



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105367577 B

(45)授权公告日 2019.04.23

(21)申请号 201510559974.8

(22)申请日 2011.07.08

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105367577 A

(43)申请公布日 2016.03.02

(30)优先权数据
61/363,855 2010.07.13 US
61/485,145 2011.05.12 US

(62)分案原申请数据
201180034712.X 2011.07.08

(73)专利权人 弗·哈夫曼-拉罗切有限公司
地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 N·阿罗拉 S·陈 J·C·赫尔曼
A·库格斯塔特 S·S·拉巴迪
C·J·J·林 M·C·卢卡斯

A·G·穆尔 E·帕普

F·X·塔拉马斯 J·万纳 Y·翟

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247

代理人 安佩东 黄革生

(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)
A61P 37/02(2006.01)

(56)对比文件
Columbus, Ohio, US REGISTRY, 《STN检索报告》.《STN检索报告》.2011,

审查员 王婷婷

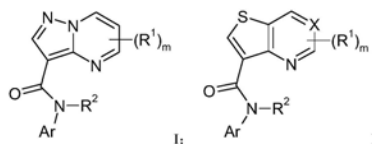
权利要求书1页 说明书137页

(54)发明名称

作为IRAK4调节剂的吡唑并[1,5A]嘧啶和噻吩并[3,2B]嘧啶衍生物

(57)摘要

本发明公开了式I或II的作为IRAK4调节剂的吡唑并[1,5A]嘧啶和噻吩并[3,2B]嘧啶衍生物,在式I或II中,X、m、Ar、R¹和R²如本文所定义。所述化合物可用于治疗IRAK-介导的病症。



1. 化合物, 选自:

吡唑并[1,5- α]嘧啶-3-甲酸(7-哌啶-1-基-喹啉-6-基)-酰胺,
6-羟基-吡唑并[1,5- α]嘧啶-3-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺,
吡唑并[1,5- α]嘧啶-3-甲酸[7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐,
吡唑并[1,5- α]嘧啶-3-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺,
吡唑并[1,5- α]嘧啶-3-甲酸[3-(3-羟基-环戊氧基)-萘-2-基]-酰胺,
吡唑并[1,5- α]嘧啶-3-甲酸[7-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺,
6-羟基-吡唑并[1,5- α]嘧啶-3-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺
盐酸盐。

2. 权利要求1的化合物在制备用于治疗炎症或自身免疫性疾病的药物中的用途。

作为IRAK4调节剂的吡唑并[1,5A]嘧啶和噻吩并[3,2B]嘧啶 衍生物

[0001] 本申请为2011年7月8日提交的申请号为PCT/EP2011/061598、发明名称为“作为IRAK4调节剂的吡唑并[1,5A]嘧啶和噻吩并[3,2B]嘧啶衍生物”的国际申请的分案申请,该国际申请于2013年1月14日进入中国国家阶段,申请号为201180034712.X。

技术领域

[0002] 本发明涉及用于治疗与白介素-1受体相关激酶 (IRAK) 有关的自体免疫和炎症疾病的化合物,更具体而言,本发明涉及调节IRAK-1和/或IRAK-4功能的化合物。

背景技术

[0003] 含有TIR-域的细胞表面受体(例如Toll-样受体和IL-1以及IL-18受体)在先天免疫中起关键作用,并且与自体免疫的发病机理相关。例如,TLR能够识别致病的或内源的配体并且为树突细胞成熟以及向T细胞的抗原呈递提供必要的信号(13)。同样地,由这些受体介导信号的蛋白质也在自体免疫疾病的发病机理中发挥重要的作用。例如,MyD88(一种直接与TIR域互相作用的衔接蛋白)缺失的小鼠更易受到细菌、真菌和寄生虫的感染。此外,MyD88缺失小鼠对于实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)以及链球菌细胞壁引起的关节炎具有抵抗力(7,11,18)。

[0004] 白介素-1受体相关激酶 (IRAK) 家族包含四个家族成员,即IRAK-1、IRAK-2、IRAK-3/M和IRAK-4。所述蛋白质的特征在于具有典型的N-末端死亡域(death domain),该域介导与MyD88-家族衔接蛋白和位于中心的激酶域之间的相互作用。尽管IRAK-1和IRAK-4具有激酶活性,但是IRAK-2和IRAK-3/M却是无催化活性的。人们认为,IRAK-4在其上游同源受体活化后可以磷酸化IRAK-1,从而导致IRAK-1的活化与自磷酸化,接着磷酸化下游底物。IRAK-1的过磷酸化导致其由受体复合体中解离以及其最终泛素化和蛋白酶体降解。例如Pellino-2的下游底物的磷酸化最终引起MAPKs(如p38和c-Jun N-末端激酶(JNK)和NF- κ B)的活化,随后产生促炎细胞因子、趋化因子和破坏性酶(8,10,22)。

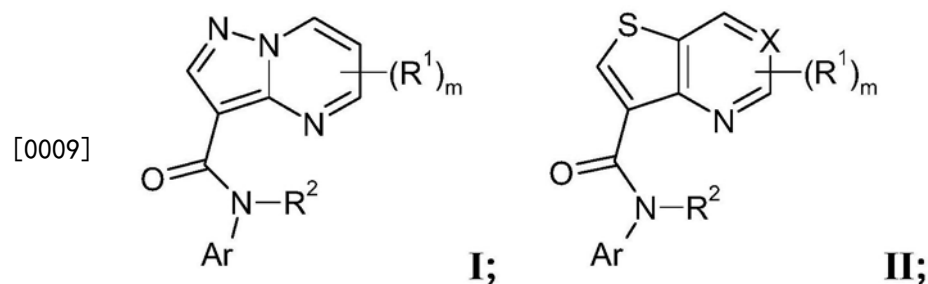
[0005] IRAK-1和IRAK-4在先天免疫和自身免疫疾病中的作用逐渐显露。IRAK-4不稳定突变或无效突变的患者在TLR信号传输和促炎因子(如IL-1和TNF(2,3,5,17)以及抗病毒细胞因子(例如IFN α 和IFN β (27))的产生方面存在缺陷。所述患者显示对于革兰氏阳性细菌感染具有增加的易感性,但他们通常对于革兰氏阴性细菌、病毒和真菌感染具有抵抗力。相似地,IRAK-4缺陷小鼠在TLR和IL-1介导的细胞因子的产生和增加的对感染的易感性方面有缺陷。IRAK-1缺陷小鼠丧失对脂多聚(LPS)、IL-1、IL-18的相应,并且Th-1发育受损(9)。此类小鼠对于实验性自身免疫脑脊髓炎具有抵抗力,显示极少的炎症或没有CNS炎症。

[0006] 因此,调节IRAK-1和/或IRAK-4功能的化合物代表着开发用于治疗与IRAK介导的信号传导有关的炎症、细胞增生以及免疫相关的疾病和病症的治疗剂的有吸引力的途径,所述疾病和病症例如风湿性关节炎、炎症性肠病、多发性硬化症、糖尿病、肥胖、过敏症、银屑病、哮喘、移植排斥、癌症和脓毒症。

[0007] 激活肥大细胞后, SYK酪氨酸激酶的活化在信号通路中是非常重要的(J.A.Taylor等, Molec. and Cell Biol., 1995, 15, 4149)。SYK激酶活化和活性对于FcεRI (高亲和力IgE受体) 介导的由肥大细胞中释放中介物起作用。因此, SYK激酶抑制剂可以阻断过敏和促炎介质和细胞因子的释放, 并且可以用于治疗炎性和过敏性疾病, 例如哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、成人呼吸窘迫综合症(ARDS)、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、支气管炎、结膜炎、银屑病、硬皮病、荨麻疹、皮炎和过敏性鼻炎。

发明内容

[0008] 本发明提供式I或式II化合物或其可药用盐:



[0010] 其中:

[0011] X为N或CH

[0012] m为1或2;

[0013] Ar为:

[0014] 任选取代的芳基;或

[0015] 任选取代的杂芳基;

[0016] R¹为:

[0017] 氢;

[0018] C₁₋₆烷基;

[0019] C₁₋₆烷氧基;

[0020] 羟基;

[0021] 羟基-C₁₋₆烷基;

[0022] C₁₋₆烷基-氨基;

[0023] 氨基-C₁₋₆烷基;

[0024] 氨基-C₁₋₆烷基-氨基;

[0025] 羟基-C₁₋₆烷基氨基

[0026] C₃₋₆环烷基氨基;

[0027] 氨基-C₃₋₆环烷基氨基;

[0028] 氨基-C₃₋₆杂环烷基氨基;

[0029] 氨基羰基;

[0030] 卤代;

[0031] 羟基-C₁₋₆烷基;或

[0032] 羟基-C₁₋₆烷氧基;和

[0033] R²为:

[0034] 氢;或

[0035] C_{1-6} 烷基。

[0036] 本发明还提供了包含所述化合物的药用组合物、这些化合物的使用方法和制备方法。

[0037] 定义

[0038] 除另外说明,在本文中(包括说明书和权利要求)使用的下列术语具有以下定义。必须指出的是,除文中另外明确指出外,在说明书和权利要求中使用的单数形式“一个”、“该”包括其复数指代物。

[0039] “烷基”指具有1—12个碳原子且仅由碳和氢原子组成的单价直链或支链饱和烃基。“低级烷基”指具有1—6个碳原子的烷基,即 C_1-C_6 烷基。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、戊基、n-己基、辛基、十二烷基等。

[0040] “链烯基”指含有至少一个双键的具有2—6个碳原子的直链单价烃基或含有3—6个碳原子的支链单价烃基,例如乙烯基、丙烯基等。

[0041] “炔基”指含有至少一个三键的具有2—6个碳原子的直链单价烃基或含有3—6个碳原子的支链单价烃基,例如乙炔基、丙炔基等。

[0042] “亚烷基”指具有1—6个碳原子的直链饱和二价烃基团或含有3—6个碳原子的支链饱和二价烃基,例如亚甲基、亚乙基、2,2-二甲基亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、亚丁基、亚戊基等。

[0043] 可交换使用的“烷氧基”和“烷基氧基”指式-OR基团,其中R为如本文所定义的烷基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

[0044] “烷氧基烷基”指式 R^a-O-R^b -基团,其中 R^a 为如本文所定义的烷基且 R^b 为如本文所定义的亚烷基。烷氧基烷基的实例包括例如2-甲氧基乙基、3-甲氧基丙基、1-甲基-2-甲氧基乙基、1-(2-甲氧基乙基)-3-甲氧基丙基和1-(2-甲氧基乙基)-3-甲氧基丙基。

[0045] “烷氧基烷氧基”指式-O-R-R'基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R'为如本文所定义的烷氧基。

[0046] “烷基羰基”指式-C(O)-R基团,其中R为如本文所定义的烷基。

[0047] “烷氧基羰基”指式-C(O)-R基团,其中R为如本文所定义的烷氧基。

[0048] “烷基羰基烷基”指式-R-C(O)-R基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R'为如本文所定义的烷基。

[0049] “烷氧基羰基烷基”指式-R-C(O)-R基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R'为如本文所定义的烷氧基。

[0050] “烷氧基羰基烷氧基”指式-O-R-C(O)-R'基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R'为如本文所定义的烷氧基。

[0051] “烷基羰基氨基”指式-NRR'-C(O)-R",其中R为氢或如本文所定义的烷基、R'为如本文所定义的亚烷基且R"为如本文所定义的烷基。

[0052] “羟基羰基烷氧基”指式-O-R-C(O)-OH基团,其中R为如本文所定义的亚烷基。

[0053] “烷基氨基羰基烷氧基”指式-O-R-C(O)-NHR'基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R'为如本文所定义的烷基。

[0054] “二烷基氨基羰基烷氧基”指式-O-R-C(O)-NR'R"基团,其中R为如本文所定义的亚

烷基且R'和R"为如本文所定义的烷基。

[0055] “烷基氨基烷氧基”指式-O-R-NHR'基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R'为如本文所定义的烷基。

[0056] “二烷基氨基烷氧基”指式-O-R-NR'R'基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R'和R"为如本文所定义的烷基。

[0057] “烷基磺酰基”指式-SO₂-R基团,其中R为如本文所定义的烷基。

[0058] “烷基磺酰基烷基”指式-R'-SO₂-R"基团,其中R'为如本文所定义的亚烷基且R"为如本文所定义的烷基。

[0059] “烷基磺酰基烷氧基”指式-O-R-SO₂-R'基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R'为如本文所定义的烷基。

[0060] “氨基”指式-NRR'基团,其中R和R'各自独立为氢或如本文所定义的烷基。因此“氨基”包括“烷基氨基(其中R和R'中一个为烷基,另一个为氢)且“二烷基氨基(其中R和R'都为烷基)”。

[0061] “羟基烷基氨基”指式-NRR'基团,其中R和R'为氢或如本文所定义的烷基且R'为如本文所定义的羟基烷基。

[0062] “氨基羰基”指式-C(O)-R基团,其中R为如本文所定义的氨基。

[0063] “烷氧基氨基”指式-NR-OR'基团,其中R为氢或如本文所定义的烷基且R'为如本文所定义的烷基。

[0064] “烷硫基”指式-SR基团,其中R为如本文所定义的烷基。

[0065] “氨基烷基”指-R-R'基团,其中R'为如本文所定义的氨基且R为如本文所定义的亚烷基。

[0066] “氨基烷基”包括氨基甲基、氨基乙基、1-氨基丙基、2-氨基丙基等。“氨基烷基”的氨基可以被烷基取代一或两次,分别得到“烷基氨基烷基”和“二烷基氨基烷基”。“烷基氨基烷基”包括甲基氨基甲基、甲基氨基乙基、甲基氨基丙基、乙基氨基乙基等。“二烷基氨基烷基”包括二甲基氨基甲基、二甲基氨基乙基、二甲基氨基丙基、N-甲基-N-乙基氨基乙基等。

[0067] “氨基烷氧基”指-OR-R'基团,其中R'为如本文所定义的氨基且R为如本文所定义的亚烷基。

[0068] “烷基磺酰氨基”指式-NR'SO₂-R基团,其中R为烷基且R'为氢或烷基。

[0069] “氨基羰基氧基烷基”或“氨基甲酰基烷基”指式-R-O-C(O)-NR'R"基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R'、R"各自独立为氢或如本文所定义的烷基。

[0070] “炔基烷氧基”指式-O-R-R'基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R'为如本文所定义的炔基。

[0071] “芳基”指具有单-、双-或三环芳族环的单价环芳族烃基。该芳基可以为如本文所定义的任选被取代的。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、菲基、茚基、茛基、并环戊二烯基、萹基、氧基二苯基、联苯基、亚甲基二苯基、氨基二苯基、二苯基sulfidyl、二苯基磺酰基、二苯基异亚丙基(isopropylidenyl)、苯并二噁烷基、苯并呋喃基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并吡喃基、苯并噁嗪基、苯并噁嗪酮基(benzoxazinonyl)、苯并哌啶基(benzopiperadiny)、苯并哌嗪基、苯并吡咯烷基、苯并吗啉基、亚甲二氧基苯基、亚乙二氧基苯基等,还包括所述实例的部分氢化的衍生物,每个任选被取代。

[0072] 可交换使用的“芳基烷基”和“芳烷基”指 $-R^aR^b$ 基团,其中 R^a 为如本文所定义的亚烷基且 R^b 为如本文所定义的芳基;芳基烷基的示例例如,苯基烷基,例如苄基、苯基乙基、3-(3-氯代苯基)-2-甲基戊基等。

[0073] “芳基磺酰基”指式 $-SO_2-R$ 基团,其中R为如本文所定义的芳基。

[0074] “芳基氧基”指式 $-O-R$ 基团,其中R为如本文所定义的芳基。

[0075] “芳烷基氧基”指式 $-O-R-R'$ 基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且 R' 为如本文所定义的芳基。

[0076] 可交换使用的“羧基”或“羟基羰基”指式 $-C(O)-OH$ 基团。

[0077] “氰基烷基”指式 $-R'-R''$ 基团,其中 R' 为如本文所定义的亚烷基且 R'' 为氰基或腈。

[0078] “环烷基”指具有单或双环的单价饱和碳环。优选的环烷基未被取代或者被烷基取代。除非另外特别说明,环烷基可以任选被一或多个取代基取代,其中每个取代基独立为羟基、烷基、烷氧基、卤代、卤代烷基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基等,包括部分不饱和的环烯基衍生物。

[0079] “环烷基烷基”指式 $-R'-R''$ 基团,其中 R' 为如本文所定义的亚烷基且 R'' 为如本文所定义的环烷基。

[0080] “环烷基烷氧基”指式 $-O-R-R'$ 基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且 R' 为如本文所定义的环烷基。

[0081] “杂烷基”指如本文所定义的烷基,其中一、二或三个氢原子被独立选自 $-OR^a$ 、 $-NR^bR^c$ 和 $-S(O)_nR^d$ (其中n为0-2的整数)的取代基取代,应当理解的是杂烷基通过碳原子连接,其中 R^a 为氢、酰基、烷基、环烷基或环烷基烷基; R^b 和 R^c 彼此独立为氢、酰基、烷基、环烷基或环烷基烷基;当n=0时, R^d 为氢、烷基、环烷基或环烷基烷基;当n为1或2时, R^d 为烷基、环烷基、环烷基烷基、氨基、酰基氨基、单烷基氨基或二烷基氨基。代表性实例包括但不限于2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基-1-羟基甲基乙基、2,3-二羟基丙基、1-羟基甲基乙基、3-羟基丁基、2,3-二羟基丁基、2-羟基-1-甲基丙基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、2-甲基磺酰基乙基、氨基磺酰基甲基、氨基磺酰基乙基、氨基磺酰基丙基、甲基氨基磺酰基甲基、甲基氨基磺酰基乙基、甲基氨基磺酰基丙基等。

[0082] “杂芳基”指具有至少一个芳族环的、具有5-12环原子的单环或双环基团,所述基团含有一、二或三个选自N、O或S的杂环原子,其余环原子为C,应当理解的是杂芳基通过芳族环连接。所述杂芳基环可如本文所定义的任选被取代。杂芳基的实例包括但不限于任选取代的咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、噻吩基、呋喃基、吡喃基、吡啶基、吡咯基、吡唑基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻喃基、苯并(benz)咪唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并吡喃基、吲哚基、异吲哚基、三唑基、三嗪基、喹喔啉基、嘌呤基、喹唑啉基、喹啉基、1,5-二氮杂萘基、蝶啶基、呋唑基、氮杂~~革~~基、二氮杂~~革~~基、吡啶基等,包括所述实例的部分氢化的衍生物,每个任选被取代。

[0083] “杂芳基烷基”或“杂芳烷基”指式 $-R-R'$ 基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且 R' 为如本文所定义的杂芳基。

[0084] “杂芳基磺酰基”指式 $-SO_2-R$ 基团,其中R为如本文所定义的杂芳基。

[0085] “杂芳基氧基”指式 $-O-R$ 基团,其中R为如本文所定义的杂芳基。

[0086] “杂芳烷基氧基”指式-O-R-R’基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R’为如本文所定义的杂芳基。

[0087] 可交换的术语“卤代”、“卤素”和“卤化物”指取代基氟代、氯代、溴代或碘代。

[0088] “卤代烷基”指如本文所定义的烷基,其中一或多个氢被相同或不同的卤素取代。卤代烷基的实例包括-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CH₂CCl₃、全氟烷基(例如-CF₃)等。

[0089] “卤代烷氧基”指式-OR基团,其中R为如本文所定义的卤代烷基。卤代烷氧基的一个实例为二氟甲氧基。

[0090] “杂环氨基”指饱和的环,其中至少一个环原子为N、NH或N-烷基且其它环原子形成亚烷基。

[0091] “杂环基(cyclyl)”指具有1—3个环的单价饱和基团,该基团含有一、二、三或四个杂原子(选自氮、氧或硫)。杂环基可如本文所定义任选被取代。杂环基的实例包括但不限于任选取代的哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂茛菪基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、奎宁环基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、噻二唑烷基、苯并噻唑烷基、benzoazolyldinyl、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、噻吗啉基、噻吗啉基亚砷、噻吗啉基砷、二氢喹啉基、二氢异喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0092] “杂环烷基”指式-R-R’基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R’为如本文所定义的杂环基。

[0093] “杂环基氧基”指式-OR基团,其中R为如本文所定义的杂环基。

[0094] “杂环基烷氧基”指式-OR-R’基团,其中R为如本文所定义的亚烷基且R’为如本文所定义的杂环基。

[0095] “羟基烷基氧基”指式-OR基团,其中R为如本文所定义的羟基烷基。

[0096] “羟基链烯基”指式-R-OH基团,其中R为如本文所定义的链烯基。

[0097] “羟基烷基氨基”指式-NR-R’基团,其中R为氢或如本文所定义的烷基且R’为如本文所定义的羟基烷基。

[0098] “羟基烷基氨基羰基”指式-C(O)NR-R’基团,其中R为氢或如本文所定义的烷基且R’为如本文所定义的羟基烷基。

[0099] “羟基烷基氨基烷基”指式-R-NR’-R’’基团,其中R为亚烷基,R’为氢或如本文所定义的烷基且R’’为如本文所定义的羟基烷基。

[0100] “羟基羰基烷基”或“羧基烷基”指式-R-(CO)-OH基团,其中R为如本文所定义的亚烷基。

[0101] “羟基羰基烷氧基”指式-O-R-C(O)-OH基团,其中R为如本文所定义的亚烷基。

[0102] “羟基烷基氧基羰基烷基”或“羟基烷氧基羰基烷基”指式-R-C(O)-O-R-OH基团,其中各R为亚烷基且可为相同的或不同的。

[0103] “羟基烷基”指任选被一或多个(例如1、2或3个)羟基取代的如本文所定义的烷基,前提是同一个碳原子上不连接一个以上的羟基。代表性实例包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基丙基、2-羟基-1-羟基甲基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基且2-(羟基甲基)-3-羟基丙基。

[0104] “羟基环烷基”指其中环烷基中1、2或3个氢原子被一个羟基取代基取代的如本文所定义的环境基,代表性实例包括但不限于2-、3-或4-羟基环己基等。

[0105] 可交换使用的“烷氧基羟基烷基”和“羟基烷氧基烷基”指被羟基至少取代一次且被烷氧基至少取代一次的如本文所定义的烷基。因此,“烷氧基羟基烷基”和“羟基烷氧基烷基”包括例如2-羟基-3-甲氧基-丙-1-基等。

[0106] “苯基氨基羰基”指式-C(O)-NR-R'基团,其中R为氢或如本文所定义的烷基且R'为苯基。

[0107] “脲”或“脲基”指式-NR'-C(O)-NR''基团,其中R'、R''和R'''各自独立为氢或烷基。

[0108] “氨基甲酸酯”指式-O-C(O)-NR'R''基团,其中R'和R''各自独立为氢或烷基。

[0109] “羧基”指式-O-C(O)-OH。

[0110] “磺酰氨基”指式-SO₂-NR'R''基团,其中R'、R''和R'''各自独立为氢或烷基。

[0111] 在描述“芳基”、“苯基”、“杂芳基”、“环烷基”或“杂环基”时使用的“任选被取代的”指任选独立被1-4个取代基取代的芳基、苯基、杂芳基、环烷基或杂环基,优选被一或两个选自下列的取代基取代:烷基、环烷基、环烷基烷基、杂烷基、羟基烷基、卤代、硝基、氰基、羧基、烷氧基、氨基、酰基氨基、单-烷基氨基、二-烷基氨基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、-COR、-SO₂R(其中R为氢、烷基、苯基或苯基烷基)、-(CR'R'')_n-COOR(其中n为0-5的整数,R'和R''独立为氢或烷基,且R为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基)或-(CR'R'')_n-CONR^aR^b(其中n为0-5的整数,R'和R''独立为氢或烷基,且R^a和R^b互相独立为氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、苯基或苯基烷基)。某些优选的“芳基”、“苯基”、“杂芳基”、“环烷基”或“杂环”的任选取代基包括烷基、卤代、卤代烷基、烷氧基、氰基、氨基和烷基磺酰基。更优选的取代基为甲基、氟、氯代、三氟甲基、甲氧基、氨基和甲磺酰基。

[0112] “离去基团”指具有有机化学合成领域常规含义的基团,即在取代反应条件下能够被解离的原子或基团。离去基团的实例包括但不限于卤素、烷烃-或亚芳基磺酰基氧基,例如甲磺酰基氧基、乙磺酰基氧基、硫代甲基、苯磺酰基氧基、甲苯磺酰基氧基、噻吩基氧基、二卤代膦酰基氧基、任选取代的苄基氧基、异丙氧基、酰氧基等。

[0113] “调节剂”指与靶标相互作用的分子。所述的相互作用包括但不限于激动、拮抗等,如本文所定义。

[0114] “任选”指随后叙述的事件或情况可能但不一定发生,且该叙述包括事件或情况发生和不发生的情况。

[0115] “疾病”和“疾病状态”指任何疾病、病症、症状、障碍或迹象。

[0116] “惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”指在所述反应环境下为惰性的溶剂,包括例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃、N,N-二甲基甲酰胺、氯仿、亚甲基氯或二氯甲烷、二氯乙烷、乙醚、乙酸乙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲醇、乙醇、丙醇、异丙醇、叔-丁醇、二氧六环、吡啶等。除非另外说明,所述溶剂在本发明反应中为惰性溶剂。

[0117] “药学上可接受的”和“可药用的”指可用于制备药用组合物的、通常安全无毒并且在生物学上或其它方面都可取的,包括兽类和人类药物使用都为可接受的。

[0118] 化合物的“可药用盐”指如本文所定义的药学上可接受的并且具有母体化合物的所需的药理活性的盐。所述盐包括:

[0119] 与无机酸形成的酸加成盐,所述酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等;或与有机酸形成的酸加成盐,所述酸包括例如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、甘醇酸、羟基萘甲酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、2-萘磺酸、丙酸、水杨酸、琥珀酸、酒石酸、p-甲苯磺酸、三甲基乙酸等;或者

