;4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯胺;8-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂萘-2(3H)-酮;5-氨基-1,3-二甲基-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;4-苯甲基苯胺;2-甲基-4-吗啉基苯胺;N1-甲基-N1-(1-甲基哌啶-4-基)苯-1,4-二胺;4-(2-吗啉基乙基)苯胺;3-氯-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺;1,2,3,4-四氢喹啉-7-胺;环己烷-1,2-二胺;吡啶-4-胺;2-(4-氨基苯基)-N-(4-甲氧基苯乙基)乙酰胺;3-(哌嗪-1-基)苯胺;4-氨基-N-(2-(二乙基氨基)乙基)苯甲酰胺;2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-5-胺;7-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-胺;3-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺;3-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯胺;6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-3-胺;(4-氨基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮;(4-氨基苯基)吗啉基甲酮;4-(吡咯烷-1-基甲基)苯胺;(4-氨基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮;N2-(2-(二甲基氨基)乙基)嘧啶-2,5-二胺;4-(吗啉基甲基)苯胺;4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯胺;4-(4-乙基哌嗪-1-基)-3-氟苯胺;4-(2-(4-苯甲基哌啶-1-基)乙基)苯胺;4-((4-苯甲基哌啶-1-基)甲基)苯胺;对甲苯胺;6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-胺;2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺;N2-(3-(二甲基氨基)丙基)吡啶-2,5-二胺;N2-(2-(二甲基氨基)乙基)吡啶-2,5-二胺;6-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)吡啶-3-胺;4-(4-环戊基哌嗪-1-基)苯胺;4-(4-异丁基哌嗪-1-基)苯胺;4-(4-异丙基哌嗪-1-基)苯胺;4-(4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基)苯胺;4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯胺;2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙酸;2-(4-氨基-2-甲氧基苯氧基)乙酸;(4-氨基苯基)甲醇;4-(4-(2-(二甲基氨基)乙基)哌嗪-1-基)苯胺;2-(4-氨基苯基)乙酸;6-氨基-2-萘甲酸;3-氨基苯甲酸;4'-氨基-[1,1'-联苯]-4-甲酸;1-(4-氨基苯基)-3-(间甲苯基)脲;2-(4-氨基苯氧基)乙酸;2-甲基异二氢吡啶-5-胺;(4-氨基-3-甲氧基苯基)(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲酮;4-氨基-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基苯甲酰胺;(4-氨基苯基)(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)甲酮;(4-氨基苯基)(氮杂环丁-1-基)甲酮;4-氨基-N,N-二甲基苯甲酰胺;(4-氨基苯基)(4-甲基-1,4-二氮杂环庚-1-基)甲酮;1-(4-氨基苯甲酰基)哌啶-4-酮;(4-氨基苯基)(1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基)甲酮;(4-氨基苯基)(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)甲酮;1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-胺;五氟化3-氨基苯基硫;4-氟苯胺;3,4-二氟苯胺;N-(4-氨基苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺;3-((6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3-基)氨基)丙-1-醇;N3-苯乙基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3,6-二胺;3,5-二氟苯胺;3-氟-4-甲基苯胺;3,4,5-三氟苯胺;4-硝基苯胺;3-甲氧基-4-吗啉基苯胺;3-(甲基磺酰基)苯胺;2-(4-氨基苯基)-1,1,1,3,3,3-六氟丙-2-醇;4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯胺;3-氟-4-(三氟甲基)苯胺;3-氟-4-(三氟甲氧基)苯胺;2,3-二甲氧基苯胺;2,4-二甲氧基苯胺;3,5-二甲氧基苯胺;4-氨基-N,N-二甲基苯磺酰胺;3-氨基-N-环丙基苯磺酰胺;4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;3-(甲基亚磺酰基)苯胺;3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;3-氨基-N-甲基苯磺酰胺;3-(吗啉基磺酰基)苯胺;3-((三氟甲基)磺酰基)苯胺;2-((3-氨基苯基)

磺酰基)乙-1-醇;N-(4-氨基苯基)-4-氟苯甲酰胺;4-吗啉基-3-硝基苯胺;2,4-二氟苯胺;2-氨基苯甲酰胺;4-氯苯胺;N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺;(1-甲基哌啶-4-基)甲胺;1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-胺;2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙腈;五氟化4-氨基苯基硫;3-氨基-N,N-二甲基苯磺酰胺;2-(甲基磺酰基)苯胺;4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺;3-((二甲基氨基)甲基)苯胺;(4-氨基苯基)(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲酮。

[0119] 此外,R¹可衍生自以下胺:

[0120] 甲酰胺;2-氨基乙-1-醇;丙-2-炔-1-胺;N1-甲基乙烷-1,2-二胺;2-氨基乙腈;3-氨基丙-1-醇;丁-1-胺;环丙胺;丙-2-胺;3-氨基丙腈;4-氨基丁-1-醇;环丁胺;2-氨基丙-1-醇;乙酰胺;环丙基甲胺;5-氨基戊-1-醇;2-氨基乙酰胺;异噁唑-3-胺;噁唑-2-胺;3-氨基丙烷-1,2-二醇;环戊胺;哌啶-4-胺;哌啶-3-胺;嘧啶-2-胺;2-氨基环戊醇;3-氨基丙酰胺;四氢-2H-哌喃-4-胺;2-甲基丙-2-胺;邻甲苯胺;2,2,2-三氟乙-1-胺;苯基甲胺;哌啶-4-基甲胺;2-氨基环己醇;4-氨基丁酰胺;哌啶-3-基甲胺;1-甲基-1H-吡唑-4-胺;2-甲氧基苯胺;2-氯苯胺;2-氨基丙酰胺;4-甲基噁吩-2-胺;2-苯基乙-1-胺;1H-吡唑-5-胺;5-甲基异噁唑-3-胺;2-吗啉基乙-1-胺;1-(氨基甲基)-N-甲基环丙胺;1-甲基-1H-吡咯-3-胺;5-甲基噁唑-2-胺;5-甲基噁吩-2-胺;4-氨基苯酚;3-氟苯胺;3,5-二甲基异噁唑-4-胺;3-吗啉基丙-1-胺;2-氨基丁酰胺;4-碘苯胺;(3-氨基苯基)甲醇;2-氨基噁唑-4-甲醛;3-溴苯胺;2,6-二甲基苯胺;4-乙基苯胺;3-氨基-2-甲基苯酚;4-(甲硫基)苯胺;3-乙基苯胺;1-苯基乙-1-胺;2-(4-氨基苯基)乙-1-醇;5-氨基烟碱醛;6-氨基烟碱醛;4-氨基苯甲醛;3-氨基苯甲醛;二氢吡啶-6-胺;4-氨基-2-甲氧基苯酚;2-氨基嘧啶-5-甲醛;5-氨基吡嗪-2-甲醛;5-氨基吡啶甲醛;3-甲氧基-4-甲基苯胺;6-氨基吡嗪-2-甲醛;N1,6-二甲基苯-1,3-二胺;5-甲基-1H-吡唑-3-胺;4-乙氧基苯胺;2,3-二氢苯并呋喃-5-胺;3-乙氧基苯胺;苯并[d]噁唑-5-胺;苯并[d]噁唑-6-胺;哌啶-3-甲酰胺;咪唑并[1,2-a]吡啶-6-胺;哌啶-4-甲酰胺;苯并[d]噁唑-7-胺;苯并[d]异噁唑-5-胺;4-甲氧基-3-甲基苯胺;苯并[d]噁唑-2-胺;4-乙烯基苯胺;苯并[c][1,2,5]噁二唑-4-胺;1-氨基环丙烷甲酰胺;2-苯基环丙胺;2-氨基环戊烷甲酰胺;3-乙烯基苯胺;(5-氨基-2-甲氧基苯基)甲醇;2-(4-氨基苯氧基)乙-1-醇;1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺;(4-氨基-2-甲氧基苯基)甲醇;2-氨基-4-甲基嘧啶-5-甲醛;6-氨基-4-甲基烟碱醛;2-异丙氧基苯胺;6-氨基-2-甲基烟碱醛;4-氨基-2-甲基苯酚;5-氨基-2-甲基苯酚;3-氯-4-甲氧基苯胺;3,5-二甲基苯胺;N-(3-氨基苯基)甲酰胺;2-(3-氨基苯氧基)乙-1-醇;N-(6-氨基吡啶-2-基)甲酰胺;4-氨基-2-氟苯酚;5-氨基-2-羟基苯甲腈;4-氨基-3-氟苯酚;N-(4-氨基苯基)甲酰胺;2,4-二甲基苯胺;3,4-二甲基苯胺;2-氟-5-甲基苯胺;2,5-二甲基苯胺;喹啉-6-胺;喹啉-6-胺;2-氨基-3-甲基丁酰胺;喹啉-5-胺;萘-1-胺;萘-2-胺;4-氟-3-甲基苯胺;喹啉-5-胺;喹啉-8-胺;2,6-二甲基嘧啶-4-胺;1-(4-氨基苯基)乙-1-醇;2,3,4,5-四氢苯并[b][1,4]噁氮杂萘-7-胺;3-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯胺;2-氟-4-甲氧基苯胺;5-氨基-6-甲氧基吡嗪-2-甲醛;2-氨基-4-甲氧基嘧啶-5-甲醛;6-氨基-5-甲氧基烟碱醛;3-氯-4-氟苯胺;4H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;4-异丙基苯胺;4-氨基-2,5-二甲基苯酚;4-氨基-2-氯苯酚;4H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-胺;3-(2-甲氧基乙氧基)苯胺;4-甲氧基-2-甲基苯胺;5-甲氧基-2-甲基苯胺;3-(2-(甲基氨基)乙氧基)苯胺;3-异丙基苯胺;4-氨基-2,3-二甲基苯酚;N-(5-氨基-2-甲基苯基)甲酰胺;2-氨基-4-甲基戊酰胺;4-氯-3-甲基苯胺;3-氨基环戊烷甲酰胺;2-氯-5-氟嘧啶-4-胺;3,4-二氢喹啉-6-胺;

2-氨基-4-甲基戊烷硫代酰胺;2-(异戊氧基)苯胺;6-氨基-5-甲基烟碱醛;5-氨基-6-甲基吡嗪-2-甲醛;2-氨基-6-甲基嘧啶-4-甲醛;2-甲基-2H-吡唑-6-胺;5-氨基-6-甲基吡啶甲醛;5-氨基-4-甲基吡啶甲醛;4-异丙氧基苯胺;1-甲基-1H-吡唑-5-胺;3,5-二氯苯胺;3,4-二氯苯胺;[1,1'-联苯]-2-胺;2,6-二甲氧基吡啶-3-胺;4-甲氧基-3,5-二甲基苯胺;2-甲基-2H-吡唑-5-胺;3-(乙基(羟基)氨基)苯胺;3-异丙氧基苯胺;N1-异丙基苯-1,3-二胺;4-氨基-5-氯-2-甲基苯酚;1-甲基-1H-吡唑-4-胺;1H-吡唑-4-胺;1-甲基-1H-吡唑-4-胺;2-甲基-2H-吡唑-4-胺;1H-吡唑-4-胺;1H-苯并[d]咪唑-6-胺;1H-苯并[d][1,2,3]三唑-6-胺;2-甲基苯并[d]噻唑-5-胺;4-(甲基亚磺酰基)苯胺;1-甲基-1H-吡唑-5-胺;3-(2-氨基苯基)丙酰胺;2-((2-氨基环己基)氨基)乙酸;(2,3,6-三氟苯基)甲胺;5-溴-2-氯嘧啶-4-胺;1-甲基-1H-吡唑-7-胺;1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺;2-甲基-2H-吡唑-7-胺;2-甲基苯并[d]噻唑-7-胺;4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-胺;4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;4-(4H-1,2,4-三唑-4-基)苯胺;4-(1H-咪唑-1-基)苯胺;4-(1H-吡唑-1-基)苯胺;5-氨基二氢吡唑-2-酮;6-氨基二氢吡唑-2-酮;3-甲氧基-4-(2-甲氧基乙氧基)苯胺;3-(4-氨基-2-甲氧基苯氧基)丙-1-醇;2-((4-氨基苯基)(甲基)氨基)乙-1-醇;2-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺;4-氨基-N-甲基苯甲酰胺;3-氨基-N-甲基苯甲酰胺;1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺;4-(噁唑-4-基)苯胺;4-(吡咯烷-3-基)苯胺;2-(三氟甲氧基)苯胺;3-氯-4-甲氧基-5-甲基苯胺;2-((2-氨基苯基)亚氨基)乙酸;3-(噁唑-5-基)苯胺;(5-氨基苯并呋喃-2-基)甲醇;3,4,5-三甲基苯胺;N-(5-氨基-2-氟苯基)甲酰胺;4-氨基-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯;3-氨基苯甲酸甲酯;N-(3-氨基-4-乙氧基苯基)甲酰胺;2-((3-氨基苯基)氨基)丙-1-醇;2-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-胺;4-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺;3-(1H-吡唑-1-基)苯胺;2-氨基-2-苯基乙酰胺;4-(噻唑-4-基)苯胺;1,2-二甲基-1H-吡唑-4-胺;4-(噁唑-5-基)苯胺;1-乙基-1H-吡唑-4-胺;3-(噻唑-2-基)苯胺;4-(1,2,3-噻二唑-4-基)苯胺;3-(异噁唑-3-基)苯胺;4-(异噁唑-3-基)苯胺;4-(异噁唑-5-基)苯胺;4-(噻吩-2-基)苯胺;3-(1H-四唑-1-基)苯胺;4-(1H-四唑-1-基)苯胺;3-(1H-咪唑-1-基)苯胺;5-氨基苯并呋喃-2(3H)-酮;8-甲基喹啉-4-胺;2-氨基-2-(吡啶-3-基)乙酰胺;1-苯基-1H-吡唑-4-胺;1-苯基-1H-吡咯-3-胺;3-(2H-四唑-2-基)苯胺;3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)苯胺;3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯胺;4-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯胺;3-(吡咯烷-1-基)苯胺;3-(1H-吡咯-1-基)苯胺;4-(1H-吡咯-1-基)苯胺;4-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯胺;4-(噻唑-2-基)苯胺;3-(噻唑-4-基)苯胺;3-(噁唑-4-基)苯胺;3-(噻唑-5-基)苯胺;4-(噻唑-5-基)苯胺;6-氟萘-2-胺;2-((2-氨基环己基)氨基)乙酸甲酯;4-异丁氧基苯胺;2-甲基喹啉-6-胺;2-甲基喹啉-8-胺;3-甲基噌啉-5-胺;2-(4-氨基苯基)丙-2-醇;2-((4-氨基苯基)(乙基)氨基)乙-1-醇;4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯胺;4-(四氢-2H-哌喃-4-基)苯胺;3-甲氧基-4-((2-甲氧基乙氧基)甲基)苯胺;N1-(2-甲氧基乙基)-N1-甲基苯-1,4-二胺;4-异丙氧基-3-甲氧基苯胺;4-氨基-2-甲氧基苯甲酸;4-(哌啶-4-基)苯胺;4-氨基-N,2-二甲基苯甲酰胺;6-(四氢-2H-哌喃-4-基)吡啶-3-胺;6-(哌啶-4-基)吡啶-3-胺;4-(3-(二甲基氨基)丙基)苯胺;4-(吡啶-3-基)苯胺;4-(哌啶-3-基)苯胺;2-乙基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺;3,5-二氯-4-甲氧基苯胺;4-氨基-2-氯-6-甲基苯酚;3-(4-氨基苯氧基)丙烷-1,2-二醇;3-(叔丁基)苯胺;2-(5-氨基-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇;2-(6-氨基-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇;4-氯-2,5-二甲氧基苯胺;3-氨基苯甲酸乙酯;4-(叔丁

基)苯胺;4-氯-3,5-二甲基苯胺;N-(3-氨基-5-氯苯基)甲酰胺;4-(三氟甲基)苯胺;[1,1'-联苯]-3-胺;6-氨基-2H-色烯-2-酮;7-氨基-2H-色烯-2-酮;2-(4-氨基苯基)乙酸甲酯;2-(3-氨基苯基)乙酸甲酯;5-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯;4-氨基-2-羟基苯甲酸甲酯;5-氨基-2-甲氧基苯甲酸;3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)苯胺;4-甲基-4H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-胺;3-氨基-4-异丙基苯酚;5-甲基-3-苯基异噁唑-4-胺;3-(嘧啶-2-基)苯胺;3-(嘧啶-5-基)苯胺;2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2-a]吡啶-8-胺;4-(嘧啶-2-基)苯胺;3-(吡啶-3-基)苯胺;4-(吡啶-2-基)苯胺;6-甲氧基萘-2-胺;2-甲基-2H-吡啶-4-胺;4-氯萘-1-胺;3-(吡啶-4-基)苯胺;4-氨基-2-甲氧基苯甲酰胺;3-(5-甲基-1H-四唑-1-基)苯胺;2-氟-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺;2-氟-4-(噻唑-4-基)苯胺;4-(嘧啶-5-基)苯胺;3-(吡啶-2-基)苯胺;4-(吡啶-2-基)苯胺;3-(四氢-2H-哌喃-4-基)苯胺;3-(哒嗪-4-基)苯胺;4-(哒嗪-4-基)苯胺;4-(吡啶-4-基)苯胺;3-(吡啶-2-基)苯胺;[1,1'-联苯]-4-胺;7-氯-1H-吡唑-6-胺;6-溴萘-2-胺;3-(1-甲基-1H-四唑-5-基)苯胺;4-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)苯胺;4-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯胺;3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)苯胺;4-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺;3-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)苯胺;2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙-1-醇;1-(4-氨基苯基)氮杂环丁-3-醇;2-氨基喹啉-6-甲醛;1-(4-氨基苯基)-2-甲基丙-2-醇;2-(4-氨基苯氧基)-N-甲基乙酰胺;4-(1,4-氧氮杂环庚-4-基)苯胺;3-甲氧基-4-(吡咯烷-1-基)苯胺;4-氨基-N-丙基苯甲酰胺;3-氨基喹啉-6-甲醛;4-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯胺;4-((四氢-2H-哌喃-4-基)氧基)苯胺;4-(吡啶-4-基氧基)苯胺;4-(3-氟氮杂环丁-1-基)苯胺;4-氨基-N-(2-羟基乙基)苯甲酰胺;1-(4-氨基苯基)环丁醇;2-氨基喹啉-6-甲醛;4-(2-甲氧基丙-2-基)苯胺;2-((4-氨基-2-甲氧基苯基)(甲基)氨基)乙-1-醇;4-甲氧基-3-(吡咯烷-1-基)苯胺;4-(3-甲基氮杂环丁-1-基)苯胺;2,3-二甲基-2H-吡唑-6-胺;4-(三氟甲氧基)苯胺;3-甲基-1H-吡唑-6-胺;1-(2-吗啉基乙基)-1H-吡唑-4-胺;3-(三氟甲氧基)苯胺;4-氨基-N-乙氧基苯甲酰胺;3-氨基-N-丙基苯甲酰胺;4-((2-甲基-1H-咪唑-1-基)甲基)苯胺;3-(5-氨基-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇;4-氨基-2,6-二氯苯酚;3-(6-氨基-1H-吡唑-1-基)丙-1-醇;2-((3-氨基苯基)亚氨基)乙酰胺;5-氨基-2-甲氧基苯甲酸甲酯;2-((2-氨基苯基)亚氨基)乙酸乙酯;4-((三氟甲基)硫基)苯胺;5-氨基-2-羟基苯甲酸;4-氨基-2-羟基苯甲酸;2-((3-氨基苯基)亚氨基)乙酸;2,2'-((3-氨基苯基)氮烷二基)双(乙-1-醇);2,2-二氟苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-胺;2-((甲基氨基)亚甲基)-2,3-二氢苯并呋喃-5-胺;乙基氨基甲酸3-氨基苯酯;1-(4-氨基苯基)-3-乙基脲;1-(3-氨基苯基)-3-乙基脲;6-氨基-2-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;4-甲基-[1,1'-联苯]-3-胺;2-甲基-1H-吡啶-4-胺;3-(4-氨基哌啶-1-基)-3-氧代丙腈;4-(吡啶-3-基氧基)苯胺;1-(3-氨基苯基)吡咯烷-2-酮;4-(5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪-2-基)苯胺;4-(3,6-二氢-2H-哌喃-4-基)苯胺;6-氨基喹啉-2-甲腈;2-氯-5-环丙基嘧啶-4-胺;3-(3-氨基哌啶-1-基)-3-氧代丙腈;3-((四氢-2H-哌喃-4-基)氧基)苯胺;3-(3,6-二氢-2H-哌喃-4-基)苯胺;二苯并[b,d]呋喃-2-胺;3-甲氧基-4-(噻唑-5-基)苯胺;4-甲氧基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-醇;1-(4-氨基苯氧基)-2-甲基丙-2-醇;4-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯胺;4-(4-氨基苯基)吗啉-3-基)甲醇;4-(2H-四唑-5-基)苯胺;2-甲氧基-N1-(2-甲氧基乙基)-N1-甲基苯-1,4-二胺;4-(1-甲氧基-2-甲基丙-2-基)苯胺;5-氨基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛;2-((4-氨基-2-乙氧基苯基)(甲基)氨基)乙-1-醇;4-(2-(吡咯烷-1-基)乙

氧基)苯胺;4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺;4-(1H-咪唑-4-基)苯胺;4-(甲基磺酰基)苯胺;2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-胺;4-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯胺;5-氨基-2-甲基异二氢吡啶-1-酮;6-氨基-2-甲基异二氢吡啶-1-酮;3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺;2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺;4-甲氧基-3-(三氟甲基)苯胺;2-((3-氨基苯基)亚氨基)-N-甲基乙酰胺;3-(1H-四唑-5-基)苯胺;N-(4-氨基苯基)-N-甲基乙酰胺;3-(苯甲氧基)苯胺;3-(1H-吡唑-3-基)苯胺;2-氨基-7-氧杂双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-8-甲酸;5-氨基-1H-吡啶-2-基)甲醇;6-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺;4-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺;(4-氨基-2-羟基苯基)氨基甲酸乙酯;3-氟-4-(噻唑-4-基)苯胺;3-氟-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺;4-氨基-N-(3-羟基丙基)苯甲酰胺;3-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯胺;1-(4-氨基苯基)吡啶-2(1H)-酮;1-(4-氨基苯基)-1-甲基脒;4-氨基苯甲酸丁酯;4-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯胺;3-(2-甲基噻唑-4-基)苯胺;4-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)苯胺;3-甲基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;4-甲基-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;2-氨基-2-(3-羟基苯基)乙酰胺;2-氨基-2-(3-氟苯基)乙酰胺;3-氟-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;4-氟-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;4-氨基-2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲腈;3-氟-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;3-(2H-四唑-5-基)苯胺;3-氯-1H-吡啶-5-胺;4-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺;4-(2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)苯胺;2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺;4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯胺;3-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)苯胺;3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯胺;4-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯胺;3-(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)苯胺;3-(4-甲基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;3-(4-甲基-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯胺;3-(5-甲基异噻唑-3-基)苯胺;3-甲基-5-(2H-四唑-2-基)苯胺;3-甲基-4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;3-甲基-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺;3-(5-甲基呋喃-2-基)苯胺;2-氨基-2-(间甲苯基)乙酰胺;2-氨基-2-(对甲苯基)乙酰胺;3-氨基-1H-吡啶-6-甲醛;3-乙氧基-4-吗啉基苯胺;3-氨基-1H-吡啶-5-甲醛;1-(4-氨基苯基)哌啶-3-醇;3-甲氧基-4-((四氢-2H-哌喃-4-基)氧基)苯胺;2-(4-氨基-2-甲氧基苯氧基)-N-甲基乙酰胺;2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛;2-(4-氨基苯氧基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺;5-氨基-2-吗啉基苯甲腈;1-(4-氨基苯基)哌啶-4-醇;(1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基)甲醇;4-(4-氟哌啶-1-基)苯胺;3-(甲氧基甲基)-4-吗啉基苯胺;3-甲氧基-4-((四氢呋喃-2-基)甲氧基)苯胺;4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-3-甲氧基苯胺;1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)氮杂环丁-3-醇;4-氨基-N-(2-羟基乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺;1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-2-甲基丙-2-醇;3-(4-氨基苯氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇;4-(2-甲基吗啉基)苯胺;6-(2-甲基吗啉基)吡啶-3-胺;3-甲基-4-(哌啶-4-基)苯胺;4-(2-吗啉基乙氧基)苯胺;3-(2-吗啉基乙氧基)苯胺;3-甲基-4-吗啉基苯胺;(1-(4-氨基苯基)吡咯烷-2-基)甲醇;4-(2-甲基吡啶-4-基)苯胺;6-(1-甲基哌啶-4-基)吡啶-3-胺;2-(2-甲基吗啉基)嘧啶-5-胺;3-甲基-4-(四氢-2H-哌喃-4-基)苯胺;4-氨基-N-环丙基苯甲酰胺;4-(1-甲基哌啶-3-基)苯胺;4-(1-乙基吡咯烷-3-基)苯胺;5-甲基-6-吗啉基吡啶-3-胺;4-甲基-3-(三氟甲基)苯胺;5-氨基苯并呋喃-2-甲酸;2-((二甲基氨基)甲基)苯并呋喃-5-胺;2-((3-氨基苯基)亚氨基)乙酸乙酯;3-氟-5-(三氟甲基)苯胺;4-氨基-2-(三氟甲基)苯酚;5-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸;N-(4-氨基苯基)甲磺酰胺;7-氨基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;6-氨基-4-甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;3-甲基-5-(三氟甲基)苯胺;6-氨基-1-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;(4-氨基苯基)(甲基)氨

基甲酸甲酯;N-(4-氨基苯基)-2-羟基-N-甲基乙酰胺;6-氨基喹啉-2(1H)-酮;6-氨基-1-甲基喹啉-2(1H)-酮;4-(乙基磺酰基)苯胺;N-(4-氨基苯基)-N-甲基丙酰胺;4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯胺;2-氨基-2-(3-氯苯基)乙酰胺;5-氟-4-(哌嗪-1-基)嘧啶-2-胺;4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯胺;3-氯-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;4-氯-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;(1-(4-氨基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇;3-(5-氟嘧啶-2-基)苯胺;4'-氟-[1,1'-联苯]-3-胺;3'-氟-[1,1'-联苯]-3-胺;4-溴-3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;二苯并[b,d]呋喃-3-胺;3-溴-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;3-甲氧基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺;3-甲氧基-5-(1H-四唑-1-基)苯胺;2-氨基-2-(4-甲氧基苯基)乙酰胺;1-(4-氨基苯基)-3-甲基氮杂环丁-3-醇;(4-(4-氨基苯基)吗啉-2-基)甲醇;1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-醇;2-(5-氨基-2-吗啉基苯氧基)乙-1-醇;(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)甲醇;4-(4-氨基苯氧基)环己醇;4-(4-氨基苯基)哌嗪-2-酮;4-(3,3-二氟氮杂环丁-1-基)苯胺;2-(1-(4-氨基苯基)吡咯烷-3-基)乙-1-醇;4-氨基-N-(氧杂环丁-3-基)苯甲酰胺;1-(4-氨基苯基)-2,2,2-三氟乙-1-醇;1-(4-氨基-2-甲氧基苯氧基)-2-甲基丙-2-醇;3-甲氧基-4-((四氢-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯胺;4-氨基-N-(2-羟基乙基)-N-甲基苯甲酰胺;2-(4-氨基苯氧基)-N,N-二甲基乙酰胺;4-(3-氟-3-甲基氮杂环丁-1-基)苯胺;3-甲基-4-(2-甲基吗啉基)苯胺;4-(1-乙基哌啶-4-基)苯胺;3-氟-4-(2-甲基吗啉基)苯胺;3-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺;4-(2,3-二氢咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基)苯胺;3-氟-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺;5-甲基-6-(2-甲基吗啉基)吡啶-3-胺;3-氟-4-(哌嗪-1-基甲基)苯胺;4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-胺;1-(6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)乙-1-酮;4-氨基-N,N-二乙基苯甲酰胺;5-(4-乙基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺;2-(异丙基磺酰基)苯胺;3-甲基-4-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯胺;2-甲基-5-(2-吗啉基乙氧基)苯胺;5-氨基苯并呋喃-2-甲酸甲酯;5-氨基-N-甲基-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酰胺;5-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸甲酯;3-甲氧基-5-(三氟甲基)苯胺;5-氨基-N-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺;2-((3-氨基苯基)亚氨基)-N-(2-羟基乙基)乙酰胺;4-氯-3-(三氟甲基)苯胺;3-硝基苯胺;4-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-7-甲酸甲酯;6-氨基-N-甲基-1H-吡啶-1-甲酰胺;2-氨基-7-氧杂双环[4.2.0]辛-1(6),2,4-三烯-8-甲酸乙酯;异丙基氨基甲酸3-氨基苯酯;3-氯-4-吗啉基苯胺;2-(6-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酰胺;1-(4-氨基苯基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺;6-氨基-2-萘甲酰胺;3-氨基-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯甲腈;3-氨基-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)苯甲腈;4-氨基-N-环丁基苯甲酰胺;3-(4-甲氧基嘧啶-2-基)苯胺;4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯胺;3-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯胺;3-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯胺;3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺;4'-甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺;N-(4-氨基苯基)-3-羟基-N-甲基丙酰胺;9-甲基-9H-吡啶-3-胺;2-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)乙-1-醇;1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)哌啶-3-醇;1-(4-氨基苯基)-3-甲基吡咯烷-3-醇;2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇;4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)苯胺;4-(2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基)苯胺;3-(2-甲氧基乙氧基)-4-吗啉基苯胺;3-(4-氨基-2-甲氧基苯氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇;1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)哌啶-4-醇;1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)吡咯烷-3-基)甲醇;4-(3-甲氧基-3-甲基氮杂环丁-1-基)苯胺;1-(4-氨基-2-乙氧基苯氧基)-2-甲基丙-2-醇;1-(4-氨基-2-乙氧基苯基)吡咯烷-3-醇;4-氨基-N-乙基-N-(2-羟基乙基)苯甲酰胺;4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯胺;1-(4-氨基苯基)-3-乙基氮杂环丁-3-醇;3-甲基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺;4-甲基-3-(2-

(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺;1-(4-氨基苯乙基)哌啶-4-醇;2-(4-(4-氨基苯基)哌啶-1-基)乙-1-醇;3-甲基-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)苯胺;2-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯胺;4-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)苯胺;3-氟-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯胺;4-氨基-N-环戊基苯甲酰胺;4-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-3-基)苯胺;2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺;2-(4-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)哌啶-1-基)乙腈;(4-氨基苯基)(哌嗪-1-基)甲酮;1-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺;4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯胺;4-(1,2-二甲基哌啶-4-基)-3-氟苯胺;2-(5-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯;2-(6-氨基-1H-吡唑-1-基)乙酸甲酯;2-(5-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;3-氯-4-(三氟甲氧基)苯胺;4-(4,5-二氯-1H-咪唑-1-基)苯胺;2-(6-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基乙酰胺;(3-氨基苯基)(苯基)甲酮;3-氨基-5-甲酰氨基苯甲酸甲酯;5-甲氧基-2-甲基-[1,1'-联苯]-4-胺;2-((3-氨基苯基)亚氨基)-N,N-二甲基乙酰胺;2-((3-氨基苯基)亚氨基)-N-(2-(甲基氨基)乙基)乙酰胺;5-氨基苯并呋喃-2-甲酸乙酯;1-(4-氨基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺;(1-(2-氨基-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-4-基)甲醇;4-氨基-N-(2-羟基乙基)苯磺酰胺;4-(2-氨基-5-氟嘧啶-4-基)哌嗪-2-酮;3-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-基)苯胺;3-(1H-吡唑-1-基)苯胺;3-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)苯胺;3-(1H-苯并[d]咪唑-1-基)苯胺;3-(2H-吡唑-2-基)苯胺;3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)苯胺;3-(4-氨基苯基)吡啶-2(1H)-酮;3-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-4-基)苯胺;3-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)苯胺;3-(2,3-二氢苯并呋喃-5-基)苯胺;3-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯胺;4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)苯胺;6-氨基-N-甲基-2-萘甲酰胺;3-氟-4-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)苯胺;1-(4-氨基苯基)-4-甲基哌啶-4-醇;1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-3-甲基氮杂环丁-3-醇;(4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)吗啉-2-基)甲醇;2-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙醛;4-(4-(3-氟丙基)哌嗪-1-基)苯胺;4-(4,4-二氟哌啶-1-基)苯胺;4-(3,3-二氟哌啶-1-基)苯胺;4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)苯胺;4-氨基-N-(四氢-2H-哌喃-4-基)苯甲酰胺;(4-氨基苯基)(3-羟基氮杂环丁-1-基)甲酮;3-(4-氨基-2-乙氧基苯氧基)-2,2-二甲基丙-1-醇;4-(4-乙基哌嗪-1-基)-3-甲氧基苯胺;4-(2,6-二甲基吗啉基)苯胺;1-(4-氨基苯基)-3-甲基哌啶-3-醇;2-(4-氨基苯基)-N,2-二甲基丙酰胺;4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)苯胺;4-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)苯胺;4-(2-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)苯胺;4-氨基-N-苯基苯甲酰胺;3-((二甲基氨基)甲基)-1H-吡唑-6-胺;1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺;4-(4-乙氧基哌啶-1-基)-3-氟苯胺;6-(2,6-二甲基吗啉基)吡啶-3-胺;6-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)吡啶-3-胺;4-甲基-3-(2-吗啉基乙氧基)苯胺;6-氨基-2,2-二甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;3-(5-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基丙酰胺;3-(6-氨基-1H-吡唑-1-基)-N-甲基丙酰胺;5-氨基-N-(2-羟基乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺;3-(5-氨基-2H-吡唑-2-基)-N-甲基丙酰胺;N-(3-氨基-5-(三氟甲基)苯基)甲酰胺;4-(苯甲氧基)-3-氯苯胺;6-氨基-2,2-二氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;5-氨基-N-(2-羟基乙基)-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酰胺;5-氨基-1H-吡唑-2-甲酸;5-氨基-3-氧代-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸甲酯;2-氨基-8-甲基-7-氧杂双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯-5-甲酸甲酯;2-甲氧基-5-硝基苯胺;N-(3-氨基苯基)三甲基乙酰胺;N-(4-氨基苯基)-N-甲基环丙烷甲酰胺;N-(4-氨基-2-氯苯基)-N-甲基乙酰胺;3-((4-氨基苯基)磺酰基)丙腈;2-吗啉基喹啉-6-胺;4-氨基-N-(2-甲氧基乙基)苯磺酰胺;4-氨基-N-环丙基-N-甲基苯甲酰胺;4-氨基

哌啶-1-甲酸叔丁酯;1-(4-氨基苯基)哌啶-2-甲酰胺;3,5-二氟-4-吗啉基苯胺;4-(4-氨基苯基)硫代吗啉-2,3-二酮;3-(2H-苯并[b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)苯胺;3-(喹啉-3-基)苯胺;3-(喹啉-4-基)苯胺;3',4'-二氟-[1,1'-联苯]-3-胺;3-(喹啉-5-基)苯胺;3-(喹啉-8-基)苯胺;3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)苯胺;4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)苯胺;3-(喹啉-6-基)苯胺;4-(甲基亚磺酰基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺;4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺;2',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺;2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺;3',4'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺;1-(4-氨基苯基)-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺;3-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯;2-(4-(4-氨基-2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-醇;1-(4-氨基-2-乙氧基苯基)-3-甲基氮杂环丁-3-醇;4-(2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯胺;4-(7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基)苯胺;1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-3-甲基吡咯烷-3-醇;1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺;2-(4-氨基苯基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;1-(4-氨基-2-氟苯基)-3-甲基氮杂环丁-3-醇;4-(1-环丙基哌啶-4-基)苯胺;4-(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基)-3-甲基苯胺;3-(4-(4-氨基苯基)哌啶-1-基)丙腈;4-氨基-N-(3-甲氧基丙基)苯磺酰胺;2-氟-5-甲基-4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺;4-(1-异丙基哌啶-4-基)苯胺;2-(3-氨基苯氧基)-1-吗啉基乙-1-酮;2-(4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌啶-1-基)乙腈;4-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基)-3-甲基苯胺;3-(5-氨基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯;3-(6-氨基-1H-吡唑-1-基)丙酸乙酯;5-氨基-N,N-二甲基-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酰胺;2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙酸乙酯;3-(5-氨基-2H-吡唑-2-基)丙酸乙酯;4-氟-3-硝基苯胺;2-氟-5-硝基苯胺;5-氨基-1H-吡唑-2-甲酸甲酯;(4-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯;(3-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯;4-甲基-3-硝基苯胺;2-甲基-5-硝基苯胺;1-(4-氨基苯基)-N-甲基哌啶-2-甲酰胺;4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;(4-氨基苯基)(甲基)氨基甲酸异丙酯;2-(吗啉基甲基)喹啉-6-胺;4-(吡咯烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺;4-氨基环己烷甲酸苯甲酯;4-氨基-N-环丁基-N-甲基苯甲酰胺;1-(4-氨基苯基)-1H-1,2,3-三唑-4-甲酰胺;2-(4-氨基苯氧基)-1-吗啉基乙-1-酮;4-氨基-N-环丙基苯磺酰胺;2'-(吡咯烷-3-基)-[1,1'-联苯]-3-胺;1-(甲基磺酰基)-1H-吡唑-6-胺;N-(4-氨基苯基)-2-(二甲基氨基)-N-甲基乙酰胺;5-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基吡啶-2-胺;4-(2-甲基-1-吗啉基丙-2-基)苯胺;1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-4-甲基哌啶-4-醇;5-氨基-2-吗啉基苯甲酰胺;(4-氨基苯基)(4-羟基哌啶-1-基)甲酮;3-甲氧基-4-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)苯胺;1-(4-氨基-2-甲氧基苯基)-3-甲基哌啶-3-醇;3-(4-氨基苯基)-1,4-二甲基哌嗪-2-酮;1-(4-(4-氨基苯基)哌啶-1-基)乙-1-酮;4-(2-(4-(2-甲氧基乙基)哌嗪-1-基)乙基)苯胺;4-氨基-N-(2-吗啉基乙基)苯甲酰胺;2-(甲基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-胺;1-(4-氨基苯乙基)-N,N-二甲基吡咯烷-3-胺;3-甲基-4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)苯胺;3-(4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌啶-1-基)丙腈;3-氯-4-(2,6-二甲基吗啉基)苯胺;5-氨基-1H-吡唑-2-甲酸乙酯;2-((3-氨基苯基)亚氨基)-1-吗啉基乙-1-酮;2-((3-氨基苯基)亚氨基)-N-(2,3-二羟基丙基)乙酰胺;2-((3-氨基苯基)亚氨基)-1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮;4-氯-3-硝基苯胺;4-(吡咯烷-1-基磺酰基)苯胺;2,2,3,3-四氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-胺;5-氨基-2-(三氟甲氧基)苯甲酸甲酯;7-氨基-1H-吡唑-2-甲酸乙酯;5-氨基-N-异丙基-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酰胺;1-(4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;3-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯;6-氨基-N,N-二甲基-2-萘甲酰胺;4-(4-氨基苯基)