[0120] 当母体化合物中酸性质子被金属离子(例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子)取代后或与有机或无机碱配位形成的盐。可接受的有机碱包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺、氨丁三醇等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠。

[0121] 优选的可药用盐为与乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、马来酸、磷酸、酒石酸、柠檬酸、钠、钾、钙、锌和锰形成的盐。

[0122] 应当理解的是,当提及可药用盐时包括如本文所定义的同一种酸加成盐的溶剂加成形式(溶剂化物)或结晶形式(多晶型)。

[0123] “保护基团”指具有有机化学合成领域常规含义的基团,该基团可以选择地阻断多功能化合物的反应活性部位,使得化学反应可以有选择的在另一未保护的反应活性部位进行。本发明的某些方法依靠保护基团阻断反应物中的反应性氮和/或氧原子。例如,可以交换使用的本文术语“氨基-保护基团”和“氮保护基团”指在合成过程中能保护氮原子不进行不需要的反应的有机基团。氮保护基团的实例包括但不限于三氟乙酰基、乙酰氨基、苄基(Bn)、苄基氧基羰基(苄氧羰基、CBZ)、p-甲氧基苄基氧基羰基、p-硝基苄基氧基羰基、叔-丁氧基羰基(BOC)等。本领域技术人员知道如何选择便于移除且能够承受接下去的反应的基团。

[0124] “溶剂化物”指具有化学计量或非化学计量溶剂的溶剂加成形式。某些化合物在晶体固体状态下具有捕获固定摩尔比例的溶剂分子的倾向,从而形成溶剂化物。如果溶剂为水,那么形成的溶剂化物为水合物;当溶剂为醇时,则形成的溶剂化物为醇化物。一或多个水分子与一个物质结合形成水合物,其中水保持其H₂O的分子状态,此类结合可以形成一或多水合物。

[0125] “患者”指哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物指任何哺乳类成员,包括但不限于人类;非人类灵长类,例如黑猩猩和其它类人猿以及猴子种属;农场动物,例如牛、马、绵羊、山羊和猪;家畜,例如兔、狗和猫;实验动物,包括啮齿动物,例如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳动物的实例包括但不限于鸟类等。术语“患者”不表示特定的年龄或性别。

[0126] “炎症”指伴随发炎、过敏和/或增生性进程的疾病情况或迹象,可以包括:

[0127] (i) 肺病:任何起源的慢性的、阻塞性的肺疾病,尤其是支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD);成人呼吸窘迫综合症(ARDS);支气管扩张症;各种起源的支气管炎;所有形式的限制性疾病,尤其是过敏性肺炎;所有形式的肺水肿,特别是中毒性肺水肿;任何起源的所有形式间质性肺病,例如,放射性肺炎;以及肉样瘤病和肉芽肿病,尤其是Boeck疾病。

[0128] (ii) 风湿性疾病或自身免疫疾病或关节疾病:所有形式的风湿疾病,特别是类风湿性关节炎、急性风湿热和风湿性多肌痛;反应性关节炎;风湿性软组织疾病;其它起源的炎症性软组织疾病;退化性关节疾病(关节衰退症)的关节炎症状;创伤性关节炎;任何起源

的胶原病(collagenoses),例如全身性红斑狼疮、硬皮症、多肌炎、皮肌炎、**Sjögren**综合征、斯蒂尔病和费尔蒂综合征;

[0129] (iii) 过敏性疾病:所有形式的过敏反应,例如血管神经性水肿、枯草热、蚊虫叮咬、对药物、血液衍生物、造影剂等的过敏反应、过敏性休克(过敏症)、荨麻疹、血管神经性水肿和接触性皮炎;

[0130] (iv) 血管炎疾病:结节性全动脉炎、结节性多动脉炎、结节性动脉炎、韦格纳肉芽肿病、巨细胞关节炎和结节性红斑;

[0131] (v) 皮肤学疾病:特异反应性皮炎,尤其是孩童的;银屑病;毛发红糠疹;由各种病原(例如射线、化学品、烧伤等)引起的红斑疾病;大疱性皮肤病;苔藓样综合征;例如过敏性病原的瘙痒症;脂溢性皮炎;红斑痤疮;寻常天疱疮;多形渗出性红斑;龟头炎;外阴炎;例如斑秃发生的脱发;以及皮肤的T细胞淋巴瘤;

[0132] (vi) 肾病:肾病综合征;和所有类型的肾炎,例如肾小球肾炎;

[0133] (vii) 肝病:急性肝细胞崩解;例如病毒、毒性、药物引起的各种病原的急性肝炎;以及慢性活动性和/或慢性间歇性肝炎;

[0134] (viii) 肠胃病:炎性肠病,例如局部性肠炎(克罗恩氏病)、溃疡性结肠炎;胃炎;消化性食管炎(回流性食管炎);和其它病原的胃肠炎,例如非热带性口炎性腹泻(nontropical sprue);

[0135] (ix) 直肠疾病:肛门湿疹;肛裂;痔疮;和特发性直肠炎;

[0136] (x) 眼疾:过敏性角膜炎、葡萄膜炎或虹膜炎;结膜炎;睑炎;视神经神经炎;脉络膜炎;和交感性眼炎;

[0137] (xi) 耳鼻喉病(ENT):过敏性鼻炎或枯草热;例如由接触性湿疹、感染等引起的外耳炎;和中耳炎;

[0138] (xii) 神经学疾病:脑水肿,特别是肿瘤相关的脑水肿;多重硬化症;急性脑脊髓炎;脑膜炎;急性脊椎损伤;中风;和各种形式的痉挛,例如点头痉挛;

[0139] (xiii) 血液疾病:获得性溶血性贫血;和特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenia);

[0140] (xiv) 肿瘤疾病:急性淋巴细胞白血病;恶性淋巴瘤;淋巴肉芽肿病;淋巴肉瘤;广泛转移,尤其是哺乳动物中的支气管和前列腺癌;

[0141] (xv) 内分泌疾病:内分泌性眼病;内分泌性眼眶病;甲状腺危象;de Quervain甲状腺炎;桥本甲状腺炎;Morbus Basedow病(Morbus Basedow);肉芽肿性甲状腺炎;淋巴瘤性甲状腺肿;和突眼性甲状腺肿/格雷夫斯病;

[0142] (xvi) 器官和组织移植疾病以及移植物抗宿主病;

[0143] (xvii) 休克的严重情况,例如感染性休克、过敏性休克和全身炎症反应综合征(SIRS);

[0144] (xviii) 以下疾病的替代治疗:先天性原发性肾上腺功能不全,例如,肾上腺生殖系综合征;后天性原发性肾上腺功能不全,所述疾病为例如爱迪生氏病、自身免疫性肾上腺炎、术后感染(post-infection)、肿瘤、转移等引起;先天性继发性肾上腺功能不全,例如先天性垂体机能减退症;和例如术后感染、肿瘤、转移等引起的后天性继发性肾上腺功能不全;

[0145] (xix) 炎症性病原疼痛,例如腰痛;和

[0146] (xx) 各种其它疾病状态和症状,包括I型糖尿病(胰岛素依赖型糖尿病)、骨关节炎、格林-巴利综合征、经皮冠状动脉成形术后再狭窄、阿尔兹海默症、急性和慢性疼痛、动脉硬化症、再灌注损伤、骨吸收疾病、充血性心衰、心肌梗塞、热烧伤、创伤后多器官损伤、急性化脓性脑膜炎、坏死性小肠结肠炎以及血液透析、白细胞除去法和粒细胞输注有关的综合征。

[0147] “关节炎”指身体关节损伤以及此类关节损伤相关的疼痛的疾病或病症。关节炎包括类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、脓毒性关节炎和痛风性关节炎。

[0148] “疼痛”包括但不限于炎症性疼痛;手术性疼痛;内脏性疼痛;牙齿疼痛;经前疼痛;中枢性疼痛;烧伤引起的疼痛;偏头痛或集束性头痛;神经损伤;神经炎;神经痛;中毒;缺血性损伤;间质性膀胱炎;癌症性疼痛;病毒性、寄生虫性或细菌性感染;创伤后损伤;或肠易激综合征相关疼痛。

[0149] “治疗有效量”指当将化合物给予患者以治疗疾病症状时能够足以起到治疗所述疾病症状作用的化合物的量。“治疗有效量”取决于化合物、治疗的疾病症状、治疗的疾病或严重性、患者的年龄以及相对健康情况、给药途径以及形式、主治医生或兽医的判断和其它因素。

[0150] 当定义一个变量时,术语“上文所定义的那些”和“本文定义的那些”指所述变量的最宽的范围,并且如果有的话,还指优选的、更优选的和最优选的范围。

[0151] “治疗”疾病尤其包括抑制疾病(即阻止疾病或其临床症状恶化)和/或减轻疾病(即引起疾病或临床症状暂时或长久的消退)。

[0152] 当描述化学反应时,术语“处理”、“接触”和“反应”指在适当条件下加入或混合两种或多种试剂,以产生指定的和/或所需的产物。可以理解,产生指定的和/或所需产物的反应可能不一定由最初加入的两种试剂直接产生,即,在混合物中可能产生一或多个中间体,最终形成指定的和/或所需产物。

[0153] 上文给出定义的化学基团的优选基团在实施例中特别进行了示例说明。

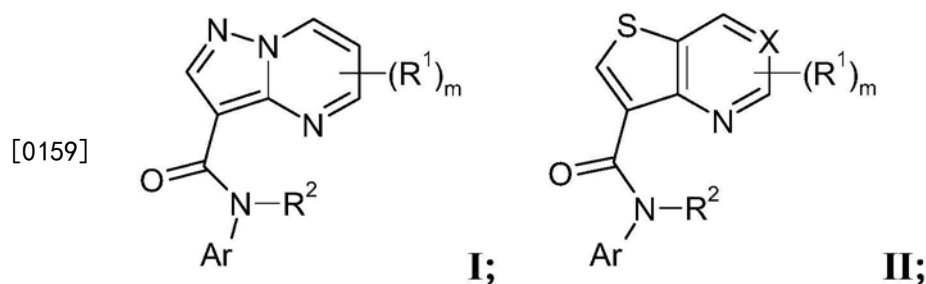
[0154] 命名和结构

[0155] 通常,本申请根据AUTONOM™ 4.0版Beilstein协会计算机化系统产生的IUPAC系统命名法命名。本文所示的化学结构采用**ISIS®**2.2版本绘制。除另外说明外,碳、氧、硫或氮原子结构上任何开放的原子价指存在氢原子。当示出含氮杂芳基环的氮原子上具有一个开放价键并且在杂芳基环上示出变量(例如R^a, R^b或R^c)时,所述变量可以与具有开放价键的氮结合或连接。当结构中具有手性中心但没有指明该手性中心的具体立体化学时,该结构包括手性中心的两种对映体。当本文中所示结构可能以多种互变异构形式存在时,该结构包括所有此类互变异构体。本文结构中所示的原子意在包括所有所述原子的天然存在的同位素。因此,例如本文所示的氢原子包括氕和氘,碳原子包括C¹³和C¹⁴同位素。

[0156] 本文中列出的所有专利和出版物全部引入到本文中作为参考。

[0157] 本发明化合物

[0158] 本发明提供式I或式II化合物或其可药用盐:



[0160] 其中：

[0161] X为N或CH

[0162] m为1或2；

[0163] Ar为：

[0164] 任选取代的芳基；或

[0165] 任选取代的杂芳基；

[0166] R¹为：

[0167] 氢；

[0168] C₁₋₆烷基；

[0169] C₁₋₆烷氧基；

[0170] 羟基；

[0171] 羟基-C₁₋₆烷基；

[0172] C₁₋₆烷基-氨基；

[0173] 氨基-C₁₋₆烷基；

[0174] 氨基-C₁₋₆烷基-氨基；

[0175] 羟基-C₁₋₆烷基氨基

[0176] C₃₋₆环烷基氨基；

[0177] 氨基-C₃₋₆环烷基氨基；

[0178] 氨基-C₃₋₆杂环烷基氨基；

[0179] 氨基羰基；

[0180] 卤代；

[0181] 羟基-C₁₋₆烷基；或

[0182] 羟基-C₁₋₆烷氧基；和

[0183] R²为：

[0184] 氢；或

[0185] C₁₋₆烷基。

[0186] 在某些实施方案中，本发明化合物具有式I。

[0187] 在某些实施方案中，本发明化合物具有式II。

[0188] 在式II的某些实施方案中，X为N。

[0189] 在式II的某些实施方案中，X为CH。

[0190] 在式I或式II的某些实施方案中，R²为氢。

[0191] 在式I或式II的某些实施方案中，m为1。

[0192] 在式I或式II的某些实施方案中，m为2。

[0193] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为任选取代的芳基。

[0194] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为任选取代的苯基或任选取代的萘基。

[0195] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为取代的苯基。

[0196] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为取代的萘基。

[0197] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为被独立选自下列的基团取代一、二或三次的苯基:卤代; C_{1-6} 烷基;卤代- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 链烯基; C_{1-6} 烷氧基;卤代- C_{1-6} 烷氧基;羟基- C_{1-6} 烷基;羟基- C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-6} 烷基-氨基;羟基;氨基;氨基- C_{1-6} 烷基;氨基羰基;羟基- C_{1-6} 烷氧基;羟基- C_{1-6} 链烯基; C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷基磺酰基; C_{1-6} 烷基硫基;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;苯基氨基羰基;羟基- C_{1-6} 烷基氨基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基或羟基- C_{1-6} 烷基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基或羟基- C_{1-6} 烷基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;苯基,其中苯基被氨基、羟基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;哌嗪基,其中哌嗪基被 C_{1-6} 烷基任选取代;噁唑- C_{1-6} 烷氧基,其中噁唑基被 C_{1-6} 烷基任选取代;吗啉基;羟基- C_{1-6} 烷基氨基羰基; C_{3-6} 环烷基;氮杂环庚烷基,其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;苄基,其中苯基被氨基、羟基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代; C_{1-6} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷氧基;和 C_{1-6} 烷基羰基氨基。

[0198] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为被独立选自下列基团取代一或二次的苯基:卤代; C_{1-6} 烷基;卤代- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 链烯基; C_{1-6} 烷氧基;卤代- C_{1-6} 烷氧基;羟基- C_{1-6} 烷基;羟基- C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-6} 烷基-氨基;羟基;氨基;氨基- C_{1-6} 烷基;氨基羰基;羟基- C_{1-6} 烷氧基;羟基- C_{1-6} 链烯基; C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷基磺酰基; C_{1-6} 烷基硫基;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;苯基氨基羰基;羟基- C_{1-6} 烷基氨基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基或羟基- C_{1-6} 烷基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基或羟基- C_{1-6} 烷基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;苯基,其中苯基被氨基、羟基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;哌嗪基,其中哌嗪基被 C_{1-6} 烷基任选取代;噁唑- C_{1-6} 烷氧基,其中噁唑基被 C_{1-6} 烷基任选取代;吗啉基;羟基- C_{1-6} 烷基氨基羰基; C_{3-6} 环烷基;氮杂环庚烷基,其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;苄基,其中苯基被氨基、羟基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代; C_{1-6} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷氧基;和 C_{1-6} 烷基羰基氨基。

[0199] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为被卤代取代一次且被选自下列基团取代一次的苯基:卤代; C_{1-6} 烷基;卤代- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 链烯基; C_{1-6} 烷氧基;卤代- C_{1-6} 烷氧基;羟基- C_{1-6} 烷基;羟基- C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-6} 烷基-氨基;羟基;氨基;氨基- C_{1-6} 烷基;氨基羰基;羟基- C_{1-6} 烷氧基;羟基- C_{1-6} 链烯基; C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷基磺酰基; C_{1-6} 烷基硫基;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代;苯基氨基羰基

基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;苯基,其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌嗪基,其中哌嗪基被C₁₋₆烷基任选取代;噁唑-C₁₋₆烷氧基,其中噁唑基被C₁₋₆烷基任选取代;吗啉基;羟基-C₁₋₆烷基氨基羰基;C₃₋₆环烷基;氮杂环庚烷基,其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;苄基,其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;C₁₋₆烷氧基羰基-C₁₋₆烷氧基;和C₁₋₆烷基羰基氨基。

[0200] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为选自下列的取代的芳基:2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基;2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-4-苯基氨基甲酰基-苯基;5-氯代-2-[4-(1-羟基-乙基)-哌啶-1-基]-苯基;5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基;5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基;5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基;2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基;2-[4-(1-氨基-乙基)-哌啶-1-基]-5-氯代-苯基;2-(4-氨基甲酰基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基;5-氯代-2-[3-(1-羟基-乙基)-吡咯烷-1-基]-苯基;4'-氨基甲基-4-氯代-联苯-2-基;5-氯代-2-甲氧基-苯基;3-氨基-2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基;3-氨基-2-哌啶-1-基-苯基;5-羟基甲基-2-哌啶-1-基-苯基;4-氯代-4'-羟基甲基-联苯-2-基;5-氯代-2-异丙氧基-苯基;5-氯代-2-(3-羟基甲基-环戊氧基)-苯基;5-氯代-2-吡咯烷-1-基-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-环戊氧基)-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-丙氧基)-苯基;5-氯代-2-(4-羟基-丁氧基);2-甲氧基-4-苯基氨基甲酰基-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-苯基;5-氯代-2-(哌啶-4-基氧基)-苯基;4-氯代-4'-羟基-联苯-2-基;5-氯代-2-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-苯基;5-氯代-2-(3,4-二羟基-丁氧基);5-氯代-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基;5-氯代-2-(噁唑-5-基甲氧基)-苯基;5-氯代-2-吗啉-4-基-苯基;4-氯代-联苯-2-基;2-(3-氨基甲基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-环己基氧基)-苯基;4-(3-羟基-丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基;5-氯代-2-二氟甲氧基-苯基;5-氯代-2-二甲基氨基-苯基;2-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基;5-氯代-2-甲基硫烷基-苯基;5-氯代-2-环己基-苯基;3-(2-羟基-乙基氨基)-2-哌啶-1-基-苯基;5-氯代-2-(4-甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基;联苯-2-基;5-氯代-2-(3-羟基-1,1-二甲基-丙氧基)-苯基;2-(4-氨基-环己基氧基)-5-氯代-苯基;2-氮杂环庚-1-基-5-氯代-苯基;4-(2-羟基-乙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基;4-羟基-环己基氧基)-苯基;5-氯代-2-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基;4-氯代-3'-羟基-联苯-2-基;5-溴-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-苯基;5-氯代-2-(4-羟基-苯氧基)-苯基;4-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-异丁氧基-苯基;5-氯代-2-(2,3-二羟基-丙氧基)-苯基;5-氯代-2-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基;5-氯代-2-(3-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-苄基氧基);5-氯代-2,4-二甲氧基-苯基;2-甲氧基-5-乙烯基-苯基;3-(3-羟基-丙基氨基)-2-哌啶-1-基-苯基;5-氯代-2-(4-羟基-丁基)-苯基;2-[3-(1-氨基-乙基)-吡咯烷-1-基]-5-氯代-苯基;5-氯代-2-[(3-羟基-丙基)-甲基-氨基]-苯基;5-氯代-

2-(4-甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基;5-(3-羟基-丙烯基)-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-乙基-苯基;4-甲磺酰基-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-苯氧基)-苯基;2,4-二甲氧基-苯基;5-氟-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-苯氧基-苯基;5-(3-羟基-丙基)-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基;5-氯代-2-(4-二甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基;3-甲氧基-联苯-4-基;5-乙基-2-甲氧基-苯基;5-甲氧基-2-甲基-联苯-4-基;2-甲氧基-3,5-二甲基-苯基;4-二甲基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基;5-乙酰基氨基-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-甲氧基-4-苯基氨基甲酰基-苯基;和4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基;3-(3-羟基-环戊氧基)-萘-2-基;3-(3-羟基-丙氧基)-萘-2-基;7-羟基甲基-3-甲氧基-萘-2-基;3-(4-羟基-环己基氧基)-萘-2-基;和3-甲氧基-萘-2-基。

[0201] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为选自下列的取代的苯基:2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基;2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-4-苯基氨基甲酰基-苯基;5-氯代-2-[4-(1-羟基-乙基)-哌啶-1-基]-苯基;5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基;5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基;5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基;2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基;2-[4-(1-氨基-乙基)-哌啶-1-基]-5-氯代-苯基;2-(4-氨基甲酰基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基;5-氯代-2-[3-(1-羟基-乙基)-吡咯烷-1-基]-苯基;4'-氨基甲基-4-氯代-联苯-2-基;5-氯代-2-甲氧基-苯基;3-氨基-2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基;3-氨基-2-哌啶-1-基-苯基;5-羟基甲基-2-哌啶-1-基-苯基;4-氯代-4'-羟基甲基-联苯-2-基;5-氯代-2-异丙氧基-苯基;5-氯代-2-(3-羟基甲基-环戊氧基)-苯基;5-氯代-2-吡咯烷-1-基-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-环戊氧基)-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-丙氧基)-苯基;5-氯代-2-(4-羟基-丁氧基);2-甲氧基-4-苯基氨基甲酰基-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-苯基;5-氯代-2-(哌啶-4-基氧基)-苯基;4-氯代-4'-羟基-联苯-2-基;5-氯代-2-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-苯基;5-氯代-2-(3,4-二羟基-丁氧基);5-氯代-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基;5-氯代-2-(噁唑-5-基甲氧基)-苯基;5-氯代-2-吗啉-4-基-苯基;4-氯代-联苯-2-基;2-(3-氨基甲基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-环己基氧基)-苯基;4-(3-羟基-丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基;5-氯代-2-二氟甲氧基-苯基;5-氯代-2-二甲基氨基-苯基;2-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基;5-氯代-2-甲基硫烷基-苯基;5-氯代-2-环己基-苯基;3-(2-羟基-乙基氨基)-2-哌啶-1-基-苯基;5-氯代-2-(4-甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基;联苯-2-基;5-氯代-2-(3-羟基-1,1-二甲基-丙氧基)-苯基;2-(4-氨基-环己基氧基)-5-氯代-苯基;2-氮杂环庚-1-基-5-氯代-苯基;4-(2-羟基-乙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基;4-羟基-环己基氧基)-苯基;5-氯代-2-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基;4-氯代-3'-羟基-联苯-2-基;5-溴-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-苯基;5-氯代-2-(4-羟基-苯氧基)-苯基;4-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-异丁氧基-苯基;5-氯代-2-(2,3-二羟基-丙氧基)-苯基;5-氯代-2-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基;5-氯代-2-(3-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-苄基氧基);5-氯代-2,4-二甲氧基-苯基;2-甲氧基-5-乙烯基-苯基;3-(3-羟基-丙基氨基)-2-哌啶-1-基-苯基;5-氯代-2-(4-羟基-丁基)-苯基;2-[3-(1-氨基-乙基)-吡咯烷-1-基]-5-氯代-苯基;5-氯代-2-[(3-羟基-丙基)-甲基-氨基]-苯基;5-氯代-2-(4-甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基;5-(3-羟基-丙烯基)-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-乙基-苯基;4-甲磺酰基-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-(3-羟基-苯氧基)-苯基;2,4-二甲氧基-

苯基;5-氟-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-苯氧基-苯基;5-(3-羟基-丙基)-2-甲氧基-苯基;5-氯代-2-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基;和5-氯代-2-(4-二甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基。

[0202] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为选自下列的取代的萘基:3-(3-羟基-环戊氧基)-萘-2-基;3-(3-羟基-丙氧基)-萘-2-基;7-羟基甲基-3-甲氧基-萘-2-基;3-(4-羟基-环己基氧基)-萘-2-基;和3-甲氧基-萘-2-基。

[0203] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基。

[0204] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-4-苯基氨基甲酰基-苯基。

[0205] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-[4-(1-羟基-乙基)-哌啶-1-基]-苯基。

[0206] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基。

[0207] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基。

[0208] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基。

[0209] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基。

[0210] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-[4-(1-氨基-乙基)-哌啶-1-基]-5-氯代-苯基。

[0211] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-(4-氨基甲酰基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基。

[0212] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-[3-(1-羟基-乙基)-吡咯烷-1-基]-苯基。

[0213] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4'-氨基甲基-4-氯代-联苯-2-基。

[0214] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-甲氧基-苯基。

[0215] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为3-氨基-2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基。

[0216] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为3-氨基-2-哌啶-1-基-苯基。

[0217] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-羟基甲基-2-哌啶-1-基-苯基。

[0218] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为3-(3-羟基-环戊氧基)-萘-2-基。

[0219] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-氯代-4'-羟基甲基-联苯-2-基。

[0220] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-异丙氧基-苯基。

[0221] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基甲基-环戊氧基)-苯基。

[0222] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-吡咯烷-1-基-苯基。

[0223] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为3-(3-羟基-丙氧基)-萘-2-基。

[0224] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为7-羟基甲基-3-甲氧基-萘-2-基。

[0225] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基-环戊氧基)-苯基。

[0226] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基-丙氧基)-苯基。

[0227] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为3-(4-羟基-环己基氧基)-萘-2-基。

[0228] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(4-羟基-丁氧基)。

[0229] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-甲氧基-4-苯基氨基甲酰基-苯基。

[0230] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-苯基。

- [0231] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(哌啶-4-基氧基)-苯基。
- [0232] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-氯代-4'-羟基-联苯-2-基。
- [0233] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-苯基。
- [0234] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3,4-二羟基-丁氧基)。
- [0235] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基。
- [0236] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(噁唑-5-基甲氧基)-苯基。
- [0237] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-吗啉-4-基-苯基。
- [0238] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-氯代-联苯-2-基。
- [0239] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-(3-氨基甲基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基。
- [0240] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基-环己基氧基)-苯基。
- [0241] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为3-甲氧基-萘-2-基。
- [0242] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-(3-羟基-丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基。
- [0243] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基。
- [0244] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-二氟甲氧基-苯基。
- [0245] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-二甲基氨基-苯基。
- [0246] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基。
- [0247] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-甲基硫烷基-苯基。
- [0248] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-环己基-苯基。
- [0249] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为3-(2-羟基-乙基氨基)-2-哌啶-1-基-苯基。
- [0250] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(4-甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基。
- [0251] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为联苯-2-基。
- [0252] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基-1,1-二甲基-丙氧基)-苯基。
- [0253] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-(4-氨基-环己基氧基)-5-氯代-苯基。
- [0254] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-氮杂环庚-1-基-5-氯代-苯基。
- [0255] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-(2-羟基-乙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基。
- [0256] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-羟基-环己基氧基)-苯基。
- [0257] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基。
- [0258] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-氯代-3'-羟基-联苯-2-基,
- [0259] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-溴-2-甲氧基-苯基。
- [0260] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-苯基。
- [0261] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(4-羟基-苯氧基)-苯基。
- [0262] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基。

- [0263] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-异丁氧基-苯基。
- [0264] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(2,3-二羟基-丙氧基)-苯基。
- [0265] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基。
- [0266] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基。
- [0267] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基-苄基氧基)。
- [0268] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2,4-二甲氧基-苯基。
- [0269] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-甲氧基-5-乙烯基-苯基。
- [0270] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为3-(3-羟基-丙基氨基)-2-哌啶-1-基-苯基。
- [0271] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(4-羟基-丁基)-苯基。
- [0272] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-[3-(1-氨基-乙基)-吡咯烷-1-基]-5-氯代-苯基。
- [0273] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-[(3-羟基-丙基)-甲基-氨基]-苯基。
- [0274] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(4-甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基。
- [0275] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-(3-羟基-丙烯基)-2-甲氧基-苯基。
- [0276] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-乙基-苯基。
- [0277] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-甲磺酰基-2-甲氧基-苯基。
- [0278] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(3-羟基-苯氧基)-苯基。
- [0279] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2,4-二甲氧基-苯基。
- [0280] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氟-2-甲氧基-苯基。
- [0281] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-苯氧基-苯基。
- [0282] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-(3-羟基-丙基)-2-甲氧基-苯基。
- [0283] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基。
- [0284] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-(4-二甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基。
- [0285] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为3-甲氧基-联苯-4-基。
- [0286] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-乙基-2-甲氧基-苯基。
- [0287] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-甲氧基-2-甲基-联苯-4-基。
- [0288] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为2-甲氧基-3,5-二甲基-苯基。
- [0289] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-二甲基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基。
- [0290] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-乙酰基氨基-2-甲氧基-苯基。
- [0291] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为5-氯代-2-甲氧基-4-苯基氨基甲酰基-苯基。
- [0292] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基。
- [0293] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为任选取代的杂芳基。
- [0294] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为选自下列的杂芳基:吡啶基;苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基;喹啉基;2-氧代-2,3-二氢-吲哚基;吲哚基;苯并咪唑基;或吲唑基;各自被独立选自下列的基团任选取代一或两次:卤代; C_{1-6} 烷基;卤代- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 链烯基; C_{1-6} 烷

氧基; 卤代-C₁₋₆烷基氧基; 羟基-C₁₋₆烷基; 羟基-C₁₋₆烷基氨基; C₁₋₆烷基-氨基; 羟基; 氨基; 氨基-C₁₋₆烷基; 氨基羰基; 羟基-C₁₋₆烷基氧基; 羟基-C₁₋₆链烯基; C₁₋₆烷基氧基-C₁₋₆烷基氧基; C₁₋₆烷基磺酰基; C₁₋₆烷基硫基; 哌啶基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 苯基氨基羰基; 羟基-C₁₋₆烷基氨基; 环己基氧基, 其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代; 环戊氧基, 其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代; 哌啶基氧基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 苯基, 其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 吡咯烷基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 吡咯烷基氧基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 哌嗪基, 其中哌嗪基被C₁₋₆烷基任选取代; 噁唑-C₁₋₆烷基氧基, 其中噁唑基被C₁₋₆烷基任选取代; 吗啉基; 羟基-C₁₋₆烷基氨基羰基; C₃₋₆环烷基; 氮杂环庚烷基, 其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 苄基, 其中苄基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; C₁₋₆烷基氧基羰基-C₁₋₆烷基氧基; 和C₁₋₆烷基羰基氨基。

[0295] 在式I或式II的某些实施方案中, Ar为选自下列的杂芳基: 喹啉基; 2-氧代-2,3-二氢-吲哚基; 吲哚基; 苯并咪唑基; 或吲唑基; 各自被独立选自下列的基团任选取代一或两次: 卤代; C₁₋₆烷基; 卤代-C₁₋₆烷基; C₁₋₆链烯基; C₁₋₆烷基氧基; 卤代-C₁₋₆烷基氧基; 羟基-C₁₋₆烷基; 羟基-C₁₋₆烷基氨基; C₁₋₆烷基-氨基; 羟基; 氨基; 氨基-C₁₋₆烷基; 氨基羰基; 羟基-C₁₋₆烷基氧基; 羟基-C₁₋₆链烯基; C₁₋₆烷基氧基-C₁₋₆烷基氧基; C₁₋₆烷基磺酰基; C₁₋₆烷基硫基; 哌啶基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 苯基氨基羰基; 羟基-C₁₋₆烷基氨基; 环己基氧基, 其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代; 环戊氧基, 其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代; 哌啶基氧基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 苯基, 其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 吡咯烷基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 吡咯烷基氧基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 哌嗪基, 其中哌嗪基被C₁₋₆烷基任选取代; 噁唑-C₁₋₆烷基氧基, 其中噁唑基被C₁₋₆烷基任选取代; 吗啉基; 羟基-C₁₋₆烷基氨基羰基; C₃₋₆环烷基; 氮杂环庚烷基, 其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 苄基, 其中苄基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; C₁₋₆烷基氧基羰基-C₁₋₆烷基氧基; 和C₁₋₆烷基羰基氨基。

[0296] 在式I或式II的某些实施方案中, Ar为选自下列的杂芳基: 喹啉基; 2-氧代-2,3-二氢-吲哚基; 吲哚基; 苯并咪唑基; 或吲唑基; 各自被独立选自下列的基团任选取代一或两次: C₁₋₆烷基; C₁₋₆烷基氧基; 羟基-C₁₋₆烷基氧基; 羟基-C₁₋₆烷基氨基; 氨基-C₁₋₆烷基氧基; 环己基氧基, 其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代; 哌啶基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 哌啶基氧基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代; 环戊氧基, 其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代; 和吡咯烷基氧基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。

[0297] 在式I或式II的某些实施方案中, Ar为选自下列的杂芳基: 喹啉基; 2-氧代-2,3-二

氢-吡啶基;吡啶基;苯并咪唑基;或吡唑基;各自被独立选自下列的基团任选取代一或两次:C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;氨基-C₁₋₆烷氧基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;和吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。

[0298] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为被独立选自下列的基团任选取代一或两次的喹啉基:C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;氨基-C₁₋₆烷氧基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;和吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。

[0299] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为被独立选自下列的基团任选取代一或两次的2-氧代-2,3-二氢-吡啶基:C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;氨基-C₁₋₆烷氧基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;和吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。

[0300] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为被独立选自下列的基团任选取代一或两次的吡啶基:C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;氨基-C₁₋₆烷氧基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;和吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。

[0301] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为被独立选自下列的基团任选取代一或两次的吡唑基:C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;氨基-C₁₋₆烷氧基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;和吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。

[0302] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为被独立选自下列的基团任选取代一或两次的苯并咪唑基:C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;氨基-C₁₋₆烷氧基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌啶基氧

基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;和吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。

[0303] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为被独立选自下列的基团任选取代一或两次的喹啉-6-基:C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;氨基-C₁₋₆烷氧基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;和吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。

[0304] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为在7-位取代且在2-位任选被下列基团取代的喹啉-6-基:C₁₋₆烷基;C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;氨基-C₁₋₆烷氧基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;和吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。

[0305] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为选自下列的杂芳基:7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;2-(2-羟基-乙基氨基)-7-甲氧基-喹啉-6-基;7-(4-羟基-环己基氧基)-喹啉-6-基;7-甲氧基-喹啉-6-基;7-哌啶-1-基-喹啉-6-基;7-(3-羟基-环戊氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-1-甲基-丁氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-丁氧基)-喹啉-6-基;7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-1,1-二甲基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(3-氨基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-环戊氧基)-喹啉-6-基;7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(吡咯烷-3-基氧基)-喹啉-6-基;7-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;喹啉-6-基;5-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基;5-(4-羟基甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基;2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基;6-甲氧基-1H-吡啶-5-基;5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-6-基;5-甲氧基-1H-吡啶-6-基;或1-(3-羟基-丙基)-1H-苯并咪唑-2-基。

[0306] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为选自下列的杂芳基:7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;2-(2-羟基-乙基氨基)-7-甲氧基-喹啉-6-基;7-(4-羟基-环己基氧基)-喹啉-6-基;7-甲氧基-喹啉-6-基;7-哌啶-1-基-喹啉-6-基;7-(3-羟基-环戊氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-1-甲基-丁氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-丁氧基)-喹啉-6-基;7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-1,1-二甲基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(3-氨基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-环戊氧基)-喹啉-6-基;7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(吡咯烷-3-基氧基)-喹啉-6-基;7-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;5-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基;5-(4-羟基甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基;2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基;6-甲氧基-1H-吡啶-5-基;5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-6-基;5-甲氧基-1H-吡啶-6-基;或1-(3-羟基-丙基)-1H-苯并咪唑-2-基。

[0307] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为选自下列的喹啉基:7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;2-(2-羟基-乙基氨基)-7-甲氧基-喹啉-6-基;7-(4-羟基-环己基氧基)-喹啉-6-基;7-甲氧基-喹啉-6-基;7-哌啶-1-基-喹啉-6-基;7-(3-羟基-环戊氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-1-甲基-丁氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-丁氧基)-喹啉-6-基;7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-1,1-二甲基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(3-氨基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-环戊氧基)-喹啉-6-基;7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(吡咯烷-3-基氧基)-喹啉-6-基;7-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;和喹啉-6-基。

[0308] 在式I或式II的某些实施方案中,Ar为选自下列的喹啉基:7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;2-(2-羟基-乙基氨基)-7-甲氧基-喹啉-6-基;7-(4-羟基-环己基氧基)-喹啉-6-基;7-甲氧基-喹啉-6-基;7-哌啶-1-基-喹啉-6-基;7-(3-羟基-环戊氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-1-甲基-丁氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-丁氧基)-喹啉-6-基;7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-1,1-二甲基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(3-氨基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-环戊氧基)-喹啉-6-基;7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基;7-(3-羟基-丙氧基)-喹啉-6-基;7-(吡咯烷-3-基氧基)-喹啉-6-基;7-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基;和7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基。

[0309] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为:氢; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基;羟基;羟基- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷基-氨基;氨基- C_{1-6} 烷基;氨基- C_{1-6} 烷基-氨基;羟基- C_{1-6} 烷基氨基; C_{3-6} 环烷基氨基;氨基羰基;卤代;羟基- C_{1-6} 烷基;或羟基- C_{1-6} 烷氧基。

[0310] 在式I或式II的某些实施方案中,每个 R^1 独立为:氢; C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷氧基;羟基;羟基- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 烷基-氨基;氨基- C_{1-6} 烷基;氨基- C_{1-6} 烷基-氨基;羟基- C_{1-6} 烷基氨基; C_{3-6} 环烷基氨基;卤代;或氨基羰基。

[0311] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为氢。

[0312] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为 C_{1-6} 烷基。

[0313] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为 C_{1-6} 烷氧基。

[0314] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为羟基。

[0315] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为羟基- C_{1-6} 烷基。

[0316] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为 C_{1-6} 烷基-氨基。

[0317] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为氨基- C_{1-6} 烷基。

[0318] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为氨基- C_{1-6} 烷基-氨基。

[0319] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为羟基- C_{1-6} 烷基氨基。

[0320] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为 C_{3-6} 环烷基氨基。

[0321] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为氨基羰基。

[0322] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为卤代。

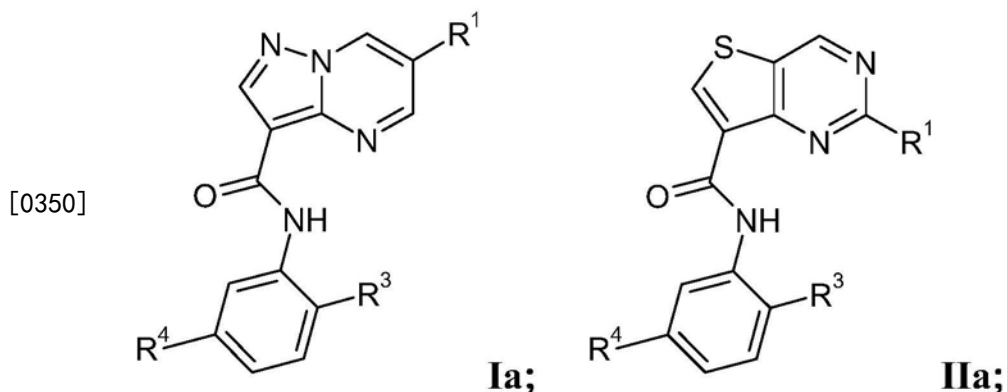
[0323] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为羟基- C_{1-6} 烷基。

[0324] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为羟基- C_{1-6} 烷氧基。

[0325] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为:氢;羟基;2-氨基-乙基)-甲基-氨基;2-氨基-乙基氨基;甲基;甲氧基;2-羟基-乙基)-甲基-氨基;羟基甲基;2-羟基-1-甲基-乙基氨基;2-环丙基氨基;2-羟基-乙基氨基;2,3-二羟基-丙基氨基;3-氨基-丙基氨基;氨基羰基;

2-羟基-乙基)-异丙基-氨基;溴代;异丁基氨基;异丙基-甲基-氨基;3-羟基-丙基氨基;1-羟基甲基-丙基氨基;2-羟基-乙基;2-乙酰基氨基-乙基氨基;3-羟基-丙基;或异丙基-氨基。

- [0326] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为羟基。
- [0327] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为2-氨基-乙基)-甲基-氨基。
- [0328] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为2-氨基-乙基氨基。
- [0329] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为甲基。
- [0330] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为甲氧基。
- [0331] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为2-羟基-乙基)-甲基-氨基。
- [0332] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为羟基甲基。
- [0333] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为2-羟基-1-甲基-乙基氨基。
- [0334] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为2-环丙基氨基。
- [0335] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为2-羟基-乙基氨基。
- [0336] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为2,3-二羟基-丙基氨基。
- [0337] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为3-氨基-丙基氨基。
- [0338] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为氨基羰基。
- [0339] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为2-羟基-乙基)-异丙基-氨基。
- [0340] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为溴代。
- [0341] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为异丁基氨基。
- [0342] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为异丙基-甲基-氨基。
- [0343] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为3-羟基-丙基氨基。
- [0344] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为1-羟基甲基-丙基氨基。
- [0345] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为2-羟基-乙基。
- [0346] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为2-乙酰基氨基-乙基氨基。
- [0347] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为3-羟基-丙基。
- [0348] 在式I或式II的某些实施方案中, R^1 为异丙基-氨基。
- [0349] 在某些实施方案中,式I和II化合物可分别具有式Ia或IIa:



[0351] 其中:

[0352] R^3 和 R^4 各自独立为:卤代; C_{1-6} 烷基;卤代- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 链烯基; C_{1-6} 烷氧基;卤代- C_{1-6} 烷氧基;羟基- C_{1-6} 烷基;羟基- C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-6} 烷基-氨基;羟基;氨基;氨基- C_{1-6} 烷基;

氨基羰基;羟基-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆链烯基;C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷氧基;C₁₋₆烷基磺酰基;C₁₋₆烷硫基;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;苯基氨基羰基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;苯基,其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌嗪基,其中哌嗪基被C₁₋₆烷基任选取代;噁唑-C₁₋₆烷氧基,其中噁唑基被C₁₋₆烷基任选取代;吗啉基;羟基-C₁₋₆烷基氨基羰基;C₃₋₆环烷基;氮杂环庚烷基,其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;苄基,其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;C₁₋₆烷氧基羰基-C₁₋₆烷氧基;或C₁₋₆烷基羰基氨基;且

[0353] R¹如本文所定义。

[0354] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁴为卤代。

[0355] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁴为氯代。

[0356] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为卤代。

[0357] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为C₁₋₆烷基。

[0358] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为卤代-C₁₋₆烷基。

[0359] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为C₁₋₆链烯基。

[0360] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为C₁₋₆烷氧基。

[0361] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为卤代-C₁₋₆烷氧基。

[0362] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为羟基-C₁₋₆烷基。

[0363] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为羟基-C₁₋₆烷基氨基。

[0364] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为C₁₋₆烷基-氨基。

[0365] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为羟基;氨基。

[0366] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为氨基-C₁₋₆烷基。

[0367] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为氨基羰基。

[0368] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为羟基-C₁₋₆烷氧基。

[0369] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为羟基-C₁₋₆链烯基。

[0370] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷氧基。

[0371] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为C₁₋₆烷基磺酰基。

[0372] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为C₁₋₆烷硫基。

[0373] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。

[0374] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为苯基氨基羰基。

[0375] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为羟基-C₁₋₆烷基氨基。

[0376] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R³为环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代。

[0377] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为环戊氧基, 其中环戊基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基或羟基- C_{1-6} 烷基任选取代。

[0378] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为哌啶基氧基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。

[0379] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为苯基, 其中苯基被氨基、羟基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。

[0380] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为吡咯烷基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。

[0381] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为吡咯烷基氧基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。

[0382] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为哌嗪基, 其中哌嗪基被 C_{1-6} 烷基任选取代。

[0383] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为噁唑- C_{1-6} 烷氧基, 其中噁唑基被 C_{1-6} 烷基任选取代。

[0384] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为吗啉基。

[0385] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为羟基- C_{1-6} 烷基氨基羰基。

[0386] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为 C_{3-6} 环烷基。

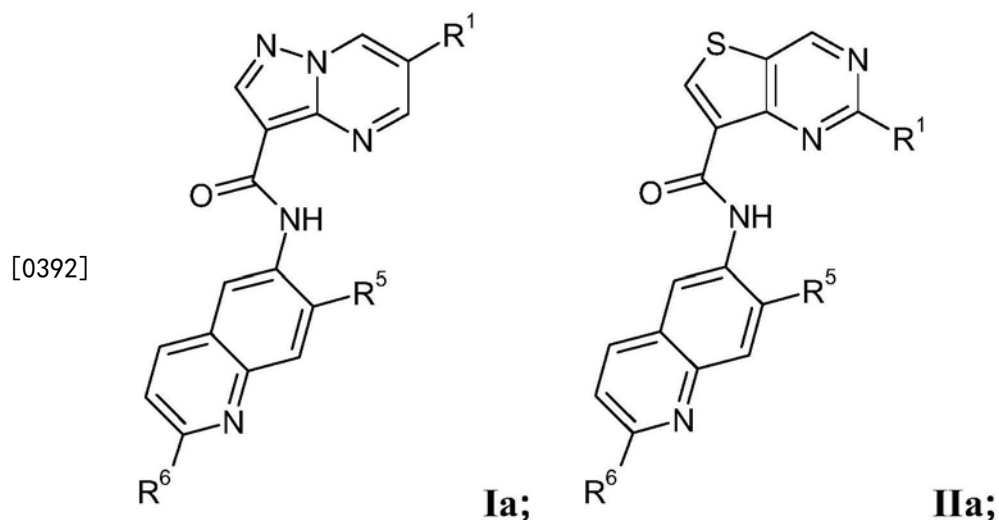
[0387] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为氮杂环庚烷基, 其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。

[0388] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为苜基, 其中苜基被氨基、羟基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。

[0389] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为 C_{1-6} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷氧基。

[0390] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^3 为 C_{1-6} 烷基羰基氨基。

[0391] 在某些实施方案中, 式I和II化合物可分别具有式Ib或IIb:



[0393] 其中:

[0394] R^5 和 R^6 各自独立为: 氢; 卤代; C_{1-6} 烷基; 卤代- C_{1-6} 烷基; C_{1-6} 链烯基; C_{1-6} 烷氧基; 卤代- C_{1-6} 烷氧基; 羟基- C_{1-6} 烷基; 羟基- C_{1-6} 烷基氨基; C_{1-6} 烷基-氨基; 羟基; 氨基; 氨基- C_{1-6} 烷基; 氨基羰基; 羟基- C_{1-6} 烷氧基; 羟基- C_{1-6} 链烯基; C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基; C_{1-6} 烷基磺酰基; C_{1-6} 烷硫基; 哌啶基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任

选取代;苯基氨基羰基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;苯基,其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌嗪基,其中哌嗪基被C₁₋₆烷基任选取代;噁唑-C₁₋₆烷氧基,其中噁唑基被C₁₋₆烷基任选取代;吗啉基;羟基-C₁₋₆烷基氨基羰基;C₃₋₆环烷基;氮杂环庚烷基,其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;苄基,其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;C₁₋₆烷氧基羰基-C₁₋₆烷氧基;或C₁₋₆烷基羰基氨基;且

[0395] R¹如本文所定义。

[0396] 在式Ib或式IIb的某些实施方案中,R⁵和R⁶各自独立为:卤代;C₁₋₆烷基;卤代-C₁₋₆烷基;C₁₋₆链烯基;C₁₋₆烷氧基;卤代-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆烷基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;C₁₋₆烷基-氨基;羟基;氨基;氨基-C₁₋₆烷基;氨基羰基;羟基-C₁₋₆烷氧基;羟基-C₁₋₆链烯基;C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷氧基;C₁₋₆烷基磺酰基;C₁₋₆烷基硫基;哌啶基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;苯基氨基羰基;羟基-C₁₋₆烷基氨基;环己基氧基,其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;环戊氧基,其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代;哌啶基氧基,其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;苯基,其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;吡咯烷基氧基,其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;哌嗪基,其中哌嗪基被C₁₋₆烷基任选取代;噁唑-C₁₋₆烷氧基,其中噁唑基被C₁₋₆烷基任选取代;吗啉基;羟基-C₁₋₆烷基氨基羰基;C₃₋₆环烷基;氮杂环庚烷基,其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;苄基,其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;C₁₋₆烷氧基羰基-C₁₋₆烷氧基;或C₁₋₆烷基羰基氨基。

[0397] 在式Ib或式IIb的某些实施方案中,R⁵为氢。

[0398] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为卤代。

[0399] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为C₁₋₆烷基。

[0400] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为卤代-C₁₋₆烷基。

[0401] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为C₁₋₆链烯基。

[0402] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为C₁₋₆烷氧基。

[0403] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为卤代-C₁₋₆烷氧基。

[0404] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为羟基-C₁₋₆烷基。

[0405] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为羟基-C₁₋₆烷基氨基。

[0406] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为C₁₋₆烷基-氨基。

[0407] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为羟基;氨基。

[0408] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中,R⁵为氨基-C₁₋₆烷基。

- [0409] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为氨基羰基。
- [0410] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为羟基-C₁₋₆烷氧基。
- [0411] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为羟基-C₁₋₆链烯基。
- [0412] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷氧基。
- [0413] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为C₁₋₆烷基磺酰基。
- [0414] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为C₁₋₆烷硫基。
- [0415] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为哌啶基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。
- [0416] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为苯基氨基羰基。
- [0417] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为羟基-C₁₋₆烷基氨基。
- [0418] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为环己基氧基, 其中环己基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代。
- [0419] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为环戊氧基, 其中环戊基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基或羟基-C₁₋₆烷基任选取代。
- [0420] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为哌啶基氧基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。
- [0421] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为苯基, 其中苯基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。
- [0422] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为吡咯烷基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代;。
- [0423] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为吡咯烷基氧基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。
- [0424] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为哌嗪基, 其中哌嗪基被C₁₋₆烷基任选取代。
- [0425] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为噁唑-C₁₋₆烷氧基, 其中噁唑基被C₁₋₆烷基任选取代。
- [0426] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为吗啉基。
- [0427] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为羟基-C₁₋₆烷基氨基羰基。
- [0428] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为C₃₋₆环烷基。
- [0429] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为氮杂环庚烷基, 其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。
- [0430] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为苜基, 其中苜基被氨基、羟基、氨基-C₁₋₆烷基、羟基-C₁₋₆烷基或氨基羰基任选取代。
- [0431] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为C₁₋₆烷氧基羰基-C₁₋₆烷氧基。
- [0432] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^5 为C₁₋₆烷基羰基氨基。
- [0433] 在式Ib或式IIb的某些实施方案中, R^6 为氢。
- [0434] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为卤代。
- [0435] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为C₁₋₆烷基。
- [0436] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为卤代-C₁₋₆烷基。
- [0437] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为C₁₋₆链烯基。

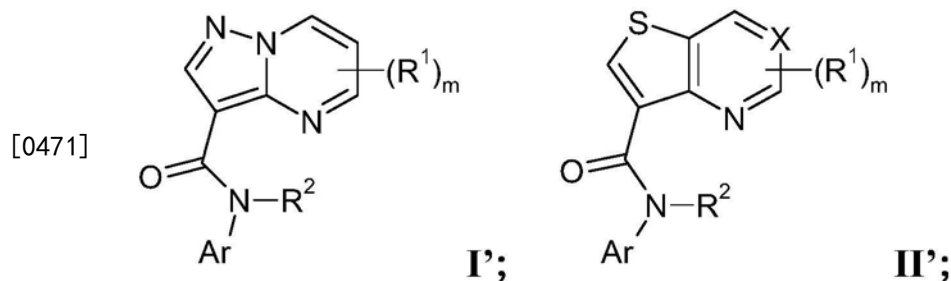
- [0438] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷氧基。
- [0439] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为卤代- C_{1-6} 烷氧基。
- [0440] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为羟基- C_{1-6} 烷基。
- [0441] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为羟基- C_{1-6} 烷基氨基。
- [0442] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷基-氨基。
- [0443] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为羟基;氨基。
- [0444] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为氨基- C_{1-6} 烷基。
- [0445] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为氨基羰基。
- [0446] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为羟基- C_{1-6} 烷氧基。
- [0447] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为羟基- C_{1-6} 链烯基。
- [0448] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基。
- [0449] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷基磺酰基。
- [0450] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷硫基。
- [0451] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为哌啶基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。
- [0452] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为苯基氨基羰基。
- [0453] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为羟基- C_{1-6} 烷基氨基。
- [0454] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为环己基氧基, 其中环己基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基或羟基- C_{1-6} 烷基任选取代。
- [0455] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为环戊氧基, 其中环戊基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基或羟基- C_{1-6} 烷基任选取代。
- [0456] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为哌啶基氧基, 其中哌啶基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。
- [0457] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为苯基, 其中苯基被氨基、羟基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。
- [0458] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为吡咯烷基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。
- [0459] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为吡咯烷基氧基, 其中吡咯烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。
- [0460] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为哌嗪基, 其中哌嗪基被 C_{1-6} 烷基任选取代。
- [0461] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为噁唑- C_{1-6} 烷氧基, 其中噁唑基被 C_{1-6} 烷基任选取代。
- [0462] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为吗啉基。
- [0463] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为羟基- C_{1-6} 烷基氨基羰基。
- [0464] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为 C_{3-6} 环烷基。
- [0465] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为氮杂环庚烷基, 其中氮杂环庚烷基被羟基、氨基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。
- [0466] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为苕基, 其中苕基被氨基、羟基、氨基- C_{1-6} 烷基、羟基- C_{1-6} 烷基或氨基羰基任选取代。