哌嗪-1-甲酰胺;1-(4-氨基苯基)哌啶-3-甲酰胺;4-(哌啶-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-胺;4-氨基-N-环丁基苯磺酰胺;1-(4-氨基苯基)哌啶-4-甲酸;1-(4-氨基苯基)-4-羟基吡咯烷-2-甲酰胺;1-(4-氨基苯基)哌啶-4-甲酰胺;2'-(哌啶-4-基)-[1,1'-联苯]-3-胺;2'-(哌啶-3-基)-[1,1'-联苯]-3-胺;2-苯基-1H-吡唑-4-胺;2',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺;1-(4-氨基苯基)-N-甲基吡咯烷-3-甲酰胺;2-(4-氨基苯氧基)乙酸叔丁酯;(4-氨基苯基)(2-(羟基甲基)吗啉基)甲酮;4-氨基-N-甲基-N-(四氢-2H-哌喃-4-基)苯甲酰胺;1-(4-氨基-2-乙氧基苯基)-4-甲基哌啶-4-醇;(4-氨基苯基)(3-羟基-3-甲基氮杂环丁-1-基)甲酮;3-(4-(4-氨基苯基)哌啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;1-(4-氨基苯乙基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺;4-(2,2-二甲基吗啉基)-3-甲基苯胺;4-氨基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺;4-(2-(四氢-2H-哌喃-4-基)噻唑-4-基)苯胺;4-(2-(哌啶-3-基)噻唑-4-基)苯胺;4-(2-(吡啶-3-基)噻唑-4-基)苯胺;4-(1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)苯胺;4-(1-环戊基哌啶-4-基)苯胺;3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-1H-吡唑-6-胺;4-(1-乙基哌啶-4-基)-2-甲氧基-5-甲基苯胺;4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-甲酸甲酯;2-((3-氨基苯基)亚氨基)乙酸叔丁酯;(5-氨基苯并呋喃-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;3-氨基-5-(三氟甲基)苯甲酸甲酯;2-((3-氨基苯基)亚氨基)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)乙酰胺;6-氨基-4H-苯并[b]咪唑并[1,5-d][1,4]噁嗪-3-甲酸乙酯;1-(2-氨基-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-3-甲酰胺;1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)丙-1-酮;2-氨基-4-(间甲苯基)嘧啶-5-甲酰胺;2-氨基-4-(2-(2-羟基乙基)哌啶-1-基)嘧啶-5-甲酰胺;4-(吗啉基磺酰基)苯胺;4-((噻唑-4-基甲基)磺酰基)苯胺;4-((四氢-2H-哌喃-4-基)磺酰基)苯胺;3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-5-(三氟甲基)苯胺;1-(4-氨基苯基)-N-甲基哌啶-3-甲酰胺;1-(4-氨基苯基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺;6-氨基-2,2,4-三甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;1-(4-(4-氨基苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)乙-1-酮;2-(4-氨基苯基磺酰氨基)乙酰胺;4-(苯基磺酰基)苯胺;3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-4-(三氟甲基)苯胺;3-吗啉基-4-(1H-吡唑-1-基)苯胺;3-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-4-(三氟甲基)苯胺;4-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯胺;2-(6-氨基-2-氧代-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酸;1-(4-氨基苯基)-4-羟基-N-甲基吡咯烷-2-甲酰胺;1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺;4-(4-((二甲基氨基)甲基)哌啶-1-基)-5-氟嘧啶-2-胺;7-氨基-2,2,4-三甲基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;3-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-7-基)苯胺;N-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)乙酰胺;1-(4-(4-氨基苯基)-1,4-二氮杂环庚-1-基)乙-1-酮;1-(4-(4-氨基苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-基)乙-1-酮;1-(4-(4-氨基苯基)-1,2,3,6-四氢吡啶-2-基)乙-1-酮;2-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)丙-2-醇;4-(哌啶-4-基)-3-(三氟甲基)苯胺;4-(1-环丙基哌啶-4-基)-3-甲基苯胺;4-(哌嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯胺;1-(4-氨基苯乙基)哌啶-3-甲酸;1-(4-氨基苯乙基)哌啶-4-甲酸;4-吗啉基-3-(三氟甲基)苯胺;4-氨基-N-(4-氯苯基)苯甲酰胺;4-(4-(4-氨基苯基)哌啶-1-基)丁-2-酮;4-(4-氨基苯基)-N-乙基哌啶-1-甲酰胺;4-(1-异丙基哌啶-4-基)-3-甲基苯胺;2-(4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌啶-1-基)乙酰胺;(5-氨基苯并呋喃-2-基)吗啉基甲酮;5-氨基-N-(2,3-二羟基丙基)-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酰胺;5-氨基-N-(2,3-二羟基丙基)苯并呋喃-2-甲酰胺;5-氨基-N-(1,3-二羟基丙-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;2-氨基-4-(3-甲氧基苯基)嘧啶-5-甲酰胺;3-氨基-N-甲氧基-N-苯基苯甲酰胺;1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基哌啶-2-甲酰胺;2-氨基-4-(3-乙基苯基)嘧啶-5-甲酰胺;1-(1-(2-氨基-5-氟嘧

啉-4-基)哌啉-4-基)脲;2-(1-(2-氨基-5-氟啉-4-基)哌啉-4-基)乙酰胺;2-氨基-4-(3-(羟基甲基)哌啉-1-基)啉-5-甲酰胺;4-(4-(吡啉-2-基)哌啉-1-基)苯胺;3-(4-苯基哌啉-1-基)苯胺;3'-吗啉基-[1,1'-联苯]-3-胺;4'-吗啉基-[1,1'-联苯]-3-胺;3'-吗啉基-[1,1'-联苯]-4-胺;4'-吗啉基-[1,1'-联苯]-4-胺;2'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-3-胺;1-(4-(4-氨基苯基)哌啉-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮;2',3',4'-三甲氧基-[1,1'-联苯]-3-胺;4-乙酰基-1-(4-氨基苯基)哌啉-2-酮;(2-氨基环己基)(叔丁基)氨基甲酸酯;4-(4-(1-甲基环丙基)哌啉-1-基)苯胺;2-(4-氨基苯氧基)-1-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁-1-基)乙-1-酮;(4-氨基苯基)(4-羟基-4-甲基哌啉-1-基)甲酮;4-(2-(4-(吡咯烷-1-基)哌啉-1-基)乙基)苯胺;1-(4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌啉-1-基)乙-1-酮;4-(1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)苯胺;4-(1-(2-吗啉基乙基)-1H-吡啶-4-基)苯胺;4-(1-甲基哌啉-4-基)-3-(三氟甲基)苯胺;1-(4-(4-氨基苯基)哌啉-1-基)-2-(乙基氨基)乙-1-酮;4-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-4-基)苯胺;4-(4-氨基苯基)哌啉-1-甲酸酯;1-(4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌啉-1-基)-3-甲氧基丙-2-醇;2-(4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌啉-1-基)-N-甲基乙酰胺;4-(4-苯基哌啉-1-基)苯胺;2-((3-氨基苯基)亚氨基)-1-(4-甲基哌啉-1-基)乙-1-酮;2-((3-氨基苯基)亚氨基)-N-(2-吗啉基乙基)乙酰胺;(5-氨基苯并呋喃-2-基)(1,4-二氮杂环庚-1-基)甲酮;(6-氨基萘-2-基)吗啉基甲酮;1-(4-(4-氨基-3-甲基苯基)哌啉-1-基)乙-1-酮;1-((1-(2-氨基-5-氟啉-4-基)哌啉-4-基)甲基)脲;4-(2-氨基-5-氟啉-4-基)哌啉-1-甲酰胺;1-(4-(4-氨基-2-氟苯基)哌啉-1-基)乙-1-酮;1-(4-(4-氨基苯基)-2-甲基哌啉-1-基)乙-1-酮;4-(1-(甲基磺酰基)哌啉-4-基)苯胺;4-(2-(4-吗啉基哌啉-1-基)乙基)苯胺;3-甲基-4-(1-(哌啉-4-基)-1H-吡啶-4-基)苯胺;4-(1-(甲基磺酰基)哌啉-3-基)苯胺;1-(4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌啉-1-基)-2-(乙基氨基)乙-1-酮;1-(3-(4-氨基苯基)吡咯烷-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮;3-(4-(4-氨基苯基)哌啉-1-基)丙酸乙酯;6-氨基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯;4-(苯甲氧基)-3-(三氟甲基)苯胺;5-氨基-N-(1-羟基-2-甲基丙-2-基)苯并呋喃-2-甲酰胺;1-((4-氨基苯基)磺酰基)哌啉-4-醇;4-(4-(甲基磺酰基)哌啉-1-基)苯胺;1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基哌啉-4-甲酰胺;2-氨基-4-(4-(2-羟基乙基)-1,4-二氮杂环庚-1-基)啉-5-甲酰胺;4-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基哌啉-1-甲酰胺;1-(4-(4-氨基-2-氯苯基)哌啉-1-基)乙-1-酮;3-(2-氨基-5-硝基苯基)丙酰胺;3-(4-(2-氨基-5-氟啉-4-基)哌啉-1-基)-3-氧代丙腈;3-氟-4-(3-(三氟甲基)-1H-吡啶-1-基)苯胺;(4-(4-氨基苯基)哌啉-1-基)(环丙基)甲酮;1-(3'-氨基-[1,1'-联苯]-4-基)哌啉-2-酮;1-(3'-氨基-[1,1'-联苯]-3-基)吡啶-2(1H)-酮;1-(3'-氨基-[1,1'-联苯]-4-基)吡啶-2(1H)-酮;4-(甲基磺酰基)-3-吗啉基苯胺;3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-胺;4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-4-胺;3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-3-胺;4'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯]-3-胺;4-(4-氨基苯基)-3-甲基哌啉-1-甲酸甲酯;N-(4-氨基苯基)-2-(苯甲氧基)-N-甲基乙酰胺;2-(4-氨基-N-甲基苯基磺酰氨基)乙酸;1-(4-氨基苯基)-4-羟基-N,N-二甲基吡咯烷-2-甲酰胺;1-(4-氨基苯基)-N,N-二甲基哌啉-3-甲酰胺;N-(1-(4-氨基苯基)哌啉-4-基)-N-甲基乙酰胺;1-(4-(4-氨基苯基)哌啉-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮;4-(1-(4,4,4-三氟丁基)哌啉-4-基)苯胺;3-甲基-4-(6-(哌啉-1-基)吡啶-3-基)苯胺;1-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啉-4-基)-1H-吡啶-4-胺;1-(4-(5-氨基吡啶-2-基)哌啉-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮;4-(1-(乙基磺酰基)哌啉-4-基)苯胺;2-((3-氨

基苯基)亚氨基)-N-(2-(苯甲基氨基)乙基)乙酰胺;1-(4-(4-氨基苯基)-3-甲基哌嗪-1-基)-2-甲氧基乙-1-酮;N-(1-(2-氨基-5-氟嘧啶-4-基)哌啶-4-基)-2-氰基乙酰胺;4-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)苯胺;4-(4-(甲基磺酰基)-1,4-二氮杂环庚-1-基)苯胺;4-(1-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯胺;4-(2-(甲基磺酰基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯胺;2-氨基-4-(甲基(1-甲基哌啶-4-基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺;4-(4-(乙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯胺;1-(4-(4-氨基苯甲酰基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;4-(2-甲基-4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯胺;2,6-二异丙基-4-苯氧基苯胺;2-甲基-4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯胺;3-甲基-4-(1-(2-吗啉基乙基)-1H-吡唑-4-基)苯胺;4-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)苯胺;1-(4-(4-氨基-2-甲基苯基)哌啶-1-基)-2-(二甲基氨基)乙-1-酮;5-氨基-2-(吗啉-4-羰基)苯并呋喃-3(2H)-酮;(6-氨基-4H-色烯-4-基)氨基甲酸叔丁酯;2-氨基-4-(3,5-二甲基苯基)嘧啶-5-甲酰胺;(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)(吡咯烷-1-基)甲酮;4-乙酰基-1-(4-氨基苯基)哌嗪-2-甲酰胺;3-(4-(4-氨基苯基)哌啶-1-基)-1,1,1-三氟丙-2-醇;3-(4-氨基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;1-(3-氨基苯甲酰基)哌啶-4-甲酸乙酯;(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)吗啉基甲酮;(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)(哌啶-1-基)甲酮;4-乙酰基-1-(4-氨基苯基)-N-甲基哌嗪-2-甲酰胺;4-(4-氨基苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯;2-(4-氨基-N-甲基苯基磺酰氨基)乙酸丁酯;4-(4-(环丙基磺酰基)哌嗪-1-基)苯胺;N-(1-(4-氨基苯基)哌啶-4-基)-N-甲基甲磺酰胺;4-(4-(乙基磺酰基)-2-甲基哌嗪-1-基)苯胺;3-甲基-4-(1-(2-(甲基磺酰基)乙基)哌啶-4-基)苯胺;(4-氨基苯基)(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲酮;4-(4-(环丙基磺酰基)-2-甲基哌嗪-1-基)苯胺;1-(4-(4-氨基苯基)哌啶-1-基)-2-(甲基磺酰基)乙-1-酮;4-((6-氨基-2H-吡唑-2-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯;4-((6-氨基-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酸甲酯;4-((6-氨基-1H-吡唑-1-基)甲基)-3-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺;5-氨基-2,3-二氢苯并呋喃-2-甲酸2-异丙基-5-甲基环己酯;4-氨基-3-(2-氨基-5-硝基苯甲基)-4-氧代丁酸乙酯;3,4-双(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯胺。

[0121] 尤其优选的式(I)的化合物为:

[0122] N-(1H-吡唑-5-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-苯基-N-(4-(哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1,N1-二甲基-N4-(5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺;3-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酰胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;4-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酸;4-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酰胺;4-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲腈;N-(1H-吡唑-5-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1H-吡唑-5-基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;2-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酰胺;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1,N1-二甲基-N4-(5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(吡啶-4-

基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1-(5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N4,N4-二甲基苯-1,4-二胺;N,5-双(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1,N1-二甲基-N4-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺;N-(4-氯苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1,N1-二甲基-N4-(5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1H-吡唑-6-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;5-苯基-N-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-苯基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1H-吡唑-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(吡啶-4-基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N,5-二(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;N-(1H-吡唑-3-基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1H-吡唑-5-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;5-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(4-甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1-(5-(3-甲氧基苯

基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N₄,N₄-二甲基苯-1,4-二胺;N-(5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;3-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;5-(4-甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N₁,N₁-二甲基-N₄-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N₁,N₁-二甲基-N₄-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N₁-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N₄,N₄-二甲基苯-1,4-二胺;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;3-((5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;N-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;3-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;3-((5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚;5-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(苯并[d]噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;5-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;N-(1H-吡唑-6-基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;2-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯酚;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基

苯基)-5-(3-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺;N-(1H-呋唑-6-基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N1,N1-二甲基-N3-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,3-二胺;N1-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)环己烷-1,2-二胺;N1-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,3-二胺;N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,5-二甲氧基苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,5-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-氨基乙基)-3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酰胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-(1H-呋唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-(1H-呋唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酸;5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;1-(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)-3-(间甲苯基)脲;(4-甲基哌嗪-1-基)(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;吡咯烷-1-基(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;N-(4-硫代吗啉基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;4-(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物;1-(4-(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;(3-甲氧基-4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲酮;5-(1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(1H-咪唑-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;吡咯烷-1-基(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;4-(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物;1-(4-(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;N-(4-硫代吗啉基苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;(4-甲基哌嗪-1-基)(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;2,2-二甲基-N-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,

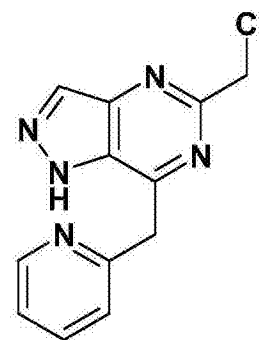
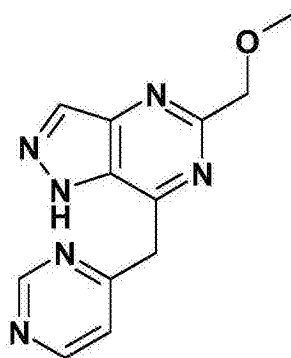
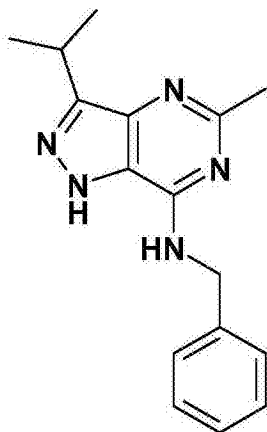
4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-胺;5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;(7-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;(7-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;(4-((5-苯甲酰基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮;7-((5-苯甲酰基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;吗啉基(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;6-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;7-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;(4-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮;N-(4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;N-(4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;8-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂萘-2(3H)-酮;6-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;1-甲基-N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-胺;2-甲基-2-(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)丙腈;5-(4-甲氧基苯基)-N-(4-硫代吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;4-(4-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物;1-(4-(4-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;6-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮;N-(4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;2,2-二甲基-N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-胺;2-(3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)乙酸;5-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-甲酸;2-(3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸;6-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)吡啶甲酸;N-(4-(五氟硫烷基)苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-(((4-甲基苯甲基)氨基)甲基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;3-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;1-(4-(4-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;N-(3-(7-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,

3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;N-(3-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;N-(3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;N-(3-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;1-(4-(4-((5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;7-((5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;1-(4-(4-((5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;1-(4-(4-((5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;1-(4-(4-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;7-((5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;7-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;4-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-8-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂萘-8-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-(甲硫基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(三氟甲

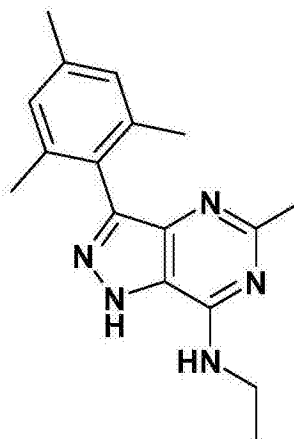
基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-吗啉基苯基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-氯苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(3-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;3-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;3-(7-((3-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;4-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;4-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;4-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;1-(4-(4-((5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;5-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(1H-吡唑-6-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N,5-双(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-(甲基磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;2-((3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)磺酰基)乙-1-醇;1-(4-(4-((5-(1H-吡唑并[3,2-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮;7-((5-(1H-吡唑并[3,2-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(4-吗啉基苯基)-5-(1H-吡唑并[3,2-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(1H-吡唑并[3,2-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N,N-二甲基-4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺;N-环丙基-3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺;N-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N,N-二甲基-3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺;N-甲基-3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺;N-(3-(吗啉基磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(噻吩-2-基)-N-(3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-(甲基亚磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;7-((5-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(4-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-

7-胺;5-(3,4-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,5-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(2-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,6-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,6-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,6-二氟苯基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,4-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2,4-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;6-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;6-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;6-(7-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-(甲基磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;吗啉基(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;N-(4-(吗啉基甲基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-氟-4-吗啉基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮;6-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;6-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(2-甲基异二氢吡啶-5-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-(叔丁基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;3-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((1H-吡唑-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;5-(3-氨基苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;5-(2-氟苯基)-N-(2-甲基异二氢吡啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺;N-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺。

[0123] 优选地,以下化合物排除在本申请案的范畴外:



[0124]



[0125] 尤其优选地,WO 98/29413中公开的化合物排除在本申请案的范畴外。

[0126] 本发明进一步提供药物组合物,其包含一种或多种如本文所定义的式(I)、(Ia)、(Ib)和/或(Ic)的化合物或其药学上可接受的酯、前药、水合物、溶剂合物或盐,任选地组合药学上可接受的载体。

[0127] 所述药物组合物任选地包含一种或多种以下化合物或与这些化合物中之一或更多者组合给药:

[0128] 氯己定(Chlorhexidine);聚诺昔林(polynoxylin);杜灭芬(domiphen);羟喹啉;新霉素(neomycin);咪康唑(miconazole);游霉素(natamycin);各种(various);海克替啶(hexetidine);四环素(tetracycline);美帕曲星(mepartricin);甲硝哒唑(metronidazole);克霉唑(clotrimazole);氯四环素(chlortetracycline);强力霉素(doxycycline);米诺环素(minocycline);曲安西龙(triamcinolone);地塞米松(dexamethasone);氢化可的松(hydrocortisone);肾上腺素;苄达明(benzydamine);肾上腺酮;胺来占诺(amlexanox);贝卡普勒明(becaplermin);水合氢氧化铝(algeldrate);麸胺醇铝(aloglutamol);氢氧化镁铝(magaldrate);铝镁加(almagate);铝碳酸镁(hydrotalcite);铝硅酸镁(almasilate);西咪替丁(cimetidine);雷尼替丁(ranitidine);法莫替丁(famotidine);尼扎替丁(nizatidine);尼培替丁(niperotidine);罗沙替丁(roxatidine);拉呋替丁(lafutidine);米索前列醇(misoprostol);恩前列素(enprostil);奥美拉唑(omeprazole);泮托拉唑(pantoprazole);兰索拉唑(lansoprazole);雷贝拉唑(rabeprazole);埃索美拉唑(esomeprazole);甘珀酸(carbenoxolone);硫糖铝(sucralfate);哌仑西平

(pirenzepine);丙噍胺(proglumide);吉法酯(gefarnate);硫糖肽(sulglycotide);乙酰甘草亭酸铝(acetoxolone);佐利米定(zolimidine);曲昔匹特(troxipide);羟苄利明(oxyphencyclimine);卡米罗芬(camylofin);美贝维林(mebeverine);曲美布汀(trimebutine);罗西维林(rociverine);双环维林(dicycloverine);双己维林(dihexyverine);双苯美林(difemerine);哌立度酯(piperidolate);苯咯铵(benzilone);格隆铵(glycopyrronium);奥芬铵(oxyphenonium);喷噻铵(penthienate);丙胺太林(propantheline);甲胺太林(methantheline);曲地铵(tridihexethyl);异丙酰胺;己环铵(hexocyclium);泊尔定(poldine);美喷酯(mepenzolate);贝弗宁(bevonium);哌喷酯(pipenzolate);二苯马尼(diphemanil);苯维铵(fenpiverinium);二甲基氨基丙酰基啡噻嗪;尼非他胺(nicofetamide);替瑞酰胺(tiropramide);罂粟碱(papaverine);屈他维林(drotaverine);莫沙维林(moxaverine);阿洛司琼(alosetron);替加色罗(tegaserod);西兰司琼(cilansetron);普卡必利(prucalopride);芬哌丙烷(fenpiprane);地索普明(diisopromine);氯苄沙明(chlorbenzoxamine);匹维铵(pinaverium);非诺维林(fenoverine);依丹帕明(idanpramine);普罗沙唑(proxazole);阿尔维林(alverine);曲匹布通(trepibutone);异美汀(isometheptene);卡罗维林(caroverine);间苯三酚(phloroglucinol);聚硅氧;三甲基二苯基丙胺;阿托品(atropine);莨菪碱(hyoscyamine);丁基东莨菪碱(butylscopolamine);甲基阿托品;甲基东莨菪碱;芬托铵(fentonium);甲氧氯普胺(metoclopramide);西沙必利(cisapride);多潘立酮(domperidone);溴必利(bromopride);阿立必利(alizapride);氯波必利(clebopride);昂丹司琼(ondansetron);格拉司琼(granisetron);托烷司琼(tropisetron);多拉司琼(dolasetron);帕洛诺司琼(palonosetron);东莨菪碱;氯丁醇;美托哌丙嗪(metopimazine);屈大麻酚(dronabinol);大麻隆(nabilone);阿瑞吡坦(aprepitant);卡索匹坦(casopitant);哌普唑林(piprozolin);羟甲香豆素(hymecromone);环丁酸醇(cyclobutylol);水飞蓟素(silymarin);西替沃酮(cititolone);依泊二醇(epomediol);酚丁(oxyphenisatine);比沙可啶(bisacodyl);丹蒽醌(dantron);酚酞(phenolphthalein);鼠李(cascara);双酚沙丁(bisoxatin);乙基羟乙基纤维素(ethulose);梧桐科(sterculia);亚麻仁;甲基纤维素;乳果糖(lactulose);拉克替醇(lactitol);异戊四醇(pentaerithrityl);聚乙二醇(macrogol);甘露糖醇;山梨糖醇;甘油;油;阿维莫泮(alvimopan);鲁比前列酮(lubiprostone);制霉菌素(nystatin);链霉素(streptomycin);巴龙霉素(paromomycin);康霉素(kanamycin);万古霉素(vancomycin);黏菌素(colistin);利福昔明(rifaximin);酞磺胺噻唑(phthalylsulfathiazole);磺胺脒(sulfaguanidine);琥珀磺胺噻唑(succinylsulfathiazole);溴羟喹啉(broxyquinoline);乙酞肿胺(acetarsol);硝呋齐特(nifuroxazide);硝呋噻肟(nifurzide);果胶;高岭土;交联普维酮(crospovidone);绿坡缕石(attapulgit);双八面体蒙脱石(diosmectite);地芬诺酯(diphenoxylate);鸦片;洛哌丁胺(loperamide);地芬诺辛(difenoxin);强的松龙(prednisolone);强的松(prednisone);倍他米松(betamethasone);替可的松(tixocortol);布地奈德(budesonide);倍氯米松(beclometasone);柳氮磺吡啶(sulfasalazine);美沙拉秦(mesalazine);奥沙拉秦(olsalazine);巴柳氮(balsalazide);长角豆属(ceratonia);消旋卡多曲

(racecadotril); 芬特明(phentermine); 芬氟拉明(fenfluramine); 安非拉酮(amfepramone); 右芬氟拉明(dexfenfluramine); 马吲哚(mazindol); 乙非他明(etilamfetamine); 去甲假麻黄碱(cathine); 氯苄雷司(clobenzorex); 美芬雷司(mefenorex); 西布曲明(sibutramine); 奥利司他(orlistat); 利莫那班(rimonabant); 淀粉酶(diastase); 胃蛋白酶(pepsin); 半乳糖苷酶(tilactase); 苯乙双胍(phenformin); 二甲双胍(metformin); 丁福明(buformin); 格列本脲(glibenclamide); 氯磺丙脲(chlorpropamide); 甲苯磺丁脲(tolbutamide); 格列波脲(glibornuride); 妥拉磺脲(tolazamide); 胺磺丁脲(carbutamide); 格列吡嗪(glipizide); 格列喹酮(gliquidone); 格列齐特(gliclazide); 美他己脲(metahexamide); 格列派特(glisoxepide); 格列美脲(glimepiride); 醋酸己脲(acetohexamide); 格列嘧啶(glymidine); 阿卡波糖(acarbose); 米格列醇(miglitol); 伏格列波糖(voglibose); 曲格列酮(troglitazone); 罗格列酮(rosiglitazone); 吡格列酮(pioglitazone); 西他列汀(sitagliptin); 维格列汀(vildagliptin); 沙格列汀(saxagliptin); 阿格列汀(alogliptin); 瑞格列奈(repaglinide); 那格列奈(nateglinide); 依森泰德(exenatide); 普兰林肽(pramlintide); 苯氟雷司(benfluorex); 利拉鲁肽(liraglutide); 米格列奈(mitiglinide); 托瑞司他(tolrestat); 倍他胡萝卜素(betacarotene); 麦角钙化甾醇(ergocalciferol); 双氢速甾醇(dihydrotachysterol); 阿法骨化醇(alfacalcidol); 骨化三醇(calcitriol); 维生素D3(colecalciferol); 骨化二醇(calcifediol); 舒布硫胺(sulbutiamine); 苯磷硫胺(benfotiamine); 尼非他胺; 生物素; 肌醇; 托可索仑(tocofersolan); 右泛醇(dexpanthenol); 泛硫乙胺(pantethine); 雄诺龙(androstanolone); 司坦唑醇(stanozolol); 美雄酮(metandienone); 美替诺龙(metenolone); 羟甲烯龙(oxymetholone); 奎勃龙(quinbolone); 普拉睾酮(prasterone); 氧雄龙(oxandrolone); 诺乙雄龙(norethandrolone); 诺龙(nandrolone); 乙雌烯醇(ethylestrenol); 左卡尼汀(levocarnitine); 腺苷蛋氨酸(ademetionine); 麸酰氨酸(glutamine); 巯乙胺(mercaptamine); 甜菜碱; 阿糖脑苷酶(alglucerase); 伊米苷酶(imiglucerase); 拉罗尼酶(laronidase); 沙克罗酶(sacrosidase); 加硫酶(galsulfase); 艾杜硫酶(idursulfase); 尼替西农(nitisinone); 米格鲁司特(miglustat); 沙丙蝶呤(sapropterin); 双香豆素(dicoumarol); 苯茛二酮(phenindione); 华法林(warfarin); 苯丙香豆素(phenprocoumon); 醋硝香豆素(acenocoumarol); 氯茛二酮(clorindione); 二苯茛酮(diphenadione); 噻氯香豆素(tiocloamarol); 肝素; 达肝素(dalteparin); 依诺肝素(enoxaparin); 那屈肝素(nadroparin); 帕肝素(panaparin); 瑞肝素(reviparin); 达那肝素(danaparoid); 亭扎肝素(tinzaparin); 舒洛地希(sulodexide); 贝米肝素(bemiparin); 地他唑(ditazole); 氯克罗孟(cloricromen); 吡考他胺(picotamide); 氯吡格雷(clopidogrel); 噻氯匹定(ticlopidine); 双嘧达莫(dipyridamole); 依前列醇(epoprostenol); 吲哚布芬(indobufen); 伊洛前列素(iloprost); 阿昔单抗(abciximab); 阿洛普令(aloxiprin); 依替巴肽(eptifibatide); 替罗非班(tirofiban); 三氟柳(triflusal); 贝前列素(beraprost); 曲前列尼(treprostinil); 普拉格雷(prasugrel); 链激酶; 阿替普酶(alteplase); 阿尼普酶(anistreplase); 尿激酶; 纤溶酶(fibrinolysin); 纤维蛋白酶(brinase); 瑞替普酶(reteplase); 沙芦普酶(saruplase); 安克洛酶(ancrod);

替奈普酶(tenecteplase);地西卢定(desirudin);来匹卢定(lepirudin);阿加曲班(argatroban);美拉加群(melagatran);西美加群(ximelagatran);比伐卢定(bivalirudin);去纤苷(defibrotide);方达帕林(fondaparinux);利伐沙班(rivaroxaban);卡莫司他(camostat);维生素K1(phytomenadione);甲萘醌(menadione);凝血酶(thrombin);胶原蛋白;酚磺乙胺(etamsylate);卡巴克络(carbazochrome);巴曲酶(batroxobin);罗米司亭(romiplostim);艾曲波帕(eltrombopag);糊精铁(dextriferron);维生素B12(cyanocobalamin);羟钴胺(hydroxocobalamin);腺苷钴胺(cobamamide);甲钴胺(mecobalamin);促红细胞生成素;白蛋白;葡聚糖;羟乙基淀粉;红细胞;血小板;碳水化合物;电解质;缓血酸胺;尿素(carbamide);十六基吡啶;呋喃西林(nitrofuril);磺胺甲二唑(sulfamethizole);牛磺罗定(taurolidine);诺昔硫脲(noxytiolin);葡萄糖;甘氨酸;赖氨酸;玻尿酸酶;胰凝乳蛋白酶;胰蛋白酶;去氧核糖核酸酶(desoxyribonuclease);菠萝蛋白酶(bromelains);血色素;醋洋地黄毒苷(acetyldigitoxin);醋地高辛(acetyldigoxin);洋地黄毒苷;地高辛;去乙酰毛花苷(deslanoside);甲地高辛(metildigoxin);吉妥福酯(gitoformate);海葱次苷(proscillaridin);毒毛花苷G(g-strophanthin);磁麻苷(cymarín);黄夹次苷(peruvoside);奎尼丁(quinidine);普鲁卡因胺(procainamide);丙吡胺(disopyramide);司巴丁(sparteine);阿义马林(ajmaline);普拉马林(prajmaline);劳拉义明(lorajmine);利多卡因(lidocaine);美西律(mexiletine);妥卡尼(tocainide);阿普林定(aprindine);普罗帕酮(propafenone);氟卡尼(flecainide);劳卡尼(lorcainide);恩卡尼(encainide);胺碘酮(amiodarone);丁萘夫汀(bunaftine);多非利特(dofetilide);伊布利特(ibutilide);替地沙米(tedisamil);莫雷西嗪(moracizine);西苯唑啉(cibenzoline);依替福林(etilefrine);异丙肾上腺素(isoprenaline);去甲肾上腺素;多巴胺(dopamine);去甲苯福林(norfenefrine);苯肾上腺素(phenylephrine);多巴酚丁胺(dobutamine);对羟福林(oxedrine);间羟胺(metaraminol);甲氧明(methoxamine);美芬丁胺(mephentermine);二甲福林(dimetofrine);普瑞特罗(prenalterol);多培沙明(dopexamine);吉培福林(gepefrine);异波帕胺(ibopamine);米多君(midodrine);奥克巴胺(octopamine);非诺多泮(fenoldopam);咖啡君(cafedrine);阿布他明(arbutamine);茶碱那林(theodrenaline);胺力农(amrinone);米力农(milrinone);依诺昔酮(enoximone);布拉地新(bucladesine);血管紧张素胺(angiotensinamide);扎莫特罗(xamoterol);左西孟旦(levosimendan);丙帕硝酯(propatyl nitrate);三乙硝胺(trol nitrate);四硝胺(tenitramine);氟司喹南(flosequinan);普尼拉明(prenylamine);奥昔非君(oxyfedrine);苯碘达隆(benziodarone);卡波罗孟(carbocromen);海索苯定(hexobendine);依他苯酮(etafenone);辛胺醇(heptaminol);伊莫拉明(imolamine);地拉齐普(dilazep);曲匹地尔(trapidil);吗多明(molsidomine);乙氧黄酮(efloxate);桂哌酯(cinepazet);氯达香豆素(cloridarol);尼可地尔(nicorandil);林西多明(linsidomine);奈西立肽(nesiritide);前列地尔(alprostadil);樟脑(camphora);吲哚美辛(indometacin);肉醇磷酸(creatinol fosfate);磷酸肌酸(fosfo creatine);泛癸利酮(ubidecarenone);腺苷;替拉西秦(tiracizine);阿卡地新(acadesine);曲美他嗪(trimetazidine);布洛芬(ibuprofen);伊伐布雷定(ivabradine);雷诺嗪(ranolazine);