[0467] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷氧基。

[0468] 在式Ia或式IIa的某些实施方案中, R^6 为 C_{1-6} 烷基羰基氨基。

[0469] 当任一 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 为烷基或含有烷基时, 所述烷基优选为低级烷基, 即 C_1 - C_6 烷基, 且在许多实施方案中为 C_1 - C_4 烷基。

[0470] 本发明提供式I' 或式II' 化合物或其可药用盐:



[0472] 其中:

[0473] X为N或CH

[0474] m为1或2;

[0475] Ar为:

[0476] 任选取代的芳基;或

[0477] 任选取代的杂芳基;

[0478] R^1 为:

[0479] 氢;

[0480] C_{1-6} 烷基;

[0481] C_{1-6} 烷氧基;

[0482] 羟基;

[0483] 羟基- C_{1-6} 烷基;

[0484] C_{1-6} 烷基-氨基;

[0485] 氨基- C_{1-6} 烷基;

[0486] 氨基- C_{1-6} 烷基-氨基;

[0487] 羟基- C_{1-6} 烷基氨基

[0488] C_{3-6} 环烷基氨基;

[0489] 氨基羰基;

[0490] 卤代;

[0491] 羟基- C_{1-6} 烷基;或

[0492] 羟基- C_{1-6} 烷氧基;和

[0493] R^2 为:

[0494] 氢;或

[0495] C_{1-6} 烷基。

[0496] 本发明还提供了治疗IRAK受体介导的或与其相关的疾病或病症的方法, 所述方法包括给予所需患者有效量的本发明化合物。

[0497] 本发明还提供了治疗SYK受体介导的或与其相关的疾病或病症的方法, 所述方法包括给予所需患者有效量的本发明化合物。

[0498] 所述疾病可为例如关节炎的炎性疾病,更具体为类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病、过敏性皮炎、哮喘、慢性阻塞性肺疾病、呼吸道高反应性、感染性休克、肾小球肾炎、肠易激综合症和克罗恩氏病。

[0499] 疾病可为各种疼痛,例如炎性疼痛;手术性疼痛;内脏性疼痛;牙齿疼痛;经前疼痛;中枢性疼痛;烧伤引起的疼痛;偏头痛或集束性头痛;神经损伤;神经炎;神经痛;中毒;缺血性损伤;间质性膀胱炎;癌症性疼痛;病毒性、寄生虫性或细菌性感染;创伤后损伤;或肠易激综合征相关性疼痛。

[0500] 所述疾病也可作为呼吸道疾病,例如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、哮喘或支气管痉挛;或肠胃(GI)疾病,例如肠易激综合症(IBS)、炎性肠病(IBD)、胆绞痛以及其它胆病、肾绞痛、腹泻型IBS、GI膨大引起的疼痛。

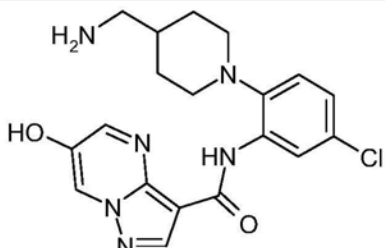
[0501] 本发明提供了用于治疗炎性或自身免疫性疾病的如上所述的化合物。

[0502] 本发明提供了治疗任何上文提及病症的如上所述的化合物。

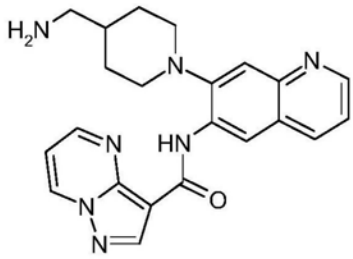
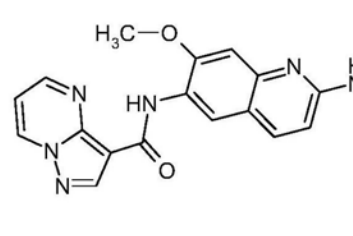
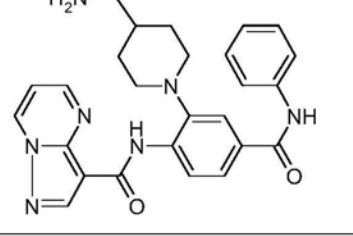
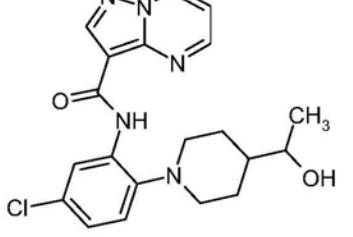
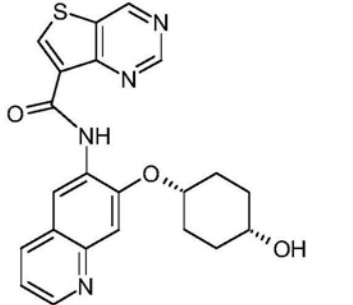
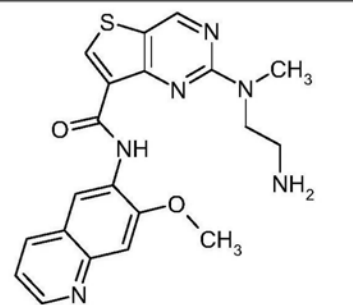
[0503] 依照本发明方法的代表性化合物在下表1中给出,同时还给出了实施例编号以及选择的化合物在IRAK1、IRAK4和SYK中的IC₅₀值(微摩)。

[0504] 表1

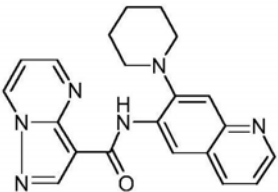
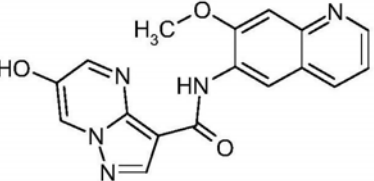
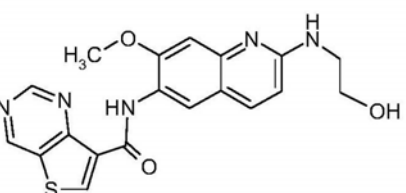
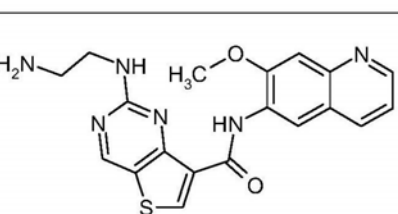
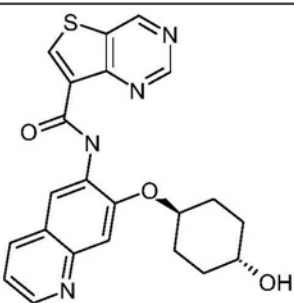
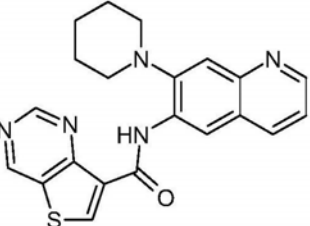
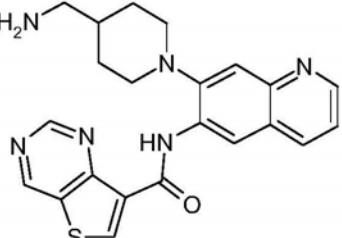
[0505]

#	结构	化学名称	IRAK 4	IRAK 1	SYK	Ex .
1		6-羟基-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-甲酸 [2-(4-氨基甲基-咪 啶-1-基)-5-氯代-苯 基]-酰胺	0.001	0.055		14

[0506]

2		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[7-(4-氨基 甲基-哌啶-1-基)- 喹啉-6-基]-酰胺	0.002			15
3		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[2-(2-羟基- 乙基氨基)-7-甲氧 基-喹啉-6-基]-酰胺	0.003			1
4		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[2-(4-氨基 甲基-哌啶-1-基)-4- 苯基氨基甲酰基- 苯基]-酰胺	0.004	0.45		15
5		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸{5-氯代 -2-[4-(1-羟基-乙 基)-哌啶-1-基]-苯 基}-酰胺	0.005	0.97		5
6		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[7-(4-羟基- 环己基氧基)-喹啉 -6-基]-酰胺	0.007	0.07		5
7		2-[(2-氨基-乙基)- 甲基-氨基]-噻吩并 [3,2-d]嘧啶-7-甲酸 (7-甲氧基-喹啉-6- 基)-酰胺	0.008	0.9825	0.41	12

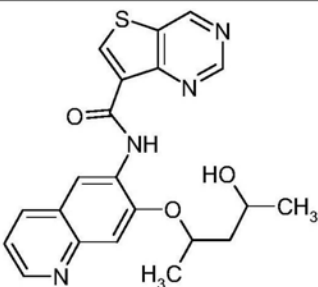
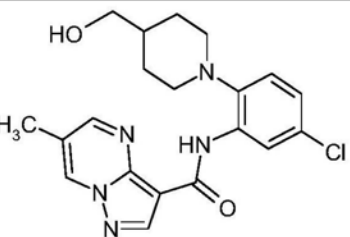
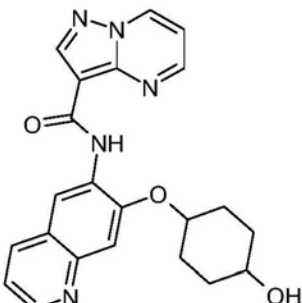
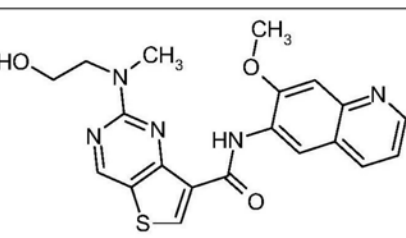
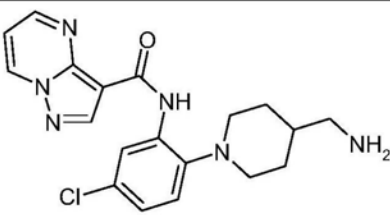
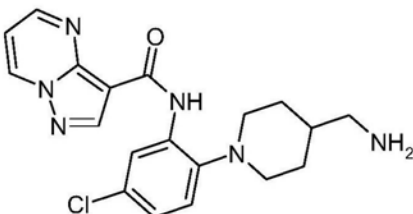
[0507]

8		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(7-哌啶-1-基-喹啉-6-基)-酰胺	0.008			1
9		6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺	0.009	0.20		14
10		噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[2-(2-羟基-乙基氨基)-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺	0.010	0.20		1
11		2-(2-氨基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺	0.010	0.712	0.01 7	12
12		噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(4-羟基-环己基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺	0.011	0.168		5
13		噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-哌啶-1-基-喹啉-6-基)-酰胺	0.012			1
14		噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐	0.012	0.85		15

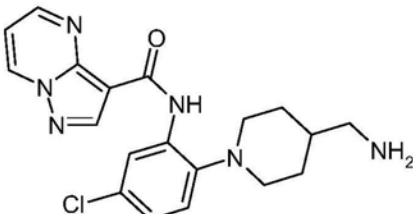
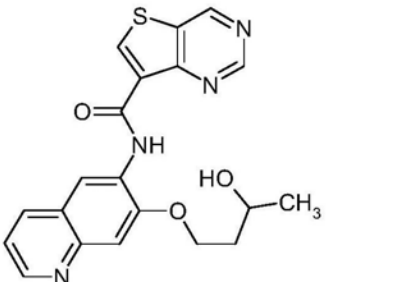
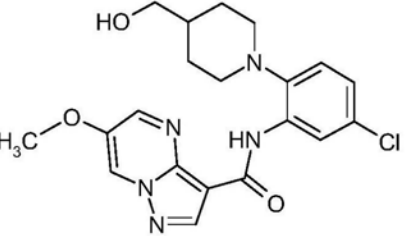
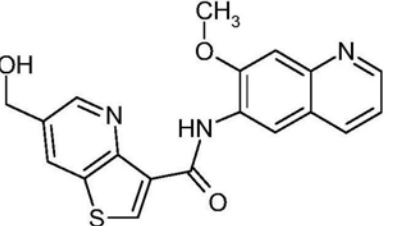
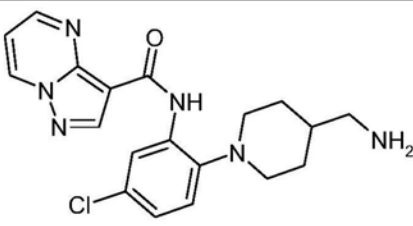
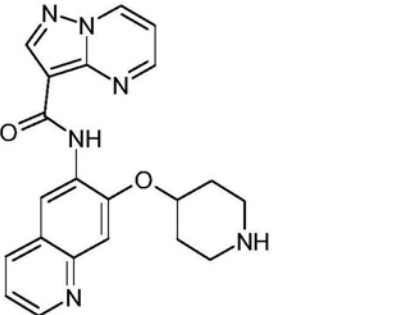
[0508]

15		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[7-(3-羟基- 环戊氧基)-喹啉-6- 基]-酰胺盐酸盐	0.015	0.246		5
16		6-羟基-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-甲酸 [5-氯代-2-(4-羟基 甲基-哌啶-1-基)- 苯基]-酰胺	0.018	0.836		14
17		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸(7-甲氧基- 喹啉-6-基)-酰胺	0.018		0.62 2	1
18		6-羟基-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-甲酸 [5-氯代-2-(4-羟基- 环己基氧基)-苯 基]-酰胺	0.023	0.163		5
19		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[7-(4-羟基- 环己基氧基)-喹啉 -6-基]-酰胺	0.024	0.123		5
20		6-羟基-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-甲酸 (5-氯代-2-哌啶-1- 基-苯基)-酰胺	0.024	0.644		20

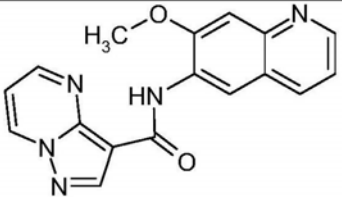
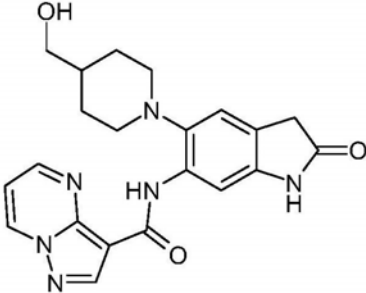
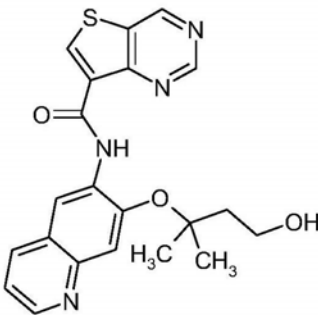
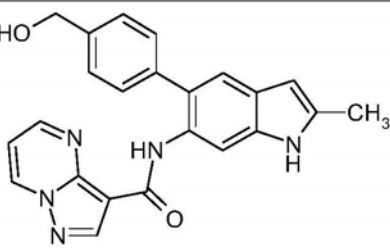
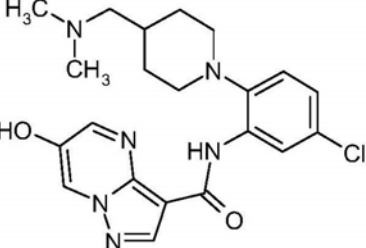
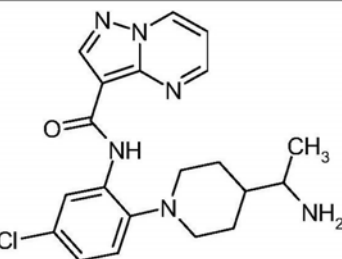
[0509]

21		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[7-(3-羟基 -1-甲基-丁氧基)- 喹啉-6-基]-酰胺	0.024	0.76	0.44 9	5
22		6-甲基-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-甲酸 [5-氯代-2-(4-羟基 甲基-哌啶-1-基)- 苯基]-酰胺	0.028			1
23		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[7-(4-羟基- 环己基氧基)-喹啉 -6-基]-酰胺	0.029		0.10 3	5
24		2-[(2-羟基-乙基)- 甲基-氨基]-噻吩并 [3,2-d]嘧啶-7-甲酸 (7-甲氧基-喹啉-6- 基)-酰胺	0.029	0.3		12
25		吡唑并[1,5a]嘧啶 -3-甲酸[2-(4-氨基 甲基-哌啶-1-基)-5- 氯代-苯基]-酰胺	0.031	0.92		11
26		2-异丙基氨基-噻吩并 [3,2-d]嘧啶-7-甲酸 (7-甲氧基-喹啉-6- 基)-酰胺	0.031	0.463	0.72 5	12

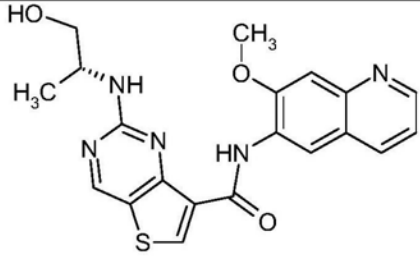
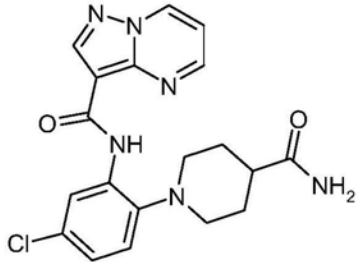
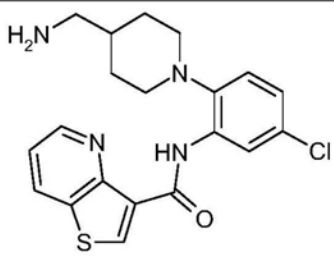
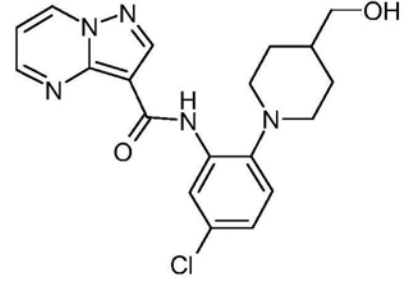
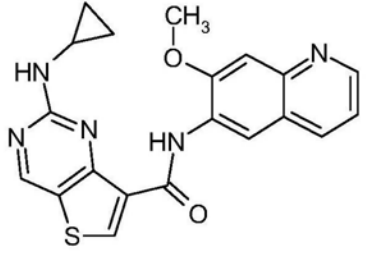
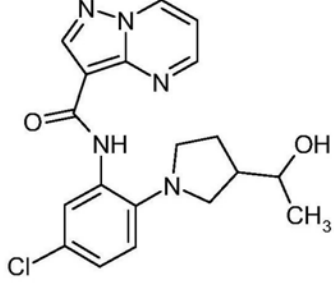
[0510]

27		2-异丙基氨基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺	0.031			12
28		噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(3-羟基-丁氧基)-喹啉-6-基]-酰胺	0.033			1
29		6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	0.033			1
30		6-羟基甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺	0.035		0.74 6	13
31		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺	0.037			11
32		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐	0.040			15

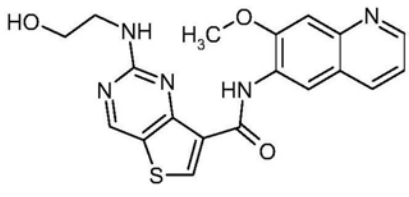
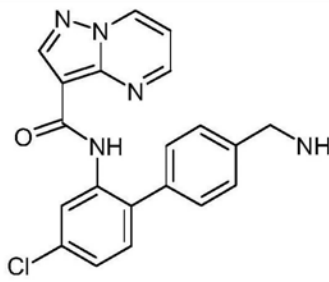
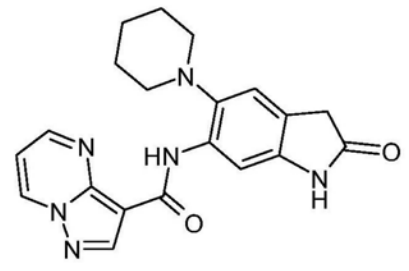
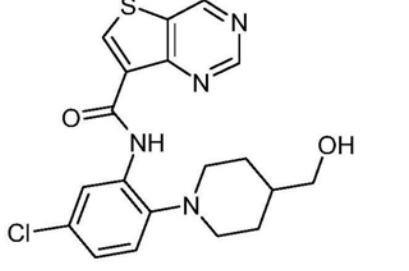
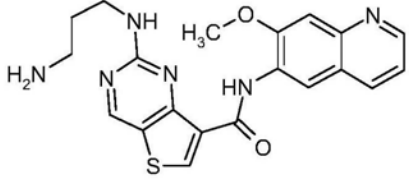
[0511]

33		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(7-甲氧基- 喹啉-6-基)-酰胺	0.043			1
34		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-(4-羟基 甲基-咪唑-1-基)-2- 氧代-2,3-二氢-1H- 咪唑-6-基]-酰胺	0.049		0.47 8	1
35		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[7-(3-羟基 -1,1-二甲基-丙氧 基)-喹啉-6-基]-酰 胺盐酸盐	0.049	0.364		1
36		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-(4-羟基 甲基-苯基)-2-甲基 -1H-咪唑-6-基]-酰 胺	0.052			1
37		6-羟基-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-甲酸 [5-氯代-2-(4-二甲 基氨基甲基-咪唑- 1-基)-苯基]-酰胺	0.053	0.307		21
38		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸{2-[4-(1-氨 基-乙基)-咪唑-1- 基]-5-氯代-苯基}- 酰胺	0.053			15

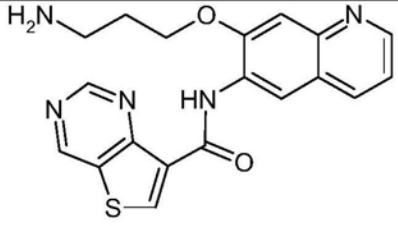
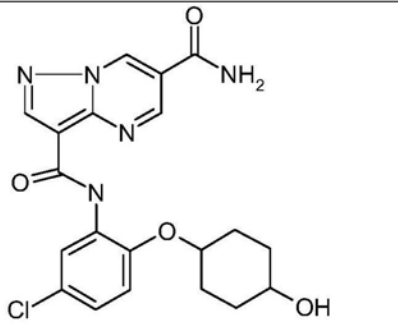
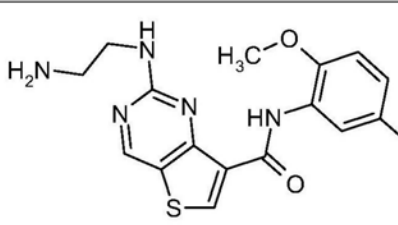
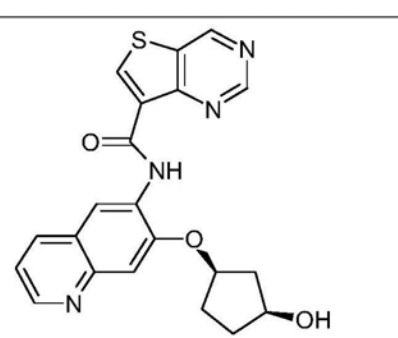
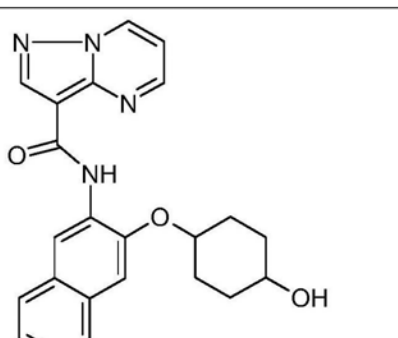
[0512]

39		2-(2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺	0.063		0.49 2	12
40		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲酰基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺	0.069		0.5	1
41		噻吩并[3,2-β]吡啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺	0.070			11
42		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	0.072			1
43		2-环丙基氨基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺	0.074	0.575	0.81	12
44		吡唑并[1,5a]嘧啶-3-甲酸{5-氯代-2-[3-(1-羟基-乙基)-吡咯烷-1-基]-苯基}-酰胺	0.076	0.897		1