艾替班特(icatibant);瑞加德松(regadenoson);瑞西那明(rescinnamine);利舍平(reserpine);地舍平(deserpidine);美索舍平(methoserpidine);比舍平(bietaserpine);可乐定(clonidine);胍法辛(guanfacine);托洛尼定(tolonidine);莫索尼定(moxonidine);利美尼定(rilmenidine);咪噻芬(trimetaphan);美卡拉明(mecamylamine);哌唑嗪(prazosin);吲哚拉明(indoramin);曲马唑嗪(trimazosin);多沙唑嗪(doxazosin);乌拉地尔(urapidil);倍他尼定(betanidine);胍乙啶(guanethidine);胍生(guanoxan);异喹胍(debrisoquine);胍氯酚(guanoclor);胍那佐定(guanazodine);胍诺沙苄(guanoxabenz);二氮嗪(diazoxide);双胍屈嗪(dihydralazine);胍屈嗪;恩屈嗪(endralazine);卡屈嗪(cadralazine);米诺地尔(minoxidil);硝普盐(nitroprusside);吡那地尔(pinacidil);藜芦(veratrum);甲酪氨酸(metirosine);帕吉林(pargyline);酮色林(ketanserin);波生坦(bosentan);安贝生坦(ambrisentan);西他生坦(sitaxentan);苄氟噻嗪(bendroflumethiazide);氢氟噻嗪(hydroflumethiazide);氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide);氯噻嗪(chlorothiazide);泊利噻嗪(polythiazide);三氯噻嗪(trichlormethiazide);环戊噻嗪(cyclopenthiazide);甲氯噻嗪(methyclothiazide);环噻嗪(cyclothiazide);美布噻嗪(mebutizide);喹乙宗(quinethazone);氯帕胺(clopamide);氯噻酮(chlortalidone);美夫西特(mefruside);氯非那胺(clofenamide);美托拉宗(metolazone);美替克仑(meticrane);希帕胺(xipamide);吲达帕胺(indapamide);氯索隆(clorexolone);芬喹唑(fenquizone);汞撒利(mersalyl);可可碱(theobromine);西氯他宁(cicletanine);呋塞米(furosemide);布美他尼(bumetanide);吡咯他尼(piretanide);托拉塞米(torasemide);莫唑胺(muzolimine);依托唑啉(etozolin);螺内酯(spironolactone);坎利酮(canrenone);依普利酮(eplerenone);阿米洛利(amiloride);胺苯蝶啶(triamterene);托伐普坦(tolvaptan);考尼伐坦(conivaptan);异克舒令(isoxsuprine);布酚宁(buphenine);巴美生(bamethan);酚妥拉明(phentolamine);妥拉唑林(tolazoline);环烟酯(ciclonicate);喷替茶碱(pentifylline);己酮可可碱(pentoxifylline);尼麦角林(nicergoline);双氢麦角汀(dihydroergocristine);血管舒缓素(kallidinogenase);环扁桃酯(cyclandelate);酚苄明(phenoxybenzamine);长春胺(vincamine);莫西赛利(moxisylyte);苄环烷(bencyclane);长春布宁(vinburnine);舒洛地尔(suloctidil);丁咯地尔(buflomedil);萘呋胺(naftidrofuryl);布他拉胺(butalamine);维司那定(visnadine);西替地尔(cetiedil);桂哌齐特(cinepazide);艾芬地尔(ifenprodil);阿扎培汀(azapetine);法舒地尔(fasudil);氟米龙(fluorometholone);氟可龙(fluocortolone);醋酸氟轻松(fluocinonide);丁卡因(tetracaine);苯佐卡因(benzocaine);辛可卡因(cinchocaine);普鲁卡因(procaine);奥昔卡因(oxetacaine);普莫卡因(pramocaine);三苄糖苷(tribenoside);有机类肝素(organo-heparinoid);聚多卡醇(polidocanol);苯酚;芦丁(rutoside);莫诺芦丁(monoxerutin);地奥司明(diosmin);曲克芦丁(troxerutin);海曲司明(hidrosmine);阿普洛尔(alprenolol);氧烯洛尔(oxprenolol);吲哚洛尔(pindolol);普萘洛尔(propranolol);噻吗洛尔(timolol);索他洛尔(sotalol);纳多洛尔(nadolol);甲吲洛尔(mepindolol);卡替洛尔(carateolol);特他洛尔(tertatolol);波吲洛尔(bopindolol);布洛洛尔(bupranolol);喷布洛尔(penbutolol);氯拉洛尔(cloranolol);

普拉洛尔(practolol);美托洛尔(metoprolol);阿替洛尔(atenolol);醋丁洛尔(acebutolol);倍他洛尔(betaxolol);贝凡洛尔(bevantolol);比索洛尔(bisoprolol);塞利洛尔(celiprolol);艾司洛尔(esmolol);依泮洛尔(epanolol);s-阿替洛尔(s-atenolol);奈必洛尔(nebivolol);他林洛尔(talinolol);拉贝洛尔(labetalol);卡维地洛(carvedilol);胺氯地平(amlodipine);非洛地平(felodipine);伊拉地平(isradipine);尼卡地平(nicardipine);硝苯地平(nifedipine);尼莫地平(nimodipine);尼索地平(nisoldipine);尼群地平(nitrendipine);拉西地平(lacidipine);尼伐地平(nilvadipine);马尼地平(manidipine);巴尼地平(barnidipine);乐卡地平(lercanidipine);西尼地平(cilnidipine);贝尼地平(benidipine);米贝拉地尔(mibefradil);维拉帕米(verapamil);戈洛帕米(gallopamil);地尔硫卓(diltiazem);芬地林(fendiline);苜普地尔(bepridil);利多氟嗪(lidoflazine);哌克昔林(perhexiline);卡托普利(captopril);依那普利(enalapril);赖诺普利(lisinopril);培哚普利(perindopril);雷米普利(ramipril);喹那普利(quinapril);贝那普利(benazepril);西拉普利(cilazapril);福辛普利(fosinopril);群多普利(trandolapril);螺普利(spirapril);地拉普利(delapril);莫昔普利(moexipril);替莫普利(temocapril);佐芬普利(zofenopril);咪达普利(imidapril);氯沙坦(losartan);依普罗沙坦(eprosartan);缬沙坦(valsartan);厄贝沙坦(irbesartan);他索沙坦(tasosartan);坎地沙坦(candesartan);替米沙坦(telmisartan);瑞米吉仑(remikiren);阿利吉仑(aliskiren);辛伐他汀(simvastatin);洛伐他汀(lovastatin);普伐他汀(pravastatin);氟伐他汀(fluvastatin);阿托伐他汀(atorvastatin);西立伐他汀(cerivastatin);瑞舒伐他汀(rosuvastatin);匹伐他汀(pitavastatin);氯贝丁酯(clofibrate);苯扎贝特(bezafibrate);吉非贝齐(gemfibrozil);非诺贝特(fenofibrate);双贝特(simfibrate);氯烟贝特(ronifibrate);环丙贝特(ciprofibrate);依托贝特(etofibrate);氯贝胺(clofibrade);考来烯胺(colestyramine);考来替泊(colestipol);考来糖酐(coleextran);考来维仑(colesevelam);戊四烟酯(niceritrol);尼可呋糖(nicofuranose);阿昔莫司(acipimox);右甲状腺素(dextrothyroxine);普罗布考(probucol);硫地醇(tiadenol);美格鲁托(meglutol);甘蔗脂肪醇(policosanol);依泽替米贝(ezetimibe);曲古霉素(hachimycin);培西洛星(pecilocin);吡咯尼群(pyrrolnitrin);灰黄霉素(griseofulvin);益康唑(econazole);氯米达唑(chlormidazole);异康唑(isoconazole);噻苯达唑(tiabendazole);噻康唑(tioconazole);酮康唑(ketoconazole);硫康唑(sulconazole);联苯苄唑(bifonazole);奥昔康唑(oxiconazole);芬替康唑(fenticonazole);奥莫康唑(omoconazole);舍他康唑(sertaconazole);氟康唑(flucanazole);氟曲马唑(flutrimazole);溴氯柳苯胺(bromochlorosalicylanilide);甲基玫瑰苯胺(methylrosaniline);三溴间甲酚(tribromometacresol);氯苯甘醚(chlorphenesin);替克拉酮(ticlatone);舒苯汀(sulbentine);卤普罗近(haloprogin);环吡酮(ciclopirox);特比萘芬(terbinafine);阿莫罗芬(amorolfine);地马唑(dimazole);托萘酯(tolnaftate);托西拉酯(tolciclate);氟胞嘧啶(flucytosine);萘替芬(naftifine);布替萘芬(butenafine);奥西诺酯(octinoxate);聚糖酐(dextranomer);

克立诺姆(crilanomer);甘草次酸(enoxolone);胶原蛋白酶;松齐拉敏(thonzylamine);美吡拉敏(mepyramine);西那利定(thenalidine);曲吡那敏(tripelennamine);氯吡拉敏(chloropyramine);异丙嗪(promethazine);托普帕敏(tolpropamine);二甲茛定(dimetindene);氯马斯汀(clemastine);巴米品(bamipine);异西喷地(isothipendyl);苯海拉明(diphenhydramine);氯苯沙明(chlorphenoxamine);奥布卡因(oxybuprocaine);奎尼卡因(quinisocaine);地蒽酚(dithranol);三甲沙林(trioxysalen);甲氧沙林(methoxsalen);卡泊三醇(calcipotriol);他卡西醇(tacalcitol);他扎罗汀(tazarotene);佛手内酯(bergapten);依曲替酯(etretinate);阿维A酸(acitretin);地美环素(demeclocycline);土霉素(oxytetracycline);氯霉素(chloramphenicol);杆菌肽(bacitracin);庆大霉素(gentamicin);短杆菌素(tyrothricin);莫匹罗星(mupirocin);维吉霉素(virginiamycin);阿米卡星(amikacin);瑞他莫林(retapamulin);磺胺噻唑(sulfathiazole);磺胺米隆(mafenide);磺胺(sulfanilamide);磺胺甲噻唑(sulfamerazine);碘苷(idoxuridine);曲金刚胺(tromantadine);阿昔洛韦(aciclovir);鬼臼毒素(podophyllotoxin);肌苷;喷昔洛韦(penciclovir);溶菌酶(lysozyme);伊巴他滨(ibacitabine);依度尿苷(edoxudine);咪喹莫特(imiquimod);二十二烷醇(docosanol);甲泼尼龙(methylprednisolone);氯倍他松(clobetasone);氟米松(flumetasone);氟可丁(flucortin);氟培龙(fluperolone);氟泼尼定(fluprednidene);地奈德(desonide);阿氯米松(alclometasone);氯可托龙(clocortolone);氟氯缩松(flucolorolone);去羟米松(desoximetasone);二氟可龙(diflucortolone);氟氢缩松(fludroxycortide);二氟拉松(diflorasone);安西奈德(amcinonide);卤米松(halometasone);莫米松(mometasone);氟替卡松(fluticasone);泼尼卡酯(prednicarbate);二氟泼尼酯(difluprednate);乌倍他索(ulobetasol);氯倍他索(clobetasol);哈西奈德(halcinonide);胺吡啶(aminoacridine);吡啶黄(euflavine);双溴丙脒(dibrompropamidine);普罗帕脒(propamidine);己脒定(hexamidine);聚己双脒(polihexanide);六氯酚(hexachlorophene);聚甲酚磺醛(polycresulen);三氯生(triclosan);氯二甲酚(chloroxylenol);羟基联苯(biphenylol);碘/辛基苯氧基聚乙二醇醚;普维酮-碘;碘;二碘羟基丙烷;地喹铵(dequalinium);氯喹那多(chlorquinaldol);氯碘羟喹(clioquinol);苜烷铵(benzalkonium);西曲铵(cetrimonium);西曲溴铵(cetrimide);汞溴红(mercurochrome);硫柳汞(thiomersal);银;伊红(eosin);丙醇;异丙醇;乙醇;新霉素B(framycetin);苯度铵(benzododecinium);碘仿;硫氯酚(bithionol);硫;噻克索酮(tioxolone);甲硫芬(mesulfen);维甲酸(tretinoin);视黄醇;阿达帕林(adapalene);异维甲酸(isotretinoin);莫维A胺(motretinide);克林霉素(clindamycin);红霉素(erythromycin);甲氯环素(meclocycline);间苯二酚;胺苯砒(dapsone);伊贺塔索(ichtasol);珍尼柳酯(xenysalate);其他;他克莫司(tacrolimus);吡美莫司(pimecrolimus);对甲氧酚(mequinol);替拉曲考(tiratricol);奥沙西罗(oxaceprol);非那雄胺(finasteride);氢醌;莫诺苯宗(monobenzene);依氟鸟氨酸(eflornithine);双氯芬酸(diclofenac);阿利维甲酸(alitretinoin);克念菌素(candididin);卡非西林(carfecillin);喷他霉素(pentamycin);二碘羟基喹啉;磺酰胺;磺胺托拉米(sulfatolamide);奥硝唑(ornidazole);阿扎硝唑(azanidazole);普罗硝唑

(propenidazole);布康唑(butoconazole);特康唑(terconazole);氯登妥因(clodantoin);硝呋太尔(nifuratel);呋喃唑酮(furazolidone);丙噻酯(protiofate);甲麦角新碱(methylethergometrine);麦角新碱;地诺前列素(dinoprost);地诺前列酮(dinoprostone);吉美前列素(gemeprost);卡前列素(carboprost);硫前列酮(sulprostone);利托君(ritodrine);非诺特罗(fenoterol);溴隐亭(bromocriptine);麦角乙脲(lisuride);卡麦角林(cabergoline);喹高利特(quinagolide);甲麦角林(metergoline);特麦角脲(terguride);萘普生(naproxen);氟诺洛芬(flunoxaprofen);阿托西班(atosiban);炔诺酮(norethisterone);利奈孕酮(lynestrenol);左炔诺孕酮(levonorgestrel);奎孕醇(quiringestanol);甲地孕酮(megestrol);甲羟孕酮(medroxyprogesterone);诺孕烯酮(norgestrienone);依托孕烯(etonogestrel);去氧孕烯(desogestrel);氟甲睾酮(fluxymesterone);甲睾酮(methyltestosterone);睾酮(testosterone);美睾酮(mesterolone);炔雌醇(ethinylestradiol);雌二醇;雌三醇;氯烯雌醚(chlorotrianisene);雌酮(estrone);普罗雌烯(promestriene);双烯雌酚(dienestrol);己烯雌酚(diethylstilbestrol);美沙雌酸(methallenestril);莫克雌醇(moxestrol);替勃龙(tibolone);孕诺酮(gestonorone);羟孕酮(hydroxyprogesterone);黄体酮(progesterone);地屈孕酮(dydrogesterone);美屈孕酮(medrogestone);诺美孕酮(nomegestrol);地美孕酮(demegestone);氯地孕酮(chlormadinone);普美孕酮(promegestone);烯丙雌醇(allylestrenol);炔孕酮(ethisterone);炔诺醇(etynodiol);甲诺酮(methylestrenolone);尿促卵泡素(urofollitropin);环芬尼(cyclofenil);氯米芬(clomifene);表美雌醇(epimestrol);环丙孕酮(cyproterone);达那唑(danazol);孕三烯酮(gestrinone);米非司酮(mifepristone);雷洛昔芬(raloxifene);巴多昔芬(bazedoxifene);依美铵(emepronium);黄酮哌酯(flavoxate);美拉肼(meladrazine);奥昔布宁(oxybutynin);特罗地林(terodiline);丙哌维林(propiverine);托特罗定(tolterodine);索非那(solifenacin);曲司铵(trospium);达非那新(darifenacin);非索罗定(fesoterodine);西地那非(sildenafil);育亨宾(yohimbine);阿扑吗啡(apomorphine);他达拉非(tadalafil);伐地那非(vardenafil);非那吡啶(phenazopyridine);丁二酰亚胺;达泊西汀(dapoxetine);阿夫唑嗪(alfuzosin);坦洛新(tamsulosin);特拉唑嗪(terazosin);西洛多辛(silodosin);度他雄胺(dutasteride);促肾上腺皮质素(corticotropin);替可克肽(tetracosactide);促甲状腺素(thyrotropin);生长激素(somatropin);人蛋胺生长素(somatrem);美卡舍明(mecasermin);舍莫瑞林(sermorelin);培维索孟(pegvisomant);加压素(vasopressin);去胺加压素(desmopressin);离胺加压素(lypressin);特利加压素(terlipressin);鸟胺加压素(ornipressin);精胺加压素(argipressin);去胺缩宫素(demoxytocin);缩宫素(oxytocin);卡贝缩宫素(carbetocin);戈那瑞林(gonadorelin);那法瑞林(nafarelin);组胺瑞林(histreltin);生长抑素(somatostatin);奥曲肽(octreotide);兰瑞肽(lanreotide);伐普肽(vapreotide);加尼瑞克(ganirelix);西曲瑞克(cetrorelix);醛甾酮(alдостерone);氟氢可的松(fludrocortisone);去氧皮质酮(desoxycortone);帕拉米松(paramethasone);可的松;泼尼立定(prednylidene);利美索龙(rimexolone);地夫可特(deflazacort);氯泼尼醇(cloprednol);甲泼尼松(meprednisone);可的伐唑

(cortivazol); 曲洛司坦(trilostane); 甲基硫尿嘧啶(methylthiouracil); 丙基硫尿嘧啶(propylthiouracil); 苯甲基硫尿嘧啶(benzylthiouracil); 卡比马唑(carbimazole); 甲硫咪唑(thiamazole); 二碘酪氨酸; 二溴酪氨酸; 升糖素; 特立帕肽(teriparatide); 依降钙素(elcatonin); 西那卡塞(cinacalcet); 帕立骨化醇(paricalcitol); 度骨化醇(doxercalciferol); 离甲环素(lymecycline); 美他环素(metacycline); 罗利环素(rolitetracycline); 青哌环素(penimepicycline); 氯莫环素(clomocycline); 替格环素(tigecycline); 甲砒霉素(thiamphenicol); 安比西林(ampicillin); 匹胺西林(pivampicillin); 羧苄西林(carbenicillin); 阿莫西林(amoxicillin); 卡茆西林(carindacillin); 巴胺西林(bacampicillin); 依匹西林(epicillin); 匹美西林(pivmecillinam); 阿洛西林(azlocillin); 美洛西林(mezlocillin); 美西林(mecillinam); 哌拉西林(piperacillin); 替卡西林(ticarcillin); 美坦西林(metampicillin); 酞胺西林(talampicillin); 磺苄西林(sulbenicillin); 替莫西林(temocillin); 海他西林(hetacillin); 苄青霉素(benzylpenicillin); 苯氧甲基青霉素(phenoxyethylpenicillin); 丙匹西林(propicillin); 阿度西林(azidocillin); 非奈西林(pheneticillin); 培那西林(penamecillin); 氯甲西林(clometocillin); 双氯西林(dicloxacillin); 氯唑西林(cloxacillin); 甲氧西林(meticillin); 苯唑西林(oxacillin); 氟氯西林(flucloxacillin); 舒巴坦(sulbactam); 三唑巴坦(tazobactam); 舒他西林(sultamicillin); 头孢胺苄(cefalexin); 头孢噻啉(cefaloridine); 头孢噻吩(cefalotin); 头孢唑林(cefazolin); 头孢羟胺苄(cefadroxil); 头孢西酮(cefazedone); 头孢曲秦(cefatrizine); 头孢匹林(cefapirin); 头孢拉定(cefradine); 头孢乙腈(cefacetrile); 头孢沙定(cefroxadine); 头孢替唑(ceftezole); 头孢西丁(cefexitin); 头孢呋辛(cefuroxime); 头孢孟多(cefamandole); 头孢克洛(cefaclor); 头孢替坦(cefotetan); 头孢尼西(cefonicid); 头孢替安(cefotiam); 氯碳头孢(loracarbef); 头孢美唑(cefmetazole); 头孢丙烯(cefprozil); 头孢雷特(ceforanide); 头孢噻肟(cefotaxime); 头孢他啶(ceftazidime); 头孢磺啉(cefsulodin); 头孢曲松(ceftriaxone); 头孢甲肟(cefmenoxime); 拉氧头孢(latamoxef); 头孢唑肟(ceftizoxime); 头孢克肟(cefixime); 头孢地秦(cefodizime); 头孢他美(cefetamet); 头孢匹胺(cefpiramide); 头孢哌酮(cefoperazone); 头孢泊肟(cefpodoxime); 头孢布烯(ceftibuten); 头孢地尼(cefdinir); 头孢托仑(cefditoren); 头孢卡品(cefcapene); 头孢吡肟(cefepime); 头孢匹罗(cefpirome); 头孢唑兰(cefozopran); 美罗培南(meropenem); 厄他培南(ertapenem); 多利培南(doripenem); 比阿培南(biapenem); 甲氧苄啉(trimethoprim); 溴莫普林(brodiprim); 伊拉普林(iclaprim); 磺胺二甲基异噻啉(sulfaisodimidine); 磺胺二甲嘧啶(sulfadimidine); 磺胺吡啶(sulfapyridine); 磺胺异噻唑(sulfafurazole); 磺胺硫脲(sulfathiourea); 醋磺胺甲噁唑(sulfamethoxazole); 磺胺嘧啶(sulfadiazine); 磺胺噻唑(sulfamoxole); 磺胺地索辛(sulfadimethoxine); 磺胺林(sulfalene); 磺胺托嘧啶(sulfametomidine); 磺胺对甲氧嘧啶(sulfametoxydiazine); 磺胺甲氧嘧啶(sulfamethoxypyridazine); 磺胺培林(sulfaperin); 磺胺苯吡唑(sulfaphenazole); 磺胺马宗(sulfamazone); 螺旋霉素(spiramycin); 麦迪霉素(midecamycin); 竹桃霉素(oleandomycin); 罗红霉素(roxithromycin); 交沙霉素

(josamycin);醋竹桃霉素(troleandomycin);克拉霉素(clarithromycin);阿奇霉素(azithromycin);麦白霉素(miocamycin);罗他霉素(rokitamycin);地红霉素(dirithromycin);氟红霉素(flurithromycin);泰利霉素(telithromycin);林可霉素(lincomycin);普那霉素(pristinamycin);奎奴普丁(quinupristin)/达福普汀(dalfopristin);链双霉素(streptoduocin);妥布霉素(tobramycin);奈替米星(netilmicin);西索米星(sisomicin);地贝卡星(dibekacin);核糖霉素(ribostamycin);异帕米星(isebamycin);阿贝卡星(arbekacin);氧氟沙星(ofloxacin);环丙沙星(ciprofloxacin);培氟沙星(pefloxacin);依诺沙星(enoxacin);替马沙星(temafloxacin);诺氟沙星(norfloxacin);洛美沙星(lomefloxacin);氟罗沙星(fleroxacin);司帕沙星(sparfloxacin);芦氟沙星(rufloxacin);格帕沙星(grepafloxacin);左氧氟沙星(levofloxacin);曲伐沙星(trovafloxacin);莫西沙星(moxifloxacin);吉米沙星(gemifloxacin);加替沙星(gatifloxacin);普卢利沙星(prulifloxacin);帕珠沙星(pazufloxacin);加雷沙星(garenoxacin);罗索沙星(rosoxacin);西诺沙星(cinoxacin);氟甲喹(flumequine);替考拉宁(teicoplanin);特拉万星(telavancin);巴万星(dalbavancin);奥利万星(oritavancin);替硝唑(tinidazole);呋喃妥因(nitrofurantoin);硝呋妥因醇(nifurtimol);磷霉素(fosfomicin);希波酚(xibornol);氯福克酚(clofoctol);大观霉素(spectinomycin);乌洛托品(methenamine);硝羟喹啉(nitroxoline);利奈唑胺(linezolid);达托霉素(daptomycin);伊曲康唑(itraconazole);伏立康唑(voriconazole);泊沙康唑(posaconazole);卡泊芬净(caspofungin);米卡凡金(micafungin);阿尼芬净(anidulafungin);环丝氨酸;利福平(rifampicin);利福霉素(rifamycin);利福布汀(rifabutin);利福喷汀(rifapentine);卷曲霉素(capreomycin);异烟肼(isoniazid);丙硫异烟胺(protionamide);硫卡利特(tiocarlide);乙硫异烟胺(ethionamide);吡嗪酰胺;乙胺丁醇(ethambutol);特立齐酮(terizidone);吗啉米特(morinamide);氯法齐明(clofazimine);美替沙酮(metisazone);阿糖腺苷(vidarabine);利巴韦林(ribavirin);更昔洛韦(ganciclovir);泛昔洛韦(famciclovir);伐昔洛韦(valaciclovir);西多福韦(cidofovir);缙更昔洛韦(valganciclovir);溴夫定(brivudine);金刚乙胺(rimantadine);膦甲酸(foscarnet);膦乙醇(fosfonet);沙奎那韦(saquinavir);茚地那韦(indinavir);利托那韦(ritonavir);那非那韦(nelfinavir);安泼那韦(amprenavir);洛匹那韦(lopinavir);膦沙那韦(fosamprenavir);阿扎那韦(atazanavir);替拉那韦(tipranavir);地瑞纳韦(darunavir);齐多夫定(zidovudine);地达诺新(didanosine);扎西他宾(zalcitabine);司他夫定(stavudine);拉米夫定(lamivudine);阿巴卡韦(abacavir);恩曲他滨(emtricitabine);恩替卡韦(entecavir);替比夫定(telbivudine);克来夫定(clevudine);奈韦拉平(nevirapine);地拉夫定(delavirdine);依法韦仑(efavirenz);依曲韦林(etravirine);扎那米韦(zanamivir);奥塞米韦(oseltamivir);吗啉胍(moroxydine);普来可那立(pleconaril);恩夫韦肽(enfuvirtide);雷特格韦(raltegravir);马拉维若(maraviroc);马立巴韦(maribavir);帕利珠单抗(palivizumab);奈巴库单抗(nebacumab);白喉-脊髓灰质炎-破伤风;白喉-百日咳-脊髓灰质炎-破伤风;白喉-风疹-破伤风;环磷酰胺;苯丁酸氮芥(chlorambucil);美法仑

(melphalan);氮芥(chlormethine);异环磷酰胺(ifosfamide);曲磷胺(trofosfamide);泼尼莫司汀(prednimustine);苯达莫司汀(bendamustine);白消安(busulfan);曲奥舒凡(treosulfan);甘露舒凡(mannosulfan);塞替派(thiotepa);三亚胺醌(triaziquone);卡波醌(carboquone);卡莫司汀(carmustine);洛莫司汀(lomustine);司莫司汀(semustine);链佐星(streptozocin);福莫司汀(fotemustine);尼莫司汀(nimustine);雷莫司汀(ranimustine);依托格鲁(etoglucid);二溴甘露醇(mitobronitol);哌泊溴烷(pipobroman);替莫唑胺(temozolomide);达卡巴嗪(dacarbazine);甲胺蝶呤(methotrexate);雷替曲塞(raltitrexed);培美曲塞(pemetrexed);普拉曲沙(pralatrexate);巯嘌呤(mercaptopurine);硫鸟嘌呤(tioguanine);克拉屈滨(cladribine);氟达拉滨(fludarabine);克罗拉滨(clofarabine);奈拉滨(nelarabine);阿糖胞苷(cytarabine);氟尿嘧啶(flourouracil);替加氟(tegafur);卡莫氟(carmofur);吉西他滨(gemcitabine);卡培他滨(capecitabine);阿扎胞苷(azacitidine);地西他滨(decitabine);长春碱(vinblastine);长春新碱(vincristine);长春地辛(vindesine);长春瑞滨(vinorelbine);长春氟宁(vinflunine);依托泊苷(etoposide);替尼泊苷(teniposide);秋水仙胺(demecolcine);紫杉醇(paclitaxel);多西他赛(docetaxel);他比特定(trabectedin);放线菌素D(dactinomycin);多柔比星(doxorubicin);道诺霉素(daunorubicin);表柔比星(epirubicin);阿柔比星(aclarubicin);佐柔比星(zorubicin);伊达比星(idarubicin);米托蒽醌(mitoxantrone);吡柔比星(pirarubicin);戊柔比星(valrubicin);博来霉素(bleomycin);普卡霉素(plicamycin);丝裂霉素(mitomycin);伊沙匹隆(ixabepilone);顺铂(cisplatin);卡波铂(carboplatin);奥沙利铂(oxaliplatin);沙铂(satraplatin);丙卡巴肼(procarbazine);依决洛单抗(edrecolomab);利妥昔单抗(rituximab);曲妥单抗(trastuzumab);阿仑单抗(alemtuzumab);吉妥珠单抗(gemtuzumab);西妥昔单抗(cetuximab);贝伐单抗(bevacizumab);帕尼单抗(panitumumab);卡妥索单抗(catumaxomab);奥伐单抗(ofatumumab);替莫泊芬(temoporfin);乙丙昔罗(efaproxiral);伊马替尼(imatinib);吉非替尼(gefitinib);埃罗替尼(erlotinib);舒尼替尼(sunitinib);索拉非尼(sorafenib);达沙替尼(dasatinib);拉帕替尼(lapatinib);尼洛替尼(nilotinib);替西罗莫斯(temsirrolimus);依维莫司(everolimus);帕唑帕尼(pazopanib);安吡啶(amsacrine);天冬酰胺酶;六甲蜜胺(altretamine);羟基脲(hydroxycarbamide);氯尼达明(lonidamine);喷司他丁(pentostatin);米替福新(miltefosine);马索罗酚(masoprocol);雌莫司汀(estramustine);米托胍脲(mitoguazone);托泊替康(topotecan);噻唑呋林(tiazofurine);依立替康(irinotecan);米托坦(mitotane);培门冬酶(pegaspargase);贝沙罗汀(bexarotene);硼替佐米(bortezomib);塞来考昔(celecoxib);阿那格雷(anagrelide);奥利默森(oblimersen);伏立诺他(vorinostat);罗米地辛(romidepsin);磷雌酚(fosfestrol);布舍瑞林(buserelin);亮丙瑞林(leuprorelin);戈舍瑞林(goserelin);曲普瑞林(triptorelin);他莫昔芬(tamoxifen);托瑞米芬(toremifene);氟维司群(fulvestrant);氟他胺(flutamide);尼鲁米特(nilutamide);比卡鲁胺(bicalutamide);胺鲁米特(aminoglutethimide);福美坦(formestane);阿那曲唑(anastrozole);来曲唑(letrozole);伏氯唑(vorozole);依西美

坦(exemestane);阿巴瑞克(abarelix);地加瑞克(degarelix);非格司亭(filgrastim);莫拉司亭(molgramostim);沙格司亭(sargramostim);来格司亭(lenograstim);安西司亭(ancestim);非格司亭(pegfilgrastim);阿地介白素(aldesleukin);奥普瑞介白素(oprelvekin);蘑菇多糖(lentinan);罗喹美克(roquinimex);培加酶(pegademase);匹多莫德(pidotimod);胸腺喷丁(thymopentin);免疫花青(immunocyanin);他索纳明(tasonermin);米伐木肽(mifamurtide);普乐沙福(plerixafor);莫罗单抗-CD3(muromonab-CD3);西罗莫司(sirolimus);来氟米特(leflunomide);来伐西普(alefacept);胍立莫司(gusperimus);依法利珠单抗(efalizumab);阿贝莫司(abetimus);那他珠单抗(natalizumab);阿巴西普(abatacept);艾库组单抗(eculizumab);依那西普(etanercept);英夫利昔单抗(infliximab);阿非莫单抗(afelimomab);阿达木单抗(adalimumab);戈利木单抗(golimimumab);达克珠单抗(daclizumab);巴利昔单抗(basiliximab);阿那白滞素(anakinra);列洛西普(rilonacept);优特克单抗(ustekinumab);美泊利单抗(mepolizumab);托西珠单抗(tocilizumab);卡那单抗(canakinumab);环孢素(ciclosporin);硫唑嘌呤(azathioprine);沙利度胺(thalidomide);来那度胺(lenalidomide);保泰松(phenylbutazone);莫非布宗(mofebutazone);羟布宗(oxyphenbutazone);氯非宗(clofezone);凯布宗(kebuzone);舒林酸(sulindac);托美丁(tolmetin);佐美酸(zomepirac);阿氯芬酸(alclofenac);布马地宗(bumadizone);依托度酸(etodolac);氯那唑酸(lonazolac);芬替酸(fentiazac);阿西美辛(acemetacin);联苯吡胺(difenpiramide);奥沙美辛(oxametacin);丙谷美辛(proglumetacin);酮咯酸(ketorolac);醋氯芬酸(aceclofenac);丁苯羟酸(bufexamac);吡罗昔康(piroxicam);替诺昔康(tenoxicam);屈噁昔康(droxicam);氯诺昔康(lornoxicam);美洛昔康(meloxicam);酮洛芬(ketoprofen);非诺洛芬(fenoprofen);芬布芬(fenbufen);苯噁洛芬(benoxaprofen);舒洛芬(suprofen);吡洛芬(pirprofen);氟比洛芬(flurbiprofen);吲哚洛芬(indoprofen);奥沙普秦(oxaprozin);异丁普生(ibuprofen);右布洛芬(dexibuprofen);阿明洛芬(alminoprofen);右酮洛芬(dexketoprofen);罗非考昔(rofecoxib);伐地考昔(valdecoxib);帕瑞考昔(parecoxib);艾托考昔(etoricoxib);鲁米考昔(lumiracoxib);萘丁美酮(nabumetone);阿扎丙宗(azapropazone);葡糖胺;普罗喹宗(proquazone);奥古蛋白(orgotein);尼美舒利(nimesulide);非普拉宗(feprazone);双醋瑞因(diacerein);吗尼氟酯(morniflumate);替尼达普(tenidap);羟辛可芬(oxycinchophen);金诺芬(auranofin);金硫葡萄糖(aurothioglucose);阿洛匹罗(aurotioprol);青霉胺(penicillamine);布西拉明(bucillamine);依托芬那酯(etofenamate);联苯乙酸(felbinac);苄达酸(bendazac);琥布宗(suxibuzone);尼芬那宗(nifenazone);辣椒素(capsaicin);珠卡赛辛(zucapsaicin);阿库铵(alcuronium);筒箭毒碱(tubocurarine);二甲筒箭毒碱(dimethyltubocurarine);琥珀胆碱(suxamethonium);泮库铵(pancuronium);加拉明(gallamine);维库溴铵(vecuronium);阿曲库铵(atracurium);己茆铵(hexafluronium);顺式阿屈库铵(cisatracurium);苯丙胺酯(phenprobamate);卡立普多(carisoprodol);美索巴莫(methocarbamol);司替胺酯(styramate);非巴胺酯(febarbamate);氯美扎酮(chlormezanone);氯唑沙宗(chlorzoxazone);巴氯芬(baclofen);替扎尼定

(tizanidine); 普立地诺(pridinol); 托哌酮(tolperisone); 硫秋水仙苷(thiocolchicoside); 美芬新(mephenesin); 四氢西泮(tetrazepam); 环苯扎林(cyclobenzaprine); 乙哌立松(eperisone); 非尼拉朵(fenylramidol); 丹曲林(dantrolene); 别嘌醇(allopurinol); 巯异嘌呤(tisopurine); 非布索坦(febuxostat); 丙磺舒(probenecid); 磺吡酮(sulfinpyrazone); 苯溴马隆(benzbromarone); 依溴二酮(isobromindione); 秋水仙碱(colchicine); 辛可芬(cinchophen); 聚乙二醇重组尿酸酶(pegloticase); 依普黄酮(ipriflavone); 地诺单抗(denosumab); 氢化奎宁(hydroquinine); 糜木瓜酶(chymopapain); 氟烷(halothane); 氯仿; 恩氟烷(enflurane); 三氯乙烯; 异氟烷(isoflurane); 地氟醚(desflurane); 七氟烷(sevoflurane); 美索比妥(methohexital); 海索比妥(hexobarbital); 硫喷妥(thiopental); 那可比妥(narcobarbital); 芬太尼(fentanyl); 阿芬太尼(alfentanil); 舒芬太尼(sufentanil); 苯哌利定(phenoperidine); 阿尼利定(anileridine); 瑞芬太尼(remifentanil); 氟哌利多(droperidol); 氯胺酮(ketamine); 丙泮尼地(propanidid); 阿法沙龙(alfaxalone); 依托咪酯(etomidate); 丙泊酚(propofol); 艾司氯胺酮(esketamine); 氙; 美布他明(metabuthetamine); 氯普鲁卡因(chloroprocaine); 布比卡因(bupivacaine); 甲哌卡因(mepivacaine); 丙胺卡因(prilocaine); 布坦卡因(butanilicaine); 依替卡因(etidocaine); 阿替卡因(articaine); 罗哌卡因(ropivacaine); 左布比卡因(levobupivacaine); 可卡因(cocaine); 达克罗宁(dyclonine); 吗啡; 氢吗啡酮(hydromorphone); 尼可吗啡(nicomorphone); 羟考酮(oxycodone); 双氢可待因(dihydrocodeine); 二醋吗啡(diamorphine); 阿片全碱(papaveretum); 凯托米酮(ketobemidone); 哌替啶(pethidine); 右吗拉胺(dextromoramide); 哌替米特(piritramide); 右丙氧芬(dextropropoxyphene); 贝齐米特(bezogitramide); 喷他佐辛(pentazocine); 非那佐辛(phenazocine); 丁丙诺啡(buprenorphine); 布托啡诺(butorphanol); 纳布啡(nalbuphine); 替利定(tilidine); 曲马多(tramadol); 地佐辛(dezocine); 美普他酚(meptazinol); 他喷他多(tapentadol); 水杨酰胺; 双水杨酯(salsalate); 乙水杨胺(ethenzamide); 地匹乙酯(dipyracetyl); 贝诺酯(benorilate); 二氟尼柳(diflunisal); 胍西替柳(guacetisal); 安替比林(phenazone); 氨基比林(aminophenazone); 异丙安替比林(propyphenazone); 对乙酰氨基酚(paracetamol); 非那西丁(phenacetin); 布西丁(bucetin); 丙帕他莫(propacetamol); 利马唑(rimazolium); 格拉非宁(glafenine); 夫洛非宁(floctafenine); 维米醇(viminol); 奈福泮(nefopam); 氟吡丁(flupirtine); 齐考诺肽(ziconotide); 甲氧氟烷(methoxyflurane); 纳比希莫斯(nabiximols); 双氢麦角胺(dihydroergotamine); 麦角胺(ergotamine); 美西麦角(methysergide); 氟美烯酮(flumetazone); 舒马普坦(sumatriptan); 那拉曲坦(naratriptan); 佐米曲坦(zolmitriptan); 利扎曲坦(rizatriptan); 阿莫曲坦(almotriptan); 依立曲坦(eltriptan); 夫罗曲普坦(frovatriptan); 苯噻啶(pizotifen); 异丙佐罗(iprazochrome); 二甲替嗪(dimetozazine); 奥昔托隆(oxetorone); 甲苯比妥(methylphenobarbital); 苯巴比妥(phenobarbital); 扑米酮(primidone); 巴比沙隆(barbexalone); 美沙比妥(metharbital); 乙苯妥英(ethotoin); 苯妥英(phenytoin); 美芬妥英(mephenytoin); 磷苯妥英(fosphenytoin); 甲乙双酮

(paramethadione);三甲双酮(trimethadione);依沙双酮(ethadione);乙琥胺(ethosuximide);苯琥胺(phensuximide);甲琥胺(mesuximide);氯硝西洋(clonazepam);卡马西平(carbamazepine);奥卡西平(oxcarbazepine);卢非酰胺(rufinamide);艾司利卡西平(eslicarbazepine);丙戊酰胺(valpromide);胺己烯酸(vigabatrin);普罗加胺(progabide);噻加宾(tiagabine);舒噻美(sultiam);苯乙酰脲(phenacemide);拉莫三嗪(lamotrigine);非尔胺酯(felbamate);托吡酯(topiramate);加巴喷丁(gabapentin);苯丁酰脲(pheneturide);左乙拉西坦(levetiracetam);唑尼沙胺(zonisamide);普加巴林(pregabalin);司替戊醇(stiripentol);拉科酰胺(lacosamide);卡立胺酯(carisbamate);贝克拉胺(beclamide);苯海索(trihexyphenidyl);比哌立登(biperiden);美噻吨(metixene);丙环定(procyclidine);普罗吩胺(profenamine);右苯替米特(dextetimide);芬格鲁胺(phenglutarimide);马扎替可(mazaticol);波那普令(bornaprine);曲帕替平(tropatepine);乙苯海拉明(etanautine);苯扎托品(benzatropine);乙苯托品(etybenzatropine);左旋多巴(levodopa);甲左多巴(melevodopa);金刚烷胺(amantadine);培高利特(pergolide);罗匹尼罗(ropinirole);普拉克索(pramipexole);吡贝地尔(piribedil);罗替戈汀(rotigotine);司来吉兰(selegiline);雷沙吉兰(rasagiline);托卡朋(tolcapone);恩他卡朋(entacapone);布地品(budipine);氯丙嗪(chlorpromazine);左美丙嗪(levomepromazine);丙嗪(promazine);乙酰丙嗪(acepromazine);三氟丙嗪(triflupromazine);氰美马嗪(cyamemazine);氯丙沙嗪(chlorproethazine);地西拉嗪(dixyrazine);氟奋乃静(fluphenazine);奋乃静(perphenazine);丙氯拉嗪(prochlorperazine);醋酸奋乃静(thiopropazate);三氟拉嗪(trifluoperazine);醋奋乃静(acetophenazine);硫丙拉嗪(thiopropazine);布他哌嗪(butaperazine);培拉嗪(perazine);哌氰嗪(periciazine);硫利达嗪(thioridazine);美索达嗪(mesoridazine);哌泊噻嗪(pipotiazine);氟哌啶醇(haloperidol);三氟哌多(trifluoperidol);美哌隆(melperone);莫哌隆(moperone);匹洋哌隆(pipamperone);溴哌利多(bromperidol);苯哌利多(benperidol);氟阿尼酮(fluanisone);奥昔哌汀(oxypertine);吗茛酮(molindone);舍吩啉(sertindole);齐拉西酮(ziprasidone);氟哌噻吨(flupentixol);氯哌噻吨(clopendthixol);氯普噻吨(chlorprothixene);替沃噻吨(tiotixene);珠氯噻醇(zuclopenthixol);氟司必林(fluspirilene);匹莫齐特(pimozide);五氟利多(penfluridol);洛沙平(loxapine);氯氮平(clozapine);奥氮平(olanzapine);喹硫平(quetiapine);阿塞那平(asenapine);氯噻平(clotiapine);舒必利(sulpiride);舒托必利(sultopride);硫必利(tiapride);瑞莫必利(remoxipride);胺磺必利(amisulpride);维拉必利(veralipride);左舒必利(levosulpiride);锂;丙硫喷地(prothipendyl);利培酮(risperidone);莫沙帕明(mosapramine);佐替平(zotepine);阿立哌唑(aripiprazole);帕潘立酮(paliperidone);地西洋(diazepam);利眠宁(chlordiazepoxide);美达西洋(medazepam);奥沙西洋(oxazepam);劳拉西洋(lorazepam);阿地唑仑(adinazolam);溴西洋(bromazepam);氯巴占(clobazam);凯他唑仑(ketazolam);普拉西洋(prazepam);阿普唑仑(alprazolam);哈拉西洋(halazepam);匹那西洋(pinazepam);卡马西洋(camazepam);去甲西洋(nordazepam);氟地西洋

(fludiazepam);依替唑仑(etizolam);氯噻西泮(clotiazepam);氯噁唑仑(cloxazolam);托非索泮(tofisopam);羟嗪(hydroxyzine);卡普托胺(captodiamine);甲丙胺酯(meproamate);依米胺酯(emylcamate);美布胺酯(mebutamate);苯佐他明(benzoctamine);丁螺环酮(buspirone);美芬诺酮(mephenoxalone);吉多卡尔(gedocarnil);依替福辛(etifoxine);戊巴比妥(pentobarbital);异戊巴比妥(amobarbital);丁巴比妥(butobarbital);巴比妥(barbital);阿普比妥(aprobarbital);司可巴比妥(secobarbital);他布比妥(talbutal);乙烯比妥(vinylbital);戊烯比妥(vinbarbital);环巴比妥(cyclobarbital);庚巴比妥(heptabarbital);瑞坡萨(reposal);乙基烯丙基巴比妥(etallobarbital);阿洛巴比妥(allobarbital);丙羟巴比(proxibarbal);氯醛己醇(chloralodol);二氯醛比林(dichloralphenazone);副醛(paraldehyde);氟西泮(flurazepam);硝西泮(nitrazepam);氟硝西泮(flunitrazepam);艾司唑仑(estazolam);三唑仑(triazolam);氯甲西泮(lormetazepam);替马西泮(temazepam);咪达唑仑(midazolam);溴替唑仑(brotizolam);夸西泮(quazepam);氯普唑仑(loprazolam);度氟西泮(doxefazepam);西诺西泮(cinolazepam);格鲁米特(glutethimide);甲乙哌酮(methypyrlyon);吡乙二酮(pyriethyldione);佐匹克隆(zopiclone);唑吡坦(zolpidem);扎来普隆(zaleplon);右佐匹克隆(eszopiclone);褪黑激素(melatonin);拉米替隆(ramelteon);甲喹酮(methaqualone);氯美噻唑(clomethiazole);溴米索伐(bromisoval);卡溴脲(carbromal);丙酰马嗪(propiomazine);三氯福司(triclofos);乙氯维诺(ethchlorvynol);缬草(valerian);己丙胺酯(hexapropymate);溴化物;丙戊酰脲(apronal);瓦诺塔地(valnoctamide);甲戊炔醇(methylpentynol);尼普拉嗪(niaprazine);右美托咪定(dexmedetomidine);地昔帕明(desipramine);丙米嗪(imipramine);氯米帕明(clomipramine);奥匹哌醇(opipramol);曲米帕明(trimipramine);洛非帕明(lofepramine);二苯西平(dibenzepin);阿米替林(amitriptyline);去甲替林(nortriptyline);普罗替林(protriptyline);多塞平(doxepin);伊普吲哚(iprindole);美利曲辛(melitracen);布替林(butriptyline);度琉平(dosulepin);阿莫沙平(amoxapine);二甲他林(dimetacrine);阿米庚酸(amineptine);马普替林(maprotiline);奎纽帕明(quinupramine);齐美定(zimeldine);氟西汀(fluxoxetine);西酞普兰(citalopram);帕罗西汀(paroxetine);舍曲林(sertraline);阿拉丙酯(alaproclate);氟伏沙明(flvoxamine);依托哌酮(etoperidone);依他普仑(escitalopram);异卡波肼(isocarboxazid);尼亚拉胺(nialamide);苯乙肼(phenelzine);反苯环丙胺(tranylcypromine);异丙异烟肼(iproniazide);异丙氯肼(iproclozide);吗氯贝胺(moclobemide);托洛沙酮(toloxatone);羟色氨酸(oxitriptan);色氨酸;米安色林(mianserin);诺米芬辛(nomifensine);曲唑酮(trazodone);奈法唑酮(nefazodone);苯哒吗啉(minaprine);二苯美伦(bifemelane);维洛沙秦(viloxazine);奥沙氟生(oxaflozane);米氮平(mirtazapine);安非他酮(bupropion);美地沙明(medifoxamine);噻奈普汀(tianeptine);匹伐加宾(pivagabine);文拉法辛(venlafaxine);米那普仑(milnacipran);瑞波西汀(reboxetine);吉哌隆(gepirone);度洛西汀(duloxetine);阿戈美拉汀(agomelatine);去甲文拉法辛(desvenlafaxine);苯丙胺(amfetamine);右苯丙胺(dexamfetamine);去氧麻黄碱

(metamfetamine); 哌甲酯(methylphenidate); 匹莫林(pemoline); 芬坎法明(fencamfamin); 莫达非尼(modafinil); 非诺唑酮(fenozolone); 阿托西汀(atomoxetine); 芬乙茶碱(fenetylline); 右哌甲酯(dexmethylphenidate); 咖啡因(caffeine); 丙戊茶碱(propentofylline); 甲氯芬酯(meclofenoxate); 吡硫醇(pyritinol); 吡拉西坦(piracetam); 地阿诺(deanol); 非哌西特(fipexide); 胞磷胆碱(citicoline); 奥拉西坦(oxiracetam); 吡舒达诺(pirisudanol); 利诺吡啶(linopirdine); 尼唑苯酮(nizofenone); 茴拉西坦(aniracetam); 乙酰肉毒碱; 艾地苯醌(idibenone); 普罗林坦(prolintane); 哌苯甲醇(pipradrol); 普拉西坦(pramiracetam); 阿屈非尼(adrafinil); 长春西丁(vinpocetine); 他克林(tacrine); 多奈哌齐(donepezil); 利伐斯的明(rivastigmine); 加兰他敏(galantamine); 美金刚(memantine); 新斯的明(neostigmine); 吡斯的明(pyridostigmine); 地斯的明(distigmine); 阿伯农(ambenonium); 卡巴胆碱(carbachol); 贝胆碱(bethanechol); 毛果芸香碱(pilocarpine); 西维美林(cevimeline); 尼古丁(nicotine); 瓦伦尼克林(varenicline); 双硫仑(disulfiram); 阿坎酸(acamprosate); 纳曲酮(naltrexone); 美沙酮(methadone); 左醋美沙朵(levacetylmethadol); 洛非西定(lofexidine); 倍他司汀(betahistine); 桂利嗪(cinnarizine); 氟桂利嗪(flunarizine); 乙酰基亮氨酸; 替拉扎特(tirilazad); 利鲁唑(riluzole); 扎利罗登(xaliproden); 阿米吡啶(amifampridine); 丁苯那嗪(tetrabenazine); 甲溴羟喹(tilbroquinol); 尼莫唑(nimorazole); 塞克硝唑(secnidazole); 二氯尼特(diloxanide); 克立法胺(clefamide); 依托法胺(etofamide); 替克洛占(teclozan); 肿噻醇(arsthinol); 双苯他肿(difetarsone); 甘铋肿(glycobiarsol); 喹碘方(chiniofon); 依米丁(emetine); 泛喹酮(phanquinone); 米帕林(mepacrine); 阿托伐醌(atovaquone); 三甲曲沙(trimetrexate); 替诺尼唑(tenonitroazole); 双氢依米丁(dihydroemetine); 烟曲霉素(fumagillin); 硝唑尼特(nitazoxanide); 氯喹; 羟基氯喹; 伯胺喹(primaquine); 阿莫地喹(amodiaquine); 氯胍(proguanil); 奎宁; 甲氟喹(mefloquine); 乙胺嘧啶(pyrimethamine); 青蒿素(artemisinin); 蒿甲醚(artemether); 青蒿琥酯(artesunate); 蒿乙醚(artemotil); 青蒿醇(artenimol); 卤泛群(halofantrine); 苄硝唑(benznidazole); 硝呋替莫(nifurtimox); 美拉唑醇(melarsoprol); 吡喹酮(praziquantel); 奥沙尼喹(oxamniquine); 美曲磷酯(metrifonate); 尼立达唑(niridazole); 睇波芬(stibophen); 三氯苯达唑(triclabendazole); 甲苯达唑(mebendazole); 阿苯达唑(albendazole); 环苯达唑(ciclobendazole); 氟苯达唑(flubendazole); 芬苯达唑(fenbendazole); 哌嗪; 乙胺嗪(diethylcarbamazine); 噻嘧啶(pyrantel); 奥克太尔(oxantel); 左旋咪唑(levamisole); 伊维菌素(ivermectin); 吡维铵(pyrvinium); 酚乙铵(bephenium); 氯硝柳胺(niclosamide); 地沙匹定(desaspidin); 双氯酚(dichlorophen); 二黄原酸(dixanthogen); 塞仑(thiram); 二氯二苯三氯乙烷(clofenotane); 林旦(lindane); 除虫菊(pyrethrum); 生物烯丙菊酯(bioallethrin); 苯氧司林(phenothrin); 扑灭司林(permethrin); 马拉硫磷(malathion); 苦木树(quassia); 氟氯氰菊酯(cyfluthrin); 氯氰菊酯(cypermethrin); 溴氰菊脂(decamethrin); 似虫菊(tetramethrin); 避蚊胺(diethyltoluamide); 邻苯二甲酸二甲酯; 邻苯二甲酸二丁酯; 丁二酸二丁酯; 驱蚊灵

(dimethylcarbate);驱蚊醇(etohehexadiol);环喷他明(cyclopentamine);麻黄碱(ephedrine);氧甲唑啉(oxymetazoline);四氢唑林(tetryzoline);赛洛唑啉(xylometazoline);萘甲唑林(naphazoline);曲马唑啉(tramazoline);美替唑啉(metizoline);异庚胺(tuaminoheptane);非诺唑啉(fenoxazoline);泰马唑啉(tymazoline);左卡巴斯汀(levocabastine);氮卓斯汀(azelastine);安他唑啉(antazoline);奈多罗米(nedocromil);奥洛他定(olopatadine);氟尼缩松(flunisolide);利硫美坦(ritimetan);苯丙醇胺;假麻黄碱;安巴肟(ambazone);苄索铵(benzethonium);肉豆蔻酰苯(myristyl-benzalkonium);己雷琐辛(hexylresorcinol);夫沙芬净(fusafungine);短杆菌肽(gramicidin);奥西那林(orciiprenaline);沙丁胺醇(salbutamol);特布他林(terbutaline);利米特罗(rimiterol);海索那林(hexoprenaline);异他林(isoetarine);吡布特罗(pirbuterol);曲托喹酚(tretoquinol);卡布特罗(carbuterol);妥洛特罗(tulobuterol);沙美特罗(salmeterol);福莫特罗(formoterol);克仑特罗(clenbuterol);瑞普特罗(reproterol);丙卡特罗(procaterol);比托特罗(bitolterol);茚达特罗(indacaterol);环索奈德(ciclesonide);芬司匹利(fenspiride);甲氧那明(methoxyphenamine);班布特罗(bambuterol);二羟丙茶碱(diprophylline);丙羟茶碱(proxyphylline);茶碱(theophylline);胺茶碱(aminophylline);依他茶碱(etamiphylline);巴米茶碱(bamifylline);安布茶碱(buifylline);多索茶碱(doxofylline);扎鲁司特(zafirlukast);普仑司特(pranlukast);孟鲁司特(montelukast);异丁司特(ibudilast);依普罗醇(eprozinol);奥马珠单抗(omalizumab);塞曲司特(seratrodist);罗氟司特(roflumilast);泰洛沙泊(tyloxapol);愈创甘油醚(guaifenesin);吐根(ipecacuanha);美远志根(senega);杂芬油(creosote);愈创木酚磺酸盐(guaiacolsulfonate);左马鞭草烯酮(levoverbenone);乙酰半胱氨酸;溴己新(bromhexine);羧甲司坦(carbocisteine);依普拉酮(eprazinone);美司钠(mesna);氨溴素(ambroxol);索布瑞醇(sobrerol);多米奥醇(domiodol);来托司坦(letosteine);司替罗宁(steppronin);硫普罗宁(tiopronin);奈替克新(neltenexine);厄多司坦(erdosteine);乙基吗啡;氢可酮(hydrocodone);可待因(codeine);去甲美沙酮(normethadone);那可丁(noscapine);福尔可定(pholcodine);右美沙芬(dextromethorphan);醋氢可酮(thebacon);二甲啡烷(dimemorfan);乙酰基双氢可待因;苯佐那酯(benzonatate);苯丙哌林(benproperine);氯丁替诺(clobutinol);异米尼尔(isoaminile);喷托维林(pentoxyverine);奥索拉明(oxolamine);奥昔拉定(oxeladin);氯苯达诺(clofedanol);匹哌氮酯(pipazetate);布他米酯(butamirate);非屈酯(fedrilate);齐培丙醇(zipeprol);地布酸盐(dibunate);羟哌丙酮(droxypropine);普诺地嗪(prenoxdiazine);羟丙哌嗪(dropropizine);氯哌斯汀(cloperastine);美普替索(meprotixol);二乙哌啶二酮(piperidione);替培啶(tipepidine);吗氯酮(morclofone);奈哌那隆(nepinalone);左羟丙哌嗪(levodropropizine);地美索酯(dimethoxanate);溴马秦(bromazine);二苯拉林(diphenylpyraline);卡比沙明(carbinoxamine);多西拉敏(doxylamine);溴苯那敏(brompheniramine);右氯苯那敏(dexchlorpheniramine);氯苯那敏(chlorphenamine);非尼拉敏(pheniramine);右溴苯那敏(dexbrompheniramine);他拉斯汀(talastine);希司咯定(histapyrrrodine);美沙吡林

(methapyrilene);阿利马嗪(alimemazine);硫乙拉嗪(thiethylperazine);甲地嗪(methdilazine);羟乙基异丙嗪(hydroxyethylpromethazine);噻丙铵(thiazinam);美喹他嗪(mequitazine);奥索马嗪(oxomemazine);布克力嗪(buclicizine);赛克力嗪(cyclizine);氯环秦(chlorcyclizine);美克洛嗪(meclozine);奥沙米特(oxatomide);西替利嗪(cetirizine);左西替利嗪(levocetirizine);赛庚啉(cyproheptadine);苯茛胺(phenindamine);曲普利啉(triprolidine);吡咯他敏(pyrrobutamine);阿扎他定(azatadine);阿司咪唑(astemizole);特非那定(terfenadine);氯雷他定(loratadine);美海屈林(mebhydrolin);地普托品(deptropine);酮替芬(ketotifen);阿伐斯汀(acrivastine);曲托喹啉(tritoqualine);依巴斯汀(ebastine);匹美噻吨(pimethixene);依匹斯汀(epinastine);咪唑斯汀(mizolastine);非索非那定(fexofenadine);地氯雷他定(desloratadine);卢帕他定(rupatadine);多沙普仑(doxapram);尼可刹米(nikethamide);戊四氮(pentetrazol);香草二乙胺(etamivan);贝美格(bemegride);巴酰丙酰胺-巴酰乙酰胺合剂(prethcamide);阿米三嗪(almitrine);二甲弗林(dimeflin);甲哌啉诺(mepixanox);二氢链霉素;小诺米星(micronomicin);迭氮氯霉素(azidamfenicol);磺胺戊烯(sulfadiazine);磺胺醋酰(sulfacetamide);磺胺苯吡唑(sulfafenzazole);曲氟尿苷(trifluridine);干扰素;福米韦生(fomivirsen);铋溴酚(bibrocathol);哌氯定(picloxydine);甲羟松(medrysone);福莫可他(formocortol);氯替泼诺(losteprednol);普拉洛芬(pranoprofen);奈帕芬胺(nepafenac);溴芬酸(bromfenac);地匹福林(dipivefrin);阿拉可乐定(apraclonidine);溴莫尼定(brimonidine);依可酯(ecothiopate);地美铵(demecarium);毒扁豆碱(physostigmine);异氟磷(flusostigmine);醋克利定(aceclidine);乙酰胆碱;对硝苯磷酯(paraoxon);乙酰唑胺(acetazolamide);双氯非那胺(diclofenamide);多佐胺(dorzolamide);布林唑胺(brinzolamide);美舍唑咪(methazolamide);左布诺洛尔(levobunolol);美替洛尔(metipranolol);苯呋洛尔(befunolol);拉坦前列素(latanoprost);乌诺前列酮(unoprostone);比马前列素(bimatoprost);曲伏前列素(travoprost);他氟前列素(tafluprost);达哌唑(dapiprazole);环喷托酯(cyclopentolate);后马托品(homatropine);托吡卡胺(tropicamide);洛度沙胺(lodoxamide);依美斯汀(emedastine);丙美卡因(proxymetacaine);萤光素(fluorescein);羟丙甲纤维素(hypromellose);维替泊芬(verteporfin);阿奈可他(anecortave);哌加他尼(pegaptanib);兰尼单抗(ranibizumab);愈创蓝油烃(guaiazulene);明矾;碘肝素盐(iodoheparinate);烯丙吗啡(nalorphine);依地酸盐(edetate);解磷定(pralidoxime);硫代硫酸盐;二巯丙醇(dimercaprol);双复磷(obidoxime);鱼精蛋白(protamine);纳洛酮(naloxone);氟马西尼(flumazenil);蛋氨酸(methionine);胆碱脂酶;麸胱甘肽;甲吡唑(fomepizole);苏格马代思(sugammadex);去铁胺(deferoxamine);去铁酮(deferiprone);去铁斯若(deferasirox);司维拉姆(sevelamer);右雷佐生(dexrazoxane);胺磷汀(amifostine);拉布立酶(rasburicase);帕立非明(palifermin);麸卡匹酶(glucarpidase);氧;氮;氮;奈福拉凡(nalfurafine);辛卡利特(sincalide);蓝肽(ceruletide);美替拉酮(metyrapone);可的瑞林(corticotropin);生长释放素(somatostatin);半乳糖;磺溴酞(sulfobromophthalein);结核菌素(tuberculin);倍他唑

(betazole);五肽胃泌素(pentagastrin);酚磺酞(phenolsulfonphthalein);阿沙克肽(alsactide);普罗瑞林(protirelin);胰泌素(secretin);苯替酪胺(bentiromide);碘达胺(iodamide);甲碘磺酸钠(methiodal);碘奥酮(diodone);甲泛葡胺(metrizamide);碘海醇(iohexol);碘帕醇(iopamidol);碘普胺(iopromide);碘曲仑(iotrolan);碘佛醇(ioversol);碘喷托(iopentol);碘克沙醇(iodixanol);碘美普尔(iomeprol);碘比醇(iobitridol);碘昔兰(ioxilan);胆影酸(adipiodone);碘吡多(iopydol);丙碘酮(propyliodone);碘苯酯(iofendylate);钆双胺(gadodiamide);钆特醇(gadoteridol);锰福地吡(mangafodipir);钆弗塞胺(gadoversetamide);钆布醇(gadobutrol);钆膦维司(gadofosveset);非莫西尔(ferumoxsil);费瑞斯提尼(ferristene);全氟溴烷(perflubron);全氟戊烷(perflenapent)。

[0129] 本发明的另一目的在于提供如本文所定义的式(I)、(Ia)、(Ib)和/或(Ic)的化合物或如本文所定义的药物组合物,其用于制备用于治疗一种或多种本文所提及的疾病的药物。

[0130] 优选地,本发明化合物可用于治疗和/或预防以下病状:

[0131] 呼吸道/阻塞性呼吸道疾病及病症,包括:

[0132] 鼻液溢、气管狭窄(tracheal constriction)、呼吸道收缩(airway contraction)、急性鼻炎、过敏性鼻炎、萎缩性鼻炎或慢性鼻炎(诸如干酪性鼻炎、肥厚性鼻炎、化脓性鼻炎、干燥性鼻炎)、药物性鼻炎、膜性鼻炎(包括格鲁布性鼻炎(croupous rhinitis)、纤维蛋白性鼻炎及假膜性鼻炎)、腺病性鼻炎、常年性过敏性鼻炎、季节性鼻炎(包括神经性鼻炎(枯草热)及血管运动性鼻炎)、花粉症、哮喘(诸如支气管哮喘、异位性哮喘、过敏性哮喘、内源性哮喘、外源性哮喘、运动诱发的哮喘、冷空气诱发的哮喘、职业性哮喘、细菌感染诱发的哮喘及尘埃性哮喘,尤其慢性或顽固性哮喘(例如晚期哮喘及呼吸道过度反应))、支气管炎(包括慢性支气管炎、急性支气管炎、花生仁吸入性(arachidic)支气管炎、卡他性(catarrhal)支气管炎、格鲁布性支气管炎、结核性支气管炎及嗜酸性粒细胞性支气管炎)、心脏支气管炎、肺尘症;导致间质性纤维化的慢性炎性肺病,诸如间质性肺病(ILD)(例如特发性肺纤维化或与类风湿性关节炎或其他自体免疫病状相关的ILD);急性肺损伤(ALI)、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、慢性阻塞性肺病、慢性阻塞性呼吸道疾病或慢性阻塞性肺部疾病(CORD、COAD、COLD或COPD,诸如不可逆性COPD)、慢性鼻窦炎、结膜炎(例如过敏性结膜炎)、囊肿性纤维化、外源性过敏性肺炎(如农夫肺及相关疾病)、纤维性肺、过敏性肺病、过敏性肺炎、特发性间质性肺炎、鼻充血、鼻息肉病、中耳炎及咳嗽(与炎症有关或医源性诱发的慢性咳嗽)、胸膜炎、肺充血、气肿、支气管扩张、肉状瘤病、肺纤维化(包括隐源性致纤维性肺肺炎)、抗赘生物疗法并发性纤维化及慢性感染(包括结核病及曲菌病及其他真菌感染)、肺部脉管系统的血管炎性及血栓性病症,及肺循环血压过高、急性病毒性感染(包括普通感冒及由呼吸道融合性病毒、流行性感、冠状病毒(包括SARS)及腺病毒所致的感染)、过敏性支气管肺霉菌病、气肿、弥漫性全细支气管炎、全身过敏性或过敏反应、药物过敏(例如对青霉素、头孢菌素(cephalosporin)类过敏)、昆虫叮咬过敏及食物相关过敏(其可有远离消化道的效应(诸如偏头痛、鼻炎及湿疹))、过敏性休克、血管痉挛;

[0133] 骨及关节相关疾病及病症,包括:

[0134] 骨质疏松症、关节炎(包括风湿性关节炎、感染性关节炎、自体免疫性关节炎、慢性

关节炎、恶性关节炎)、血清反应阴性脊椎关节病(诸如僵直性脊椎炎、类风湿性脊椎炎、牛皮癣性关节炎、韧带附着端病(enthesisopathy)、白塞氏病(Bechet's disease)、玛丽-斯特伦佩尔氏关节炎(Marie-Strümpell arthritis)、炎性肠病关节炎及雷特氏病(Reiter's disease))、全身性硬化症、骨关节炎、骨关节病(原发性及继发于例如先天性髋关节发育不良)、颈椎及腰椎脊椎炎,及下背及颈部疼痛、斯蒂尔氏病(Still's disease)、反应性关节炎及未分化脊椎关节病、败血性关节炎及其他感染相关关节病及骨骼病症(诸如结核病,包括卜德氏病(Pott's disease)及蓬塞氏综合征(Poncet's syndrome))、急性及慢性结晶诱发性滑膜炎(包括尿酸盐痛风、焦磷酸钙沉积症及钙磷灰石相关肌腱、粘液囊及滑膜炎症)、原发性及继发性休格连氏综合征(Sjogren's syndrome)、全身性硬化症及局限性硬皮病、混合型结缔组织疾病及未分化型结缔组织疾病、炎性肌病(包括风湿性多肌痛)、青少年型关节炎(包括分布于任何关节的特发性炎性关节炎性皮疹及相关综合征)、其他关节疾病(诸如椎间盘退化或颞下颌关节退化)、风湿热及其全身并发症、血管炎(包括巨细胞性动脉炎、高安氏动脉炎(Takayasu's arteritis)、结节性多动脉炎、显微性多动脉炎及与病毒感染、过敏反应、冷球蛋白、副蛋白相关的血管炎)、下背疼痛、家族性地中海热、穆-韦二氏综合征(Muckle-Wells syndrome)及家族性爱尔兰热(Familial Hibernian Fever)、菊地氏病(Kikuchi disease)、药物诱发的关节痛、腱炎(tendonitides)、多软骨炎及肌病、骨质疏松症、骨软化(如骨质疏松症)、骨质减少、成骨不全症、石骨症、骨纤维化、骨坏死、佩吉特氏骨病(Paget's disease of bone)、低磷血症、费尔蒂氏综合征(Felty's syndrome)、斯蒂尔氏病、人工关节植入物松弛、肌肉或关节扭伤或劳损、腱炎、筋膜炎、肩周炎、颈肩腕综合征(cervico-omo-brachial syndrome)、腱鞘炎;

[0135] 皮肤及眼部相关疾病及病症,包括:

[0136] 青光眼、高眼压症、白内障、视网膜剥离、牛皮癣(包括寻常性牛皮癣、脓疱性牛皮癣、关节炎性牛皮癣、红皮病性牛皮癣)、掌跖脓疱病、干皮病、湿疹病(如异位性皮炎、紫外线辐射性皮炎、接触性皮炎及脂溢性皮炎)、植物性皮炎、光照性皮炎、皮肤嗜酸性粒细胞增多、慢性皮肤溃疡、皮肤红斑狼疮、接触性过敏/过敏性接触性皮炎(包括对毒葛、漆树或橡树敏感)及嗜酸性粒细胞性毛囊炎(太藤氏病(Ofuji's disease))、搔痒症、药疹、荨麻疹(急性或慢性、过敏性或非过敏性)、痤疮、红斑、疱疹样皮炎、硬皮病、白癫风、扁平苔藓、硬化萎缩苔藓(lichen sclerosus et atrophica)、坏疽性脓皮症(pyoderma gangrenosum)、皮肤类肉瘤、天疱疮、眼部天疱疮、类天疱疮、先天性大疱性表皮松解症(epidermolysis bullosa)、血管性水肿、血管炎、中毒性红斑、皮肤嗜酸性粒细胞增多、斑形脱发、男性型秃发、斯威特氏综合征(Sweet's syndrome)、史-约二氏综合征(Stevens-Johnson syndrome)、韦-克二氏综合征(Weber-Christian syndrome)、多形性红斑、蜂窝组织炎、葡萄状肉瘤(bot1)(感染性及非感染性)、脂膜炎、皮肤淋巴瘤、非黑素瘤皮肤癌及其他发育不良性病变、睑炎、虹膜炎、前葡萄膜炎及后葡萄膜炎、脉络膜炎、侵袭视网膜的自体免疫性、退化性或炎性病症、眼炎(包括交感性眼炎)、肉状瘤病、干燥症、感染(包括病毒、真菌及细菌性感染)、过敏性结膜炎、纤维化增加、瘢痕瘤、瘢痕成形术、手术后疤痕、大疱性表皮松解症、干眼病、眼部炎症、过敏性结膜炎、春季结膜炎、春季角膜结膜炎及巨乳头性结膜炎、眼部血管生成、角膜损伤及疤痕、所有形式的黄斑变性、黄斑水肿、黄斑营养不良、伤口愈合异常、巩膜炎、巩膜外层炎、厚皮、周边溃疡性角膜炎、真菌性角膜炎、疱疹性角膜炎、侵袭性曲

菌病；圆锥形角膜、角膜上皮营养不良、严重眼内炎症；

[0137] 胃肠道及腹部相关疾病及病症，包括：

[0138] 乳糜泄(celiac/coeliac disease)(例如口炎性腹泻)、胆囊炎、肠炎(包括感染性胃肠炎、局部缺血性胃肠炎、辐射型胃肠炎、药物诱发的胃肠炎及嗜酸性粒细胞性胃肠炎)、嗜酸性粒细胞性食管炎、嗜酸性粒细胞性胃肠炎、过敏原诱发的腹泻、与血清反应阴性关节病有关的肠病、胃炎、自体免疫性萎缩性胃炎、局部缺血性肠病、炎性肠病(克罗恩病及溃疡性结肠炎)、结肠炎、莫伦氏溃疡(Mooren's ulcer)、大肠急躁症、坏死性小肠结肠炎、肠缺血、舌炎、齿龈炎、牙周炎、食管炎(包括回流性食管炎)、直肠炎、肝纤维化及硬化、胰腺炎(急性及慢性)、胰脏纤维化、胰脏硬化、胰石病、肝硬化、肝炎(充血性肝炎、自体免疫性肝炎、急性肝炎、爆发性肝炎、慢性肝炎、药物诱发性肝炎、酒精性肝炎、狼疮样肝炎、脂肪变性肝炎及慢性病毒性肝炎)、脂肪肝、原发性胆汁性硬化、肝性卟啉症及胃肠相关过敏性病症、痉挛性结肠、憩室炎、胃肠出血、白塞氏病；部分肝切除、急性肝坏死(例如由毒素、病毒性肝炎、休克或缺氧所致的坏死)、溶血性尿毒综合征；

[0139] 血液学病症，包括：

[0140] 贫血症、凝血、骨髓增生性病症、出血性病症、白细胞减少症、嗜酸性粒细胞性病症、白血病(例如骨髓性白血病)、淋巴瘤、浆细胞病(plasma cell dyscrasia)、脾病症、班替氏病(Banti's disease)、血友病、紫癜(包括特发性血小板减少性紫癜)、威斯科特-奥尔德里奇综合征(Wiskott-Aldrich syndrome)；

[0141] 代谢病症，包括：

[0142] 肥胖、淀粉样变性、氨基酸代谢紊乱(如分支链疾病、高氨基酸血症、高氨基酸尿症)、尿素代谢紊乱、高胺血症、粘多糖病(例如马-拉二氏综合征(Maroteaux-Lamy syndrome))、贮积病(如肝糖贮积病及脂质贮积病)、糖原贮积病I(如柯里氏病(Cori's disease))、吸收不良疾病(如肠碳水化合物吸收不良)、寡糖酶缺乏症(如麦芽糖酶不足、乳糖酶不足、蔗糖酶不足)、果糖代谢障碍、半乳糖代谢障碍、半乳糖血症、碳水化合物利用紊乱(如糖尿病)、低血糖症、丙酮酸盐代谢紊乱、低脂血症、低脂蛋白血症、高脂血症、高脂蛋白血症、肉毒碱或肉毒碱酰基转移酶缺乏症、卟啉代谢紊乱、卟啉、嘌呤代谢紊乱、溶酶体病、神经及神经系统代谢疾病(如神经节苷脂沉积症、神经类脂增多症)、硫酸脑苷脂病、脑白质病、莱施-奈恩综合征(Lesch-Nyhan syndrome)；

[0143] 小脑功能障碍、脑代谢紊乱，如：

[0144] 痴呆、阿尔茨海默病、亨尔顿氏舞蹈病(Huntington's chorea)、帕金森病、皮克氏病(Pick's disease)、中毒性脑病、髓鞘脱失性神经病(如炎性神经病、吉-巴综合征)；梅尼埃尔氏病(Meniere's disease)及神经根病、与激素缺陷有关的原发性及继发性代谢病症(如源于某一激素分泌性内分泌腺的机能亢进或机能减退的任何病症及其任何组合)。西波尔氏综合征(Sipple's syndrome)、脑下垂体功能障碍及其对其他内分泌腺(诸如甲状腺、肾上腺、卵巢及睾丸)的影响、肢端肥大症、甲状腺机能亢进及甲状腺机能减退、正能性甲状腺肿、正常甲状腺功能病态综合征、甲状腺炎及甲状腺癌、肾上腺类固醇激素过度产生或产生不足、肾上腺生殖系综合征、库欣氏综合征(Cushing's syndrome)、艾迪森氏肾上腺皮质病(Addison's disease of the adrenal cortex)、艾迪森氏恶性贫血(Addison's pernicious anemia)、原发性及继发性醛固酮过多症、尿崩症、糖尿病(diabetes

mellitus)、类癌综合征、由甲状旁腺功能障碍引起的紊乱、胰岛细胞功能障碍、糖尿病(diabetes)、女性内分泌系统紊乱(如雌激素缺乏症、抗性卵巢综合征);肌无力、肌强直。杜兴氏(Duchenne's)及其他肌肉营养不良、斯太纳特肌强直性营养不良(dystrophia myotonica of Steinert)、粒线体肌病(如I型肌肉分解代谢紊乱、碳水化合物及脂质贮积肌病)、糖原贮积病、肌红蛋白尿、恶性高热、风湿性多肌痛、皮炎、多发性肌炎、原发性心肌病、心肌症;外胚层病症、神经纤维瘤病、硬皮病及多发性大动脉炎、路-巴二氏综合征(Louis-Bar syndrome)、冯希伯-林岛氏症(von Hippel-Lindau disease)、史德格-韦伯综合征(Sturge-Weber syndrome)、结节性硬化症、淀粉样变性、卟啉症;男性及女性功能障碍;由于脑下垂体的抗利尿激素分泌不当所致的混乱状态及癫痫发作、李德尔氏综合征(Liddle's syndrome)、巴特氏综合征(Bartter's syndrome)、范康尼氏综合征(Fanconi's I syndrome)及肾电解质消耗;