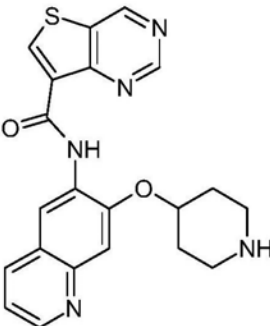
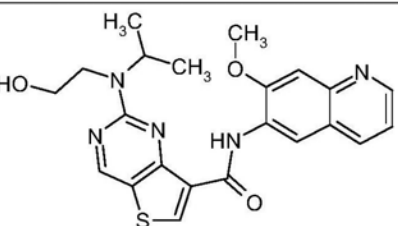
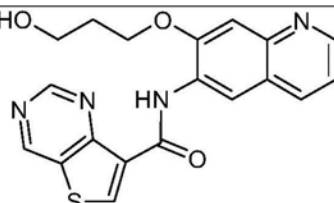
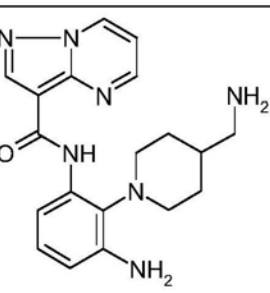
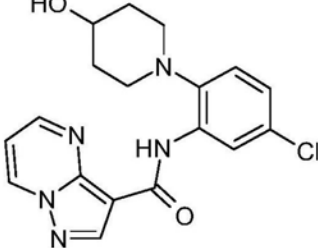
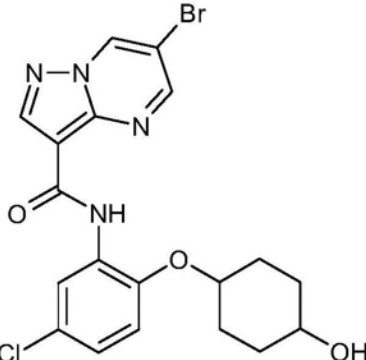
[0513]

45		2-(2-羟基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺	0.076		0.216	12
46		吡唑并[1,5a]嘧啶-3-甲酸(4'-氨基甲基-4-氯代-联苯-2-基)-酰胺	0.081			15
47		2-(2,3-二羟基-丙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺	0.082	0.608		12
48		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-1H-吲哚-6-基)-酰胺	0.098			1
49		噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	0.100	0.70		1
50		2-(3-氨基-丙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺	0.101			12

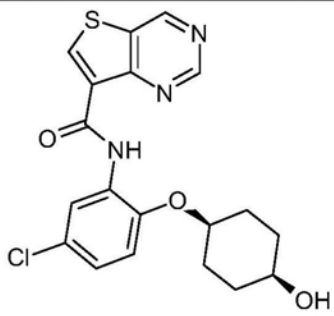
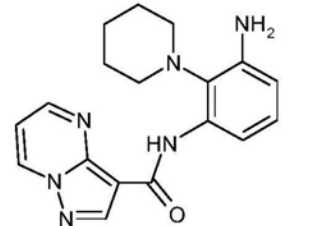
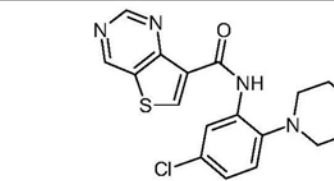
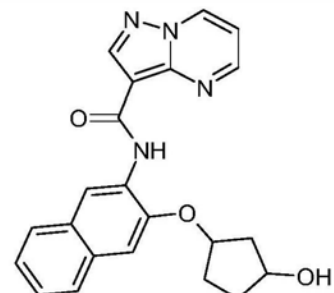
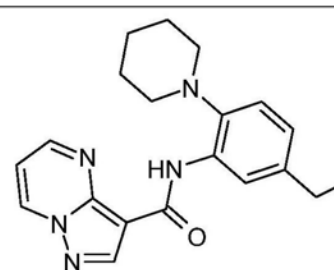
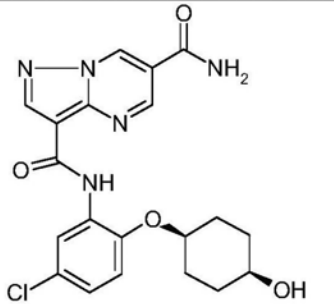
[0514]

51		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[7-(3-氨基- 丙氧基)-噻啉-6- 基]-酰胺	0.103	0.529	0.37 6	15
52		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3,6-二甲酸 6-酰胺 3-{{[5-氯代-2-(4-羟 基-环己基氧基)-苯 基]-酰胺}	0.107			5
53		2-(2-氨基-乙基氨 基)-噻吩并[3,2-d] 嘧啶-7-甲酸(5-氯 代-2-甲氧基-苯 基)-酰胺}	0.107	0.813	0.35	12
54		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[7-(3-羟基- 环戊氧基)-噻啉-6- 基]-酰胺盐酸盐	0.122		0.5	5
55		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[3-(4-羟基- 环己基氧基)-萘-2- 基]-酰胺	0.124	0.817	0.62 8	1

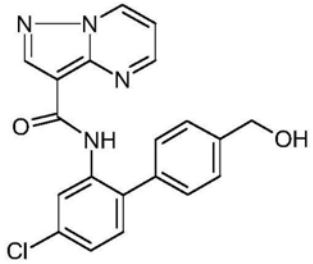
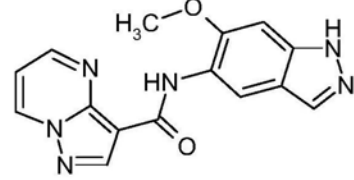
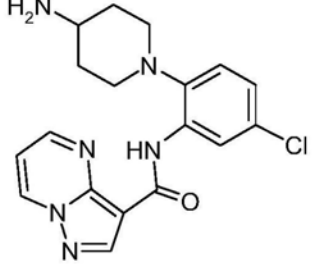
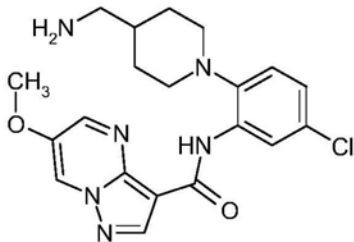
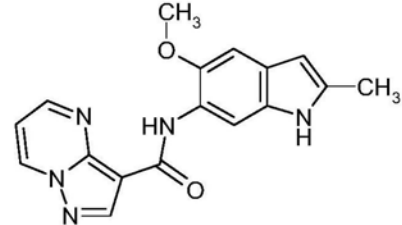
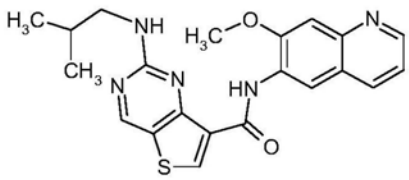
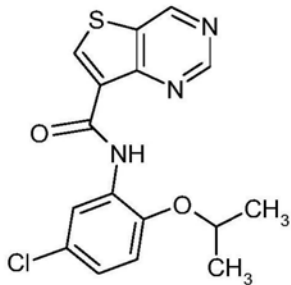
[0515]

56		噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐	0.125			15
57		2-[(2-羟基-乙基)-异丙基-氨基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺	0.127			12
58		噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(3-羟基-丙氧基)-喹啉-6-基]-酰胺	0.131			5
59		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-氨基-2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	0.133			15
60		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺	0.136			1
61		6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺	0.137			5

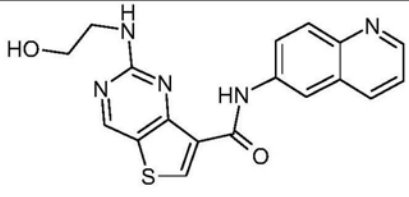
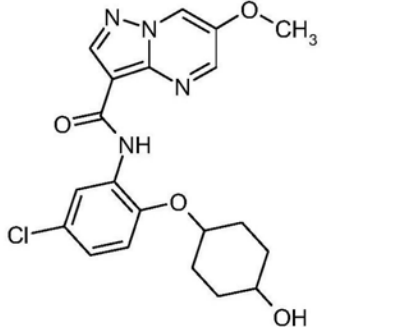
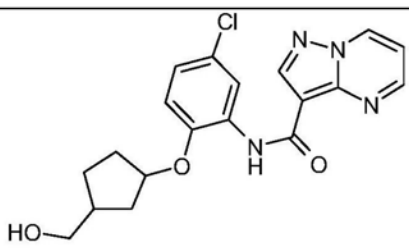
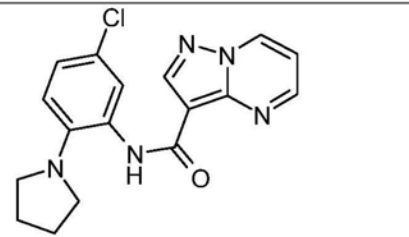
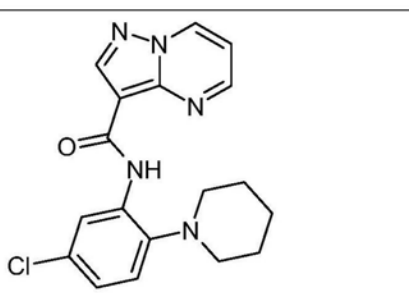
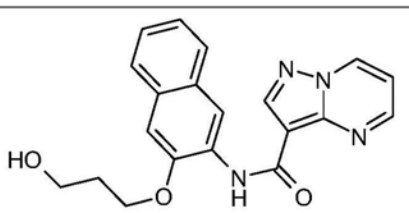
[0516]

62		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[5-氯代 -2-(4-羟基-环己基 氧基)-苯基]-酰胺	0.149	0.126		1
63		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(3-氨基-2- 哌啶-1-基-苯基)- 酰胺	0.156			1
64		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[2-(4-氨基 甲基-哌啶-1-基)-5- 氯代-苯基]-酰胺	0.167	0.80		11
65		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[3-(3-羟基- 环戊氧基)-萘-2- 基]-酰胺	0.177			1
66		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(5-羟基甲 基-2-哌啶-1-基-苯 基)-酰胺	0.199			1
67		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3,6-二甲酸 6-酰胺 3-{[5-氯代-2-(4-羟 基-环己基氧基)-苯 基]-酰胺}	0.203			6

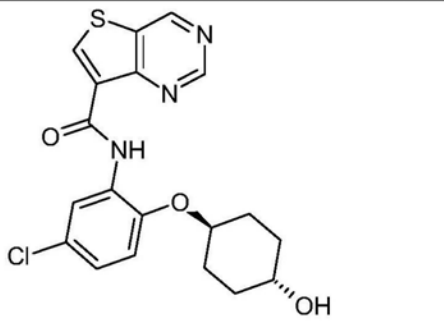
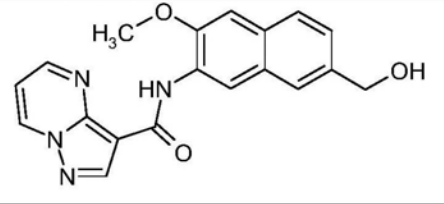
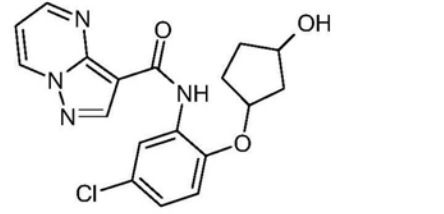
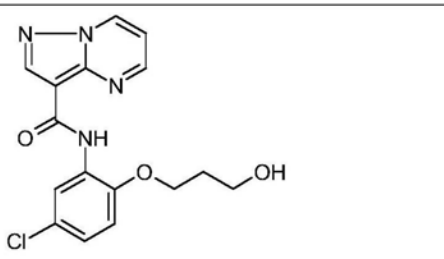
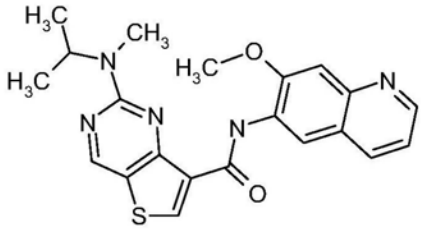
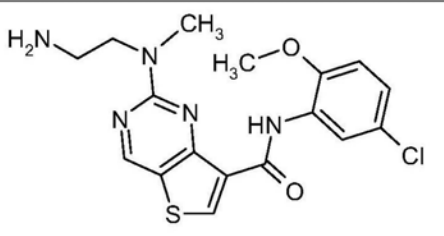
[0517]

68		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-氯代-4'-羟基甲基-联苯-2-基)-酰胺	0.218			1
69		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(6-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-酰胺	0.231			1
70		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺	0.251			15
71		6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺	0.254			11
72		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-甲氧基-2-甲基-1H-吡唑-6-基)-酰胺	0.255			1
73		2-异丁基氨基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-噻啉-6-基)-酰胺	0.271			12
74		噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-异丙氧基-苯基)-酰胺	0.290			1

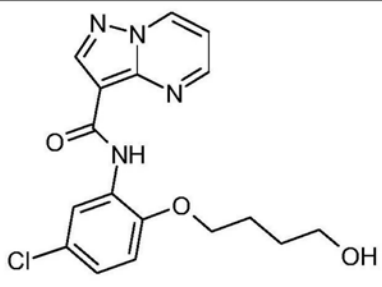
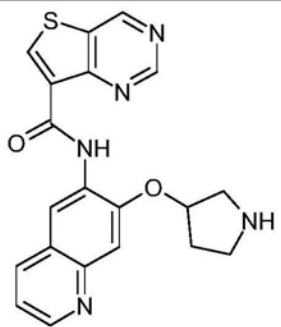
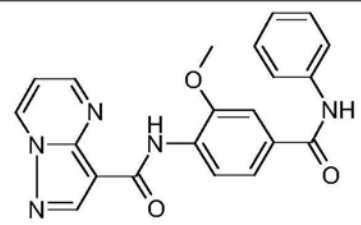
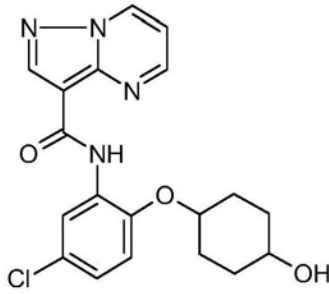
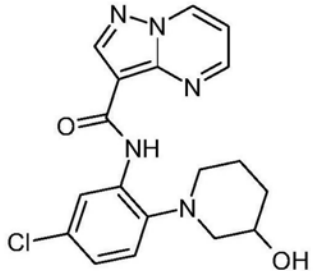
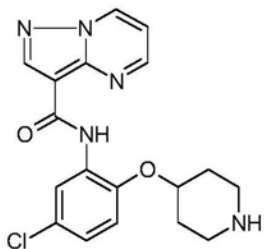
[0518]

75		2-(2-羟基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-6-基酰胺	0.300			12
76		6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺	0.301			5
77		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基甲基-环戊氧基)-苯基]-酰胺	0.306			1
78		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-吡咯烷-1-基-苯基)-酰胺	0.312			1
79		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺	0.314			1
80		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(3-羟基-丙氧基)-萘-2-基]-酰胺	0.327			1

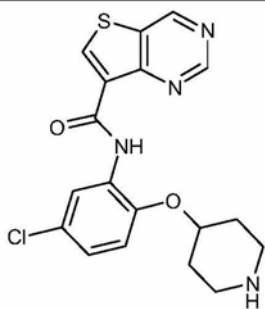
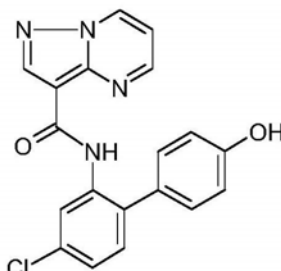
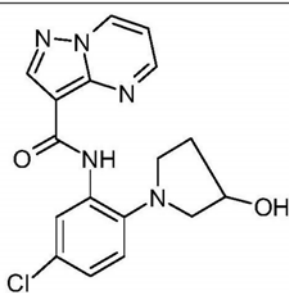
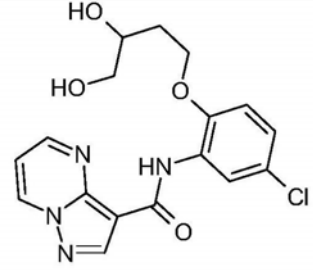
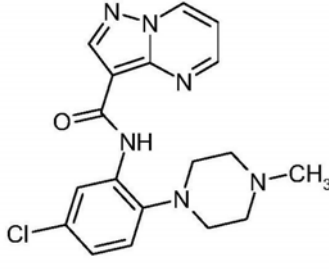
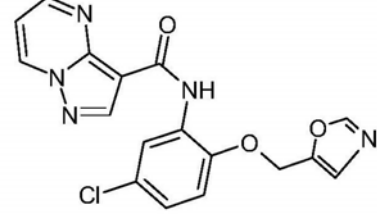
[0519]

81		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[5-氯代 -2-(4-羟基-环己基 氧基)-苯基]-酰胺	0.338	0.60		1
82		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(7-羟基甲 基-3-甲氧基-萘-2- 基)-酰胺	0.358			1
83		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基-环戊氧 基)-苯基]-酰胺	0.361		0.65 6	1
84		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基-丙氧 基)-苯基]-酰胺	0.430			5
85		2-(异丙基-甲基-氮 基)-噻吩并[3,2-d] 嘧啶-7-甲酸(7-甲 氧基-喹啉-6-基)- 酰胺	0.432			12
86		2-[(2-氨基-乙基)- 甲基-氮基]-噻吩并 [3,2-d]嘧啶-7-甲酸 (5-氯代-2-甲氧基- 苯基)-酰胺	0.436			12

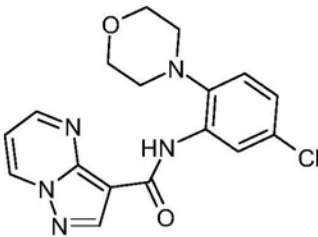
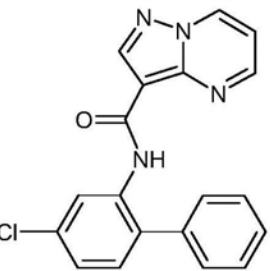
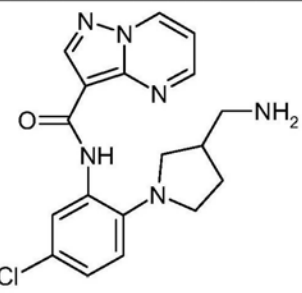
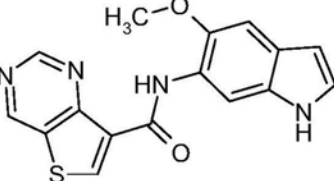
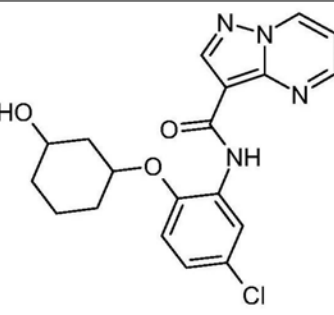
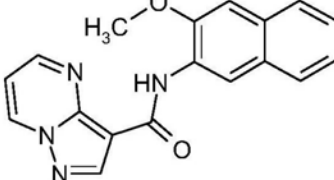
[0520]

87		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(4-羟基-丁氧 基)-苯基]-酰胺	0.437			1
88		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[7-(吡咯烷 -3-基氧基)-喹啉-6- 基]-酰胺盐酸盐	0.455			15
89		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(2-甲氧基 -4-苯基氨基甲酰 基-苯基)-酰胺	0.455			1
90		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(4-羟基-环己基 氧基)-苯基]-酰胺	0.459		0.80 6	1
91		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基-哌啶-1- 基)-苯基]-酰胺	0.474			1
92		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(哌啶-4-基氧 基)-苯基]-酰胺盐 酸盐	0.476			15

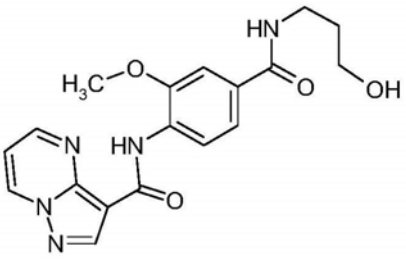
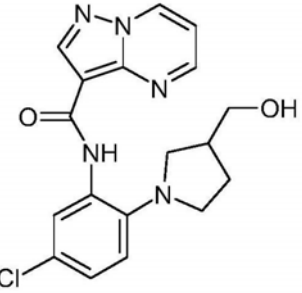
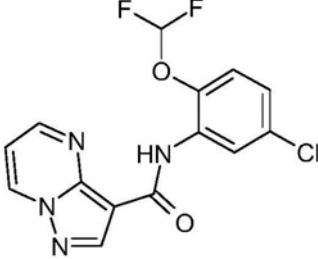
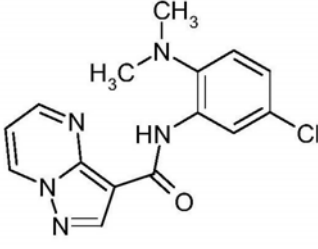
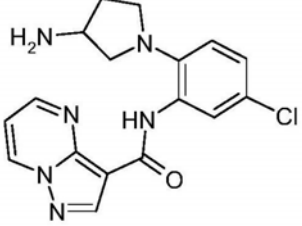
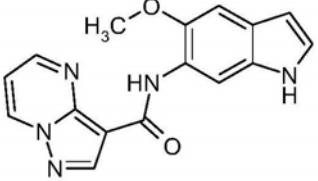
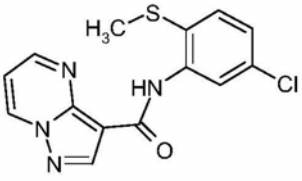
[0521]

93		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[5-氯代 -2-(哌啶-4-基氧 基)-苯基]-酰胺三 氟-乙酸	0.476	0.93	11
94		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(4-氯代-4'- 羟基-联苯-2-基)- 酰胺	0.477		5
95		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基-吡咯烷 -1-基)-苯基]-酰胺	0.493		1
96		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(3,4-二羟基-丁 氧基)-苯基]-酰胺	0.506		18
97		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(4-甲基-哌嗪-1- 基)-苯基]-酰胺	0.512		1
98		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(噁唑-5-基甲氧 基)-苯基]-酰胺	0.516		16

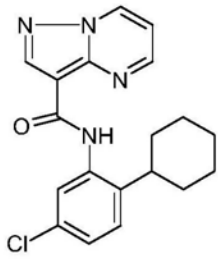
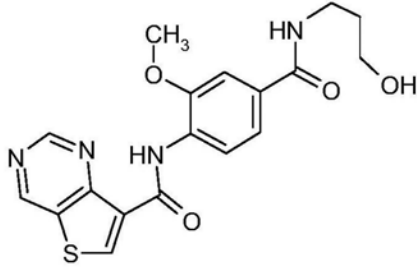
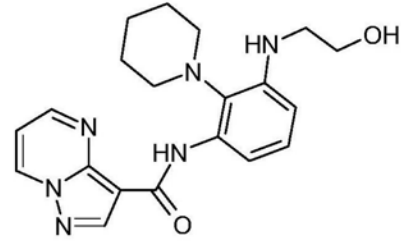
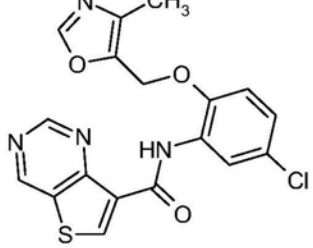
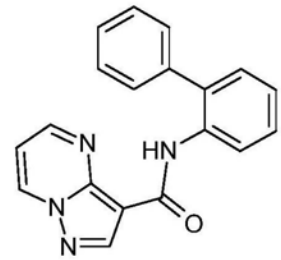
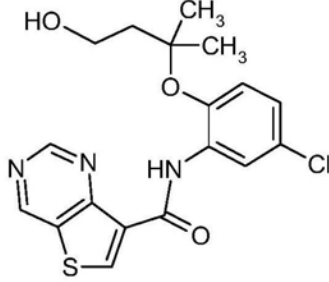
[0522]

99		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸(5-氯代-2- 吗啉-4-基-苯基)- 酰胺	0.523			1
100		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸(4-氯代-联 苯-2-基)-酰胺	0.534			1
101		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸[2-(3-氨基 甲基-吡咯烷-1- 基)-5-氯代-苯基]- 酰胺	0.564			11
102		噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶 -7-甲酸(5-甲氧基 -1H-吲哚-6-基)-酰 胺	0.596			1
103		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基-环己基 氧基)-苯基]-酰胺	0.605			1
104		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸(3-甲氧基- 萘-2-基)-酰胺	0.613			1

[0523]

105		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-3-甲酸[4-(3-羟基-丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺	0.640			5
106		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基]-酰胺	0.650			1
107		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-二氟甲氧基-苯基)-酰胺	0.717			1
108		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-二甲基氨基-苯基)-酰胺	0.739			1
109		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-3-甲酸[2-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺	0.766			19
110		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-3-甲酸(5-甲氧基-1H-吲哚-6-基)-酰胺	0.787			1
111		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-甲基硫烷基-苯基)-酰胺	0.798			1

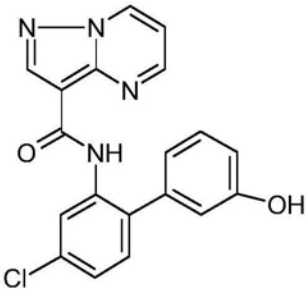
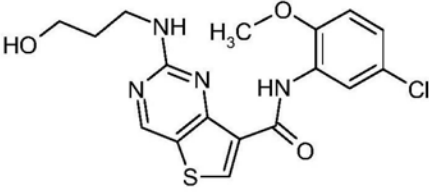
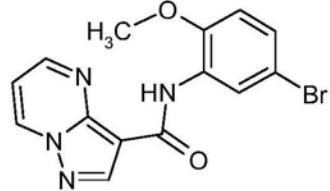
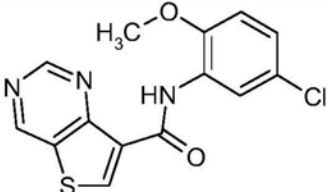
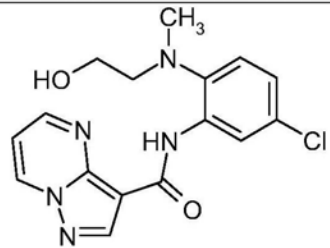
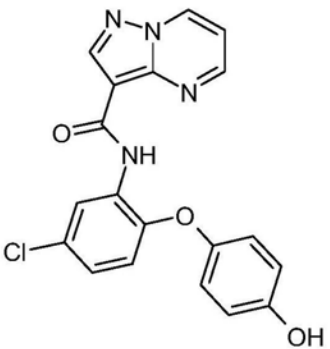
[0524]