[0145] 移植排斥反应相关病状,包括:

[0146] 实质器官移植(例如肾、心脏、肝、肺及角膜移植)后急性及慢性同种异体移植排斥反应、慢性移植物抗宿主疾病、皮肤移植排斥反应及骨髓移植排斥反应、免疫抑制;

[0147] 泌尿生殖器相关病状,包括:

[0148] 肾炎(间质性肾炎、急性间质性(过敏性)肾炎及丝球体肾炎)、肾病综合征、膀胱炎(包括急性及慢性(间质性)膀胱炎)及杭纳氏溃疡(Hunner's ulcer)、急性及慢性尿道炎、前列腺炎、附睾炎、卵巢炎、输卵管炎、外阴阴道炎、外阴阴道念珠菌病、佩罗尼氏病(Peyronie's disease)及勃起功能障碍、肾病、肾纤维化、肾盂肾炎、继发性固缩肾、类固醇依赖性及类固醇抗性肾病、古德巴斯氏综合征(Goodpasture's syndrome);

[0149] CNS相关疾病及病症,包括:

[0150] 神经变性疾病、阿尔茨海默病及其他胶结性病症(包括CJD及nvCJD)、淀粉样变性及其他髓鞘脱失综合征、大脑动脉粥样硬化及血管炎、颞动脉炎、重症肌无力、急性及慢性疼痛(急性、间歇性或持续性,中枢或周边起源)(包括手术后)、内脏疼痛、头痛、偏头痛、神经痛(包括三叉神经)、非典型性面痛、关节及骨路痛、源于癌症及肿瘤侵袭的疼痛、神经痛综合征(包括糖尿病性、疱疹后及HIV相关神经病)、神经系统结节病、脑损伤、脑血管疾病及其后果、帕金森病、皮质基底退化、运动神经元疾病、痴呆(包括肌萎缩侧索硬化症(ALS))、多发性硬化症、创伤性脑损伤、中风、中风后、创伤后脑损伤及小血管脑血管疾病、痴呆、血管性痴呆、路易体痴呆、17位染色体相关的额颞痴呆与帕金森病、额颞痴呆(包括匹克氏病(Pick's disease))、进行性核上麻痹、皮质基底退化、亨尔顿氏病(Huntington's disease)、视丘退化、HIV痴呆、伴有痴呆的精神分裂症及柯尔萨可夫氏精神病(Korsakoff's psychosis)(在该定义的涵义内亦视作CNS病症)、恶性、感染性或自体免疫性过程的中枢及周边神经系统并发症、痛觉过敏、脑梗塞、疾病发作、大脑局部缺血、头部损伤、脊髓损伤、脊髓病性肌萎缩、希-德二氏综合征(Shy-Drager syndrome)、雷依氏综合征(Reye's syndrome)、进行性多灶性脑白质病、正常压力脑积水、硬化性全脑炎、额叶型痴呆、急性脊髓前角灰质炎(脊髓灰质炎)、脊髓灰质炎神经症(poliomyelitis neurosis)、病毒性脑炎、过敏性脑脊髓炎、癫痫性脑病、克雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、库鲁病(Kuru disease)、牛海绵样脑病(狂牛症)、痒病、癫痫症、大脑淀粉样血管病、抑郁、躁狂、躁狂抑郁性精神病、遗传性小脑性运动失调症、周边神经病、那须-哈科拉综合征(Nasu-Hakola

syndrome)、马查多-约瑟夫病(Machado-Joseph disease);

[0151] 炎性或免疫学疾病或病症,包括:

[0152] 一般炎症(眼、鼻、肺及胃肠道炎症)、肥大细胞增多症/肥大细胞病症(皮肤、全身性、肥大细胞活化综合征及儿科肥大细胞疾病)、乳腺炎(乳腺)、阴道炎、血管炎(例如坏死性、皮肤及过敏性血管炎)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener granulomatosis)、肌炎(包括多肌炎、皮肤炎)、嗜碱细胞相关疾病(包括嗜碱细胞性白血病及嗜碱细胞性白细胞增多症)及嗜酸性粒细胞相关疾病(诸如丘-施二氏综合征(Churg-Strauss syndrome)、嗜酸性粒细胞性肉芽肿)、红斑狼疮(诸如全身性红斑狼疮、亚急性皮肤红斑狼疮及盘状红斑狼疮)、慢性甲状腺炎、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、葛瑞夫氏病(Grave's disease)、I型糖尿病、源于糖尿病的并发症、其他免疫性病症、嗜酸性粒细胞增多性筋膜炎、高IgE综合征、艾迪森氏病(Addison's disease)、抗磷脂综合征、免疫缺乏疾病、获得性免疫缺乏综合征(AIDS)、麻风病、塞扎里综合征(Sezary syndrome)、肿瘤伴生综合征(paraneoplastic syndrome)及其他自体免疫性病症、发热、肌炎、选自多发性肌炎的疾病、滑囊炎、伊文思综合征(Evans syndrome)、白细胞三烯B4介导的疾病、特发性甲状旁腺机能减退、肾病综合征、狼疮、免疫抑制;

[0153] 心血管疾病及病症,包括:

[0154] 充血性心脏衰竭、心肌梗塞、心脏局部缺血性疾病、所有种类的房性及室性心律不整、高血压、大脑创伤、阻塞性血管疾病、中风、脑血管病症、动脉粥样硬化、再狭窄(影响冠状及周边血管循环)、心包炎、心肌炎、炎性及自体免疫性心肌病(包括心肌类肉瘤)、心内膜炎、心瓣炎及主动脉炎(包括感染性(例如梅毒性)主动脉炎)、高血压性血管疾病、周边血管疾病及动脉粥样硬化、血管炎、近端静脉及周边静脉病症(包括静脉炎及血栓形成(包括深静脉血栓形成)及静脉曲张并发症)、主动脉瘤、结节性动脉周围炎、心脏纤维化(心肌梗塞后)、特发性心肌病;血管成形术;

[0155] 肿瘤疾病及病症,包括:

[0156] 常见癌症(前列腺、乳房、肺、卵巢、胰脏、肠及结肠、腹部、胃(及任何其他消化系统癌症)、肝、胰脏、腹膜、内分泌腺(肾上腺、甲状旁腺、垂体、睾丸、卵巢、胸腺、甲状腺)、眼、头、颈、神经系统(中枢及周边)、淋巴系统、血液、骨盆、皮肤、骨、软组织、脾、胸、泌尿道及脑肿瘤)、乳腺癌、泌尿生殖器癌症、肺癌、胃肠癌、表皮样癌、黑素瘤、卵巢癌、胰腺癌、神经母细胞瘤、侵袭骨髓(包括白血病)及淋巴增生系统的恶性病(诸如霍奇金淋巴瘤及非霍奇金淋巴瘤、B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤)、转移性疾病及肿瘤复发,及肿瘤伴生综合征以及高 γ -球蛋白血症(hypergammaglobulinemia)、淋巴增生性疾病、病症和/或病状、异常血蛋白症、紫癜(包括特发性血小板减少性紫癜)、瓦氏巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia)、高雪氏症(Gaucher's Disease)、组织细胞增多病、视网膜母细胞瘤及任何其他过度增生性疾病、肉瘤、癌病质、肿瘤生长、肿瘤侵袭、转移、AIDS相关淋巴瘤、恶性免疫增生性疾病、多发性骨髓瘤及恶性浆细胞赘生物、淋巴性白血病、急性或慢性骨髓性白血病、急性或慢性淋巴细胞性白血病、单核细胞性白血病、细胞类型明确的其他白血病、细胞类型未明的白血病、淋巴组织、造血组织及相关组织的其他及未明恶性赘生物(例如弥漫性大细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤或皮肤T细胞淋巴瘤)。骨髓癌症包括例如急性或慢性骨髓性白血病、角膜白斑,及

[0157] 其他疾病及病症,包括:

[0158] 疼痛、偏头痛、睡眠障碍、发热、败血症、特发性血小板减少性紫癜、手术后粘连、潮红、心脏、脑、周边肢体的局部缺血性/再灌注损伤、细菌感染、病毒感染、真菌感染、血栓形成、内毒素休克、败血性休克、热调节(包括发热)、雷诺氏病(Raynaud's disease)、坏疽、需要抗凝血疗法的疾病、充血性心脏衰竭、粘液分泌病症、肺循环血压过低、前列腺素类诱发的与月经困难(dysmenorrhea)及过早分娩、早产有关的平滑肌收缩、再灌注损伤、灼伤、热损伤、出血或创伤性休克、痛经(menstrual pain)、经期痉挛(menstrual cramp)、月经困难、牙周变性、立克次体感染性疾病(rickettsial infectious disease)、原生动物疾病、生殖疾病、牙痛、拔牙后疼痛、带状疱疹、单纯疱疹、腹膜后纤维化、各种辐射损伤及其类似疾病。

[0159] 本发明化合物的治疗有效量表示化合物有效预防、减轻或改善疾病症状或延长所治疗个体的存活期的量。治疗有效量的确定在本领域技术人员的技能范围内。

[0160] 本发明化合物的治疗有效量或剂量可在宽限度内变化且可以本领域技术人员已知的方法确定。剂量可在各特定情形下根据个体需要(包括所给药的特定化合物、给药途径、所治疗病状以及所治疗患者)加以调整。

[0161] 具足够碱性的式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物的药理学上可接受的盐的实例有生理学上可接受的无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸及磷酸)的盐;或有机酸(如甲磺酸、对甲苯磺酸、乳酸、乙酸、三氟乙酸、柠檬酸、丁二酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸及水杨酸)的盐。此外,具足够酸性的式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物可形成碱金属盐或碱土金属盐,例如钠盐、钾盐、锂盐、钙盐或镁盐;铵盐;或有机碱盐,例如甲胺盐、二甲胺盐、三甲胺盐、三乙胺盐、乙二胺盐、乙醇胺盐、氢氧化胆碱盐、葡甲胺盐、哌啶盐、吗啉盐、三(2-羟基乙基)胺盐、赖氨酸盐或精氨酸盐;这些盐亦均为式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的盐的其他实例。式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物可成为溶剂合物,尤其成为水合物。水化/水合可于制造过程期间发生或由于最初无水的式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物的吸湿性而发生。溶剂合物和/或水合物可例如以固体或液体形式存在。

[0162] 应理解,某些式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物可具有互变异构形式(其中在以下描述中可能仅特定提及或描绘一种)、不同几何异构体(其通常表示为顺式/反式异构体或更一般表示为(E)及(Z)型异构体)或因一个或多个手性碳原子而具有不同光学异构体(其通常根据Cahn-Ingold-Prelog或R/S系统命名)。所有这些互变异构形式、几何或光学异构体(以及外消旋物及非对映异构体)及多晶型形式均包括在本发明内。由于式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物可含有不对称C原子,因此其可以非手性化合物、非对映异构体混合物、对映异构体混合物或光学纯化合物形式存在。本发明包含所有纯对映异构体及所有纯非对映异构体,以及其任何混合比率的混合物。

[0163] 根据本发明的另一实施方案,本发明化合物的一个或多个氢原子可被氘代替。氘修饰会改良药物的代谢特性,而其固有药理学几乎无变化或无变化。特定分子位置处的氘取代会改良代谢稳定性,减少毒性代谢物形成和/或增加所需活性代谢物形成。因此,本发明亦涵盖部分及完全氘化的式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物。术语氢亦涵盖氘。

[0164] 根据式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物、其药理学上可接受的盐、溶剂合物及水合物分别的治疗用途以及制剂及药物组合物的治疗用途亦处于本发明的范畴内。

[0165] 本发明的药物组合物包含至少一种式(I)、(Ia)、(Ib)及(Ic)的化合物作为活性成分且任选地包含载体物质和/或佐剂。

[0166] 本发明还涉及由式(I)、(Ia)、(Ib)和/或(Ic)的化合物及至少一个药理学上可接受的保护基构成的前药,保护基将在生理条件下裂解脱除,诸如本文所定义的烷氧基-、芳基烷氧基-、酰基-、酰氧基甲基(例如特戊酰氧基甲基)、2-烷基-、2-芳基-或2-芳基烷基-氧基羰基-2-亚烷基乙基或酰氧基,例如乙氧基、苯甲氧基、乙酰基或乙酰基氧基或尤其对于携带羟基(-OH)的式(I)、(Ia)、(Ib)和/或(Ic)化合物而言:硫酸酯、磷酸酯(-OP₃O₃或-OCH₂OP₃)或氨基酸的酯。尤其优选式(I)、(Ia)、(Ib)和/或(Ic)化合物的羟基的前药。

[0167] 优选地,本发明还涉及式(I)、(Ia)、(Ib)和/或(Ic)的化合物的前药、生物可水解酯、生物可水解酰胺、多晶型物、互变异构体、立体异构体、代谢物、N-氧化物、生物可水解氨基甲酸酯、生物可水解醚、生理学功能衍生物、阻转异构体或活体内可水解前体、非对映异构体或非对映异构体混合物、化学保护形式、亲和性试剂、复合物、螯合物及立体异构体。

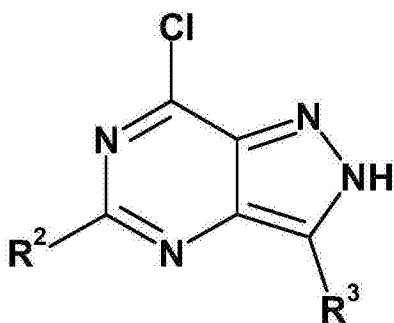
[0168] 如本文所用的术语药理学上可接受的酯尤其指如下酯,其在活体内水解且包括容易在人体内分解留下母体化合物或其盐的酯。适合的酯基包括例如衍生自药理学上可接受的脂族羧酸,尤其烷酸、烯酸、环烷酸及烷二酸,其中各烷基或烯基部分有利地具有不超过6个碳原子。特定酯的实例包括(但不限于)甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯及乙基丁二酸酯。

[0169] 如上文所提及,含有式(I)、(Ia)、(Ib)和/或(Ic)的化合物、其溶剂合物、盐或制剂的治疗上有用药剂亦包含于本发明的范畴内。一般而言,式(I)、(Ia)、(Ib)和/或(Ic)的化合物将通过使用本领域技术人员已知且可接受的模式单独或与任何其他治疗剂组合给药。

[0170] 对于口服给药,这样的治疗上有用药剂可通过以下一种途径给药:例如以片剂、糖衣药丸、包衣片剂、丸剂、半固体、软或硬胶囊(例如软及硬明胶胶囊)、水性或油性溶液、乳液、混悬剂或糖浆形式口服给药;例如以可注射溶液或混悬剂形式肠胃外给药,包括静脉内、肌肉内及皮下注射;以栓剂形式经直肠给药;例如以粉末制剂、微晶或喷雾剂(例如液体气溶胶)形式通过吸入或吹入给药;例如经由经皮传递系统(TDS),诸如含有活性成分的膏药经皮给药;或鼻内给药。为制造这样的片剂、丸剂、半固体、包衣片剂、糖衣药丸及硬(例如明胶)胶囊,可将治疗学上有用产物与医药学惰性、无机或有机赋形剂(例如乳糖、蔗糖、葡萄糖、明胶、麦芽、硅胶、淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐、脱脂奶粉及其类似物)混合。为制造软胶囊,可使用例如植物油、石油、动物油或合成油、蜡、脂肪、多元醇的赋形剂。为制造液体溶液、乳液或混悬剂或糖浆,可使用例如水、醇、生理食盐水溶液、右旋糖水溶液、多元醇、甘油、脂质、磷脂、环糊精、植物油、石油、动物油或合成油作为赋形剂。尤其优选脂质且更优选磷脂(天然来源的磷脂优选;尤其优选具有300至350nm的粒度),优选处于磷酸盐缓冲生理食盐水中(pH值=7至8,优选为7.4)。对于栓剂,可使用例如植物油、石油、动物油或合成油、蜡、脂肪及多元醇的赋形剂。对于气溶胶制剂,可使用适于此目的的压缩气体,例如氧气、氮气及二氧化碳。医药学上有用的药剂亦可含有用于保存、稳定化的添加剂,例如UV稳定剂、乳化剂、甜味剂、芳香剂、改变渗透压的盐、缓冲剂、包衣添加剂及抗氧化剂。

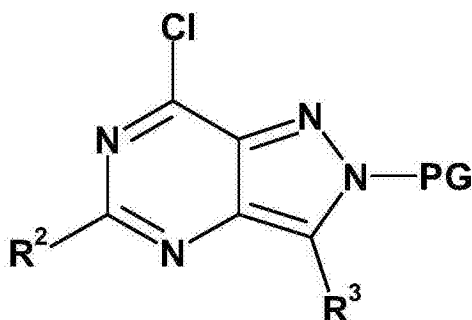
[0171] 一般而言,在口服或肠胃外给药重约80公斤成人的情形下,约10mg-约10,000mg,优选约20mg-约1,000mg的每日剂量应为适当的,不过适当时可超出上限。每日剂量可以单次给药或分次给药形式给药,或对于肠胃外给药,其可以连续输注或皮下注射形式给予。

[0172] 本发明还涉及式(II)、(IIIa)和/或(IIIb)的化合物,其中 R^2 及 R^3 如上文所定义且PG为保护基。

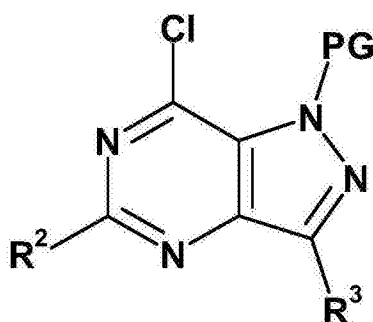


(II)

[0173]



(IIIa)



(IIIb)

[0174] 保护基为本领域技术人员所知且例如描述于P.J.Kocienski,Protecting Groups,Georg Thieme Verlag,Stuttgart,1994及T.W.Greene,P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York,1999中。

[0175] 优选地,PG为4-甲氧基苯甲基或羧基苯甲基(Cbz或Z);尤其优选地,PG为4-甲氧基苯甲基。

[0176] 优选的式(II)化合物为:

[0177] 7-氯-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-吡唑-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(噻吩-2-基)-2H-吡

唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;2-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑;7-氯-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;2-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯酚;4-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)吗啉;7-氯-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,5-二甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;N-(2-氨基乙基)-3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酰胺;7-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-咪唑-5-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-咪唑-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;2-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)乙酸;5-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-甲酸;2-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸;6-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)吡啶甲酸;2-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑;N-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲基)-1-(对甲苯基)甲胺;3-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺;3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;N-(3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;4-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑;4-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑;2-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑;3-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;7-氯-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-(甲硫基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-氯苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2-氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;4-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;7-氯-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-吡唑-6-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(4-氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,4-二氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,5-二氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,6-二氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;6-(7-氯-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮。

[0178] 优选的式(IIIa)及(IIIb)的化合物为:

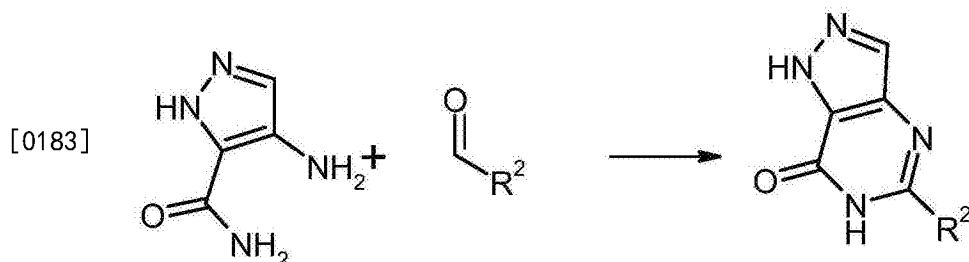
[0179] 7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯并[d]

噻唑;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯酚;4-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)吗啉;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;N-(2-氨基乙基)-3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酰胺;7-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-咪唑-5-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-咪唑-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;2-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)乙酸;5-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-甲酸;2-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸;6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)吡啶甲酸;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑;N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲基)-1-(对甲苯基)甲胺;3-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺;3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑;3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;7-氯-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-氯苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-吡咯-6-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(4-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,4-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,5-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,6-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮。

[0180] 一般合成

[0181] 以下合成流程中所示的程序可用于得到氯化物中间体。这些氯化物中间体接着可用于与各种胺发生胺化反应及随后去保护以得到最终产物。

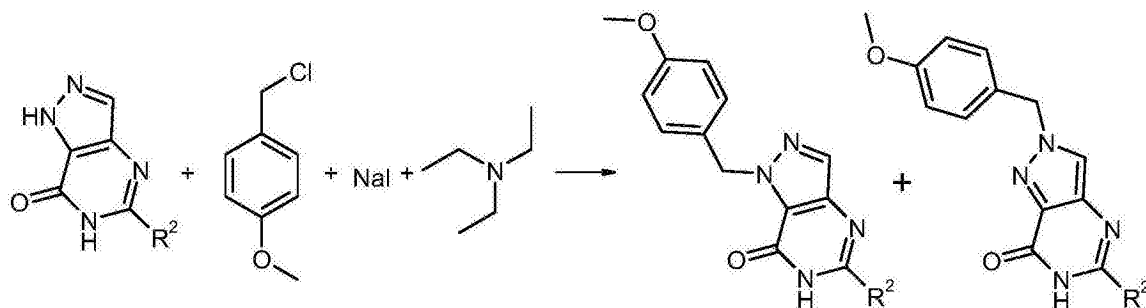
[0182] 步骤1:



[0184] 使4-氨基-2H-吡唑-3-甲酸酰胺在氧化剂存在下与醛反应尤其是在2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌存在下反应,形成5-取代的1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。

[0185] 步骤2:

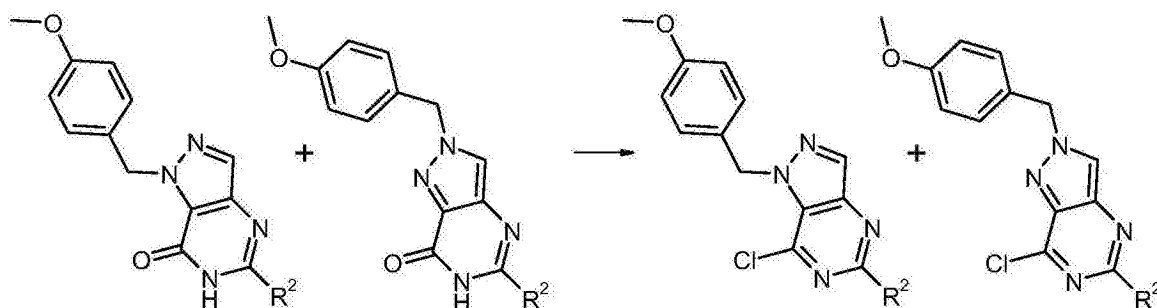
[0186]



[0187] 例如用对甲氧基-苯甲基保护基保护吡唑。此步骤形成两种异构体,即5-取代的1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮及5-取代的2-(4-甲氧基-苯甲基)-2,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮。两种异构体均可用于以下步骤中。

[0188] 步骤3:

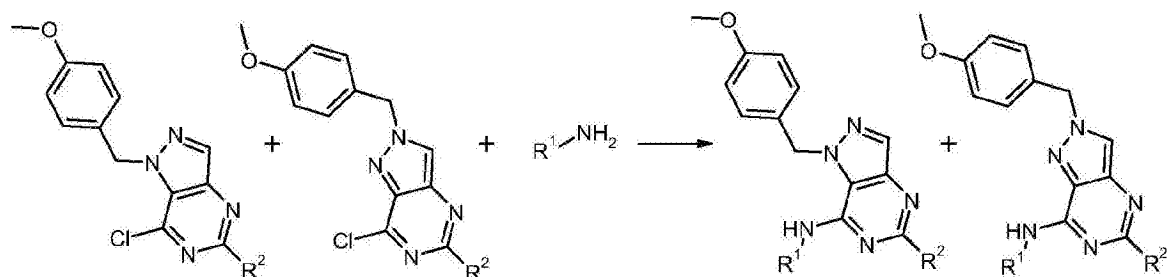
[0189]



[0190] 例如用POCl₃氯化5-取代的1-(4-甲氧基-苯甲基)-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮及5-取代的2-(4-甲氧基-苯甲基)-2,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮,形成5-取代的7-氯-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶及5-取代的7-氯-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶。

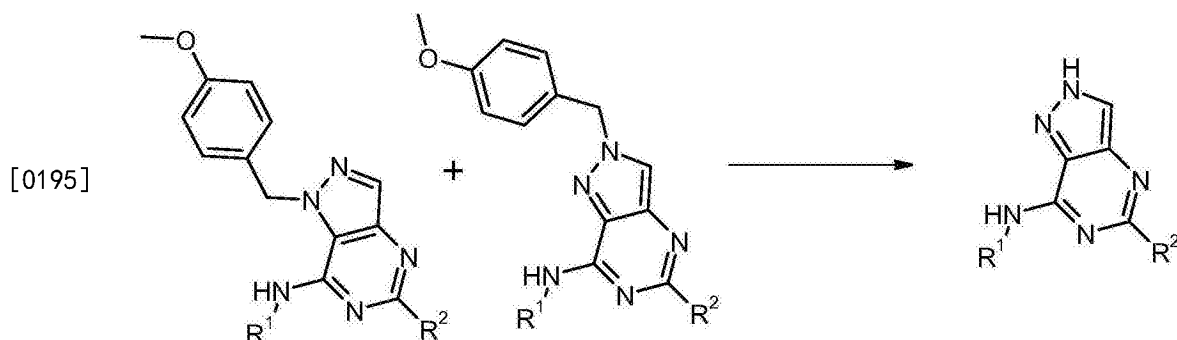
[0191] 步骤4:

[0192]



[0193] 使5-取代的7-氯-1-(4-甲氧基-苯甲基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶及5-取代的7-氯-2-(4-甲氧基-苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶例如与相应胺反应,形成被保护的最终产物。

[0194] 步骤5:



[0196] 在最终步骤中,例如用三氟乙酸移除对甲氧基-苯甲基保护基,得到最终产物用于生物学表征。

实施例

[0197] 材料及方法

[0198] 生物学分析-蛋白激酶分析

[0199] SYK分析

[0200] 在Invitrogen Corporation(Carlsbad)的分析OMNIA®激酶分析中,通过测量由螯合作用增强的荧光团(称为SOX)的荧光强度来测定本发明化合物对磷酸化的影响。在由相关激酶磷酸化肽后,Mg²⁺被螯合而在SOX部分与转移至肽上的特定酪氨酸的磷酸酯基的间形成桥键。荧光强度与肽磷酸化的量成正比例。

[0201] 向384孔小体积培养盘(Greiner,Frickenhause)的各孔中添加(i)于5%DMSO/蒸馏水中的测试化合物(2μl),(ii)16μl含有ATP、DTT、激酶反应缓冲液、Omina肽受体Tyr7的母体混合物,使得最终浓度为1mM ATP、0.2mM DTT及10μM肽底物。

[0202] 温育母体混合物及分析培养盘至反应温度,接着进行测量(30℃)。添加(iii)2μl 4μg/ml SYK激酶(Invitrogen,Carlsbad)开始反应。在测量期间,使用TECAN M1000在λ_{ex}360/λ_{em} 485nm波长下每30秒收集荧光强度读数,持续30分钟。绘制反应速度对抑制剂浓度的曲线以使用XLFit 5.0(IDBS,Guildford)拟合S形剂量反应曲线来测定IC₅₀,且使用Cheng-Prusoff方程式由IC₅₀计算表观K_i值(Cheng,Y.;Prusoff,W.H.Biochem.Pharmacol.22,3099-3108,1973)。

[0203] 根据Lai C-J-,Wu JC A Simple Kinetic Method for Rapid Mechanistic Analysis of Reversible Enzyme Inhibitors. Assays and Drug Dev. Technologies. 2003;1(4):527-535,测定ATP依赖性。为证实测试化合物针对ATP的竞争作用,使用50%抑制浓度的相应测试化合物。维持如先前所述的分析条件。所用ATP浓度为1000 μ M、333 μ M、100 μ M、33.3 μ M、10 μ M、3.3 μ M、1 μ M。

[0204] LRRK2-LRRK2 G2019S-分析

[0205] 在Invitrogen Corporation(Carlsbad)的分析LanthaScreen™ Eu激酶结合分析中,基于专属Alexa Fluor®647标记的ATP竞争性激酶抑制剂骨架(激酶示踪剂)结合及转移至相关激酶,通过测量荧光强度发射比来测定本发明化合物对磷酸化的影响。示踪剂与激酶的结合使用钕标记的抗标签抗体来检测,该抗体结合至相关激酶。示踪剂及抗体同时结合至激酶,导致自钕(Eu)供体荧光团至激酶示踪剂上Alexa Fluor®647接受体荧光团的FRET(荧光共振能量转移)程度较高。抑制剂结合至激酶会与示踪剂竞争结合,导致FRET损失。荧光强度比与肽磷酸化的量成正比例。

[0206] 向384孔小体积培养盘(Greiner, Frickenhausen)的各孔中添加(i)于5%DMSO/蒸馏水中的测试化合物(5 μ l), (ii)5 μ l于1 $\times$ 激酶缓冲液A中的激酶抗体混合物,使得最终浓度为5nM LRRK2或其突变体、2nM EU-抗GST抗体。添加(iii)5 μ l示踪剂236(最终浓度为10nM)开始反应。在室温下温育分析培养盘1小时且在60分钟后,使用TECAN M1000在两种波长 λ_{ex} 340/ λ_{em} 615nm及 λ_{ex} 340/ λ_{em} 665nm下以100 μ s的延迟时间及200 μ s的积分时间收集荧光强度读数。通过用接受体/示踪剂发射(665nm)除以抗体/供体发射(615nm)来计算发射比。绘制抑制剂浓度对发射比的曲线以使用XLFit 5.0(IDBS, Guildford)拟合具有可变斜率的S形剂量反应曲线来测定IC50。

[0207] MYLK分析

[0208] 在Invitrogen Corporation(Carlsbad)的分析LanthaScreen™ Eu激酶结合分析中,如上文所述基于专属Alexa Fluor®647标记的ATP竞争性激酶抑制剂骨架(激酶示踪剂)结合及转移至相关激酶,通过测量荧光强度发射比来测定本发明化合物对磷酸化的影响。

[0209] 向384孔小体积培养盘(Greiner, Frickenhausen)的各孔中添加(i)于5% DMSO/蒸馏水中的测试化合物(5 μ l), (ii)5 μ l于1 $\times$ 激酶缓冲液A中的激酶抗体混合物,使得最终浓度为5nM MYLK、2nM EU-抗GST抗体。添加(iii)5 μ l示踪剂236(最终浓度为30nM)开始反应。在室温下温育分析培养盘1小时且在60分钟后,使用TECAN M1000在两种波长 λ_{ex} 340/ λ_{em} 615nm及 λ_{ex} 340/ λ_{em} 665nm下以100 μ s的延迟时间及200 μ s的积分时间收集荧光强度读数。通过用接受体/示踪剂发射(665nm)除以抗体/供体发射(615nm)来计算发射比。绘制抑制剂浓度对发射比的曲线以使用XLFit 5.0(IDBS, Guildford)拟合具有可变斜率的S形剂量反应曲线来测定IC50。

[0210] 生物分析-细胞分析

[0211] LAD2分析

[0212] 对Syk的抑制作用亦可通过体外使用人结膜组织肥大细胞或在LAD2肥大细胞中研究IgE介导的组胺释放来测定(Leuk Res. 2003年8月, 27(8):677-82)。人结膜组织肥大细胞(HCTMC)使用例如美国专利第5,360,720号中概述的方法获得。简言之,使HCTMC自人结膜组

织酶促释放且接着通过在PERCOLL(R)分离液(cushion)上进行密度离心而部分增浓。自所得离心块获得单分散的细胞悬浮液且将这些细胞用于组胺释放分析。使细胞暴露于药物或对照,接着用抗人IgE刺激,从而触发肥大细胞脱颗粒及释放组胺至上清液中。接着通过EIA(Beckman Coulter)、RIA(Beckman Coulter)或本领域技术人员已知的其他方法测量上清液中的组胺。经药物处理的细胞的组胺释放减少表明,该化合物具有用于进一步研究的潜力。

[0213] LAD2肥大细胞以相同方式使用,除了细胞在用抗人IgE刺激的前经人IgE骨髓瘤被动致敏以交联结合受体的IgE及触发脱颗粒。

[0214] 化合物合成的一般程序

[0215] 层析法

[0216] 在使用下列仪器配置、柱及方法纯化之后,经由分析型HPLC-MS进行化合物验证:

[0217] 化合物纯度的分析方法

[0218] 仪器配置:

[0219] Agilent MSD 1100

[0220] 分析方法:

[0221] 溶剂:

[0222] A:乙腈

[0223] B:H₂O

[0224] C:含2% HCOOH的乙腈

[0225] D:含0.1%NEt₃的乙腈

[0226] 使用下列分析方法:

[0227] 方法A

[0228] 来自Waters的柱SunFire C18,2.1×50mm,2.5μm粒度,

[0229] 在40°下恒温

[0230] 梯度:

[0231]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	5	0	0.6
2.5	10	5	0	0.6
4	10	5	0	0.6
4.5	90	5	0	0.6
6	90	5	0	0.6

[0232] 停止时间:7分钟

[0233] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0234] 梯度分率:50-125V

[0235] UV:在220nm及254nm下检测

[0236] 方法B

[0237] 来自YMC的柱ODS-AQ,4.0×50mm,2.5μm粒度,

[0238] 在室温下恒温

[0239] 梯度:

[0240]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	5	0	1.3
2.5	10	5	0	1.3
4	10	5	0	1.3
4.5	90	5	0	1.3
6	90	5	0	1.3

[0241] 停止时间:7分钟

[0242] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0243] 梯度分率:50-125V

[0244] UV:在220nm及254nm下检测

[0245] 方法C

[0246] 来自YMC的柱ODS-AQ, $2.1 \times 50\text{mm}$, $3\mu\text{m}$ 粒度,

[0247] 在40℃下恒温

[0248] 梯度:

[0249]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	5	0	0.6
2.5	10	5	0	0.6
4	10	5	0	0.6
4.5	90	5	0	0.6
6	90	5	0	0.6

[0250] 停止时间:7分钟

[0251] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0252] 梯度分率:50-125V

[0253] UV:在220nm及254nm下检测

[0254] 方法D

[0255] 来自YMC的柱ODS-AQ, $2.1 \times 50\text{mm}$, $3\mu\text{m}$ 粒度,包括保护柱 $2.1 \times 10\text{mm}$, $3\mu\text{m}$ 粒度

[0256] 在40℃下恒温

[0257] 梯度:

[0258]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	5	0	0.6
10.0	10	5	0	0.6
13.0	10	5	0	0.6
14.0	90	5	0	0.6

[0259] 停止时间:15分钟

[0260] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0261] 梯度分率:50-125V

[0262] UV:在220nm及254nm下检测

[0263] 方法E

[0264] 来自YMC的柱ODS-AQ,2.1×50mm,3μm粒度,

[0265] 在40℃下恒温

[0266] 梯度:

[0267]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	5	0	0.6
5.0	10	5	0	0.6
7.0	10	5	0	0.6
8.0	90	5	0	0.6

[0268] 停止时间:10分钟

[0269] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0270] 梯度分率:50-125V

[0271] UV:在220nm及254nm下检测

[0272] 方法F

[0273] 来自Waters的柱SunFire C18,2.1×50mm,2.5μm粒度,在40°下恒温

[0274] 梯度:

[0275]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	5	0	1.2
7.0	10	5	0	1.2
8.5	10	5	0	1.2
9.0	90	5	0	1.2
11.0	90	5	0	1.2

[0276] 停止时间:12分钟

[0277] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0278] 梯度分率:50-125V

[0279] UV:在220nm及254nm下检测

[0280] 方法G

[0281] 柱YMC C8 OS,4.0×50mm,4μm粒度,

[0282] 在40°下恒温

[0283] 梯度:

[0284]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	5	0	1.5
2.5	10	5	0	1.5
4.0	10	5	0	1.5

4.5	90	5	0	1.5
6.0	90	5	0	1.5

[0285] 停止时间:6分钟

[0286] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0287] 梯度分率:50-125V

[0288] UV:在220nm及254nm下检测

[0289] 方法H

[0290] 柱Waters XBridge C18,2.1×50mm,2.5μm粒度,

[0291] 在40°下恒温

[0292] 梯度:

[0293]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	5	0	0.55
2.5	10	5	0	0.55
4.0	10	5	0	0.55
4.5	90	5	0	0.55
6.0	90	5	0	0.55

[0294] 停止时间:6分钟

[0295] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0296] 梯度分率:50-125V

[0297] UV:在220nm及254nm下检测

[0298] 方法I

[0299] 柱Waters XBridge C18,2.1×50mm,2.5μm粒度,

[0300] 在40°下恒温

[0301] 梯度:

[0302]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	0	5	0.55
2.5	10	0	5	0.55
4.0	10	0	5	0.55
4.5	90	0	5	0.55
6.0	90	0	5	0.55

[0303] 停止时间:6分钟

[0304] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0305] 梯度分率:50-125V

[0306] UV:在220nm及254nm下检测

[0307] 方法J

[0308] 柱Waters SunFire C18,2.1×50mm,2.5μm粒度

[0309] 在40℃下恒温

[0310] 梯度:

[0311]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	5	0	0.6
10	10	5	0	0.6
13	10	5	0	0.6
14	90	5	0	0.6

[0312] 停止时间:15分钟

[0313] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0314] 梯度分率:50-125V

[0315] UV:在220nm及254nm下检测

[0316] 方法K

[0317] 柱YMC ODS-AQ,2.1×50mm,3μm粒度

[0318] 包括保护柱,2.1×10mm,3μm粒度

[0319] 在40℃下恒温

[0320] 梯度:

[0321]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	99	5	0	0.6
2.5	10	5	0	0.6
4	10	5	0	0.6
4.5	99	5	0	0.6
6	99	5	0	0.6

[0322] 停止时间:7分钟

[0323] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描

[0324] 梯度分率:50-125V

[0325] UV:在220nm及254nm下检测

[0326] 方法L

[0327] 柱YMC TriArt C18,2.0×50mm,1.9μm,编号TA12SP90502WT

[0328] 在40℃下恒温

[0329] 梯度:

[0330]

时间[分钟]	%B	%C	%D	流速[毫升/分钟]
0	90	5	0	0.45
0.5	90	5	0	0.45
4.5	10	5	0	0.45
5.5	10	5	0	0.45
5.6	90	5	0	0.45

[0331] 停止时间:10分钟

- [0332] MS:ESI正离子模式,自100至800的质量扫描
- [0333] 梯度分率:50-125V
- [0334] UV:在220nm及254nm下检测
- [0335] 纯化及表征:
- [0336] 所得粗反应产物以自动制程使用半制备型HPLC-MS在对所需峰进行质量触发的取样下纯化:
- [0337] 经由半制备型HPLC-MS纯化
- [0338] 仪器配置:
- [0339] 2×Varian PrepStar SD-1
- [0340] 1×Dionex P580 Pump 1 Channel(MakeUP I)
- [0341] 1×Dionex AXP-MS(MakeUP II)
- [0342] 1×Dionex MSQ
- [0343] 1×Dionex UVD 340V-Prep Flow Cell
- [0344] Gilson 215液体处理器
- [0345] 柱:
- [0346] SunFire制备型C18 OBD,5 μ m,19×50mm
- [0347] 方法:
- [0348] 柱流速:30毫升/分钟
- [0349] 溶剂A:甲醇,0.3% 乙酸
- [0350] 溶剂B:水,0.3% 乙酸
- [0351] 梯度时间表:
- [0352]

时间(分钟)	溶剂A	溶剂B
0.0	30.00	70.00
10.0	100.00	0.00
14.0	100.00	0.00
14.4	30.00	70.00
16.4	30.00	70.00

- [0353] 检测:
- [0354] UV 254nm,质谱仪检测器(API-ES,正离子模式)
- [0355] 化合物制备
- [0356] 在未描述起始物质的制备的情况下,这些起始物质是可商购的,在文献中已知,或可容易地由本领域技术人员使用标准程序获得。在表明类似于早先实例或中间体制备化合物的情况下,本领域技术人员应了解反应时间、试剂的当量数及温度可针对各特定反应进行修改且可能有必要或需要采用不同处理或纯化技术。在使用微波照射进行反应的情况下,所用微波为由Biotage供应的Initiator 60。所供应的实际功率在反应过程期间变化以维持恒定温度。
- [0357] 缩写
- [0358] DCM=二氯甲烷

- [0359] DMF=N,N-二甲基甲酰胺
- [0360] DDQ=2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌
- [0361] THF=四氢呋喃
- [0362] MeOH=甲醇
- [0363] TFA=三氟乙酸
- [0364] TEA=三乙胺
- [0365] rm=反应混合物
- [0366] rt=室温
- [0367] AcOH=乙酸
- [0368] MeCN=乙腈
- [0369] EtOH=乙醇
- [0370] EtOAc=乙酸乙酯
- [0371] LCMS=质谱分析引导的高压液相层析法
- [0372] UV=紫外线
- [0373] DMSO=二甲亚砜
- [0374] 中间体
- [0375] 制备7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶
- [0376] 步骤1:5-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮
- [0377] 将4-氨基-2H-吡唑-3-甲酰胺(5mmol)及苯甲醛(5mmol)溶解于乙酸(14ml)中。随后,添加DDQ(3.75mmol)且在微波中加热反应混合物至180℃并维持30分钟。过滤沉淀物且用Et₂O洗涤。
- [0378] 精确质量=212,079
- [0379] 产率80%
- [0380] HPLC-MS方法:A
- [0381] 滞留时间:2.1分钟
- [0382] 质量实验值(m+H):213.1。
- [0383] 步骤2:用1-氯甲基-4-甲氧基-苯保护吡唑
- [0384] 将5-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮(3.9mmol)溶解于14ml乙腈中。随后添加1-氯甲基-4-甲氧基-苯(4.7mmol)、1.2当量三乙胺(4.7mmol)及碘化钠(0.39mmol)。在微波中在160℃下加热反应混合物30分钟。冷却反应物后,过滤所得沉淀物且用Et₂O洗涤。
- [0385] 反应得到两种异构体(1-(4-甲氧基-苯甲基)-5-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮及2-(4-甲氧基-苯甲基)-5-苯基-2,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮)。
- [0386] 两种异构体均可用于以下步骤。
- [0387] 产率:47%
- [0388] 精确质量=332,149
- [0389] HPLC-MS方法:A
- [0390] 滞留时间:2.96分钟/3.2分钟(异构体)
- [0391] 质量实验值(m+H):333.1。

[0392] 步骤3:氯化

[0393] 将1-(4-甲氧基-苯甲基)-5-苯基-1,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮及2-(4-甲氧基-苯甲基)-5-苯基-2,6-二氢-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-酮的混合物(0.18mmol)悬浮于POCl₃中。将混合物在反应容器中加热至100℃。0.5小时至24小时之后,LC-MS显示反应完成。将混合物冷却至室温。将混合物浓缩至干燥,冷却至0℃且用冰/水淬灭。用DCM萃取混合物。用饱和NaHCO₃水溶液及水洗涤有机层,干燥(Na₂SO₄),过滤且浓缩。

[0394] 产物未经进一步纯化即供使用。

[0395] 产物为7-氯-1-(4-甲氧基-苯甲基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶及7-氯-2-(4-甲氧基-苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶的异构体混合物。

[0396] 两种异构体均可用于以下步骤。

[0397] 精确质量=350,113

[0398] HPLC-MS方法:A

[0399] 滞留时间:3.98分钟/4.3分钟

[0400] 质量实验值(m+H):351.1。

[0401] 以下氯化物及异构体根据上文所提及的程序合成:

[0402] 7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯酚;4-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)吗啉;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;N-(2-氨基乙基)-3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酰胺;7-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-咪唑-5-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-咪唑-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮;3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;2-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)乙酸甲酯;5-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-甲酸甲酯;2-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸甲

酯;6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)吡啶甲酸甲酯;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑;N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲基)-1-(对甲苯基)甲胺;3-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺;3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺;N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑;2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑;3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;7-氯-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-氯苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(1H-吡唑-6-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑并[3,2-b]吡啶-6-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(4-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,4-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(3,5-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,6-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;7-氯-2-(4-甲氧基-苯甲基)-5-(3-硝基-苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶;6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮;

[0403] 实施例1

[0404] 制备N-(1H-吡唑-5-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0405] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-5-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0406] 精确质量:327.1386g/mol

[0407] HPLC-MS:分析方法A

[0408] 滞留时间:2.194分钟-质量实验值:328(m/z+H)。

[0409] ----

[0410] 实施例2

[0411] 制备N-(1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0412] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-苯并[d][1,2,3]三唑-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0413] 精确质量: 328.1316g/mol

[0414] HPLC-MS: 分析方法A

[0415] 滞留时间: 2.336分钟-质量实验值: 329(m/z+H)。

[0416] ----

[0417] 实施例3

[0418] 制备5-苯基-N-(4-(哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0419] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(哌啶-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0420] 精确质量: 370.2241g/mol

[0421] HPLC-MS: 分析方法A

[0422] 滞留时间: 2.245分钟-质量实验值: 371(m/z+H)。

[0423] ----

[0424] 实施例4

[0425] 制备N1,N1-二甲基-N4-(5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺

[0426] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及N1,N1-二甲基苯-1,4-二胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0427] 精确质量: 330.1856g/mol

[0428] HPLC-MS: 分析方法I

[0429] 滞留时间: 3.175分钟-质量实验值: 331(m/z+H)。

[0430] ----

[0431] 实施例5

[0432] 制备3-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酰胺

[0433] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氨基苯甲酰胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物

且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0434] 精确质量:330.1405g/mol

[0435] HPLC-MS:分析方法A

[0436] 滞留时间:2.290分钟-质量实验值:331(m/z+H)。

[0437] ----

[0438] 实施例6

[0439] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0440] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0441] 精确质量:347.1618g/mol

[0442] HPLC-MS:分析方法A

[0443] 滞留时间:2.544分钟-质量实验值:348(m/z+H)。

[0444] ----

[0445] 实施例7

[0446] 制备N-(4-吗啉基苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0447] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0448] 精确质量:372.199g/mol

[0449] HPLC-MS:分析方法A

[0450] 滞留时间:2.546分钟-质量实验值:373(m/z+H)。

[0451] ----

[0452] 实施例8

[0453] 制备N-(3-甲氧基苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0454] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0455] 精确质量:317.1479g/mol

[0456] HPLC-MS:分析方法A

[0457] 滞留时间:2.867分钟-质量实验值:318(m/z+H)。

[0458] ----

[0459] 实施例9

[0460] 制备N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0461] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0462] 精确质量:341.1581g/mol

[0463] HPLC-MS:分析方法I

[0464] 滞留时间:2.576分钟-质量实验值:342(m/z+H)。

[0465] ----

[0466] 实施例10

[0467] 制备4-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酸

[0468] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-氨基苯甲酸(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0469] 精确质量:331.1224g/mol

[0470] HPLC-MS:分析方法A

[0471] 滞留时间:2.581分钟-质量实验值:332(m/z+H)。

[0472] ----

[0473] 实施例11

[0474] 制备4-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酰胺

[0475] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-氨基苯甲酰胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0476] 精确质量:330.1405g/mol

[0477] HPLC-MS:分析方法A

[0478] 滞留时间:2.287分钟-质量实验值:331(m/z+H)。

[0479] ----

[0480] 实施例12

[0481] 制备4-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲腈

[0482] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-氨基苯甲腈(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0483] 精确质量: 312.126g/mol

[0484] HPLC-MS: 分析方法A

[0485] 滞留时间: 3.081分钟-质量实验值: 313(m/z+H)。

[0486] ----

[0487] 实施例13

[0488] 制备N-(1H-吡唑-5-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0489] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0490] 精确质量: 328.1316g/mol

[0491] HPLC-MS: 分析方法A

[0492] 滞留时间: 1.850分钟-质量实验值: 329(m/z+H)。

[0493] ----

[0494] 实施例14

[0495] 制备N-(1H-吡唑-5-基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0496] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0497] 精确质量: 397.2021g/mol

[0498] HPLC-MS: 分析方法A

[0499] 滞留时间: 2.011分钟-质量实验值: 398(m/z+H)。

[0500] ----

[0501] 实施例15

[0502] 制备2-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酰胺

[0503] 将7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-氨基苯甲酰胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0504] 精确质量: 390.1682g/mol

[0505] HPLC-MS: 分析方法A

[0506] 滞留时间: 1.960分钟-质量实验值: 391(m/z+H)。

[0507] ----

[0508] 实施例16

[0509] 制备N-(1H-吡唑-6-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0510] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0511] 精确质量: 328.1316g/mol

[0512] HPLC-MS: 分析方法A

[0513] 滞留时间: 1.935分钟-质量实验值: 329(m/z+H)。

[0514] ----

[0515] 实施例17

[0516] 制备N1,N1-二甲基-N4-(5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺

[0517] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及N1,N1-二甲基苯-1,4-二胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0518] 精确质量: 331.1786g/mol

[0519] HPLC-MS: 分析方法A

[0520] 滞留时间: 0.678分钟-质量实验值: 332(m/z+H)。

[0521] ----

[0522] 实施例18

[0523] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0524] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶

(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0525] 精确质量: 348.1548g/mol

[0526] HPLC-MS: 分析方法A

[0527] 滞留时间: 2.013分钟-质量实验值: 349(m/z+H)。

[0528] ----

[0529] 实施例19

[0530] 制备N-(4-吗啉基苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0531] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0532] 精确质量: 373.192g/mol

[0533] HPLC-MS: 分析方法A

[0534] 滞留时间: 1.974分钟-质量实验值: 374(m/z+H)。

[0535] ----

[0536] 实施例20

[0537] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0538] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0539] 精确质量: 386.2296g/mol

[0540] HPLC-MS: 分析方法A

[0541] 滞留时间: 0.504分钟-质量实验值: 387(m/z+H)。

[0542] ----

[0543] 实施例21

[0544] 制备6-((5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[0545] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-

5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0546] 精确质量:359.1274g/mol

[0547] HPLC-MS:分析方法A

[0548] 滞留时间:1.930分钟-质量实验值:360(m/z+H)。

[0549] ----

[0550] 实施例22

[0551] 制备5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0552] 将7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0553] 精确质量:387.1664g/mol

[0554] HPLC-MS:分析方法A

[0555] 滞留时间:2.233分钟-质量实验值:388(m/z+H)。

[0556] ----

[0557] 实施例23

[0558] 制备N1-(5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N4,N4-二甲基苯-1,4-二胺

[0559] 将7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及N1,N1-二甲基苯-1,4-二胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0560] 精确质量:390.2133g/mol

[0561] HPLC-MS:分析方法A

[0562] 滞留时间:2.173分钟-质量实验值:391(m/z+H)。

[0563] ----

[0564] 实施例24

[0565] 制备N,5-双(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0566] 将7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反

应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0567] 精确质量:407.1896g/mol

[0568] HPLC-MS:分析方法A

[0569] 滞留时间:2.303分钟-质量实验值:408(m/z+H)。

[0570] ----

[0571] 实施例25

[0572] 制备5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0573] 将7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0574] 精确质量:432.2267g/mol

[0575] HPLC-MS:分析方法A

[0576] 滞留时间:2.282分钟-质量实验值:433(m/z+H)。

[0577] ----

[0578] 实施例26

[0579] 制备6-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[0580] 将7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0581] 精确质量:418.1621g/mol

[0582] HPLC-MS:分析方法A

[0583] 滞留时间:2.218分钟-质量实验值:419(m/z+H)。

[0584] ----

[0585] 实施例27

[0586] 制备N-(1H-吡唑-6-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0587] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

- [0588] 精确质量:348.211g/mol
- [0589] HPLC-MS:分析方法A
- [0590] 滞留时间:0.486分钟-质量实验值:349(m/z+H)。
- [0591] ----
- [0592] 实施例28
- [0593] 制备N1,N1-二甲基-N4-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺
- [0594] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及N1,N1-二甲基苯-1,4-二胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。
- [0595] 精确质量:351.258g/mol
- [0596] HPLC-MS:分析方法A
- [0597] 滞留时间:0.293分钟-质量实验值:352(m/z+H)。
- [0598] ----
- [0599] 实施例29
- [0600] 制备N-(4-氯苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺
- [0601] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-氯苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。
- [0602] 精确质量:342.1648g/mol
- [0603] HPLC-MS:分析方法A
- [0604] 滞留时间:0.935分钟-质量实验值:343(m/z+H)。
- [0605] ----
- [0606] 实施例30
- [0607] 制备N-(1H-吡唑-6-基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺
- [0608] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。
- [0609] 精确质量:397.2021g/mol

[0610] HPLC-MS:分析方法A

[0611] 滞留时间:2.060分钟-质量实验值:398(m/z+H)。

[0612] ----

[0613] 实施例31

[0614] 制备N1,N1-二甲基-N4-(5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺

[0615] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及N1,N1-二甲基苯-1,4-二胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0616] 精确质量:400.2491g/mol

[0617] HPLC-MS:分析方法A

[0618] 滞留时间:1.890分钟-质量实验值:401(m/z+H)。

[0619] ----

[0620] 实施例32

[0621] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0622] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0623] 精确质量:417.2253g/mol

[0624] HPLC-MS:分析方法I

[0625] 滞留时间:2.551分钟-质量实验值:418(m/z+H)。

[0626] ----

[0627] 实施例33

[0628] 制备N-(4-吗啉基苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0629] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0630] 精确质量:442.2624g/mol

[0631] HPLC-MS:分析方法I

[0632] 滞留时间:2.553分钟-质量实验值:443(m/z+H)。

[0633] ----

[0634] 实施例34

[0635] 制备5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0636] 将7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0637] 精确质量:445.2643g/mol

[0638] HPLC-MS:分析方法A

[0639] 滞留时间:1.761分钟-质量实验值:446(m/z+H)。

[0640] ----

[0641] 实施例35

[0642] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0643] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0644] 精确质量:385.2366g/mol

[0645] HPLC-MS:分析方法I

[0646] 滞留时间:2.028分钟-质量实验值:386(m/z+H)。

[0647] ----

[0648] 实施例36

[0649] 制备N-(1H-吡唑-6-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0650] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0651] 精确质量:327.1386g/mol

[0652] HPLC-MS:分析方法A

[0653] 滞留时间:2.428分钟-质量实验值:328(m/z+H)。

[0654] ----

[0655] 实施例37

[0656] 制备6-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[0657] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0658] 精确质量: 358.1344g/mol

[0659] HPLC-MS: 分析方法A

[0660] 滞留时间: 2.390分钟-质量实验值: 359(m/z+H)。

[0661] ----

[0662] 实施例38

[0663] 制备5-苯基-N-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0664] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0665] 精确质量: 277.1205g/mol

[0666] HPLC-MS: 分析方法A

[0667] 滞留时间: 2.202分钟-质量实验值: 278(m/z+H)。

[0668] ----

[0669] 实施例39

[0670] 制备5-苯基-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0671] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(吡咯烷-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0672] 精确质量: 356.2046g/mol

[0673] HPLC-MS: 分析方法A

[0674] 滞留时间: 2.714分钟-质量实验值: 357(m/z+H)。

[0675] ----

[0676] 实施例40

[0677] 制备5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0678] 将7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0679] 精确质量: 387.1664g/mol

[0680] HPLC-MS: 分析方法A

[0681] 滞留时间: 2.102分钟-质量实验值: 388(m/z+H)。

[0682] ----

[0683] 实施例41

[0684] 制备5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0685] 将7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0686] 精确质量: 337.1483g/mol

[0687] HPLC-MS: 分析方法A

[0688] 滞留时间: 2.046分钟-质量实验值: 338(m/z+H)。

[0689] ----

[0690] 实施例42

[0691] 制备5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0692] 将7-氯-5-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(吡咯烷-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0693] 精确质量: 416.2323g/mol

[0694] HPLC-MS: 分析方法A

[0695] 滞留时间: 2.560分钟-质量实验值: 417(m/z+H)。

[0696] ----

[0697] 实施例43

[0698] 制备N-(1H-吡唑-3-基)-5-(吡啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0699] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶

(0.16mmol)及1H-吡唑-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0700] 精确质量: 278.1135g/mol

[0701] HPLC-MS: 分析方法A

[0702] 滞留时间: 0.823分钟-质量实验值: 279(m/z+H)。

[0703] ----

[0704] 实施例44

[0705] 制备5-(吡啶-4-基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0706] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(吡啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(吡咯烷-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0707] 精确质量: 357.1976g/mol

[0708] HPLC-MS: 分析方法A

[0709] 滞留时间: 2.138分钟-质量实验值: 358(m/z+H)。

[0710] ----

[0711] 实施例45

[0712] 制备N,5-二(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0713] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡唑-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0714] 精确质量: 267.1069g/mol

[0715] HPLC-MS: 分析方法A

[0716] 滞留时间: 0.817分钟-质量实验值: 268(m/z+H)。

[0717] ----

[0718] 实施例46

[0719] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0720] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射

反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0721] 精确质量:455.3001g/mol

[0722] HPLC-MS:分析方法A

[0723] 滞留时间:1.038分钟-质量实验值:456(m/z+H)。

[0724] ——

[0725] 实施例47

[0726] 制备6-((5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[0727] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0728] 精确质量:428.1979g/mol

[0729] HPLC-MS:分析方法A

[0730] 滞留时间:2.047分钟-质量实验值:429(m/z+H)。

[0731] ——

[0732] 实施例48

[0733] 制备N-(1H-吡唑-3-基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0734] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-3-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0735] 精确质量:347.184g/mol

[0736] HPLC-MS:分析方法A

[0737] 滞留时间:1.867分钟-质量实验值:348(m/z+H)。

[0738] ——

[0739] 实施例49

[0740] 制备N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0741] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(吡咯烷-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应

混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0742] 精确质量:426.2681g/mol

[0743] HPLC-MS:分析方法A

[0744] 滞留时间:2.326分钟-质量实验值:427(m/z+H)。

[0745] -----

[0746] 实施例50

[0747] 制备N-(1H-吡唑-5-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0748] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-5-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0749] 精确质量:348.211g/mol

[0750] HPLC-MS:分析方法I

[0751] 滞留时间:0.465分钟-质量实验值:349(m/z+H)。

[0752] -----

[0753] 实施例51

[0754] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0755] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0756] 精确质量:368.2343g/mol

[0757] HPLC-MS:分析方法I

[0758] 滞留时间:0.331分钟-质量实验值:369(m/z+H)。

[0759] -----

[0760] 实施例52

[0761] 制备5-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0762] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自

水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0763] 精确质量:393.2714g/mol

[0764] HPLC-MS:分析方法I

[0765] 滞留时间:0.331分钟-质量实验值:394(m/z+H)。

[0766] ----

[0767] 实施例53

[0768] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0769] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0770] 精确质量:406.309g/mol

[0771] HPLC-MS:分析方法I

[0772] 滞留时间:0.326分钟-质量实验值:407(m/z+H)。

[0773] ----

[0774] 实施例54

[0775] 制备6-((5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[0776] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0777] 精确质量:379.2068g/mol

[0778] HPLC-MS:分析方法I

[0779] 滞留时间:0.331分钟-质量实验值:380(m/z+H)。

[0780] ----

[0781] 实施例55

[0782] 制备5-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0783] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

- [0784] 精确质量:298.193g/mol
- [0785] HPLC-MS:分析方法I
- [0786] 滞留时间:0.344分钟-质量实验值:299(m/z+H)。
- [0787] ----
- [0788] 实施例56
- [0789] 制备5-(1-甲基哌啶-4-基)-N-(4-(吡咯烷-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺
- [0790] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(吡咯烷-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。
- [0791] 精确质量:377.277g/mol
- [0792] HPLC-MS:分析方法I
- [0793] 滞留时间:2.282分钟-质量实验值:378(m/z+H)。
- [0794] ----
- [0795] 实施例57
- [0796] 制备N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺
- [0797] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。
- [0798] 精确质量:317.159g/mol
- [0799] HPLC-MS:分析方法A
- [0800] 滞留时间:2.540分钟-质量实验值:318(m/z+H)。
- [0801] ----
- [0802] 实施例58
- [0803] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺
- [0804] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。
- [0805] 精确质量:377.1757g/mol
- [0806] HPLC-MS:分析方法A

[0807] 滞留时间:2.386分钟-质量实验值:378(m/z+H)。

[0808] ----

[0809] 实施例59

[0810] 制备5-(4-甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0811] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0812] 精确质量:402.2128g/mol

[0813] HPLC-MS:分析方法A

[0814] 滞留时间:2.336分钟-质量实验值:403(m/z+H)。

[0815] ----

[0816] 实施例60

[0817] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0818] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0819] 精确质量:377.1757g/mol

[0820] HPLC-MS:分析方法A

[0821] 滞留时间:2.561分钟-质量实验值:378(m/z+H)。

[0822] ----

[0823] 实施例61

[0824] 制备5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0825] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0826] 精确质量:402.2128g/mol

[0827] HPLC-MS:分析方法A

[0828] 滞留时间:2.487分钟-质量实验值:403(m/z+H)。

[0829] ----

[0830] 实施例62

[0831] 制备5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0832] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0833] 精确质量: 415.2504g/mol

[0834] HPLC-MS: 分析方法B

[0835] 滞留时间: 1.631分钟-质量实验值: 416(m/z+H)。

[0836] ----

[0837] 实施例63

[0838] 制备N1-(5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N4,N4-二甲基苯-1,4-二胺

[0839] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及N1,N1-二甲基苯-1,4-二胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0840] 精确质量: 360.1994g/mol

[0841] HPLC-MS: 分析方法A

[0842] 滞留时间: 2.312分钟-质量实验值: 361(m/z+H)。

[0843] ----

[0844] 实施例64

[0845] 制备N-(5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺

[0846] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0847] 精确质量: 344.16g/mol

[0848] HPLC-MS: 分析方法A

[0849] 滞留时间: 2.358分钟-质量实验值: 345(m/z+H)。

[0850] ----

[0851] 实施例65

[0852] 制备3-((5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚

[0853] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氨基苯酚(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0854] 精确质量: 303.1284g/mol

[0855] HPLC-MS: 分析方法A

[0856] 滞留时间: 2.408分钟-质量实验值: 304(m/z+H)。

[0857] ----

[0858] 实施例66

[0859] 制备5-(4-甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0860] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0861] 精确质量: 415.2504g/mol

[0862] HPLC-MS: 分析方法B

[0863] 滞留时间: 1.540分钟-质量实验值: 416(m/z+H)。

[0864] ----

[0865] 实施例67

[0866] 制备N-(1H-吡唑-6-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0867] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0868] 精确质量: 357.1524g/mol

[0869] HPLC-MS: 分析方法A

[0870] 滞留时间: 2.485分钟-质量实验值: 358(m/z+H)。

[0871] ----

[0872] 实施例68

[0873] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0874] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶

(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0875] 精确质量: 353.1143g/mol

[0876] HPLC-MS: 分析方法A

[0877] 滞留时间: 2.541分钟-质量实验值: 354(m/z+H)。

[0878] ----

[0879] 实施例69

[0880] 制备N-(4-吗啉基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0881] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0882] 精确质量: 378.1515g/mol

[0883] HPLC-MS: 分析方法A

[0884] 滞留时间: 2.497分钟-质量实验值: 379(m/z+H)。

[0885] ----

[0886] 实施例70

[0887] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0888] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0889] 精确质量: 391.1891g/mol

[0890] HPLC-MS: 分析方法B

[0891] 滞留时间: 1.587分钟-质量实验值: 392(m/z+H)。

[0892] ----

[0893] 实施例71

[0894] 制备N1,N1-二甲基-N4-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺

[0895] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及N1,N1-二甲基苯-1,4-二胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于

MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0896] 精确质量:336.138g/mol

[0897] HPLC-MS:分析方法A

[0898] 滞留时间:2.230分钟-质量实验值:337(m/z+H)。

[0899] ----

[0900] 实施例72

[0901] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0902] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0903] 精确质量:353.1143g/mol

[0904] HPLC-MS:分析方法A

[0905] 滞留时间:2.319分钟-质量实验值:354(m/z+H)。

[0906] ----

[0907] 实施例73

[0908] 制备N-(4-吗啉基苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0909] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0910] 精确质量:378.1515g/mol

[0911] HPLC-MS:分析方法A

[0912] 滞留时间:2.288分钟-质量实验值:379(m/z+H)。

[0913] ----

[0914] 实施例74

[0915] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0916] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。

在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0917] 精确质量:391.1891g/mol

[0918] HPLC-MS:分析方法B

[0919] 滞留时间:1.478分钟-质量实验值:392(m/z+H)。

[0920] ----

[0921] 实施例75

[0922] 制备N1,N1-二甲基-N4-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,4-二胺

[0923] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及N1,N1-二甲基苯-1,4-二胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0924] 精确质量:336.138g/mol

[0925] HPLC-MS:分析方法A

[0926] 滞留时间:2.121分钟-质量实验值:337(m/z+H)。

[0927] ----

[0928] 实施例76

[0929] 制备N-(1H-吡唑-6-基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0930] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0931] 精确质量:333.091g/mol

[0932] HPLC-MS:分析方法A

[0933] 滞留时间:2.242分钟-质量实验值:334(m/z+H)。

[0934] ----

[0935] 实施例77

[0936] 制备N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0937] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0938] 精确质量:323.1115g/mol

[0939] HPLC-MS:分析方法A

[0940] 滞留时间:2.379分钟-质量实验值:324(m/z+H)。

[0941] ----

[0942] 实施例78

[0943] 制备N1-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-N4,N4-二甲基苯-1,4-二胺

[0944] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及N1,N1-二甲基苯-1,4-二胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0945] 精确质量:360.1994g/mol

[0946] HPLC-MS:分析方法A

[0947] 滞留时间:2.244分钟-质量实验值:361(m/z+H)。

[0948] ----

[0949] 实施例79

[0950] 制备N-(1H-吡唑-6-基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0951] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0952] 精确质量:357.1524g/mol

[0953] HPLC-MS:分析方法A

[0954] 滞留时间:2.294分钟-质量实验值:358(m/z+H)。

[0955] ----

[0956] 实施例80

[0957] 制备3-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚

[0958] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氨基苯酚(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0959] 精确质量:333.1423g/mol

[0960] HPLC-MS:分析方法A

[0961] 滞留时间:2.253分钟-质量实验值:334(m/z+H)。

[0962] ----

[0963] 实施例81

[0964] 制备3-((5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚

[0965] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氨基苯酚(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0966] 精确质量:333.1423g/mol

[0967] HPLC-MS:分析方法A

[0968] 滞留时间:2.486分钟-质量实验值:334(m/z+H)。

[0969] ----

[0970] 实施例82

[0971] 制备N-(1H-吡唑-6-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[0972] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0973] 精确质量:333.091g/mol

[0974] HPLC-MS:分析方法A

[0975] 滞留时间:2.463分钟-质量实验值:334(m/z+H)。

[0976] ----

[0977] 实施例83

[0978] 制备3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚

[0979] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氨基苯酚(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0980] 精确质量:309.0809g/mol

[0981] HPLC-MS:分析方法A

[0982] 滞留时间:2.441分钟-质量实验值:310(m/z+H)。

[0983] ----

[0984] 实施例84

[0985] 制备N-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺

[0986] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0987] 精确质量: 350.1124g/mol

[0988] HPLC-MS: 分析方法A

[0989] 滞留时间: 2.255分钟-质量实验值: 351(m/z+H)。

[0990] ----

[0991] 实施例85

[0992] 制备3-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚

[0993] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氨基苯酚(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[0994] 精确质量: 309.0809g/mol

[0995] HPLC-MS: 分析方法A

[0996] 滞留时间: 2.255分钟-质量实验值: 310(m/z+H)。

[0997] ----

[0998] 实施例86

[0999] 制备N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1000] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1001] 精确质量: 347.1729g/mol

[1002] HPLC-MS: 分析方法A

[1003] 滞留时间: 2.412分钟-质量实验值: 348(m/z+H)。

[1004] ----

[1005] 实施例87

[1006] 制备N-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并

[b][1,4]噁嗪-6-胺

[1007] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1008] 精确质量:374.1738g/mol

[1009] HPLC-MS:分析方法A

[1010] 滞留时间:2.296分钟-质量实验值:375(m/z+H)。

[1011] ----

[1012] 实施例88

[1013] 制备N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1014] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1015] 精确质量:347.1729g/mol

[1016] HPLC-MS:分析方法A

[1017] 滞留时间:2.604分钟-质量实验值:348(m/z+H)。

[1018] ----

[1019] 实施例89

[1020] 制备N-(5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺

[1021] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1022] 精确质量:374.1738g/mol

[1023] HPLC-MS:分析方法A

[1024] 滞留时间:2.434分钟-质量实验值:375(m/z+H)。

[1025] ----

[1026] 实施例90

[1027] 制备N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1028] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1029] 精确质量: 323.1115g/mol

[1030] HPLC-MS: 分析方法F

[1031] 滞留时间: 5.010分钟-质量实验值: 324(m/z+H)。

[1032] ----

[1033] 实施例91

[1034] 制备N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺

[1035] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1036] 精确质量: 350.1124g/mol

[1037] HPLC-MS: 分析方法A

[1038] 滞留时间: 2.425分钟-质量实验值: 351(m/z+H)。

[1039] ----

[1040] 实施例92

[1041] 制备N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1042] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1043] 精确质量: 338.2315g/mol

[1044] HPLC-MS: 分析方法A

[1045] 滞留时间: 0.330分钟-质量实验值: 339(m/z+H)。

[1046] ----

[1047] 实施例93

[1048] 制备N-(5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺

[1049] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1050] 精确质量: 365.2325g/mol

[1051] HPLC-MS: 分析方法A

[1052] 滞留时间: 0.321分钟-质量实验值: 366(m/z+H)。

[1053] ----

[1054] 实施例94

[1055] 制备3-((5-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯酚

[1056] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氨基苯酚(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1057] 精确质量: 324.2009g/mol

[1058] HPLC-MS: 分析方法A

[1059] 滞留时间: 0.308分钟-质量实验值: 325(m/z+H)。

[1060] ----

[1061] 实施例95

[1062] 制备5-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1063] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1064] 精确质量: 442.2001g/mol

[1065] HPLC-MS: 分析方法A

[1066] 滞留时间: 2.111分钟-质量实验值: 443(m/z+H)。

[1067] ----

[1068] 实施例96

[1069] 制备5-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1070] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑

(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1071] 精确质量: 404.1254g/mol

[1072] HPLC-MS: 分析方法A

[1073] 滞留时间: 3.058分钟-质量实验值: 405(m/z+H)。

[1074] ----

[1075] 实施例97

[1076] 制备N-(5-(苯并[d]噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺

[1077] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑(0.16mmol)及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1078] 精确质量: 401.1235g/mol

[1079] HPLC-MS: 分析方法A

[1080] 滞留时间: 2.909分钟-质量实验值: 402(m/z+H)。

[1081] ----

[1082] 实施例98

[1083] 制备5-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1084] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯并[d]噻唑(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1085] 精确质量: 384.1021g/mol

[1086] HPLC-MS: 分析方法C

[1087] 滞留时间: 2.360分钟-质量实验值: 385(m/z+H)。

[1088] ----

[1089] 实施例99

[1090] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1091] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于

MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1092] 精确质量: 462.2667g/mol

[1093] HPLC-MS: 分析方法A

[1094] 滞留时间: 1.861分钟-质量实验值: 463(m/z+H)。

[1095] ----

[1096] 实施例100

[1097] 制备N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-7-胺

[1098] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]噻啶(0.16mmol)及5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1099] 精确质量: 394.1891g/mol

[1100] HPLC-MS: 分析方法A

[1101] 滞留时间: 2.318分钟-质量实验值: 395(m/z+H)。

[1102] ----

[1103] 实施例101

[1104] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-7-胺

[1105] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]噻啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1106] 精确质量: 424.1919g/mol

[1107] HPLC-MS: 分析方法A

[1108] 滞留时间: 2.349分钟-质量实验值: 425(m/z+H)。

[1109] ----

[1110] 实施例102

[1111] 制备N-(4-吗啉基苯基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-7-胺

[1112] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]噻啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分

钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1113] 精确质量:449.2291g/mol

[1114] HPLC-MS:分析方法A

[1115] 滞留时间:2.299分钟-质量实验值:450(m/z+H)。

[1116] ——

[1117] 实施例103

[1118] 制备N-(5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺

[1119] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1120] 精确质量:421.1901g/mol

[1121] HPLC-MS:分析方法A

[1122] 滞留时间:2.218分钟-质量实验值:422(m/z+H)。

[1123] ——

[1124] 实施例104

[1125] 制备N-(1H-吡唑-6-基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1126] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(吡啶-3-基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1127] 精确质量:404.1687g/mol

[1128] HPLC-MS:分析方法A

[1129] 滞留时间:2.238分钟-质量实验值:405(m/z+H)。

[1130] ——

[1131] 实施例105

[1132] 制备2-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯酚

[1133] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯酚(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应

器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1134] 精确质量:401.231g/mol

[1135] HPLC-MS:分析方法A

[1136] 滞留时间:2.011分钟-质量实验值:402(m/z+H)。

[1137] ----

[1138] 实施例106

[1139] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1140] 将4-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)吗啉(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1141] 精确质量:470.3015g/mol

[1142] HPLC-MS:分析方法A

[1143] 滞留时间:1.793分钟-质量实验值:471(m/z+H)。

[1144] ----

[1145] 实施例107

[1146] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1147] 将4-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)吗啉(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1148] 精确质量:432.2267g/mol

[1149] HPLC-MS:分析方法A

[1150] 滞留时间:2.410分钟-质量实验值:433(m/z+H)。

[1151] ----

[1152] 实施例108

[1153] 制备5-(2-甲氧基苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1154] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-

MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1155] 精确质量:415.2504g/mol

[1156] HPLC-MS:分析方法A

[1157] 滞留时间:1.338分钟-质量实验值:416(m/z+H)。

[1158] ----

[1159] 实施例109

[1160] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1161] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1162] 精确质量:377.1757g/mol