112		吡唑并[1,5- α]嘧啶 -3-甲酸(5-氯代-2- 环己基-苯基)-酰胺	0.799			1
113		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[4-(3-羟基- 丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺	0.833			5
114		吡唑并[1,5 α]嘧啶 -3-甲酸[3-(2-羟基- 乙基氨基)-2-哌啶 -1-基-苯基]-酰胺	1.029			1
115		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[5-氯代 -2-(4-甲基-噁唑-5- 基甲氧基)-苯基]- 酰胺	1.050			1
116		吡唑并[1,5- α]嘧啶 -3-甲酸联苯-2-基 酰胺	1.224			1
117		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基-1,1-二 甲基-丙氧基)-苯基]-酰胺	1.459			1

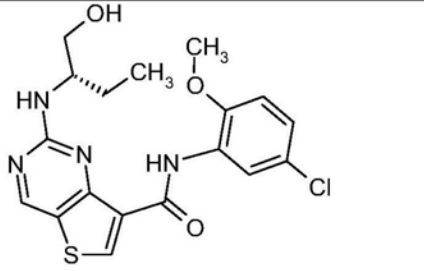
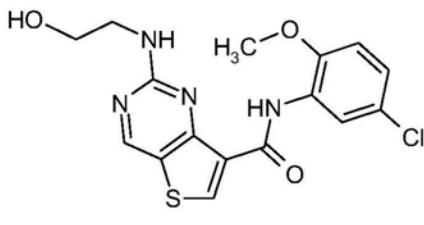
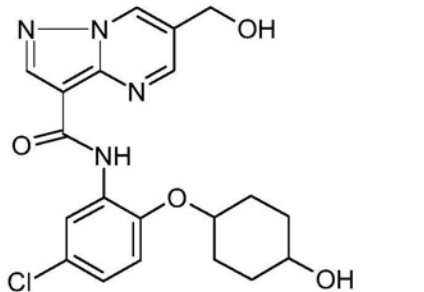
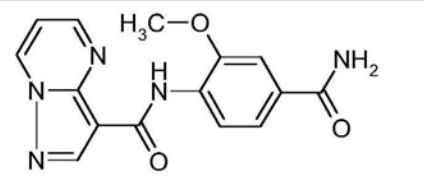
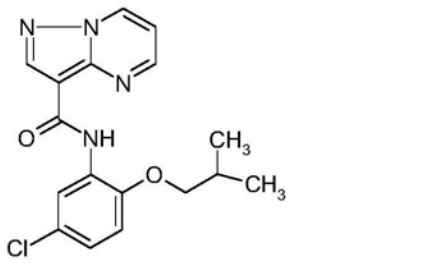
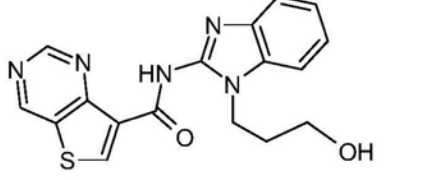
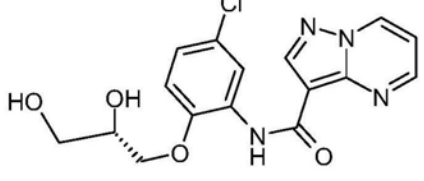
[0525]

118		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[2-(4-氨基- 环己基氧基)-5-氯 代-苯基]-酰胺	1.471			15
119		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(2-氯杂环 庚-1-基-5-氯代-苯 基)-酰胺	1.503			1
120		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基-环戊氧 基)-苯基]-酰胺	1.521			5
121		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(4-甲基-噁唑-5- 基甲氧基)-苯基]- 酰胺	1.553			1
122		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[4-(2-羟基- 乙基氨基甲酰基)-2- 甲氧基-苯基]-酰胺	1.619			5
123		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(5-氯代-2- 甲氧基-苯基)-酰胺	1.633			1
124		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(2-甲氧基-乙氧 基)-苯基]-酰胺	1.710			1

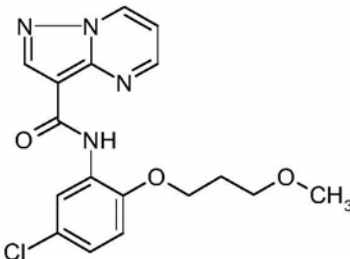
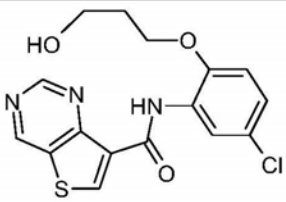
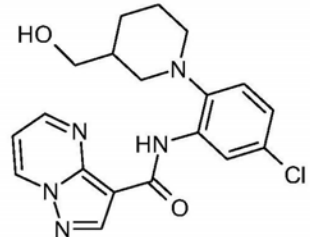
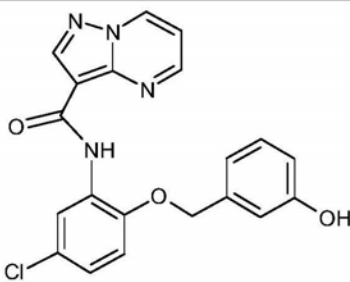
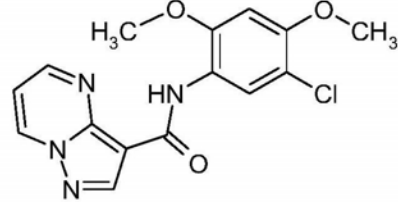
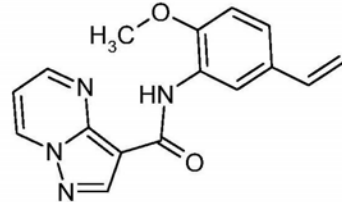
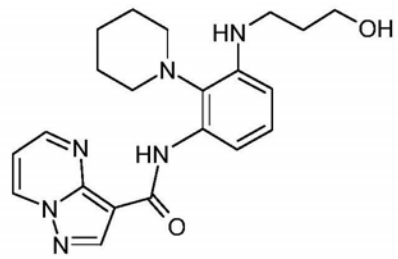
[0526]

125		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(4-氯代-3'- 羟基-联苯-2-基)- 酰胺	2.047			5
126		2-(3-羟基-丙基氨 基)-噻吩并[3,2-d] 嘧啶-7-甲酸(5-氯 代-2-甲氧基-苯 基)-酰胺	2.062			12
127		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(5-溴-2-甲 氧基-苯基)-酰胺	2.144			1
128		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸(5-氯代-2- 甲氧基-苯基)-酰胺	2.200			1
129		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸{5-氯代 -2-[(2-羟基-乙基)- 甲基-氨基]-苯基}- 酰胺	2.203			1
130		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(4-羟基-苯氧 基)-苯基]-酰胺	2.221			1

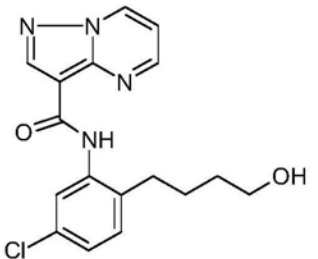
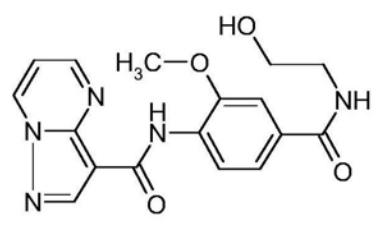
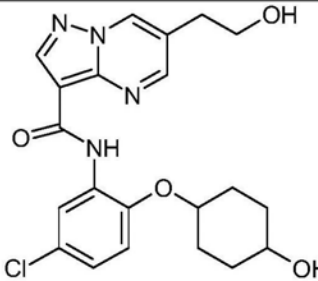
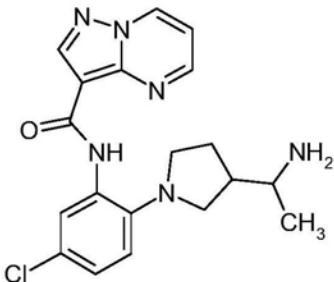
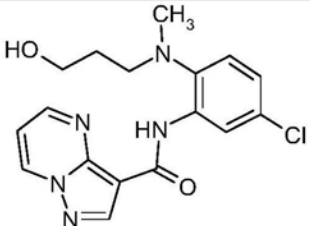
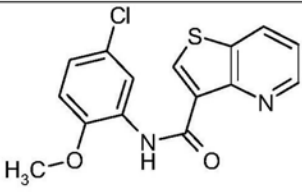
[0527]

131		2-(1-羟基甲基-丙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺	2.226			12
132		2-(2-羟基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺	2.237			12
133		6-羟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺	2.253			6
134		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-酰胺	2.256			3
135		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-异丁氧基-苯基)-酰胺	2.280			1
136		噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[1-(3-羟基-丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-酰胺	2.310			1
137		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-酰胺	2.311			18

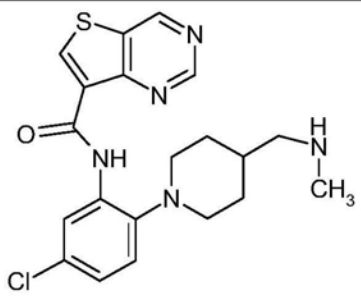
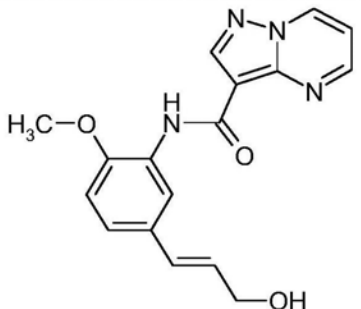
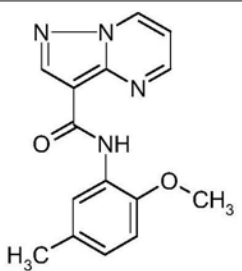
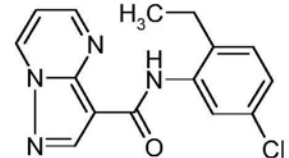
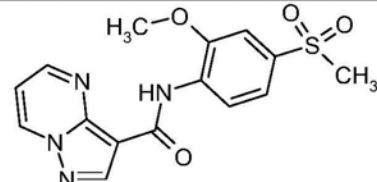
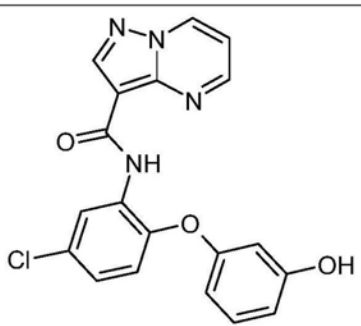
[0528]

138		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(3-甲氧基-丙氧 基)-苯基]-酰胺	2.419			1
139		噻吩并[3,2- <i>d</i>]嘧啶 -7-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基-丙氧 基)-苯基]-酰胺	2.452			5
140		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基甲基-哌 啶-1-基)-苯基]-酰 胺	2.465			1
141		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基-苄基氧 基)-苯基]-酰胺	2.626			7
142		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸(5-氯代 -2,4-二甲氧基-苯 基)-酰胺	2.738			1
143		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸(2-甲氧基 -5-乙烯基-苯基)- 酰胺	2.748			1
144		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸[3-(3-羟基- 丙基氨基)-2-哌啶 -1-基-苯基]-酰胺	2.849			1

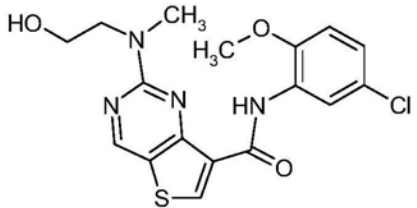
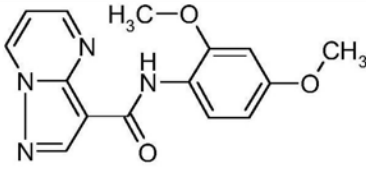
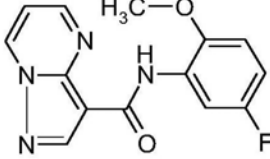
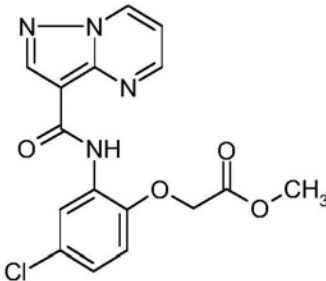
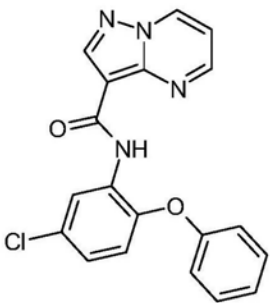
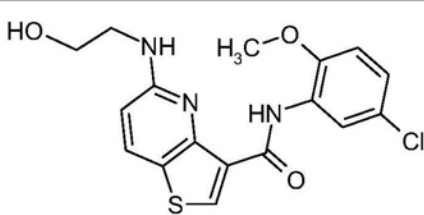
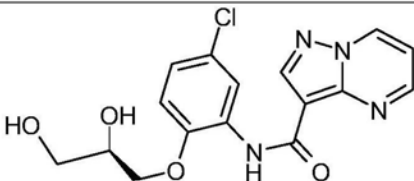
[0529]

145		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(4-羟基-丁基)- 苯基]-酰胺	2.949			1
146		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸[4-(2-羟基- 乙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯 基]-酰胺	2.961			5
147		6-(2-羟基-乙基)-吡 唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶-3- 甲酸[5-氯代-2-(4- 羟基-环己基氧基)- 苯基]-酰胺	3.045			5
148		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸{2-[3-(1-氨 基-乙基)-吡咯烷 -1-基]-5-氯代-苯 基}-酰胺盐酸盐	3.083			15
149		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸{5-氯代 -2-[(3-羟基-丙基)- 甲基-氨基]-苯基}- 酰胺	3.395			1
150		噻吩并[3,2- <i>β</i>]吡啶 -3-甲酸(5-氯代-2- 甲氧基-苯基)-酰胺	3.461			1

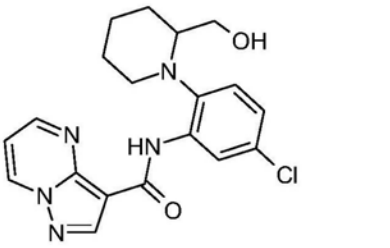
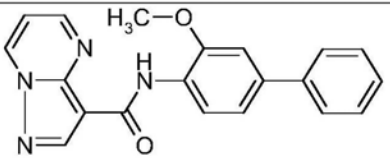
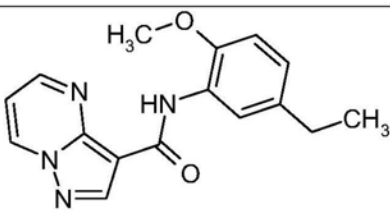
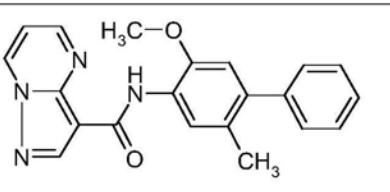
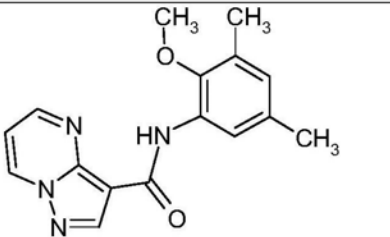
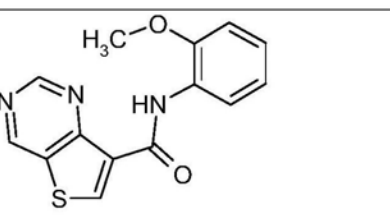
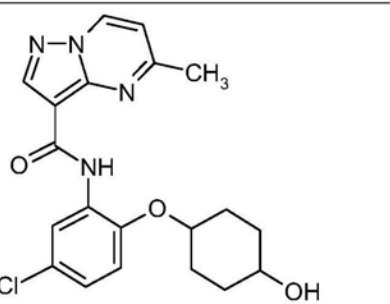
[0530]

151		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸[5-氯代 -2-(4-甲基氨基甲 基-哌啶-1-基)-苯 基]-酰胺	3.545			8
152		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-(3-羟基- 丙烯基)-2-甲氧基- 苯基]-酰胺	3.698			10
153		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(2-甲氧基 -5-甲基-苯基)-酰 胺	3.769			1
154		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(5-氯代-2- 乙基-苯基)-酰胺	3.796			1
155		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(4-甲磺酰 基-2-甲氧基-苯 基)-酰胺	4.011			1
156		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(3-羟基-苯氧 基)-苯基]-酰胺	4.047			1

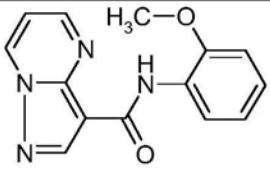
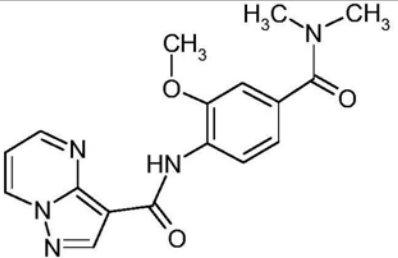
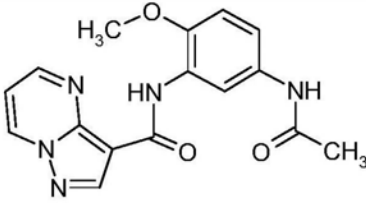
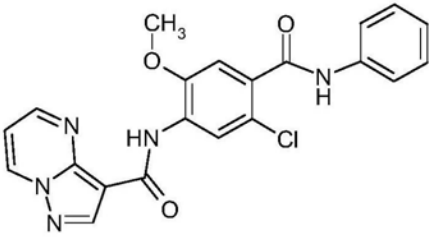
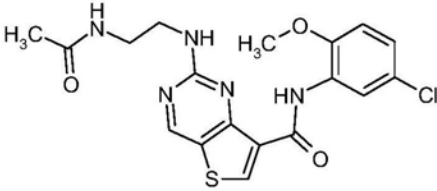
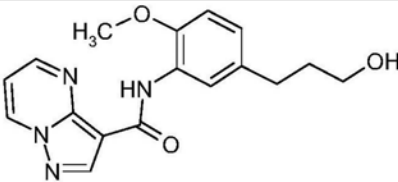
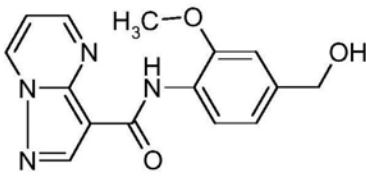
[0531]

157		2-[(2-羟基-乙基)- 甲基-氨基]-噻吩并 [3,2-d]嘧啶-7-甲酸 (5-氯代-2-甲氧基- 苯基)-酰胺	4.133			12
158		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(2,4-二甲氧 基-苯基)-酰胺	4.169			1
159		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(5-氟-2-甲 氧基-苯基)-酰胺	4.302			1
160		{4-氯代-2-[(吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-羧 基)-氨基]-苯氧基}- 乙酸甲酯	4.305			2
161		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(5-氯代-2- 苯氧基-苯基)-酰胺	4.647			1
162		5-(2-羟基-乙基氨 基)-噻吩并[3,2-β] 吡啶-3-甲酸(5-氯 代-2-甲氧基-苯 基)-酰胺	4.655			12
163		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(2,3-二羟基-丙 氧基)-苯基]-酰胺	4.664			18

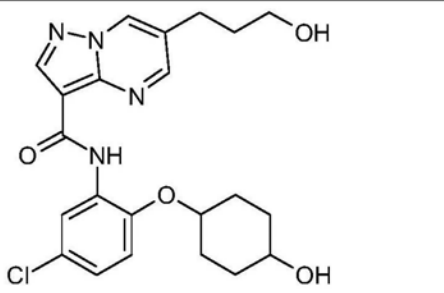
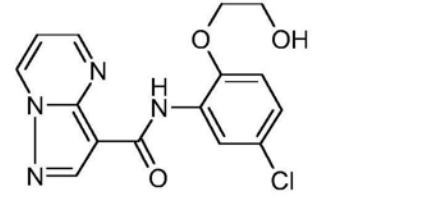
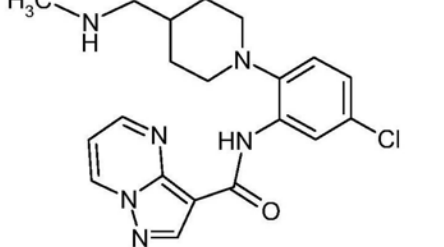
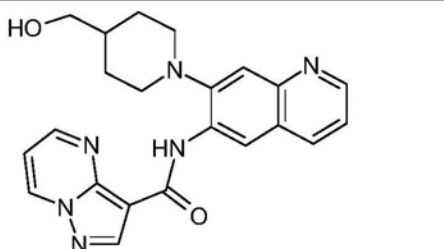
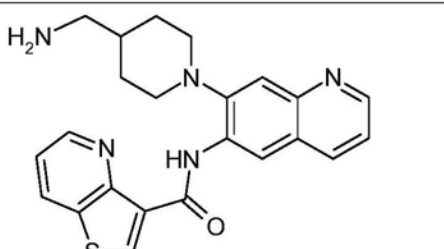
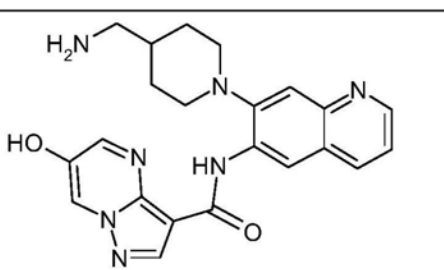
[0532]

164		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸[5-氯代 -2-(2-羟基甲基-哌 啶-1-基)-苯基]-酰胺	4.848			1
165		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(3-甲氧基- 联苯-4-基)-酰胺	5.205			1
166		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(5-乙基-2- 甲氧基-苯基)-酰胺	5.885			1
167		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(5-甲氧基 -2-甲基-联苯-4- 基)-酰胺	5.941			1
168		吡唑并[1,5-a]嘧啶 -3-甲酸(2-甲氧基 -3,5-二甲基-苯基)- 酰胺	6.516			1
169		噻吩并[3,2-d]嘧啶 -7-甲酸(2-甲氧基- 苯基)-酰胺	6.559			1
170		5-甲基-吡唑并 [1,5-a]嘧啶-3-甲酸 [5-氯代-2-(4-羟基- 环己基氧基)-苯基]-酰胺	6.561			9

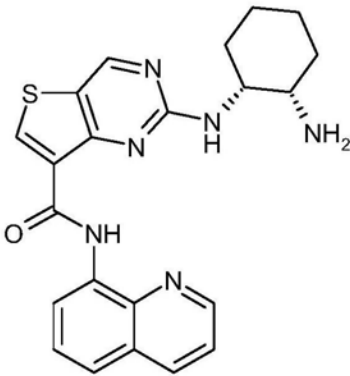
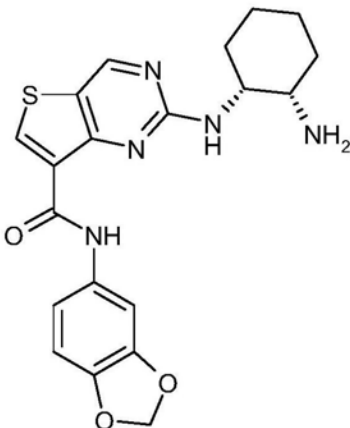
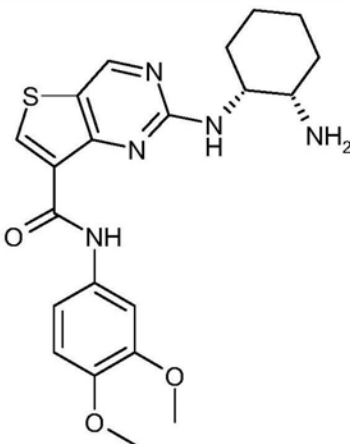
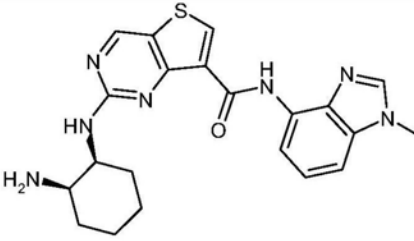
[0533]

171		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸(2-甲氧基- 苯基)-酰胺	7.337			1
172		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸(4-二甲基 氨基甲酰基-2-甲 氧基-苯基)-酰胺	7.651			1
173		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸(5-乙酰基 氨基-2-甲氧基-苯 基)-酰胺	7.697			1
174		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸(5-氯代-2- 甲氧基-4-苯基氨 基甲酰基-苯基)-酰 胺	7.915			1
175		2-(2-乙酰基氨基- 乙基氨基)-噻吩并 [3,2- <i>d</i>]嘧啶-7-甲酸 -(5-氯代-2-甲氧基- 苯基)-酰胺	8.087			12
176		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸[5-(3-羟基- 丙基)-2-甲氧基-苯 基]-酰胺	8.361			1
177		吡唑并[1,5- <i>a</i>]嘧啶 -3-甲酸(4-羟基甲 基-2-甲氧基-苯 基)-酰胺	8.673			5

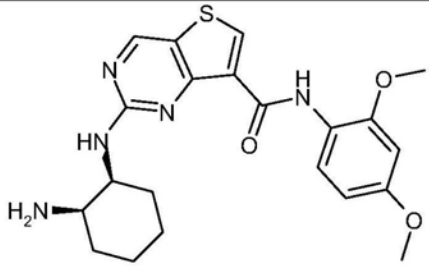
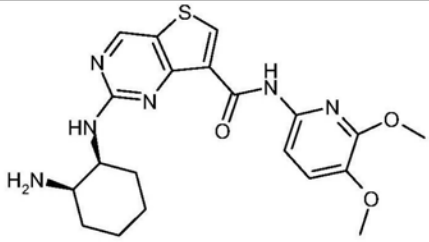
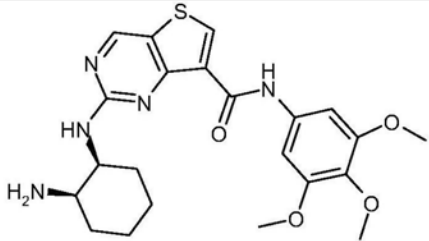
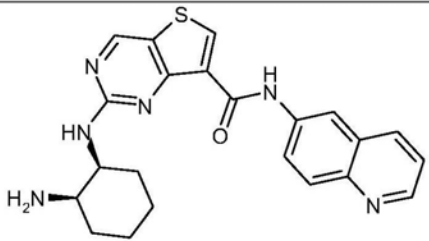
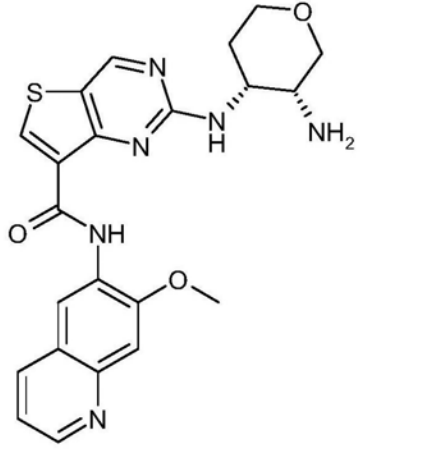
[0534]