[1163] HPLC-MS:分析方法A

[1164] 滞留时间:2.215分钟-质量实验值:378(m/z+H)。

[1165] ----

[1166] 实施例110

[1167] 制备N-(5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺

[1168] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1169] 精确质量:374.1738g/mol

[1170] HPLC-MS:分析方法A

[1171] 滞留时间:2.227分钟-质量实验值:375(m/z+H)。

[1172] ----

[1173] 实施例111

[1174] 制备N-(1H-吡唑-6-基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1175] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1176] 精确质量:357.1524g/mol

[1177] HPLC-MS:分析方法A

[1178] 滞留时间:2.125分钟-质量实验值:358(m/z+H)。

[1179] ——

[1180] 实施例112

[1181] 制备5-(2-甲氧基苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1182] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1183] 精确质量:402.2128g/mol

[1184] HPLC-MS:分析方法A

[1185] 滞留时间:2.252分钟-质量实验值:403(m/z+H)。

[1186] ——

[1187] 实施例113

[1188] 制备N-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1189] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(2-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及5-环丙基-1H-吡唑-3-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1190] 精确质量:347.1729g/mol

[1191] HPLC-MS:分析方法A

[1192] 滞留时间:2.242分钟-质量实验值:348(m/z+H)。

[1193] ——

[1194] 实施例114

[1195] 制备N1,N1-二甲基-N3-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,3-二胺

[1196] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及N1,N1-二甲基苯-1,3-二胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1197] 精确质量:336.138g/mol

[1198] HPLC-MS:分析方法C

- [1199] 滞留时间:2.085分钟-质量实验值:337(m/z+H)。
- [1200] ----
- [1201] 实施例115
- [1202] 制备(1R,2R)-N-(5-噻吩-3-基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-环己烷-1,2-二胺
- [1203] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及((1R,2R)-2-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。
- [1204] 精确质量:314.159g/mol
- [1205] HPLC-MS:分析方法C
- [1206] 滞留时间:1.411分钟-质量实验值:315(m/z+H)。
- [1207] ----
- [1208] 实施例116
- [1209] 制备(1S,2R)-N-(5-噻吩-3-基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-环己烷-1,2-二胺
- [1210] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及((1S,2R)-2-氨基-环己基)-氨基甲酸叔丁酯(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。
- [1211] 精确质量:314.159g/mol
- [1212] HPLC-MS:分析方法C
- [1213] 滞留时间:1.388分钟-质量实验值:315(m/z+H)。
- [1214] ----
- [1215] 实施例117
- [1216] 制备N1-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)苯-1,3-二胺
- [1217] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及苯-1,3-二胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。
- [1218] 精确质量:308.099g/mol
- [1219] HPLC-MS:分析方法A
- [1220] 滞留时间:1.937分钟-质量实验值:309(m/z+H)。
- [1221] ----
- [1222] 实施例118

[1223] 制备N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1224] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1225] 精确质量: 392.1821g/mol

[1226] HPLC-MS: 分析方法C

[1227] 滞留时间: 1.428分钟-质量实验值: 393(m/z+H)。

[1228] ----

[1229] 实施例119

[1230] 制备N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1231] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1232] 精确质量: 399.2561g/mol

[1233] HPLC-MS: 分析方法C

[1234] 滞留时间: 1.586分钟-质量实验值: 400(m/z+H)。

[1235] ----

[1236] 实施例120

[1237] 制备N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-苯基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1238] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-苯基-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-((二甲基氨基)甲基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1239] 精确质量: 344.2051g/mol

[1240] HPLC-MS: 分析方法C

[1241] 滞留时间: 1.601分钟-质量实验值: 345(m/z+H)。

[1242] ----

[1243] 实施例121

[1244] 制备5-(2,5-二甲氧基苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1245] 将7-氯-5-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1246] 精确质量: 407.1896g/mol

[1247] HPLC-MS: 分析方法A

[1248] 滞留时间: 2.363分钟-质量实验值: 408(m/z+H)。

[1249] ----

[1250] 实施例122

[1251] 制备5-(2,5-二甲氧基苯基)-N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1252] 将7-氯-5-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1253] 精确质量: 459.2839g/mol

[1254] HPLC-MS: 分析方法A

[1255] 滞留时间: 1.848分钟-质量实验值: 460(m/z+H)。

[1256] ----

[1257] 实施例123

[1258] 制备N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2,5-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1259] 将7-氯-5-(2,5-二甲氧基苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1260] 精确质量: 471.2833g/mol

[1261] HPLC-MS: 分析方法A

[1262] 滞留时间: 1.976分钟-质量实验值: 472(m/z+H)。

[1263] ----

[1264] 实施例124

[1265] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1266] 将7-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1267] 精确质量: 387.1664g/mol

[1268] HPLC-MS: 分析方法A

[1269] 滞留时间: 1.962分钟-质量实验值: 388(m/z+H)。

[1270] ----

[1271] 实施例125

[1272] 制备N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1273] 将7-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-乙基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1274] 精确质量: 439.2607g/mol

[1275] HPLC-MS: 分析方法C

[1276] 滞留时间: 1.787分钟-质量实验值: 440(m/z+H)。

[1277] ----

[1278] 实施例126

[1279] 制备5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1280] 将7-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1281] 精确质量: 367.1431g/mol

[1282] HPLC-MS: 分析方法A

[1283] 滞留时间: 1.835分钟-质量实验值: 368(m/z+H)。

[1284] ----

[1285] 实施例127

[1286] 制备5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-N-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1287] 将7-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1288] 精确质量: 367.1431g/mol

[1289] HPLC-MS: 分析方法A

[1290] 滞留时间: 1.900分钟-质量实验值: 368(m/z+H)。

[1291] ----

[1292] 实施例128

[1293] 制备4-((5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯甲酸

[1294] 将7-氯-5-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-氨基苯甲酸(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1295] 精确质量: 371.1269g/mol

[1296] HPLC-MS: 分析方法C

[1297] 滞留时间: 2.104分钟-质量实验值: 372(m/z+H)。

[1298] ----

[1299] 实施例129

[1300] 制备5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1301] 将5-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1302] 精确质量: 387.1664g/mol

[1303] HPLC-MS: 分析方法A

[1304] 滞留时间: 2.255分钟-质量实验值: 388(m/z+H)。

[1305] ----

[1306] 实施例130

[1307] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1308] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1309] 精确质量: 401.1859g/mol

[1310] HPLC-MS: 分析方法A

[1311] 滞留时间: 2.267分钟-质量实验值: 402(m/z+H)。

[1312] ----

[1313] 实施例131

[1314] 制备5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1315] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基-苯基)-(4-甲基-哌嗪-1-基)-甲酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且将其溶解于THF(无水)中。添加LiAlH₄粉末(过量, 2×2当量)直至观察到反应完成(通过LCMS)为止。用水(每克LiAlH₄ 1mL), 接着用NaOH(约15%水溶液, 每克LiAlH₄ 1mL)、水(每克LiAlH₄ 3mL)淬灭反应。过滤混合物, 用THF、MeOH、MeCN(各约10mL)洗涤。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1316] 精确质量: 429.27g/mol

[1317] HPLC-MS: 分析方法A

[1318] 滞留时间: 2.239分钟-质量实验值: 430(m/z+H)。

[1319] ----

[1320] 实施例132

[1321] 制备5-(3-甲氧基苯基)-N-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1322] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基-苯基)-吡咯烷-1-基-甲酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且将其溶解于THF(无水)中。添加LiAlH₄粉末(过量, 2×2当量)直至观察到反应完成(通过LCMS)为止。用水(每克LiAlH₄ 1mL), 接着用NaOH(约15%水溶液, 每克LiAlH₄ 1mL)、水(每克LiAlH₄ 3mL)淬灭反应。过滤混合物, 用THF、MeOH、MeCN(各约10mL)洗涤。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1323] 精确质量: 400.238g/mol

[1324] HPLC-MS:分析方法A

[1325] 滞留时间:2.021分钟-质量实验值:401(m/z+H)。

[1326] ----

[1327] 实施例133

[1328] 制备1-(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)-3-(间甲苯基)脲

[1329] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1-(4-氨基苯基)-3-(间甲苯基)脲(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1330] 精确质量:441.1620g/mol

[1331] HPLC-MS:分析方法C

[1332] 滞留时间:2.74分钟-质量实验值:442(m/z+H)。

[1333] ----

[1334] 实施例134

[1335] 制备(4-甲基哌嗪-1-基)(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮

[1336] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1337] 精确质量:419.1830g/mol

[1338] HPLC-MS:分析方法C

[1339] 滞留时间:1.97分钟-质量实验值:420(m/z+H)。

[1340] ----

[1341] 实施例135

[1342] 制备吡咯烷-1-基(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮

[1343] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1344] 精确质量:390.1510g/mol

[1345] HPLC-MS:分析方法J

[1346] 滞留时间:5.14分钟-质量实验值:391(m/z+H)。

[1347] ----

[1348] 实施例136

[1349] 制备N-(4-硫代吗啉基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1350] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-硫代吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1351] 精确质量:394.1286g/mol

[1352] HPLC-MS:分析方法C

[1353] 滞留时间:2.81分钟-质量实验值:395(m/z+H)。

[1354] ----

[1355] 实施例137

[1356] 制备4-(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物

[1357] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-氨基苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1358] 精确质量:426.1174g/mol

[1359] HPLC-MS:分析方法A

[1360] 滞留时间:2.32分钟-质量实验值:427(m/z+H)。

[1361] ----

[1362] 实施例138

[1363] 制备1-(4-(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1364] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1365] 精确质量:419.1830g/mol

[1366] HPLC-MS:分析方法J

[1367] 滞留时间:4.21分钟-质量实验值:420(m/z+H)。

[1368] ----

[1369] 实施例139

[1370] 制备(3-甲氧基-4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲酮

[1371] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基-3-甲氧基苯基)(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1372] 精确质量:532.2869g/mol

[1373] HPLC-MS:分析方法A

[1374] 滞留时间:1.91分钟-质量实验值:533(m/z+H)。

[1375] ----

[1376] 实施例140

[1377] 制备5-(1H-咪唑-5-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1378] 将7-氯-5-(1H-咪唑-5-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1379] 精确质量:375.2231g/mol

[1380] HPLC-MS:分析方法A

[1381] 滞留时间:0.47分钟-质量实验值:376(m/z+H)。

[1382] ----

[1383] 实施例141

[1384] 制备5-(1H-咪唑-2-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1385] 将7-氯-5-(1H-咪唑-2-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1386] 精确质量:375.2231g/mol

[1387] HPLC-MS:分析方法A

[1388] 滞留时间:0.41分钟-质量实验值:376(m/z+H)。

[1389] ----

[1390] 实施例142

[1391] 制备吡咯烷-1-基(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮

[1392] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1393] 精确质量:390.1510g/mol

[1394] HPLC-MS:分析方法A

[1395] 滞留时间:2.40分钟-质量实验值:391(m/z+H)。

[1396] ----

[1397] 实施例143

[1398] 制备4-(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物

[1399] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-氨基苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1400] 精确质量:426.1174g/mol

[1401] HPLC-MS:分析方法A

[1402] 滞留时间:2.14分钟-质量实验值:427(m/z+H)。

[1403] ----

[1404] 实施例144

[1405] 制备1-(4-(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1406] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1407] 精确质量:419.1830g/mol

[1408] HPLC-MS:分析方法A

[1409] 滞留时间:2.11分钟-质量实验值:420(m/z+H)。

[1410] ----

[1411] 实施例145

[1412] 制备N-(4-硫代吗啉基苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1413] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-硫代吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1414] 精确质量:394.1286g/mol

[1415] HPLC-MS:分析方法A

[1416] 滞留时间:2.50分钟-质量实验值:395(m/z+H)。

[1417] ----

[1418] 实施例146

[1419] 制备6-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[1420] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1421] 精确质量:364.0869g/mol

[1422] HPLC-MS:分析方法A

[1423] 滞留时间:2.17分钟-质量实验值:365(m/z+H)。

[1424] ----

[1425] 实施例147

[1426] 制备(4-甲基哌嗪-1-基)(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮

[1427] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基苯基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1428] 精确质量:419.1830g/mol

[1429] HPLC-MS:分析方法A

[1430] 滞留时间:0.29分钟-质量实验值:420(m/z+H)。

[1431] ----

[1432] 实施例148

[1433] 制备2,2-二甲基-N-(5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-胺

[1434] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1435] 精确质量: 394.1286g/mol

[1436] HPLC-MS: 分析方法C

[1437] 滞留时间: 2.95分钟-质量实验值: 395(m/z+H)。

[1438] ----

[1439] 实施例149

[1440] 制备5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1441] 将5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1442] 精确质量: 453.2462g/mol

[1443] HPLC-MS: 分析方法L

[1444] 滞留时间: 3.29分钟-质量实验值: 454(m/z+H)。

[1445] ----

[1446] 实施例150

[1447] 制备(7-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮

[1448] 将(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮(0.16mmol)及N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1449] 精确质量: 310.1815g/mol

[1450] HPLC-MS: 分析方法L

[1451] 滞留时间: 3.17分钟-质量实验值: 311(m/z+H)。

[1452] ----

[1453] 实施例151

[1454] 制备(7-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮

[1455] 将(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮(0.16mmol)及(1-甲基哌啶-4-基)甲胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1456] 精确质量: 350.2200g/mol

[1457] HPLC-MS: 分析方法L

[1458] 滞留时间: 2.92分钟-质量实验值: 351(m/z+H)。

[1459] ----

[1460] 实施例152

[1461] 制备(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮

[1462] 将(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1463] 精确质量: 413.2305g/mol

[1464] HPLC-MS: 分析方法L

[1465] 滞留时间: 3.50分钟-质量实验值: 414(m/z+H)。

[1466] ----

[1467] 实施例153

[1468] 制备(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮

[1469] 将(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1470] 精确质量: 375.1558g/mol

[1471] HPLC-MS: 分析方法L

[1472] 滞留时间: 4.51分钟-质量实验值: 376(m/z+H)。

[1473] ----

[1474] 实施例154

[1475] 制备(4-((5-苯甲酰基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[1476] 将(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮(0.16mmol)及(4-氨基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1477] 精确质量: 412.1924g/mol

[1478] HPLC-MS: 分析方法L

[1479] 滞留时间: 4.42分钟-质量实验值: 413(m/z+H)。

[1480] ----

[1481] 实施例155

[1482] 制备7-((5-苯甲酰基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1483] 将(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)(苯基)甲酮(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1484] 精确质量: 384.1534g/mol

[1485] HPLC-MS: 分析方法L

[1486] 滞留时间: 4.22分钟-质量实验值: 385(m/z+H)。

[1487] ----

[1488] 实施例156

[1489] 制备3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸

[1490] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。为进行皂化, 将残余物溶解于甲醇中。添加2M NaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1491] 精确质量: 416.1872g/mol

[1492] HPLC-MS: 分析方法A

[1493] 滞留时间: 2.39分钟-质量实验值: 417(m/z+H)。

[1494] ----

[1495] 实施例157

[1496] 制备吗啉基(4-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮

[1497] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基苯基)吗啉基甲酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1498] 精确质量: 406.1454g/mol

[1499] HPLC-MS: 分析方法A

[1500] 滞留时间: 2.44分钟-质量实验值: 407(m/z+H)。

[1501] ----

[1502] 实施例158

[1503] 制备6-((5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮

[1504] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1505] 精确质量: 380.0640g/mol

[1506] HPLC-MS: 分析方法A

[1507] 滞留时间: 2.58分钟-质量实验值: 381(m/z+H)。

[1508] ----

[1509] 实施例159

[1510] 制备7-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1511] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1512] 精确质量: 386.1733g/mol

[1513] HPLC-MS: 分析方法A

[1514] 滞留时间: 2.30分钟-质量实验值: 387(m/z+H)。

[1515] ----

[1516] 实施例160

[1517] 制备(4-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮

[1518] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基苯基)(吡咯烷-1-基)甲酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1519] 精确质量: 414.2123g/mol

[1520] HPLC-MS: 分析方法A

[1521] 滞留时间: 2.44分钟-质量实验值: 415(m/z+H)。

[1522] ----

[1523] 实施例161

[1524] 制备N-(4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1525] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1526] 精确质量: 433.2476g/mol

[1527] HPLC-MS: 分析方法L

[1528] 滞留时间: 3.23分钟-质量实验值: 434(m/z+H)。

[1529] ----

[1530] 实施例162

[1531] 制备6-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[1532] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1533] 精确质量: 364.0869g/mol

[1534] HPLC-MS: 分析方法A

[1535] 滞留时间: 2.40分钟-质量实验值: 365(m/z+H)。

[1536] ----

[1537] 实施例163

[1538] 制备N-(4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1539] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1540] 精确质量: 433.2476g/mol

[1541] HPLC-MS: 分析方法A

[1542] 滞留时间: 1.94分钟-质量实验值: 434(m/z+H)。

[1543] ----

[1544] 实施例164

[1545] 制备8-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂萆-2(3H)-酮

[1546] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及8-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂萆-2(3H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1547] 精确质量: 400.1928g/mol

[1548] HPLC-MS: 分析方法A

[1549] 滞留时间: 2.33分钟-质量实验值: 401(m/z+H)。

[1550] ----

[1551] 实施例165

[1552] 制备6-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮

[1553] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1554] 精确质量: 380.0640g/mol

[1555] HPLC-MS: 分析方法A

[1556] 滞留时间: 2.63分钟-质量实验值: 381(m/z+H)。

[1557] ----

[1558] 实施例166

[1559] 制备1-甲基-N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-1,2,3,4-四氢喹啉-7-胺

[1560] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-7-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1561] 精确质量: 362.1571g/mol

[1562] HPLC-MS: 分析方法L

[1563] 滞留时间: 4.78分钟-质量实验值: 363(m/z+H)。

[1564] ----

[1565] 实施例167

[1566] 制备2-甲基-2-(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)丙腈

[1567] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-(4-氨基苯基)-2-甲基丙腈(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1568] 精确质量: 360.1371g/mol

[1569] HPLC-MS: 分析方法A

[1570] 滞留时间: 3.12分钟-质量实验值: 361(m/z+H)。

[1571] ----

[1572] 实施例168

[1573] 制备5-(4-甲氧基苯基)-N-(4-硫代吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1574] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-硫代吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1575] 精确质量: 418.1899g/mol

[1576] HPLC-MS: 分析方法A

[1577] 滞留时间: 2.57分钟-质量实验值: 419(m/z+H)。

[1578] ----

[1579] 实施例169

[1580] 制备4-(4-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物

[1581] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-氨基苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1582] 精确质量: 450.1787g/mol

[1583] HPLC-MS: 分析方法A

[1584] 滞留时间: 2.23分钟-质量实验值: 451(m/z+H)。

[1585] ----

[1586] 实施例170

[1587] 制备1-(4-(4-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1588] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1589] 精确质量: 443.2443g/mol

[1590] HPLC-MS: 分析方法A

[1591] 滞留时间: 2.21分钟-质量实验值: 444(m/z+H)。

[1592] ----

[1593] 实施例171

[1594] 制备6-((5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[1595] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1596] 精确质量: 388.1483g/mol

[1597] HPLC-MS: 分析方法A

[1598] 滞留时间: 2.26分钟-质量实验值: 389(m/z+H)。

[1599] ----

[1600] 实施例172

[1601] 制备N-(4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯基)-5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1602] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(4-甲氧基苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-(叔丁基)哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1603] 精确质量: 457.3090g/mol

[1604] HPLC-MS: 分析方法C

[1605] 滞留时间: 2.13分钟-质量实验值: 458(m/z+H)。

[1606] ----

[1607] 实施例173

[1608] 制备2,2-二甲基-N-(5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-胺

[1609] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1610] 精确质量: 394.1286g/mol

[1611] HPLC-MS: 分析方法A

[1612] 滞留时间: 3.18分钟-质量实验值: 395(m/z+H)。

[1613] ----

[1614] 实施例174

[1615] 制备2-(3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)乙酸

[1616] 将2-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)乙酸甲酯(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。为进行皂化, 将残余物溶解于甲醇中。添加2M NaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1617] 精确质量: 459.2388g/mol

[1618] HPLC-MS: 分析方法L

[1619] 滞留时间: 3.04分钟-质量实验值: 460(m/z+H)。

[1620] ----

[1621] 实施例175

[1622] 制备5-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-甲酸

[1623] 将5-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻吩-3-甲酸甲酯(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。为进行皂化, 将残余物溶解于甲醇中。添加2M NaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1624] 精确质量: 435.1774g/mol

[1625] HPLC-MS: 分析方法L

[1626] 滞留时间: 3.19分钟-质量实验值: 436(m/z+H)。

[1627] ----

[1628] 实施例176

[1629] 制备2-(3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸

[1630] 将2-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)乙酸甲酯(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。为进行皂化, 将残余物溶解于甲醇中。添加2M NaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1631] 精确质量: 443.2444g/mol

[1632] HPLC-MS: 分析方法L

[1633] 滞留时间: 3.06分钟-质量实验值: 444(m/z+H)。

[1634] ----

[1635] 实施例177

[1636] 制备6-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)吡啶甲酸

[1637] 将6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)吡啶甲酸甲酯(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供

使用。为进行皂化,将残余物溶解于甲醇中。添加2M NaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1638] 精确质量:430.2179g/mol

[1639] HPLC-MS:分析方法L

[1640] 滞留时间:2.70分钟-质量实验值:431(m/z+H)。

[1641] ----

[1642] 实施例178

[1643] 制备N-(4-(五氟烷基)苯基)-5-(噻吩-3-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1644] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-3-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及五氟化4-氨基苯基硫(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1645] 精确质量:419.0376g/mol

[1646] HPLC-MS:分析方法C

[1647] 滞留时间:3.40分钟-质量实验值:420(m/z+H)。

[1648] ----

[1649] 实施例179

[1650] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1651] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1652] 精确质量:392.1821g/mol

[1653] HPLC-MS:分析方法D

[1654] 滞留时间:2.67分钟-质量实验值:393(m/z+H)。

[1655] ----

[1656] 实施例180

[1657] 制备5-(3-(((4-甲基苯甲基)氨基)甲基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1658] 将N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲基)-1-(对甲苯基)甲胺(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于

TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1659] 精确质量:518.3447g/mol

[1660] HPLC-MS:分析方法L

[1661] 滞留时间:3.20分钟-质量实验值:519(m/z+H)。

[1662] ----

[1663] 实施例181

[1664] 制备5-(3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1665] 将3-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1666] 精确质量:486.3410g/mol

[1667] HPLC-MS:分析方法L

[1668] 滞留时间:3.21分钟-质量实验值:487(m/z+H)。

[1669] ----

[1670] 实施例182

[1671] 制备3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺

[1672] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1673] 精确质量:464.2094g/mol

[1674] HPLC-MS:分析方法L

[1675] 滞留时间:0.46分钟-质量实验值:465(m/z+H)。

[1676] ----

[1677] 实施例183

[1678] 制备3-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺

[1679] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并

自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1680] 精确质量:426.1346g/mol

[1681] HPLC-MS:分析方法L

[1682] 滞留时间:3.91分钟-质量实验值:427(m/z+H)。

[1683] -----

[1684] 实施例184

[1685] 制备1-(4-(4-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1686] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1687] 精确质量:420.1760g/mol

[1688] HPLC-MS:分析方法L

[1689] 滞留时间:3.66分钟-质量实验值:421(m/z+H)。

[1690] -----

[1691] 实施例185

[1692] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1693] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1694] 精确质量:354.1073g/mol

[1695] HPLC-MS:分析方法L

[1696] 滞留时间:3.93分钟-质量实验值:355(m/z+H)。

[1697] -----

[1698] 实施例186

[1699] 制备7-((5-(噻唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1700] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1701] 精确质量:363.1049g/mol

[1702] HPLC-MS:分析方法A

[1703] 滞留时间:2.30分钟-质量实验值:364(m/z+H)。

[1704] ----

[1705] 实施例187

[1706] 制备N-(3-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺

[1707] 将N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1708] 精确质量:478.2289g/mol

[1709] HPLC-MS:分析方法D

[1710] 滞留时间:3.27分钟-质量实验值:479(m/z+H)。

[1711] ----

[1712] 实施例188

[1713] 制备N-(3-(7-((4-(哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺

[1714] 将N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺(0.16mmol)及4-(哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1715] 精确质量:464.2094g/mol

[1716] HPLC-MS:分析方法L

[1717] 滞留时间:2.90分钟-质量实验值:465(m/z+H)。

[1718] ----

[1719] 实施例189

[1720] 制备N-(3-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺

[1721] 将N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1722] 精确质量:440.1541g/mol

[1723] HPLC-MS:分析方法L

[1724] 滞留时间:4.06分钟-质量实验值:441(m/z+H)。

[1725] ----

[1726] 实施例190

[1727] 制备N-(3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺

[1728] 将N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1729] 精确质量:449.1518g/mol

[1730] HPLC-MS:分析方法D

[1731] 滞留时间:4.65分钟-质量实验值:450(m/z+H)。

[1732] ----

[1733] 实施例191

[1734] 制备N-(3-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺

[1735] 将N-(3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯基)甲磺酰胺(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1736] 精确质量:506.2228g/mol

[1737] HPLC-MS:分析方法L

[1738] 滞留时间:3.75分钟-质量实验值:507(m/z+H)。

[1739] ----

[1740] 实施例192

[1741] 制备1-(4-(4-((5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1742] 将5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1743] 精确质量:481.2401g/mol

[1744] HPLC-MS:分析方法A

[1745] 滞留时间:2.34分钟-质量实验值:482(m/z+H)。

[1746] ----

[1747] 实施例193

[1748] 制备5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1749] 将5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1750] 精确质量:415.1714g/mol

[1751] HPLC-MS:分析方法A

[1752] 滞留时间:2.49分钟-质量实验值:416(m/z+H)。

[1753] ----

[1754] 实施例194

[1755] 制备3-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸

[1756] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。为进行皂化, 将残余物溶解于甲醇中。添加2MNaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1757] 精确质量:391.1501g/mol

[1758] HPLC-MS:分析方法L

[1759] 滞留时间:4.04分钟-质量实验值:392(m/z+H)。

[1760] ----

[1761] 实施例195

[1762] 制备3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸

[1763] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化

即供使用。为进行皂化,将残余物溶解于甲醇中。添加2M NaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1764] 精确质量:400.1478g/mol

[1765] HPLC-MS:分析方法L

[1766] 滞留时间:4.02分钟-质量实验值:401(m/z+H)。

[1767] ——

[1768] 实施例196

[1769] 制备7-((5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1770] 将5-(3-(2H-四唑-5-基)苯基)-7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1771] 精确质量:424.1690g/mol

[1772] HPLC-MS:分析方法L

[1773] 滞留时间:3.97分钟-质量实验值:425(m/z+H)。

[1774] ——

[1775] 实施例197

[1776] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1777] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1778] 精确质量:392.1821g/mol

[1779] HPLC-MS:分析方法CP

[1780] 滞留时间:2.13分钟-质量实验值:393(m/z+H)。

[1781] ——

[1782] 实施例198

[1783] 制备1-(4-(4-((5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1784] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应

混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1785] 精确质量:420.1760g/mol

[1786] HPLC-MS:分析方法L

[1787] 滞留时间:3.32分钟-质量实验值:421(m/z+H)。

[1788] ----

[1789] 实施例199

[1790] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1791] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1792] 精确质量:354.1073g/mol

[1793] HPLC-MS:分析方法L

[1794] 滞留时间:3.47分钟-质量实验值:355(m/z+H)。

[1795] ----

[1796] 实施例200

[1797] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1798] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1799] 精确质量:376.2050g/mol

[1800] HPLC-MS:分析方法CP

[1801] 滞留时间:2.18分钟-质量实验值:377(m/z+H)。

[1802] ----

[1803] 实施例201

[1804] 制备1-(4-(4-((5-(噻唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1805] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噻唑(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。

在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1806] 精确质量:404.1989g/mol

[1807] HPLC-MS:分析方法A

[1808] 滞留时间:2.01分钟-质量实验值:405(m/z+H)。

[1809] ----

[1810] 实施例202

[1811] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噁唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1812] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1813] 精确质量:338.1302g/mol

[1814] HPLC-MS:分析方法A

[1815] 滞留时间:2.13分钟-质量实验值:339(m/z+H)。

[1816] ----

[1817] 实施例203

[1818] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噁唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1819] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1820] 精确质量:376.2050g/mol

[1821] HPLC-MS:分析方法CP

[1822] 滞留时间:2.23分钟-质量实验值:377(m/z+H)。

[1823] ----

[1824] 实施例204

[1825] 制备1-(4-(4-((5-(噁唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[1826] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-

MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1827] 精确质量:404.1989g/mol

[1828] HPLC-MS:分析方法L

[1829] 滞留时间:3.59分钟-质量实验值:405(m/z+H)。

[1830] ----

[1831] 实施例205

[1832] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(噁唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1833] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1834] 精确质量:338.1302g/mol

[1835] HPLC-MS:分析方法L

[1836] 滞留时间:3.88分钟-质量实验值:339(m/z+H)。

[1837] ----

[1838] 实施例206

[1839] 制备7-((5-(噁唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1840] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1841] 精确质量:363.1049g/mol

[1842] HPLC-MS:分析方法L

[1843] 滞留时间:3.42分钟-质量实验值:364(m/z+H)。

[1844] ----

[1845] 实施例207

[1846] 制备7-((5-(噁唑-4-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1847] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1848] 精确质量:347.1278g/mol

[1849] HPLC-MS:分析方法L

[1850] 滞留时间:3.47分钟-质量实验值:348(m/z+H)。

[1851] ----

[1852] 实施例208

[1853] 制备7-((5-(噁唑-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1854] 将2-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)噁唑(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1855] 精确质量:347.1278g/mol

[1856] HPLC-MS:分析方法L

[1857] 滞留时间:3.68分钟-质量实验值:348(m/z+H)。

[1858] ----

[1859] 实施例209

[1860] 制备N-(4-(1-甲基哌啶-4-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1861] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(1-甲基哌啶-4-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1862] 精确质量:390.1961g/mol

[1863] HPLC-MS:分析方法L

[1864] 滞留时间:4.22分钟-质量实验值:391(m/z+H)。

[1865] ----

[1866] 实施例210

[1867] 制备3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1868] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1869] 精确质量:414.1673g/mol

[1870] HPLC-MS:分析方法L

[1871] 滞留时间:4.53分钟-质量实验值:415(m/z+H)。

[1872] ----

[1873] 实施例211

[1874] 制备3-(7-((3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1875] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1876] 精确质量:416.1422g/mol

[1877] HPLC-MS:分析方法L

[1878] 滞留时间:4.50分钟-质量实验值:417(m/z+H)。

[1879] ----

[1880] 实施例212

[1881] 制备3-(7-((3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸

[1882] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。为进行皂化,将残余物溶解于甲醇中。添加2M NaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1883] 精确质量:402.1227g/mol

[1884] HPLC-MS:分析方法D

[1885] 滞留时间:4.69分钟-质量实验值:403(m/z+H)。

[1886] ----

[1887] 实施例213

[1888] 制备4-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1889] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。

在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1890] 精确质量:443.2443g/mol

[1891] HPLC-MS:分析方法L

[1892] 滞留时间:3.54分钟-质量实验值:444(m/z+H)。

[1893] ----

[1894] 实施例214

[1895] 制备4-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1896] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1897] 精确质量:405.1697g/mol

[1898] HPLC-MS:分析方法L

[1899] 滞留时间:4.81分钟-质量实验值:406(m/z+H)。

[1900] ----

[1901] 实施例215

[1902] 制备4-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1903] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1904] 精确质量:414.1673g/mol

[1905] HPLC-MS:分析方法L

[1906] 滞留时间:4.54分钟-质量实验值:415(m/z+H)。

[1907] ----

[1908] 实施例216

[1909] 制备3-(7-((3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1910] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及6-氨基-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于

TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1911] 精确质量:432.1193g/mol

[1912] HPLC-MS:分析方法L

[1913] 滞留时间:4.81分钟-质量实验值:433(m/z+H)。

[1914] ----

[1915] 实施例217

[1916] 制备3-(7-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-8-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[1917] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及8-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂草-2(3H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1918] 精确质量:428.1868g/mol

[1919] HPLC-MS:分析方法L

[1920] 滞留时间:4.65分钟-质量实验值:429(m/z+H)。

[1921] ----

[1922] 实施例218

[1923] 制备3-(7-((2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[b]氮杂草-8-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸

[1924] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及8-氨基-4,5-二氢-1H-苯并[b]氮杂草-2(3H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。为进行皂化,将残余物溶解于甲醇中。添加2M NaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1925] 精确质量:414.1673g/mol

[1926] HPLC-MS:分析方法L

[1927] 滞留时间:4.04分钟-质量实验值:415(m/z+H)。

[1928] ----

[1929] 实施例219

[1930] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1931] 将7-氯-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶

(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1932] 精确质量: 473.1128g/mol

[1933] HPLC-MS: 分析方法D

[1934] 滞留时间: 7.77分钟-质量实验值: 474(m/z+H)。

[1935] ----

[1936] 实施例220

[1937] 制备5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1938] 将7-氯-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1939] 精确质量: 498.1500g/mol

[1940] HPLC-MS: 分析方法D

[1941] 滞留时间: 7.74分钟-质量实验值: 499(m/z+H)。

[1942] ----

[1943] 实施例221

[1944] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1945] 将7-氯-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1946] 精确质量: 511.1876g/mol

[1947] HPLC-MS: 分析方法D

[1948] 滞留时间: 5.24分钟-质量实验值: 512(m/z+H)。

[1949] ----

[1950] 实施例222

[1951] 制备7-((5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[1952] 将7-氯-5-(3-(五氟硫烷基)苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬

浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1953] 精确质量: 482.1105g/mol

[1954] HPLC-MS: 分析方法D

[1955] 滞留时间: 7.25分钟-质量实验值: 483(m/z+H)。

[1956] ----

[1957] 实施例223

[1958] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1959] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1960] 精确质量: 393.1528g/mol

[1961] HPLC-MS: 分析方法D

[1962] 滞留时间: 6.18分钟-质量实验值: 394(m/z+H)。

[1963] ----

[1964] 实施例224

[1965] 制备5-(3-(甲硫基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1966] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1967] 精确质量: 418.1899g/mol

[1968] HPLC-MS: 分析方法D

[1969] 滞留时间: 6.11分钟-质量实验值: 419(m/z+H)。

[1970] ----

[1971] 实施例225

[1972] 制备N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1973] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。

在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1974] 精确质量:431.2275g/mol

[1975] HPLC-MS:分析方法D

[1976] 滞留时间:3.80分钟-质量实验值:432(m/z+H)。

[1977] ----

[1978] 实施例226

[1979] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1980] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1981] 精确质量:431.1394g/mol

[1982] HPLC-MS:分析方法A

[1983] 滞留时间:3.35分钟-质量实验值:432(m/z+H)。

[1984] ----

[1985] 实施例227

[1986] 制备N-(4-吗啉基苯基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1987] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(三氟甲氧基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1988] 精确质量:456.1765g/mol

[1989] HPLC-MS:分析方法A

[1990] 滞留时间:3.31分钟-质量实验值:457(m/z+H)。

[1991] ----

[1992] 实施例228

[1993] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[1994] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并

自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[1995] 精确质量:415.1450g/mol

[1996] HPLC-MS:分析方法A

[1997] 滞留时间:3.30分钟-质量实验值:416(m/z+H)。

[1998] ----

[1999] 实施例229

[2000] 制备N-(4-吗啉基苯基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2001] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(三氟甲基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2002] 精确质量:440.1821g/mol

[2003] HPLC-MS:分析方法A

[2004] 滞留时间:3.28分钟-质量实验值:441(m/z+H)。

[2005] ----

[2006] 实施例230

[2007] 制备5-(3-氯苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2008] 将7-氯-5-(3-氯苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2009] 精确质量:381.1201g/mol

[2010] HPLC-MS:分析方法A

[2011] 滞留时间:3.23分钟-质量实验值:382(m/z+H)。

[2012] ----

[2013] 实施例231

[2014] 制备5-(3-氯苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2015] 将7-氯-5-(3-氯苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2016] 精确质量:406.1572g/mol

[2017] HPLC-MS:分析方法A

[2018] 滞留时间:3.20分钟-质量实验值:407(m/z+H)。

[2019] ----

[2020] 实施例232

[2021] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2022] 将7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2023] 精确质量:365.1497g/mol

[2024] HPLC-MS:分析方法A

[2025] 滞留时间:2.64分钟-质量实验值:366(m/z+H)。

[2026] ----

[2027] 实施例233

[2028] 制备5-(2-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2029] 将7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2030] 精确质量:390.1868g/mol

[2031] HPLC-MS:分析方法A

[2032] 滞留时间:2.59分钟-质量实验值:391(m/z+H)。

[2033] ----

[2034] 实施例234

[2035] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2036] 将7-氯-5-(3-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2037] 精确质量:365.1497g/mol

[2038] HPLC-MS:分析方法A

[2039] 滞留时间:3.01分钟-质量实验值:366(m/z+H)。

[2040] ----

[2041] 实施例235

[2042] 制备5-(3-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2043] 将7-氯-5-(3-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2044] 精确质量: 390.1868g/mol

[2045] HPLC-MS: 分析方法A

[2046] 滞留时间: 2.97分钟-质量实验值: 391(m/z+H)。

[2047] ----

[2048] 实施例236

[2049] 制备7-((5-(3-(甲硫基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2050] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲硫基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2051] 精确质量: 402.1505g/mol

[2052] HPLC-MS: 分析方法D

[2053] 滞留时间: 5.89分钟-质量实验值: 403(m/z+H)。

[2054] ----

[2055] 实施例237

[2056] 制备3-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺

[2057] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2058] 精确质量: 492.2033g/mol

[2059] HPLC-MS: 分析方法L

[2060] 滞留时间: 3.83分钟-质量实验值: 493(m/z+H)。

[2061] ----

[2062] 实施例238

[2063] 制备3-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-

基)苯磺酰胺

[2064] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2065] 精确质量:435.1323g/mol

[2066] HPLC-MS:分析方法L

[2067] 滞留时间:3.91分钟-质量实验值:436(m/z+H)。

[2068] ----

[2069] 实施例239

[2070] 制备3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺

[2071] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2072] 精确质量:451.1718g/mol

[2073] HPLC-MS:分析方法L

[2074] 滞留时间:4.03分钟-质量实验值:452(m/z+H)。

[2075] ----

[2076] 实施例240

[2077] 制备3-(7-((3-甲氧基-4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺

[2078] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯磺酰胺(0.16mmol)及3-甲氧基-4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2079] 精确质量:481.1856g/mol

[2080] HPLC-MS:分析方法L

[2081] 滞留时间:3.99分钟-质量实验值:482(m/z+H)。

[2082] ----

[2083] 实施例241

[2084] 制备4-(7-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸

[2085] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。为进行皂化, 将残余物溶解于甲醇中。添加2M NaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2086] 精确质量: 429.2249g/mol

[2087] HPLC-MS: 分析方法L

[2088] 滞留时间: 3.12分钟-质量实验值: 430(m/z+H)。

[2089] ----

[2090] 实施例242

[2091] 制备4-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[2092] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2093] 精确质量: 430.2067g/mol

[2094] HPLC-MS: 分析方法L

[2095] 滞留时间: 4.83分钟-质量实验值: 431(m/z+H)。

[2096] ----

[2097] 实施例243

[2098] 制备4-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸

[2099] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。为进行皂化, 将残余物溶解于甲醇中。添加2M NaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2100] 精确质量: 416.1872g/mol

[2101] HPLC-MS: 分析方法L

[2102] 滞留时间: 4.07分钟-质量实验值: 417(m/z+H)。

[2103] ----

[2104] 实施例244

[2105] 制备4-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸

[2106] 将4-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。为进行皂化, 将残余物溶解于甲醇中。添加2MNaOH水溶液以确保碱性条件。在微波反应器中于120℃下照射混合物10分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2107] 精确质量: 391.1501g/mol

[2108] HPLC-MS: 分析方法L

[2109] 滞留时间: 4.14分钟-质量实验值: 392(m/z+H)。

[2110] ----

[2111] 实施例245

[2112] 制备N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2113] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2114] 精确质量: 347.1105g/mol

[2115] HPLC-MS: 分析方法D

[2116] 滞留时间: 3.80分钟-质量实验值: 348(m/z+H)。

[2117] ----

[2118] 实施例246

[2119] 制备1-(4-(4-((5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[2120] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2121] 精确质量: 491.2103g/mol

[2122] HPLC-MS: 分析方法L

[2123] 滞留时间: 4.09分钟-质量实验值: 492(m/z+H)。

[2124] ----

[2125] 实施例247

[2126] 制备5-(1H-吡啶-6-基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2127] 将7-氯-5-(1H-吡啶-6-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2128] 精确质量:412.2036g/mol

[2129] HPLC-MS:分析方法D

[2130] 滞留时间:4.88分钟-质量实验值:413(m/z+H)。

[2131] ----

[2132] 实施例248

[2133] 制备5-(1H-吡啶-6-基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2134] 将7-氯-5-(1H-吡啶-6-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2135] 精确质量:425.2411g/mol

[2136] HPLC-MS:分析方法D

[2137] 滞留时间:3.53分钟-质量实验值:426(m/z+H)。

[2138] ----

[2139] 实施例249

[2140] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡啶并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2141] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡啶并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2142] 精确质量:425.1416g/mol

[2143] HPLC-MS:分析方法L

[2144] 滞留时间:4.38分钟-质量实验值:426(m/z+H)。

[2145] ----

[2146] 实施例250

[2147] 制备7-((5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2148] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2149] 精确质量: 434.1393g/mol

[2150] HPLC-MS: 分析方法L

[2151] 滞留时间: 4.04分钟-质量实验值: 435(m/z+H)。

[2152] ----

[2153] 实施例251

[2154] 制备5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2155] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2156] 精确质量: 450.1787g/mol

[2157] HPLC-MS: 分析方法L

[2158] 滞留时间: 4.35分钟-质量实验值: 451(m/z+H)。

[2159] ----

[2160] 实施例252

[2161] 制备N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2162] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2163] 精确质量: 419.1378g/mol

[2164] HPLC-MS: 分析方法L

[2165] 滞留时间: 3.21分钟-质量实验值: 420(m/z+H)。

[2166] ----

[2167] 实施例253

[2168] 制备N,5-双(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2169] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(3-(甲基磺酰基)苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-(甲基磺酰基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2170] 精确质量: 443.0937g/mol

[2171] HPLC-MS: 分析方法L

[2172] 滞留时间: 4.29分钟-质量实验值: 444(m/z+H)。

[2173] ----

[2174] 实施例254

[2175] 制备N-(3-(甲基磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2176] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-(甲基磺酰基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2177] 精确质量: 371.0664g/mol

[2178] HPLC-MS: 分析方法L

[2179] 滞留时间: 4.43分钟-质量实验值: 372(m/z+H)。

[2180] ----

[2181] 实施例255

[2182] 制备2-((3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)磺酰基)乙-1-醇

[2183] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-((3-氨基苯基)磺酰基)乙-1-醇(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2184] 精确质量: 401.0803g/mol

[2185] HPLC-MS: 分析方法L

[2186] 滞留时间: 4.12分钟-质量实验值: 402(m/z+H)。

[2187] ----

[2188] 实施例256

[2189] 制备1-(4-(4-((5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮

[2190] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-6-基)-2H-吡唑并[4,

3-d]嘧啶(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2191] 精确质量: 453.2351g/mol

[2192] HPLC-MS: 分析方法L

[2193] 滞留时间: 3.32分钟-质量实验值: 454(m/z+H)。

[2194] ----

[2195] 实施例257

[2196] 制备7-((5-(1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3, 4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2197] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-6-基)-2H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶(0.16mmol)及7-氨基-3, 4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2198] 精确质量: 396.1640g/mol

[2199] HPLC-MS: 分析方法CP

[2200] 滞留时间: 2.46分钟-质量实验值: 397(m/z+H)。

[2201] ----

[2202] 实施例258

[2203] 制备N-(4-吗啉基苯基)-5-(1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-胺

[2204] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-6-基)-2H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2205] 精确质量: 412.2036g/mol

[2206] HPLC-MS: 分析方法L

[2207] 滞留时间: 3.40分钟-质量实验值: 413(m/z+H)。

[2208] ----

[2209] 实施例259

[2210] 制备N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-5-(1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-6-基)-1H-吡唑并[4, 3-d]嘧啶-7-胺

[2211] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(1H-吡咯并[3, 2-b]吡啶-6-基)-2H-吡唑并[4,

3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2212] 精确质量: 381.1626g/mol

[2213] HPLC-MS: 分析方法L

[2214] 滞留时间: 3.20分钟-质量实验值: 382(m/z+H)。

[2215] ----

[2216] 实施例260

[2217] 制备N,N-二甲基-4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺

[2218] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-氨基-N,N-二甲基苯磺酰胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2219] 精确质量: 400.0984g/mol

[2220] HPLC-MS: 分析方法L

[2221] 滞留时间: 4.90分钟-质量实验值: 401(m/z+H)。

[2222] ----

[2223] 实施例261

[2224] 制备N-环丙基-3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺

[2225] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氨基-N-环丙基苯磺酰胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2226] 精确质量: 412.0979g/mol

[2227] HPLC-MS: 分析方法L

[2228] 滞留时间: 4.74分钟-质量实验值: 413(m/z+H)。

[2229] ----

[2230] 实施例262

[2231] 制备N-(3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2232] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶

(0.16mmol)及3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2233] 精确质量:360.1031g/mol

[2234] HPLC-MS:分析方法D

[2235] 滞留时间:6.78分钟-质量实验值:361(m/z+H)。

[2236] ----

[2237] 实施例263

[2238] 制备N-(4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2239] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2240] 精确质量:360.1031g/mol

[2241] HPLC-MS:分析方法L

[2242] 滞留时间:5.10分钟-质量实验值:361(m/z+H)。

[2243] ----

[2244] 实施例264

[2245] 制备N,N-二甲基-3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺

[2246] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氨基-N,N-二甲基苯磺酰胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2247] 精确质量:400.0984g/mol

[2248] HPLC-MS:分析方法A

[2249] 滞留时间:2.93分钟-质量实验值:401(m/z+H)。

[2250] ----

[2251] 实施例265

[2252] 制备N-甲基-3-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯磺酰胺

[2253] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氨基-N-甲基苯磺酰胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH

(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2254] 精确质量: 386.0789g/mol

[2255] HPLC-MS: 分析方法A

[2256] 滞留时间: 2.68分钟-质量实验值: 387(m/z+H)。

[2257] ----

[2258] 实施例266

[2259] 制备N-(3-(吗啉基磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2260] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-(吗啉基磺酰基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2261] 精确质量: 442.1118g/mol

[2262] HPLC-MS: 分析方法A

[2263] 滞留时间: 2.87分钟-质量实验值: 443(m/z+H)。

[2264] ----

[2265] 实施例267

[2266] 制备5-(噻吩-2-基)-N-(3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2267] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-((三氟甲基)磺酰基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2268] 精确质量: 425.0301g/mol

[2269] HPLC-MS: 分析方法A

[2270] 滞留时间: 3.37分钟-质量实验值: 426(m/z+H)。

[2271] ----

[2272] 实施例268

[2273] 制备N-(3-(甲基亚磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2274] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-(甲基亚磺酰基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微

波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2275] 精确质量:355.0720g/mol

[2276] HPLC-MS:分析方法A

[2277] 滞留时间:2.51分钟-质量实验值:356(m/z+H)。

[2278] ----

[2279] 实施例269

[2280] 制备7-((5-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮

[2281] 将7-氯-5-(1H-吡唑-6-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2282] 精确质量:396.1640g/mol

[2283] HPLC-MS:分析方法D

[2284] 滞留时间:4.76分钟-质量实验值:397(m/z+H)。

[2285] ----

[2286] 实施例270

[2287] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(4-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2288] 将7-氯-5-(4-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2289] 精确质量:365.1497g/mol

[2290] HPLC-MS:分析方法A

[2291] 滞留时间:2.88分钟-质量实验值:366(m/z+H)。

[2292] ----

[2293] 实施例271

[2294] 制备5-(4-氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2295] 将7-氯-5-(4-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2296] 精确质量:390.1868g/mol

[2297] HPLC-MS:分析方法A

[2298] 滞留时间:2.83分钟-质量实验值:391(m/z+H)。

[2299] ----

[2300] 实施例272

[2301] 制备5-(3,4-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2302] 将7-氯-5-(3,4-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2303] 精确质量:383.1376g/mol

[2304] HPLC-MS:分析方法A

[2305] 滞留时间:3.15分钟-质量实验值:384(m/z+H)。

[2306] ----

[2307] 实施例273

[2308] 制备5-(3,4-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2309] 将7-氯-5-(3,4-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2310] 精确质量:408.1747g/mol

[2311] HPLC-MS:分析方法A

[2312] 滞留时间:3.13分钟-质量实验值:409(m/z+H)。

[2313] ----

[2314] 实施例274

[2315] 制备5-(3,5-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2316] 将7-氯-5-(3,5-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2317] 精确质量:383.1376g/mol

[2318] HPLC-MS:分析方法A

[2319] 滞留时间:3.24分钟-质量实验值:384(m/z+H)。

[2320] ----

[2321] 实施例275

[2322] 制备5-(2-氟苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2323] 将7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2324] 精确质量: 403.2245g/mol

[2325] HPLC-MS: 分析方法A

[2326] 滞留时间: 1.84分钟-质量实验值: 404(m/z+H)。

[2327] ----

[2328] 实施例276

[2329] 制备5-(2-氟苯基)-N-(3-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2330] 将7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-(甲基磺酰基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2331] 精确质量: 383.1018g/mol

[2332] HPLC-MS: 分析方法A

[2333] 滞留时间: 2.63分钟-质量实验值: 384(m/z+H)。

[2334] ----

[2335] 实施例277

[2336] 制备5-(2-氟苯基)-N-(2-(甲基磺酰基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2337] 将7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-(甲基磺酰基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2338] 精确质量: 383.1018g/mol

[2339] HPLC-MS: 分析方法A

[2340] 滞留时间: 2.89分钟-质量实验值: 384(m/z+H)。

[2341] ----

[2342] 实施例278

[2343] 制备5-(2-氟苯基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2344] 将7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2345] 精确质量: 486.3146g/mol

[2346] HPLC-MS: 分析方法A

[2347] 滞留时间: 2.00分钟-质量实验值: 487(m/z+H)。

[2348] ----

[2349] 实施例279

[2350] 制备N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2351] 将7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2352] 精确质量: 429.2434g/mol

[2353] HPLC-MS: 分析方法A

[2354] 滞留时间: 2.03分钟-质量实验值: 430(m/z+H)。

[2355] ----

[2356] 实施例280

[2357] 制备N-(3,4-二甲氧基苯基)-5-(1H-吡唑-6-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2358] 将7-氯-5-(1H-吡唑-6-基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2359] 精确质量: 387.1664g/mol

[2360] HPLC-MS: 分析方法D

[2361] 滞留时间: 4.93分钟-质量实验值: 388(m/z+H)。

[2362] ----

[2363] 实施例281

[2364] 制备5-(2,6-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2365] 将7-氯-5-(2,6-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2366] 精确质量: 383.1377g/mol

[2367] HPLC-MS: 分析方法A

[2368] 滞留时间: 2.71分钟-质量实验值: 384(m/z+H)。

[2369] ----

[2370] 实施例282

[2371] 制备5-(2,6-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2372] 将7-氯-5-(2,6-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2373] 精确质量: 408.1747g/mol

[2374] HPLC-MS: 分析方法A

[2375] 滞留时间: 2.71分钟-质量实验值: 409(m/z+H)。

[2376] ----

[2377] 实施例283

[2378] 制备N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(2,6-二氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2379] 将7-氯-5-(2,6-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2380] 精确质量: 447.2313g/mol

[2381] HPLC-MS: 分析方法A

[2382] 滞留时间: 2.07分钟-质量实验值: 448(m/z+H)。

[2383] ----

[2384] 实施例284

[2385] 制备5-(2,6-二氟苯基)-N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2386] 将7-氯-5-(2,6-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶

(0.16mmol)及4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2387] 精确质量: 504.3025g/mol

[2388] HPLC-MS: 分析方法A

[2389] 滞留时间: 1.97分钟-质量实验值: 505(m/z+H)。

[2390] ----

[2391] 实施例285

[2392] 制备5-(2,4-二氟苯基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2393] 将7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2394] 精确质量: 383.1376g/mol

[2395] HPLC-MS: 分析方法A

[2396] 滞留时间: 2.83分钟-质量实验值: 384(m/z+H)。

[2397] ----

[2398] 实施例286

[2399] 制备5-(2,4-二氟苯基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2400] 将7-氯-5-(2,4-二氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2401] 精确质量: 408.1747g/mol

[2402] HPLC-MS: 分析方法A

[2403] 滞留时间: 2.79分钟-质量实验值: 409(m/z+H)。

[2404] ----

[2405] 实施例287

[2406] 制备6-(7-((2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-7-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[2407] 将6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.16mmol)及7-氨基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器

中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2408] 精确质量:427.1598g/mol

[2409] HPLC-MS:分析方法D

[2410] 滞留时间:4.82分钟-质量实验值:428(m/z+H)。

[2411] ——

[2412] 实施例288

[2413] 制备6-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[2414] 将6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2415] 精确质量:443.1992g/mol

[2416] HPLC-MS:分析方法D

[2417] 滞留时间:4.96分钟-质量实验值:444(m/z+H)。

[2418] ——

[2419] 实施例289

[2420] 制备6-(7-((2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮

[2421] 将6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.16mmol)及2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2422] 精确质量:412.1584g/mol

[2423] HPLC-MS:分析方法D

[2424] 滞留时间:3.81分钟-质量实验值:413(m/z+H)。

[2425] ——

[2426] 实施例290

[2427] 制备N-(4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2428] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140

℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2429] 精确质量:474.2791g/mol

[2430] HPLC-MS:分析方法L

[2431] 滞留时间:3.08分钟-质量实验值:475(m/z+H)。

[2432] ----

[2433] 实施例291

[2434] 制备N-(2-(甲基磺酰基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2435] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-(甲基磺酰基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2436] 精确质量:371.0663g/mol

[2437] HPLC-MS:分析方法L

[2438] 滞留时间:4.94分钟-质量实验值:372(m/z+H)。

[2439] ----

[2440] 实施例292

[2441] 制备N-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2442] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-((二甲基氨基)甲基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2443] 精确质量:350.1576g/mol

[2444] HPLC-MS:分析方法L

[2445] 滞留时间:3.33分钟-质量实验值:351(m/z+H)。

[2446] ----

[2447] 实施例293

[2448] 制备N-(4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2449] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-(4-环丙基哌嗪-1-基)苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。

在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2450] 精确质量:417.2081g/mol

[2451] HPLC-MS:分析方法L

[2452] 滞留时间:3.40分钟-质量实验值:418(m/z+H)。

[2453] -----

[2454] 实施例294

[2455] 制备吗啉基(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-基)氨基)苯基)甲酮

[2456] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基苯基)吗啉基甲酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2457] 精确质量:406.1454g/mol

[2458] HPLC-MS:分析方法L

[2459] 滞留时间:4.29分钟-质量实验值:407(m/z+H)。

[2460] -----

[2461] 实施例295

[2462] 制备N-(4-(吗啉基甲基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2463] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及(4-氨基-苯基)-吗啉-4-基-甲酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且将其溶解于THF(无水)中。添加LiAlH₄粉末(过量,2×2当量)直至观察到反应完成(通过LCMS)为止。用水(每克LiAlH₄ 1mL),接着用NaOH(约15%水溶液,每克LiAlH₄ 1mL)、水(每克LiAlH₄ 3mL)淬灭反应。过滤混合物,用THF、MeOH、MeCN(各约10mL)洗涤。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2464] 精确质量:392.1710g/mol

[2465] HPLC-MS:分析方法L

[2466] 滞留时间:3.20分钟-质量实验值:393(m/z+H)。

[2467] -----

[2468] 实施例296

[2469] 制备N-(3-氟-4-吗啉基苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2470] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-氟-4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5

分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2471] 精确质量:396.1393g/mol

[2472] HPLC-MS:分析方法L

[2473] 滞留时间:4.90分钟-质量实验值:397(m/z+H)。

[2474] ——

[2475] 实施例297

[2476] 制备(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)(4-((5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-7-基)氨基)苯基)甲酮

[2477] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]噻啶(0.16mmol)及(4-氨基苯基)(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)甲酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2478] 精确质量:502.2731g/mol

[2479] HPLC-MS:分析方法L

[2480] 滞留时间:3.25分钟-质量实验值:503(m/z+H)。

[2481] ——

[2482] 实施例298

[2483] 制备6-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮

[2484] 将6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]噻啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2485] 精确质量:484.2308g/mol

[2486] HPLC-MS:分析方法A

[2487] 滞留时间:2.22分钟-质量实验值:485(m/z+H)。

[2488] ——

[2489] 实施例299

[2490] 制备6-(7-((3,4-二甲氧基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]噻啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮

[2491] 将6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]噻啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噻嗪-3(4H)-酮(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照

射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2492] 精确质量:418.1621g/mol

[2493] HPLC-MS:分析方法A

[2494] 滞留时间:2.41分钟-质量实验值:419(m/z+H)。

[2495] ----

[2496] 实施例300

[2497] 制备5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2498] 将6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.16mmol)及3,4-二甲氧基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将反应混合物溶解于THF(无水)中。添加LiAlH₄粉末(过量,2×2当量)直至观察到反应完成(通过LCMS)为止。用水(每克LiAlH₄ 1mL),接着用NaOH(约15%水溶液,每克LiAlH₄ 1mL)、水(每克LiAlH₄ 3mL)淬灭反应。过滤混合物,用THF、MeOH、MeCN(各约10mL)洗涤。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2499] 精确质量:404.1877g/mol

[2500] HPLC-MS:分析方法L

[2501] 滞留时间:3.84分钟-质量实验值:405(m/z+H)。

[2502] ----

[2503] 实施例301

[2504] 制备5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(4-吗啉基苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2505] 将6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol,2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水,3mL)中,添加HCl的二噁烷溶液(4M,3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将反应混合物溶解于THF(无水)中。添加LiAlH₄粉末(过量,2×2当量)直至观察到反应完成(通过LCMS)为止。用水(每克LiAlH₄ 1mL),接着用NaOH(约15%水溶液,每克LiAlH₄ 1mL)、水(每克LiAlH₄ 3mL)淬灭反应。过滤混合物,用THF、MeOH、MeCN(各约10mL)洗涤。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化,并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2506] 精确质量:429.2248g/mol

[2507] HPLC-MS:分析方法L

[2508] 滞留时间:3.81分钟-质量实验值:430(m/z+H)。

[2509] ----

[2510] 实施例302

[2511] 制备5-(3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2512] 将6-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(0.16mmol)及2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将反应混合物溶解于THF(无水)中。添加LiAlH₄粉末(过量, 2×2当量)直至观察到反应完成(通过LCMS)为止。用水(每克LiAlH₄ 1mL), 接着用NaOH(约15%水溶液, 每克LiAlH₄ 1mL)、水(每克LiAlH₄ 3mL)淬灭反应。过滤混合物, 用THF、MeOH、MeCN(各约10mL)洗涤。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2513] 精确质量: 398.1840g/mol

[2514] HPLC-MS: 分析方法L

[2515] 滞留时间: 3.09分钟-质量实验值: 399(m/z+H)。

[2516] ----

[2517] 实施例303

[2518] 制备N-(2-甲基异二氢吡啶-5-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2519] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-甲基异二氢吡啶-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2520] 精确质量: 348.1375g/mol

[2521] HPLC-MS: 分析方法L

[2522] 滞留时间: 3.03分钟-质量实验值: 349(m/z+H)。

[2523] ----

[2524] 实施例304

[2525] 制备N-(1,3-二氢异苯并呋喃-5-基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2526] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及1,3-二氢异苯并呋喃-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2527] 精确质量: 335.0999g/mol

[2528] HPLC-MS: 分析方法L

[2529] 滞留时间:4.61分钟-质量实验值:336(m/z+H)。

[2530] ----

[2531] 实施例305

[2532] 制备N-(3-(叔丁基)苯基)-5-(噻吩-2-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2533] 将7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-5-(噻吩-2-基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-(叔丁基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2534] 精确质量:349.1646g/mol

[2535] HPLC-MS:分析方法L

[2536] 滞留时间:5.75分钟-质量实验值:350(m/z+H)。

[2537] ----

[2538] 实施例306

[2539] 制备3-(7-((4-(4-乙酰基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[2540] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及1-(4-(4-氨基苯基)哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2541] 精确质量:471.2382g/mol

[2542] HPLC-MS:分析方法D

[2543] 滞留时间:5.83分钟-质量实验值:482(m/z+H)。

[2544] ----

[2545] 实施例307

[2546] 制备3-(7-((1H-吡唑-6-基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[2547] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及1H-吡唑-6-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2548] 精确质量:385.1464g/mol

[2549] HPLC-MS:分析方法D

[2550] 滞留时间:5.91分钟-质量实验值:386(m/z+H)。

[2551] ----

[2552] 实施例308

[2553] 制备3-(7-((4-吗啉基苯基)氨基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯

[2554] 将3-(7-氯-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-5-基)苯甲酸甲酯(0.16mmol)及4-吗啉基苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2555] 精确质量:430.2067g/mol

[2556] HPLC-MS:分析方法D

[2557] 滞留时间:6.26分钟-质量实验值:431(m/z+H)。

[2558] -----

[2559] 实施例309

[2560] 制备5-(3-氨基苯基)-N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2561] 将7-氯-2-(4-甲氧基-苯甲基)-5-(3-硝基-苯基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-((二甲基氨基)甲基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将反应混合物溶解于甲醇(3mL)中。添加Pd/C(20mg)且在N₂下于室温下搅拌反应物过夜。在用硅藻土过滤之后, 浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2562] 精确质量:359.2176g/mol

[2563] HPLC-MS:分析方法D

[2564] 滞留时间:0.63分钟-质量实验值:360(m/z+H)。

[2565] -----

[2566] 实施例310

[2567] 制备5-(2-氟苯基)-N-(2-甲基异二氢吡啶-5-基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2568] 将7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及2-甲基异二氢吡啶-5-胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2569] 精确质量:360.1729g/mol

[2570] HPLC-MS:分析方法C

[2571] 滞留时间:2.00分钟-质量实验值:409(m/z+H)。

[2572] -----

[2573] 实施例311

[2574] 制备N-(4-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2575] 将7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及4-((二甲基氨基)甲基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2576] 精确质量: 362.1930g/mol

[2577] HPLC-MS: 分析方法C

[2578] 滞留时间: 2.17分钟-质量实验值: 361(m/z+H)。

[2579] ——

[2580] 实施例312

[2581] 制备N-(3-((二甲基氨基)甲基)苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶-7-胺

[2582] 将7-氯-5-(2-氟苯基)-2-(4-甲氧基苯甲基)-2H-吡唑并[4,3-d]嘧啶(0.16mmol)及3-((二甲基氨基)甲基)苯胺(0.3mmol, 2当量)在微波小瓶(2-5mL)中悬浮于MeOH(无水, 3mL)中, 添加HCl的二噁烷溶液(4M, 3滴)。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。蒸发反应混合物且未经进一步纯化即供使用。将残余物溶解于TFA(3mL)中。在微波反应器中于140℃下照射反应混合物5分钟。浓缩反应混合物且通过半制备型HPLC-MS纯化, 并自水/叔丁醇(4/1)中冷冻干燥。

[2583] 精确质量: 362.1930g/mol

[2584] HPLC-MS: 分析方法C

[2585] 滞留时间: 2.18分钟-质量实验值: 363(m/z+H)。

[2586] 生物学数据

[2587] SYK活性:

[2588] K_i 低于10nM:

[2589] 实施例1; 实施例2; 实施例4; 实施例5; 实施例6; 实施例7; 实施例10; 实施例11; 实施例16; 实施例20; 实施例23; 实施例25; 实施例30; 实施例31; 实施例33; 实施例34; 实施例35; 实施例36; 实施例46; 实施例54; 实施例58; 实施例59; 实施例60; 实施例61; 实施例62; 实施例63; 实施例64; 实施例66; 实施例67; 实施例68; 实施例69; 实施例70; 实施例71; 实施例72; 实施例73; 实施例74; 实施例75; 实施例76; 实施例78; 实施例79; 实施例82; 实施例84; 实施例87; 实施例91; 实施例95; 实施例98; 实施例99; 实施例117; 实施例118; 实施例119; 实施例128; 实施例131; 实施例132; 实施例134; 实施例137; 实施例138; 实施例143; 实施例144; 实施例149; 实施例151; 实施例160; 实施例161; 实施例162; 实施例163; 实施例164; 实施例169; 实施例170; 实施例172; 实施例175; 实施例179; 实施例182; 实施例183; 实施例184; 实施例186; 实施例187; 实施例188; 实施例189; 实施例190; 实施例191; 实施例192; 实施例193; 实施例194; 实施例195; 实施例196; 实施例197; 实施例198; 实施例200; 实施例201; 实

实施例203;实施例204;实施例205;实施例206;实施例207;实施例208;实施例213;实施例225;实施例232;实施例233;实施例234;实施例235;实施例237;实施例238;实施例239;实施例240;实施例241;实施例243;实施例244;实施例245;实施例246;实施例247;实施例248;实施例251;实施例256;实施例257;实施例269;实施例275;实施例278;实施例280;实施例281;实施例285;实施例290;实施例293;实施例295;实施例296;实施例297;实施例298;实施例300;实施例302;实施例303;实施例304;

[2590] Ki介于10nM与100nM之间:

[2591] 实施例3;实施例8;实施例9;实施例12;实施例14;实施例17;实施例18;实施例19;实施例22;实施例24;实施例26;实施例27;实施例28;实施例29;实施例32;实施例37;实施例38;实施例40;实施例47;实施例50;实施例51;实施例52;实施例53;实施例57;实施例65;实施例77;实施例80;实施例81;实施例83;实施例85;实施例86;实施例89;实施例90;实施例92;实施例93;实施例94;实施例96;实施例97;实施例100;实施例101;实施例102;实施例103;实施例104;实施例105;实施例106;实施例107;实施例108;实施例109;实施例110;实施例111;实施例112;实施例114;实施例116;实施例120;实施例122;实施例123;实施例124;实施例125;实施例126;实施例127;实施例129;实施例135;实施例136;实施例139;实施例140;实施例141;实施例142;实施例145;实施例146;实施例147;实施例152;实施例156;实施例157;实施例158;实施例159;实施例165;实施例166;实施例167;实施例168;实施例171;实施例173;实施例176;实施例177;实施例180;实施例181;实施例185;实施例199;实施例202;实施例209;实施例210;实施例211;实施例212;实施例216;实施例218;实施例220;实施例221;实施例223;实施例226;实施例227;实施例228;实施例229;实施例230;实施例231;实施例236;实施例242;实施例249;实施例252;实施例253;实施例254;实施例258;实施例260;实施例268;实施例270;实施例271;实施例273;实施例276;实施例279;实施例282;实施例283;实施例284;实施例286;实施例287;实施例288;实施例289;实施例291;实施例294;实施例299;实施例301;实施例306;实施例309;实施例310;实施例311;

[2592] Ki介于100nM与1000nM之间:

[2593] 实施例13;实施例21;实施例39;实施例45;实施例48;实施例55;实施例56;实施例88;实施例113;实施例115;实施例121;实施例130;实施例133;实施例148;实施例150;实施例153;实施例174;实施例178;实施例215;实施例217;实施例219;实施例222;实施例224;实施例255;实施例259;实施例262;实施例263;实施例264;实施例265;实施例266;实施例267;实施例272;实施例274;实施例277;实施例292;实施例305;实施例307;实施例312;

[2594] LRRK2活性:

[2595] IC₅₀低于10nM:

[2596] 实施例36;实施例82;实施例135;实施例144;实施例247;实施例269;

[2597] IC₅₀介于10nM与100nM之间:

[2598] 实施例23;实施例26;实施例37;实施例46;实施例59;实施例62;实施例64;实施例69;实施例70;实施例71;实施例72;实施例73;实施例75;实施例76;实施例77;实施例79;实施例84;实施例87;实施例89;实施例91;实施例95;实施例117;实施例118;实施例136;实施例137;实施例139;实施例143;实施例145;实施例147;实施例158;实施例161;实施例164;

实施例166;实施例182;实施例183;实施例184;实施例185;实施例190;实施例195;实施例199;实施例206;实施例235;实施例238;实施例280;实施例297;

[2599] IC₅₀介于100nM与1000nM之间:

[2600] 实施例1;实施例2;实施例4;实施例5;实施例6;实施例7;实施例9;实施例10;实施例14;实施例16;实施例17;实施例18;实施例20;实施例21;实施例22;实施例24;实施例25;实施例27;实施例28;实施例32;实施例33;实施例34;实施例35;实施例40;实施例41;实施例47;实施例48;实施例50;实施例51;实施例58;实施例60;实施例61;实施例63;实施例65;实施例66;实施例67;实施例68;实施例74;实施例78;实施例80;实施例81;实施例83;实施例85;实施例86;实施例88;实施例93;实施例96;实施例97;实施例99;实施例101;实施例108;实施例109;实施例110;实施例111;实施例114;实施例119;实施例120;实施例126;实施例127;实施例131;实施例132;实施例134;实施例138;实施例140;实施例142;实施例146;实施例156;实施例157;实施例159;实施例162;实施例163;实施例169;实施例170;实施例171;实施例172;实施例173;实施例179;实施例186;实施例187;实施例188;实施例189;实施例191;实施例193;实施例194;实施例196;实施例197;实施例198;实施例200;实施例201;实施例202;实施例203;实施例204;实施例205;实施例207;实施例208;实施例209;实施例218;实施例225;实施例232;实施例233;实施例234;实施例237;实施例239;实施例240;实施例248;实施例251;实施例254;实施例257;实施例261;实施例265;实施例268;实施例271;实施例275;实施例278;实施例279;实施例281;实施例282;实施例283;实施例284;实施例290;实施例293;实施例294;实施例295;实施例296;实施例300;实施例301;实施例302;实施例303;实施例304;实施例310;实施例311;

[2601] MYLK活性:

[2602] IC₅₀低于5000nM:

[2603] 实施例5;实施例8;实施例20;实施例21;实施例34;实施例35;实施例45;实施例46;实施例57;实施例58;实施例62;实施例68;实施例70;实施例74;实施例83;实施例91;实施例95;实施例97;实施例99;实施例114;实施例117;实施例118;实施例120;实施例127;实施例131;实施例132;实施例134;实施例138;实施例139;实施例143;实施例144;实施例147;实施例160;实施例161;实施例163;实施例172;实施例175;实施例179;实施例182;实施例187;实施例188;实施例189;实施例190;实施例191;实施例225;实施例238;实施例240;实施例241;实施例247;实施例248;实施例252;实施例254;实施例255;实施例268;实施例275;实施例276;实施例277;实施例279;实施例280;实施例284;实施例286;实施例288;实施例289;实施例290;实施例293;实施例294;实施例295。

附图说明

[2604] 图1表示LAD2-SYK相关性。

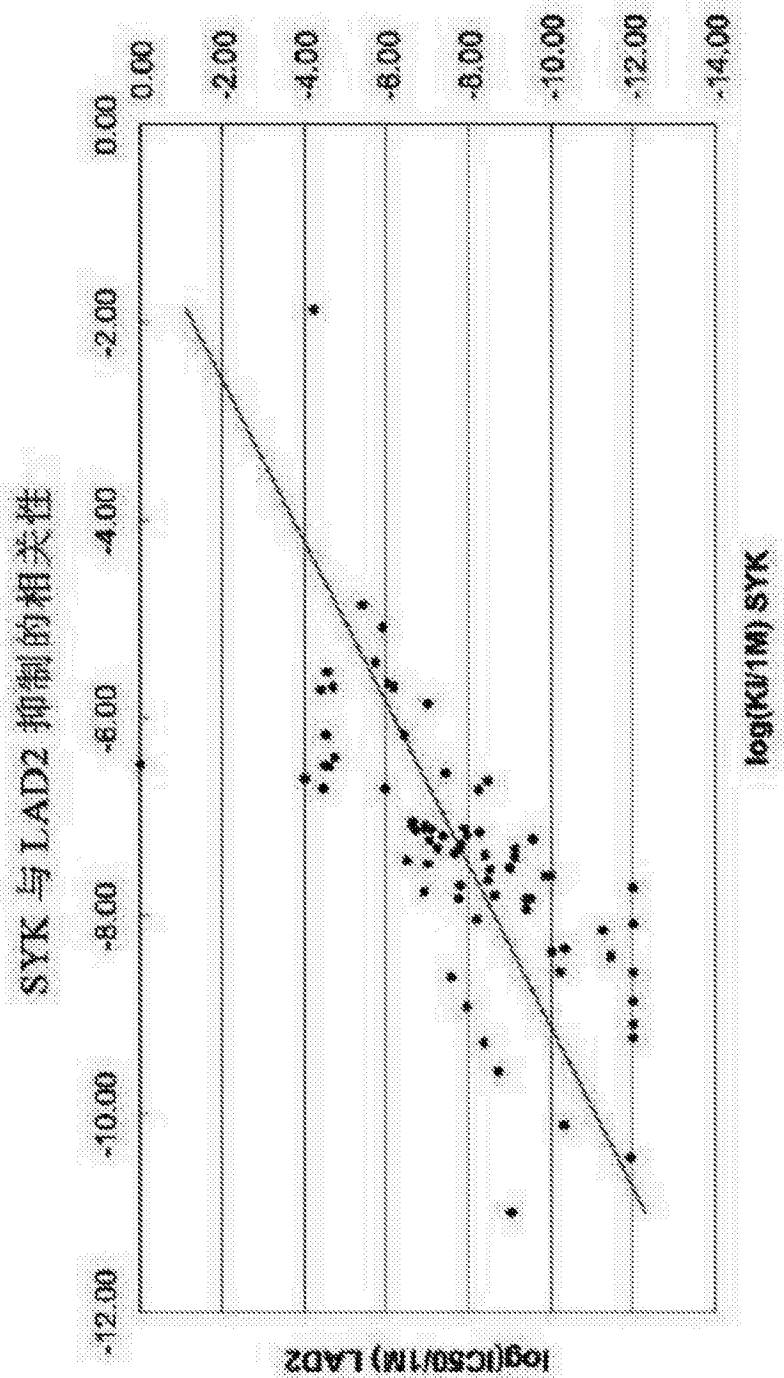


图1