178		6-(3-羟基-丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺	9.417			1
179		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-酰胺	5			5
180		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺				8
181		吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺				1
182		噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺				11
183		6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐				14

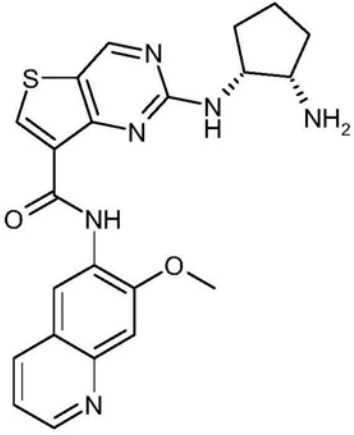
[0535]

184		2-((1R,2S)-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-8-基酰胺				22
185		2-((1R,2S)-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基酰胺				23
186		2-((1R,2S)-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4-二甲氧基-苯基)-酰胺				24
187		2-((1S,2R)-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(1-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-酰胺				25

[0536]

188		2-((1S,2R)-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2,4-二甲氧基-苯基)-酰胺				26
189		2-((1S,2R)-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5,6-二甲氧基-吡啶-2-基)-酰胺				27
190		2-((1S,2R)-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4,5-三甲氧基-苯基)-酰胺				28
191		2-((1S,2R)-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-6-基酰胺				29
192		2-((3R,4R)-3-氨基-四氢-吡喃-4-基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺				

[0537]

193		2-((1R,2S)-2-氨基-环戊基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺				
-----	---	---	--	--	--	--

[0538] 合成

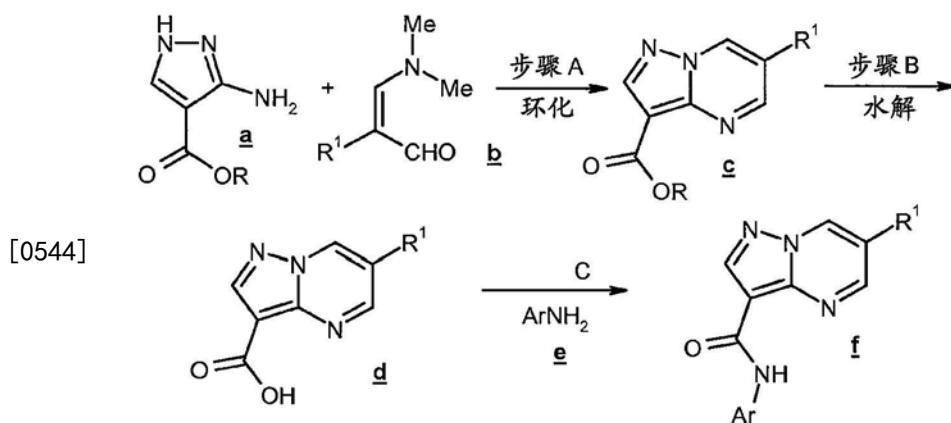
[0539] 本发明化合物可以通过下述说明性合成反应流程中的多种方法制得。

[0540] 用于制备所述化合物的原料和试剂通常可以由商业供应方(例如Aldrich Chemical Co.)处获得或由本领域技术人员通过已知的方法采用参考文献中所述的程序制备,所述参考文献例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis(有机合成的Fieser and Fieser氏试剂);Wiley&Sons:纽约,1991,第1-15卷;Rodd's Chemistry of Carbon Compounds(Rodd氏碳化合物化学),Elsevier Science Publishers,1989,第1-5卷及增补卷;和Organic Reactions(有机反应),Wiley&Sons:纽约,1991,第1-40卷。下述合成反应流程仅示例性说明了可以合成本发明化合物的一些方法,本领域技术人员参考本发明公开的内容,可以对这些合成反应流程做出各种改变,这些改变是显而易见的。

[0541] 如需要,可以采用常规技术分离和纯化合成反应流程中的原料和中间体,所述技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、色谱法等。所述材料可以采用包括物理常数和光谱数据的常规方法定性。

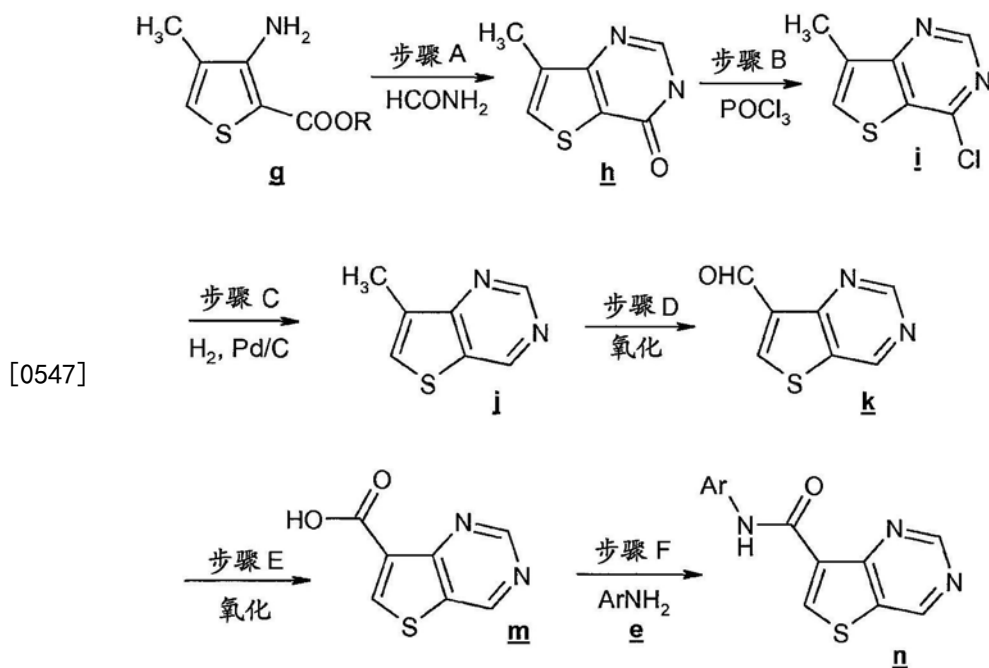
[0542] 除另外说明外,本文所述的反应优选在惰性气体环境中于大气气压下在约-78℃-约150℃的反应温度下进行,更优选约0℃-约125℃,最优选且方便为约室温(或环境温度),例如约20℃。

[0543] 下文流程A说明了用于制备具体式I化合物的一个合成方法,其中R为低级烷基且在每种情况下可为相同或不同的,Ar、R¹和R²如本文所定义。



[0545] 在流程A的步骤A中,进行环化反应,其中氨基吡唑酯a与氨基烯醛化合物b在碱存在下反应,得到吡唑并嘧啶酯化合物c。反应可于极性质子惰性溶剂中在氢化钠存在下反应。在步骤B中,吡唑并嘧啶酯c水解,得到相应的吡唑并嘧啶羧酸d。在步骤C中,酰胺的偶合反应通过化合物d与芳基胺e反应进行,得到吡唑并嘧啶酰胺化合物f,为本发明式I化合物。步骤C中的酰胺偶合反应可通过用亚硫酰氯处理化合物d形成酰氯中间体进行,或者可以采用碳二亚胺或其它酰胺偶合试剂进行。

[0546] 下述流程B说明了本发明化合物的另一种制备方法,其中R为低级烷基且Ar、R¹和R²如本文所定义。



[0548] 在流程B的步骤A中,进行环化反应,其中噻吩基酯g用甲酰胺处理,得到氧代-噻吩并嘧啶化合物h。在步骤B中化合物h用三氯氧化磷等氯化试剂处理,得到氯代-噻吩并嘧啶化合物i。在步骤C中,氯代-噻吩并嘧啶化合物在催化剂存在下通过氢化进行还原脱氯反应,形成噻吩并嘧啶化合物j。在步骤D中进行第一次氧化反应,其中噻吩并嘧啶化合物j中的甲基氧化为醛,因此得到噻吩并嘧啶甲醛化合物k。在步骤E中,噻吩并嘧啶甲醛化合物k

进行第二次氧化反应,得到噻吩并嘧啶羧酸化合物 m 。步骤E的氧化反应可以采用例如氨基磺酸在亚氯酸钠的存在下进行。在步骤F中,在酰胺偶合反应中化合物 m 通过用芳基胺处理,得到噻吩并嘧啶酰胺化合物 n ,为本发明式II化合物。如上文流程A中所述的多种酰胺偶合试剂可在此步骤中使用。

[0549] 流程A和流程B方法中的多种变通是可行的并且对于本领域技术人员是显而易见的。生产本发明化合物的具体细节在下文实施例部分中描述。

[0550] 功用

[0551] 本发明化合物可以用于治疗许多例如关节炎的炎性疾病和病症,所述疾病和病症包括但不限于:类风湿性关节炎、脊椎关节病、痛风性关节炎、骨关节炎、系统性红斑狼疮和青少年关节炎、骨关节炎、痛风性关节炎和其他关节炎疾病。本发明化合物可以用于治疗肺病或肺部炎症,包括成人呼吸窘迫综合症、肺结节病、哮喘、矽肺、支气管痉挛和慢性的肺部炎症(包括慢性阻塞性肺疾病(COPD))。本发明化合物还可用于治疗炎性肠病、多重硬化症、糖尿病、肥胖、过敏性疾病、银屑病、哮喘、移植排斥、癌症和脓毒症。

[0552] 给药方法和药用组合物

[0553] 本发明包括药用组合物,所述药用组合物含有至少一种本发明化合物、其单独的异构体、外消旋或非外消旋异构体混合物或其可药用盐或溶剂化物,还含有至少一种可药用载体以及任选其它治疗和/或预防成分。

[0554] 通常,本发明化合物可以通过具有相同功效的药物的任何可接受的给药模式以治疗有效量给药。适宜的剂量范围通常每天1—500mg,优选每天1—100mg,最优选每天1—30mg,这取决于多种因素,例如治疗疾病的严重性、患者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效能、给药的途径和形式、给药所涉及的适应症以及有关医师的偏好和经验。治疗该疾病领域的技术人员无需过度实验能够根据个人知识和本发明公开的内容确定对于所治疗疾病所需的本发明化合物的治疗有效量。

[0555] 本发明化合物可以作为药物制剂给药,包括适宜下列途径给药的药物制剂:经口(包括颊和舌下)、直肠、鼻、局部、肺部、阴道或肠胃外(包括肌肉、动脉内、鞘内、皮下和静脉内),或者为适宜经吸入或吹入给药的形式。优选的给药方式通常为采用方便的每日剂量方案口服给药的方式,可以根据困扰的程度做出调整。

[0556] 本发明的一个或多个化合物可以与一或多个常规辅助剂、载体或稀释剂一起包含于药用组合物和单位剂量的形式中。药用组合物和单位剂量形式可含有常规比例的常规成分,可以含有或不含有另外的活性化合物和成分,且单位剂量形式可以含有任何适宜的相当于采用的日常剂量范围的有效量的活性成分。药用组合物可作为例如片剂或胶囊的固体、半固体、粉末、缓释制剂,或液体形式(例如溶液、悬浮液、乳剂、酏剂或填充胶囊)用于口服;或以栓剂的形式直肠或阴道给药;或以无菌注射溶液的形式肠胃外给药。因此,每片剂含有约一(1)毫克或更宽范围约0.01—约一百(100)毫克活性成分的制剂为适宜的代表性单位剂量形式。

[0557] 本发明化合物可以配制成各种口服给药的剂型。药用组合物和剂型可含有本发明的一种或多种化合物或其可药用盐作为活性成分。药学上可接受的载体可以为固体或液体。固体形式的制剂包括粉末、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和分散颗粒剂。固体载体可为一或多种物质,所述物质还可作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂、防腐

剂、片剂崩解剂或包囊材料。在粉末中,载体通常为精细固体,为与精细活性成分的混合物。在片剂中,活性成分通常与具有必要粘合作用的载体以适宜的比例混合,且以所需的形状和大小压制。粉末和片剂优选含有约百分之一(1)-约百分之七十(70)的活性化合物。适宜的载体包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可油等。术语“制剂”意在包括采用包囊材料作为载体的活性化合物的剂型,前提为含有或不含有载体的胶囊被载体包裹。同样地,还包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉末、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可为适于口服给药的固体形式。

[0558] 其它适于口服给药的形式包括液体形式的制剂,包括乳剂、糖浆、酏剂、水溶液、水性悬浮液或在使用前即刻转化为液体形式制剂的固体形式制剂。乳剂可在溶液中制备,所述溶液例如丙二醇水溶液,或可含有乳化试剂,例如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶。水溶液可以通过将活性成分溶于水并加入适宜的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂中制备。水性悬浮液可以通过将精细的活性成分与粘性材料分散于水中制备,所述材料例如天然或合成胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其它已知的悬浮试剂。固体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,且除活性成分外还可含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0559] 本发明化合物可作为肠胃外(例如注射,例如推注(bolus injection)或持续静脉输注)给药的制剂且可以单位剂量形式在安瓿、预装注射器、小容量输注或含有防腐剂的剂量容器中提供。组合物还可为油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳剂,例如聚乙二醇水溶液。油性或非水性载体、稀释剂、溶剂或溶媒的实例包括丙二醇、聚乙二醇、植物油(例如,橄榄油)和可注射的有机酯(例如,油酸乙基酯),还可含有配方剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂或悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。或者,活性成分可为粉末形式,通过无菌分离无菌固体或通过由溶液冷冻干燥获得,所述粉末在使用前采用适宜的溶媒重组,该溶媒例如无菌无热原的水。

[0560] 本发明化合物还可以配制为软膏、霜剂或洗剂或皮肤药贴用于局部向表皮给药。软膏和霜剂可采用水性或油性基质加入适宜的增稠剂和/或凝胶剂制备。洗剂可采用水性或油性基质制备,且通常还含有一或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂或着色剂。适宜用于局部给药的制剂包括含有在调味基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶)中的活性成分的锭剂;含有在惰性基质(例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中的活性成分的糖果锭剂;和含有在适宜液体载体中的活性成分的漱口水。

[0561] 本发明化合物可以作为栓剂给药形式制备。先熔化低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯或可可油),接着例如通过搅拌将活性成分均匀分散在蜡中。然后将均匀的混合物倒入大小方便的模具中冷却并固化。

[0562] 本发明化合物可作为阴道给药形式配制。除活性成分外还含有例如本领域已知的适当载体的阴道栓、止血棉塞、霜剂、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾剂。

[0563] 本发明化合物可作为鼻部给药形式配制。溶液或悬浮液通过常规方式直接作用于鼻腔,所述方式例如采用滴剂、移液管或喷雾剂。所述制剂可为单或多剂量形式。在滴剂或移液管情况下,可通过给予患者适当的、预先决定的量的溶液或悬浮液获得。在喷雾剂情况下,可以例如采用计量喷雾泵达成。

[0564] 本发明化合物可作为喷雾给药形式配制,尤其是呼吸道并包括鼻内给药。该化合

物通常具有较小的分子,例如大约五(5)微米或更小。所述较小的分子可通过例如微粉化的本领域已知方法获得。活性成分可以在含有适宜推进剂的加压包装中提供,所述推进剂例如氟氯化碳(CFC),例如二氯代二氟甲烷、三氯代氟甲烷或二氯代四氟代乙烷或二氧化碳或其它适宜的气体。所述喷雾剂还可便易地含有表面活性剂,例如卵磷脂。药物的剂量可以通过计量阀控制。或者,活性成分可以作为干粉的形式提供,例如在适宜粉末基质中的化合物的粉末混合物,所述基质例如乳糖、淀粉、淀粉衍生物例如羟基丙基甲基纤维素和聚乙烯基吡咯烷(PVP)。粉末载体可在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可为单位剂量形式,例如在胶囊中或例如明胶盒中或薄膜包装中,其中粉末可通过吸入器给药。

[0565] 如需要,制剂可采用肠溶衣调整为持续的或可控的释放活性成分给药的形式。例如,本发明化合物可配制在透皮或皮下药物递送装置中。在需要持续释放化合物且患者遵守治疗方案重要时,所述递送系统有利。透皮递送系统的化合物经常连接在皮肤-黏着固体载体上。目标化合物还可与渗透促进剂结合,例如氮酮(1-十二烷氮杂环庚-2-酮)。持续释放递送系统通过手术或注射皮下注入皮下层中。皮下埋植剂是将化合物包裹在脂溶膜中,所述膜例如硅酮橡胶或例如聚乳酸的可生物降解的聚合物。

[0566] 药物制剂优选为单位剂量形式。在所述形式中,制剂细分为含有适当量的活性成分的单位剂量。单位剂量形式可为包装制剂,该包装含有离散量的制剂,例如包装的片剂、胶囊和在小瓶或安瓿中的粉末。同样,单位剂量形式还可为胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂或其可为含有适当数量的上述剂型的包装形式。

[0567] 其它适宜的载体及其制剂如Remington:The Science and Practice of Pharmacy 1995,edited by E.W.Martin,Mack Publishing Company, 19th edition, Easton,Pennsylvania所述。含有本发明化合物的代表性药物制剂如下所述。

实施例

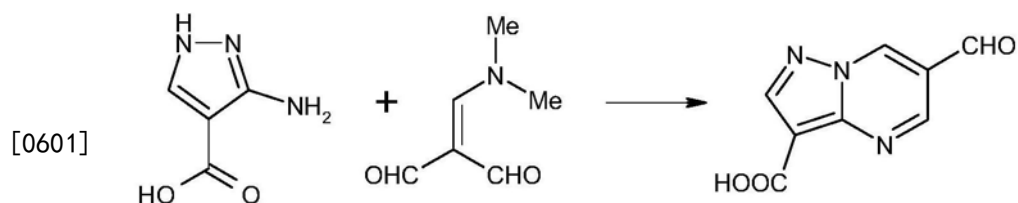
[0568] 提供以下制备方法和实施例以确保本领域技术人员能够更清晰地理解并实施本发明。但是,它们不应当限制本发明的范围,而是仅作为本发明的示例和代表。

[0569] 除另外说明外,所有温度包括熔点(即,MP)均以摄氏度(°C)为单位。应当理解的是,产生指定的和/或所需产物的反应不一定由最初加入的两种试剂直接产生,即在混合物中可产生一或多个中间体并最终引起指定和/或所需产物的形成。下列缩写可在制备方法和实施例中使用。

[0570] 缩写表

[0571]	AcOH	乙酸
[0572]	AIBN	2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)
[0573]	Atm.	大气压
[0574]	(BOC) ₂ O	二碳酸二叔丁酯
[0575]	DCM	二氯甲烷/亚甲基氯
[0576]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙基酯
[0577]	DIPEA	二异丙基乙基胺
[0578]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0579]	DME	1,2-二甲氧基乙烷

- [0580] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0581] DMSO 二甲基亚砷
- [0582] Et₂O 乙醚
- [0583] EtOH 乙醇/乙基醇
- [0584] EtOAc 乙酸乙酯
- [0585] HBTU 0-苯并三唑-1-基-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐
- [0586] HOBT 1-羟基苯并三唑
- [0587] HPLC 高压液相色谱法
- [0588] i-PrOH 异丙醇/异丙基醇
- [0589] MeOH 甲醇/甲基醇
- [0590] MW 微波
- [0591] NBS N-溴代琥珀酰亚胺
- [0592] NMP 1-甲基-2-吡咯烷酮
- [0593] PSI 磅每平方英寸
- [0594] RT 室温
- [0595] TBDMS 叔-丁基二甲基甲硅烷基
- [0596] TFA 三氟乙酸
- [0597] THF 四氢呋喃
- [0598] TLC 薄层色谱法
- [0599] 制备1:6-甲酰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成
- [0600] 根据流程1中所示的步骤合成6-甲酰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸

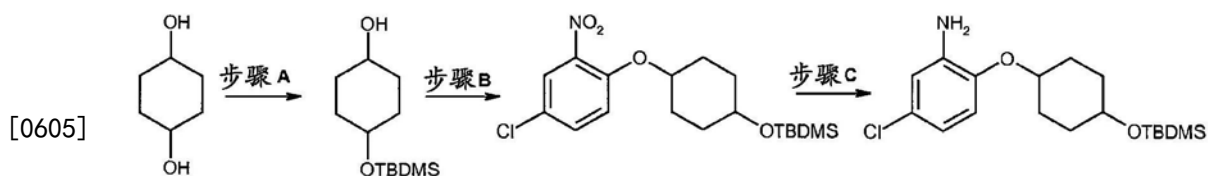


流程 1

[0602] 于室温下搅拌在盐酸水溶液 (6M, 2mL) 中的 3-氨基吡唑-4-甲酸 (100mg, 0.787mmol) 和 2-二甲基氨基亚甲基-丙二醛 (Synthesis 1989 11), 856-860) (100mg, 0.787mmol) 混合液 30 分钟; 于 90°C 下加热所得混合液 2 小时, 接着在室温下搅拌 64 小时。经过滤收集所形成的固体, 经水、甲醇和乙醚洗涤两次, 在真空干燥箱中干燥, 得到 75mg (50% 产率) 6-甲酰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸, 为浅棕色固体, 不进行进一步纯化。

[0603] 制备 2:2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧代)-环己基氧代]-5-氯代-苯基胺的合成

[0604] 根据流程 2 中所示的步骤合成 2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷基氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基胺。



流程 2

[0606] 步骤A: 4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己醇的合成

[0607] 于0℃下向1,4-环己烷二醇(1.0g, 8.6mmol)和咪唑(1.5g, 22.0mmol)的无水四氢呋喃(5mL)溶液中逐滴加入叔丁基二甲基氯硅烷(1.5g, 9.9mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液。再加入盐水后,采用乙酸乙酯萃取所得混合液3次。经水和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。将粗品残留物经短硅胶柱(己烷/EtOAc, 80/20)纯化,得到1.3g (66%产率) 4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己醇,为无色油状物。

[0608] 步骤B: 叔-丁基-[4-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-环己基氧基]-二甲基-硅烷的合成

[0609] 于0℃下向4-氯代-2-硝基苯酚(0.75g, 4.32mmol)、4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己醇(1.2g, 5.21mmol)和三苯膦(2.27g, 8.65mmol)的无水四氢呋喃(10mL)溶液中逐滴加入氮杂二甲酸二异丙基酯(1.65g, 8.16mmol)的无水四氢呋喃(5mL)溶液。于0℃搅拌所得混合液1小时并于室温下过夜。接着于室温下将反应混合液进行声处理20分钟,在40℃下进行30分钟,然后于室温下搅拌24小时。减压蒸发该溶剂,在乙酸乙酯和碳酸氢钠(5%)水溶液之间分配残留物,分离有机层并采用乙酸乙酯萃取水层3次。经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。黄色油状残留物经短硅胶柱(己烷/EtOAc, 由99/1到90/10),得到黄色油状物。将该物质溶于乙酸乙酯和己烷(1/1)混合液中,经氢氧化钠(3M)水溶液洗涤两次、盐水洗涤一次、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发所得溶液,得到1.28g (79%产率) 叔-丁基-[4-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-环己基氧基]-二甲基-硅烷,为浅黄色油状物。

[0610] 步骤C: 2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基胺的合成

[0611] 将氯化锡(3.2g, 16.98mmol)加入叔-丁基-[4-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-环己基氧基]-二甲基-硅烷(1.28g, 3.32mmol)的乙醇和乙酸乙酯(1/1, 40mL)混合液中且于室温下搅拌所得混合液24小时。加入冰和碳酸氢钠水溶液(5%, 150mL),过滤形成的固体,采用乙酸乙酯洗涤并丢弃。分离滤液层并采用乙酸乙酯萃取水相3次。经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、CELITE™垫过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。黄色油状残留物经快速层析纯化(EtOAc/己烷, 由5/95到80/20),得到0.5g (42%产率) 2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基胺,为黄色油状物;和803mg (16%产率) 4-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环己醇。

[0612] 采用适当的原料以及上述方法制得以下化合物:

[0613] 顺-2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基胺;

[0614] 反-2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基胺;

[0615] 2-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环戊氧基]-5-氯代-苯基胺;

[0616] 3-(6-氨基-喹啉-7-基氧基)-3-甲基-丁-1-醇(步骤B和步骤C);

[0617] 3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-3-甲基-丁-1-醇(步骤B和步骤C);

[0618] 5-氯代-2-环己基氧基-苯基胺(步骤B和步骤C);

- [0619] 5-氯代-2-异丙氧基-苯基胺(步骤B和步骤C);
- [0620] 5-氯代-2-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧杂环戊-4-基甲氧基)-苯基胺(步骤B和步骤C);
- [0621] 5-氯代-2-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧杂环戊-4-基甲氧基)-苯基胺(步骤B和步骤C);
- [0622] [3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环戊基]-甲醇(步骤B和步骤C);
- [0623] 3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环己醇(步骤B和步骤C);
- [0624] 1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-吡咯烷-3-醇(步骤B和步骤C);
- [0625] 2-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-5-氯代-苯基胺;
- [0626] 2-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-5-氯代-苯基胺;
- [0627] [4-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环己基]-氨基甲酸叔-丁基酯(步骤B和步骤C);
- [0628] 5-氯代-2-[2-(2,2-二甲基-[1,3]二氧杂环戊-4-基)-乙氧基]-苯基胺(步骤B和步骤C);和
- [0629] 4-(2-氨基-苯氧基)-环己醇(步骤B和步骤C).
- [0630] 制备3:4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸甲酯的合成
- [0631] 根据流程3中所示的步骤合成4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸甲酯。



流程 3

- [0633] 步骤A:3-甲氧基-4-硝基-苯甲酸甲酯的合成
- [0634] 将三氟化硼乙醚合物(2mL,16.3mmol)加入3-甲氧基-4-硝基苯甲酸(1.0g,5.07mmol)的无水甲醇(15mL)悬浮液中,所得混合液在回流下加热24小时。减压蒸发溶剂,在水和二氯甲烷之间分配残留物;采用二氯甲烷萃取水相3次。经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。残留物经短硅胶柱(EtOAc/己烷,40/60—50/50)纯化,得到1.09g 3-甲氧基-4-硝基-苯甲酸甲酯,为淡黄色固体。
- [0635] 步骤B:4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸甲酯的合成
- [0636] 将披钨炭(10%,催化量)加入3-甲氧基-4-硝基-苯甲酸甲酯(1.08g,5.11mmol)的甲醇(40mL)和二氯甲烷(几滴)混合液中。在氮气环境(气囊压力)下搅拌所得混合液过夜。经CELITE™垫过滤催化剂并蒸发溶剂,得到0.929g 4-氨基-3-甲氧基-苯甲酸甲酯,为黄色固体。
- [0637] 采用上述方法以及适当的原料还原3-甲氧基-4-硝基-N-苯基-苯甲酰胺,得到4-氨基-3-甲氧基-N-苯基-苯甲酰胺。
- [0638] 制备4:4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-2-甲氧基-苯基胺的合成
- [0639] 采用流程4中所示的方法合成4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-2-甲氧基-苯基胺。



流程 4

[0641] 步骤A:叔-丁基-(3-甲氧基-4-硝基-苄基氧基)-二甲基-硅烷的合成

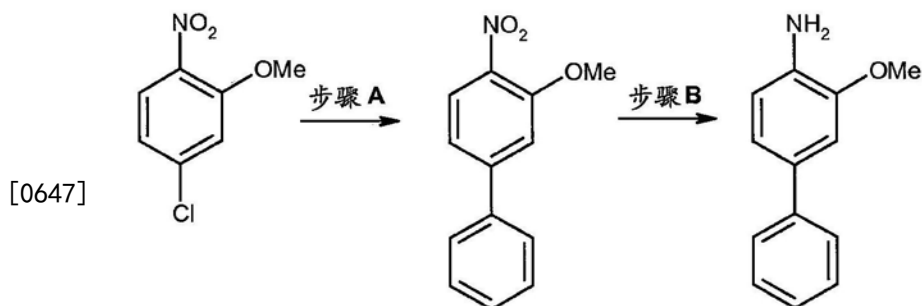
[0642] 将叔丁基二甲基氯硅烷(0.9g, 5.97mmol)加入2-甲氧基-4-硝基苄基醇(1.0g, 5.46mmol)和咪唑(0.9g, 13.2mmol)的无水二氯甲烷(15mL)溶液中,在室温下搅拌所得混合液过夜。反应混合物在水和二氯甲烷之间分配,分离有机层并采用二氯甲烷萃取水相3次。经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经短硅胶柱(己烷/EtOAc, 80/20)纯化,得到1.58g (97%产率)叔-丁基-(3-甲氧基-4-硝基-苄基氧基)-二甲基-硅烷,为浅黄色固体。

[0643] 步骤B:4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-2-甲氧基-苯基胺的合成

[0644] 采用制备3步骤B所述的方法通过氢化还原叔-丁基-(3-甲氧基-4-硝基-苄基氧基)-二甲基-硅烷,得到4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-2-甲氧基-苯基胺。

[0645] 制备5:3-甲氧基-联苯-4-基胺的合成

[0646] 采用流程5中所述的方法合成3-甲氧基-联苯-4-基胺。



流程 5

[0648] 步骤A:3-甲氧基-4-硝基-联苯的合成

[0649] 于0℃将甲醇钾(potassium methoxyde) (0.56g, 7.98mmol)的无水甲醇(5mL)溶液加入5-氯代-2-硝基茴香醚(0.5g, 2.66mmol)、苯基硼酸(0.42g, 3.44mmol)、双(二亚苄基丙酮)钯(47mg, 0.082mmol)、1,3-双(2,6-二异丙基苯基)氯化咪唑(35mg, 0.082mmol)和四丁基溴化铵(86mg, 0.267mmol)的无水甲苯(20mL)混合液中。在60℃下搅拌反应混合物24小时,接着在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层,经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经短硅胶柱(EtOAc/己烷, 20/80)纯化,得到0.7g 3-甲氧基-4-硝基-联苯,为黄色油状物。

[0650] 步骤B:3-甲氧基-联苯-4-基胺的合成

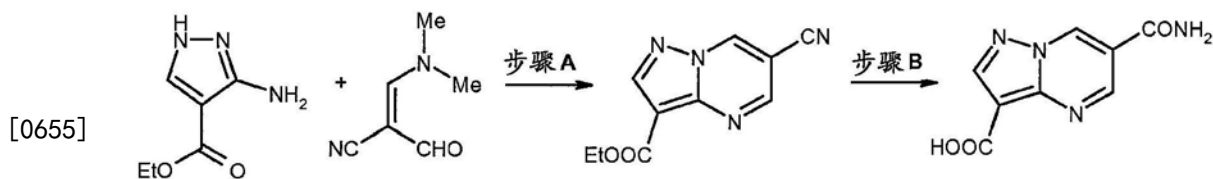
[0651] 采用制备3步骤B中所述的方法通过氢化还原3-甲氧基-4-硝基-联苯,得到3-甲氧基-联苯-4-基胺。

[0652] 采用适当的原料以及上述方法合成4-氯代-联苯-2-基胺,还原过程如制备9步骤D

所述在氯化锡的存在下进行。

[0653] 制备6-氨基甲酰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[0654] 采用流程6所述的方法合成6-氨基甲酰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。



流程 6

[0656] 步骤A:6-氰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯的合成

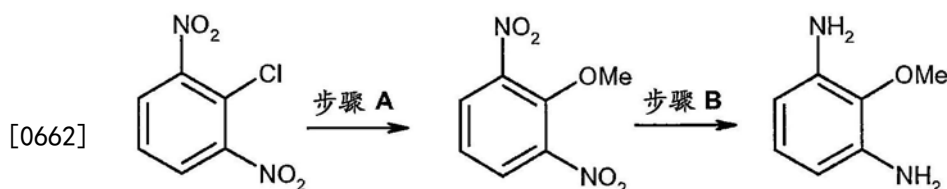
[0657] 于0℃下向3-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(0.9g,5.8mmol)和3-二甲基氨基-2-甲酰基-丙烯腈(0.72g,5.8mmol)的无水四氢呋喃(30mL)混合液中加入氢化钠(60%的矿物油悬浮液,0.52g,13.0mmol),在温热至室温下搅拌反应混合物过夜。加入冰水,所得混合液在水和乙酸乙酯之间分配;分离有机层并采用乙酸乙酯萃取水相3次。经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并蒸发合并的有机萃取物。黄色粗品残留物经短硅胶柱(EtOAc/己烷)纯化两次,得到0.4g(32%产率)6-氰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯。

[0658] 步骤B:6-氨基甲酰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[0659] 向6-氰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(0.35mg,1.62mmol)的乙醇(5mL)悬浮液中加入氢氧化钠(10%,5mL)水溶液,在60℃下加热反应混合物5小时。加入冰水,通过加入盐酸(3M)水溶液酸化所得混合液直至pH<1。过滤、经水(两次)、甲醇和乙醚洗涤并减压干燥所得固体,得到0.25g(75%产率)6-氨基甲酰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。

[0660] 制备7:2-甲氧基-苯-1,3-二胺的合成

[0661] 根据流程7所述的方法合成2-甲氧基-苯-1,3-二胺。



流程 7

[0663] 步骤A:2-甲氧基-1,3-二硝基-苯的合成

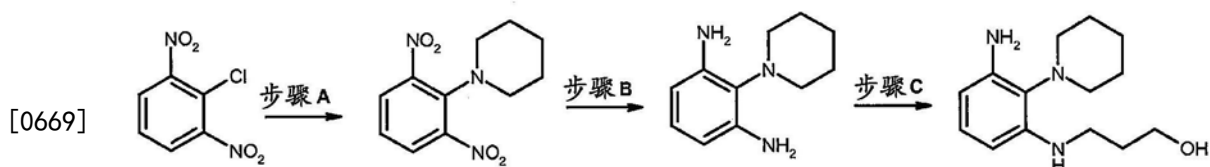
[0664] 向2-氯代-2,3-二硝基苯(3.26g)的无水甲醇(30mL)悬浮液中加入甲醇钠(sodium methoxyde)的甲醇溶液(25%,2.25mL),在室温下搅拌所得混合液过夜。过滤收集形成的浅黄色固体,得到1.59g 2-甲氧基-1,3-二硝基-苯,不进一步纯化。

[0665] 步骤B:2-甲氧基-苯-1,3-二胺的合成

[0666] 在氢气环境(1atm.)下搅拌2-甲氧基-1,3-二硝基-苯(1.49g)和披钨炭(10%,150mg)的乙醇(75mL)混合液过夜。经CELITE™垫过滤掉催化剂,采用乙醇洗涤滤饼。减压蒸发滤液,得到1.1g 2-甲氧基-苯-1,3-二胺,为浅黄色固体,不进一步纯化。

[0667] 制备8:3-(3-氨基-2-哌啶-1-基-苯基氨基)-丙-1-醇的合成

[0668] 采用流程8中所述的方法合成3-(3-氨基-2-哌啶-1-基-苯基氨基)-丙-1-醇。



流程 8

[0670] 步骤A: 1-(2,6-二硝基-苯基)-哌啶的合成

[0671] 向2-氯代-2,3-二硝基苯 (2.0g, 9.87mmol) 的无水二氯甲烷 (80mL) 溶液中加入哌啶 (1.96mL, 19.75mmol), 搅拌反应混合物2小时。减压蒸发溶剂, 经水洗涤橙色固体残留物, 干燥后得到2.31g 1-(2,6-二硝基-苯基)-哌啶, 为浅橙色固体, 不进一步纯化。

[0672] 步骤B: 2-哌啶-1-基-苯-1,3-二胺的合成

[0673] 在氢气环境 (1atm.) 中于室温下搅拌1-(2,6-二硝基-苯基)-哌啶 (2.31g) 和披钨炭 (10%, 230mg) 的乙醇 (80mL) 混合液40小时。经CELITE™垫过滤掉催化剂。减压蒸发滤液, 残留物经快速层析 (己烷/EtOAc, 80/20) 纯化, 得到1.29g 2-哌啶-1-基-苯-1,3-二胺, 为橙色固体, 不进一步纯化。

[0674] 采用上述方法和适当的原料, 制备以下化合物:

[0675] [1-(2,6-二氨基-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁酯; 和

[0676] 5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基胺。

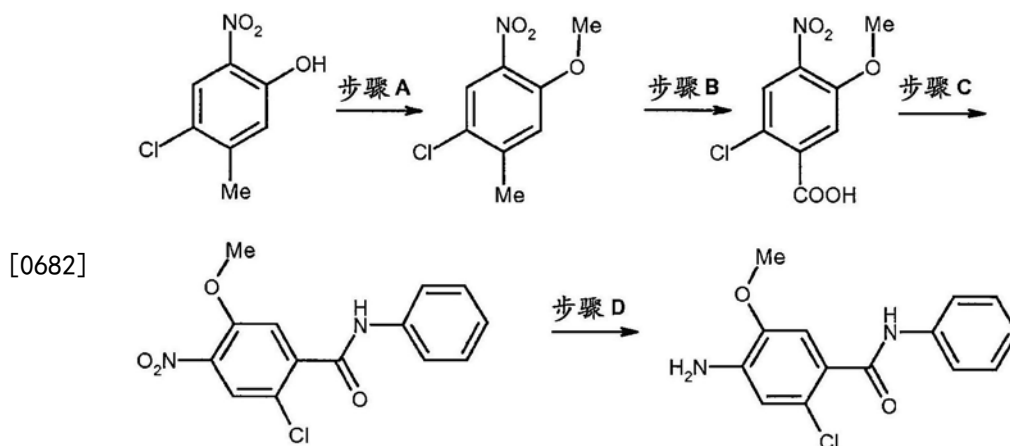
[0677] 步骤C: 3-(3-氨基-2-哌啶-1-基-苯基氨基)-丙-1-醇的合成

[0678] 向2-哌啶-1-基-苯-1,3-二胺 (300mg, 1.57mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 溶液中加入氢化钠 (60%的矿物油悬浮液, 63mg, 1.57mmol), 接着加入3-溴-1-丙醇 (0.14mL, 1.57mmol), 在60℃下搅拌反应混合物过夜。接着采用乙酸乙酯 (150mL) 萃取所得混合液, 有机层经水 (80mL) 洗涤两次、经盐水 (80mL) 洗涤一次, 并且采用无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速层析 (己烷/EtOAc, 60/40) 纯化, 得到22mg 3-(3-氨基-2-哌啶-1-基-苯基氨基)-丙-1-醇。

[0679] 采用上述方法和适当的原料制备2-(3-氨基-2-哌啶-1-基-苯基氨基)-乙醇。

[0680] 制备9: 4-氨基-2-氯代-5-甲氧基-N-苯基-苯甲酰胺的合成

[0681] 采用流程9中所示的方法合成4-氨基-2-氯代-5-甲氧基-N-苯基-苯甲酰胺。



流程 9

[0683] 步骤A:1-氯代-4-甲氧基-2-甲基-5-硝基-苯的合成

[0684] 将(三甲基甲硅烷基)重氮甲烷(2.0M的己烷溶液,13.3mL,26.6mmol)溶液加入4-氯代-5-甲基-2-硝基-苯酚(1.0g,5.33mmol)和二异丙基乙基胺(1.04mL,6.13mmol)的无水甲醇和无水乙腈(1/1,50mL)混合液中,搅拌反应混合物1小时。加入冰乙酸(5滴),减压蒸发所得混合液。残留物在乙醚(100mL)和水(50mL)之间分配;分离有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到1.07g 1-氯代-4-甲氧基-2-甲基-5-硝基-苯,为浅橙色固体,不进一步纯化。

[0685] 采用上述方法和适当的原料制备2-甲氧基-1,5-二甲基-3-硝基-苯。

[0686] 步骤B:2-氯代-5-甲氧基-4-硝基-苯甲酸的合成

[0687] 将1-氯代-4-甲氧基-2-甲基-5-硝基-苯(1.05g,5.21mmol)的吡啶和水(1/2,15mL)悬浮液加热至97℃,接着加入高锰酸钾(4.53g,28.64mmol)。在100℃下加热反应混合物4小时;加入第二份吡啶/水(1/1,10mL)混合液,再加入高锰酸钾(1g);将所得混合液加热至100℃过夜。将热反应混合物经CELITE™垫过滤,采用热水洗涤滤饼,通过加入盐酸(6M)水溶液酸化滤液直至pH=1。采用乙酸乙酯萃取所得混合液;有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。采用小份二氯甲烷洗涤浅黄色固体残留物(903mg)两次,得到2-氯代-5-甲氧基-4-硝基-苯甲酸,为灰白色固体,不进一步纯化。

[0688] 步骤C:2-氯代-5-甲氧基-4-硝基-N-苯基-苯甲酰胺的合成

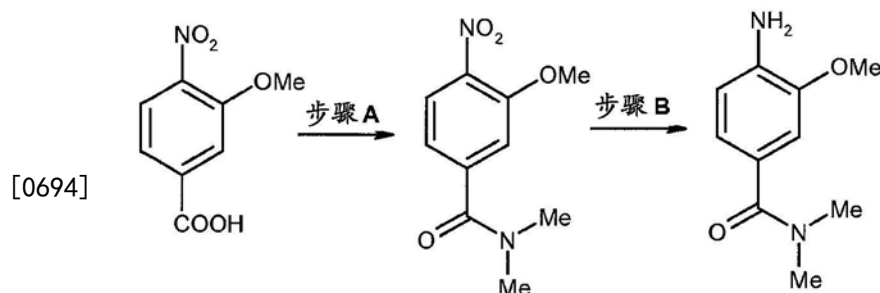
[0689] 向2-氯代-5-甲氧基-4-硝基-苯甲酸(200mg,0.86mmol)的乙腈(10mL)溶液中加入HBTU(327mg,0.86mmol),接着加入苯胺(0.08mL,0.86mmol)和二异丙基乙基胺(0.56mL,3.20mmol),在室温下搅拌所得混合液过夜。接着在60℃下加热反应混合物24小时并减压浓缩。残留物在乙酸乙酯(50mL)和水(50mL)之间分配;分离有机层并经水(50mL)和盐水(50mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速层析(己烷/EtOAc,75/25)纯化,得到182mg 2-氯代-5-甲氧基-4-硝基-N-苯基-苯甲酰胺,为浅黄色固体。

[0690] 步骤D:4-氨基-2-氯代-5-甲氧基-N-苯基-苯甲酰胺的合成

[0691] 将氯化锡(334mg,1.76mmol)加入2-氯代-5-甲氧基-4-硝基-N-苯基-苯甲酰胺(180mg,0.59mmol)的乙酸乙酯和乙醇(1/1,8mL)溶液中,在室温下搅拌反应混合物过夜。所得混合液在乙酸乙酯(50mL)和碳酸钾(5%,30mL)水溶液之间分配;分离有机层,经盐水(30mL)洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速层析(己烷/EtOAc,70/30)纯化,得到82mg 4-氨基-2-氯代-5-甲氧基-N-苯基-苯甲酰胺,为灰白色固体。

[0692] 制备10:4-氨基-3-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺的合成

[0693] 根据流程10中所示的方法制备4-氨基-3-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺。



流程 10

[0695] 步骤A:3-甲氧基-N,N-二甲基-4-硝基-苯甲酰胺的合成

[0696] 将N,N-二甲基磷酰氨基二氯化物(1.8mL,15.22mmol)加至3-甲氧基-4-硝基苯甲酸(300mg,1.52mmol)的无水1,2-二甲氧基乙烷(15mL)溶液中,在回流下加热所得混合液约110小时。然后将反应混合物冷却,倒入冰-水(50mL)中;所得混合液用乙醚(50mL)萃取,分离有机层,水层用二氯甲烷萃取(50mL)。将合并的有机萃取物减压浓缩;残留物溶于二氯甲烷,用水洗涤(30mL),经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。棕褐色液体残留物经快速色谱纯化(DCM/MeOH,98/2),得到185mg的3-甲氧基-N,N-二甲基-4-硝基-苯甲酰胺,为黄色油状物。

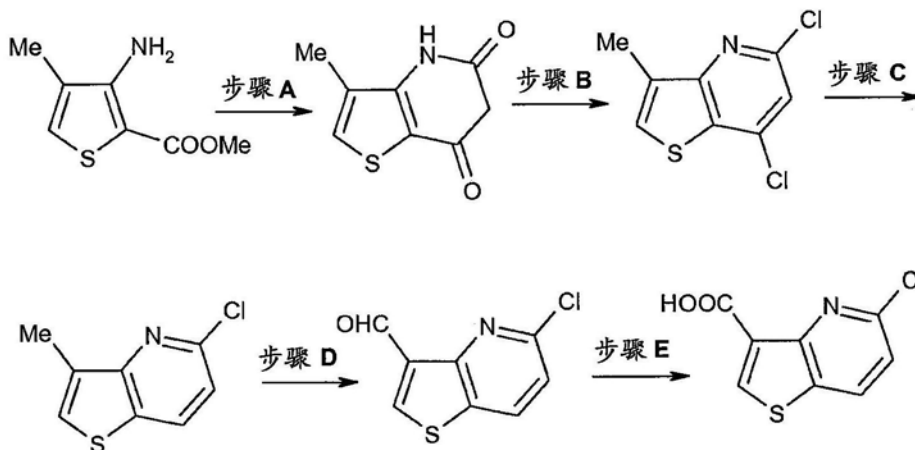
[0697] 步骤B:4-氨基-3-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺的合成

[0698] 将3-甲氧基-N,N-二甲基-4-硝基-苯甲酰胺(185mg)和披钹炭(10%,20mg)在乙醇(6mL)中的混合物在氢气环境中(气囊压力)搅拌过夜。将反应混合物在CELITE™垫上过滤,将滤液减压浓缩。粗品残留物经快速色谱纯化(DCM/MeOH,98/2),得到60mg的4-氨基-3-甲氧基-N,N-二甲基-苯甲酰胺。

[0699] 采用上述方法还原2-甲氧基-1,5-二甲基-3-硝基-苯,得到2-甲氧基-3,5-二甲基-苯基胺。

[0700] 制备11:6-氯代-噻吩并[2,3-b]吡啶-3-甲酸的合成

[0701] 6-氯代-噻吩并[2,3-b]吡啶-3-甲酸的合成根据流程11中所示方法进行。



流程 11

[0703] 步骤A:3-甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-5,7-二酮的合成

[0704] 将乙基丙二酰氯(4.29g,28mmol)加至3-氨基-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(4g,23mmol)和三乙胺(4.2mL,30mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液中,将所得混合液搅拌30分钟。反应混合物用二氯甲烷稀释,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。向该油状残留物中加入新鲜制备的乙醇钠的乙醇溶液(0.5g的25mL EtOH溶液),在回流下加热反应混合物过夜。减压蒸发溶剂,向残留物中加入水(50mL),随后加入氢氧化钠(1.5g)。经所得混合液回流加热过夜,然后冷却,通过加入盐酸水溶液(6M)酸化。通过过滤收集形成的固体,用水洗涤,减压干燥,得到2.0g的3-甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-5,7-二酮。

[0705] 步骤B:5,7-二氯代-3-甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶的合成

[0706] 将3-甲基-4H-噻吩并[3,2-b]吡啶-5,7-二酮(0.8g)和磷酰氯(2.5mL)的混合物在微波反应器中加热至180℃15分钟。将冷却的反应混合物倒入冰-水和乙酸乙酯的混合物

中,分离有机层,经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(DCM),得到5,7-二氯代-3-甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶。

[0707] 步骤C:5-氯代-3-甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶的合成

[0708] 将5,7-二氯代-3-甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶(1.2g)、披钨炭(20%,600mg)和乙酸钠(1.0g)在乙酸乙酯(50mL)中的混合物在氢气环境中(55PSI)、在Parr设备中振摇62小时。将所得混合液在CELITE™垫上过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤,减压蒸发滤液。粗品残留物经快速色谱纯化(丙酮/己烷),得到0.4g的5-氯代-3-甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶和0.2g的3-甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶。

[0709] 步骤D:5-氯代-噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲醛的合成

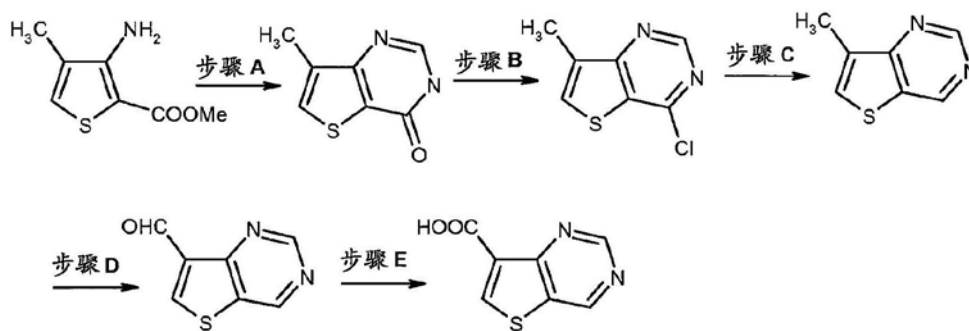
[0710] 将5-氯代-3-甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶(0.5g,2.7mmol)、N-溴代琥珀酰亚胺(0.48g,2.7mmol)和苯甲酰基过氧化物(50mg)在四氯化碳(3mL)中的混合物在微波反应器中于100℃加热15分钟。弃去上层液,减压蒸发,将残留物悬浮于甲苯(3mL)中,加入吡啶-N-氧化物(0.5g),随后加入碳酸氢钠(0.4g)和二异丙基乙胺(3滴)。将反应混合物在微波反应器中于150℃加热5分钟,然后采用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(EtOAc/己烷,20/80),得到150mg的5-氯代-噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲醛。

[0711] 步骤E:6-氯代-噻吩并[2,3-b]吡啶-3-甲酸的合成

[0712] 将氨基磺酸(150mg)加至5-氯代-噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲醛(150mg,0.76mmol)在四氢呋喃、叔-丁醇和水(1/1/1,6mL)混合物的溶液中。然后加入亚氯酸钠(100mg)和磷酸二氢钾(300mg)的水(2mL)溶液,将所得混合液搅拌30分钟。然后将反应混合物减压浓缩以除去挥发物,过滤收集形成的固体,用水和乙酸乙酯洗涤,在真空箱中干燥,得到70mg的6-氯代-噻吩并[2,3-b]吡啶-3-甲酸,不进一步纯化。

[0713] 制备12:噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸的合成

[0714] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸的合成根据流程12中所示方法进行。



流程 12

[0716] 步骤A:7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮的合成

[0717] 将3-氨基-4-甲基-噻吩-2-甲酸甲酯(3.0g)和甲酰胺(50mL)的混合物加热至150℃过夜。然后冷却反应混合物,用水稀释。过滤收集形成的固体,用水洗涤并减压干燥,得到2.1g的7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮,不进一步纯化。

[0718] 步骤B:4-氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的合成

[0719] 将7-甲基-3H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮(2.1g)在磷酸氯(10mL)中的悬浮液于100

℃加热1小时。然后冷却反应混合物,倒入冰水和乙酸乙酯的混合物中。分离有机层,经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(DCM),得到2.0g的4-氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。

[0720] 步骤C:7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的合成

[0721] 将4-氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(2g)、披钼炭(20%,1g)和乙酸钠(2g)在乙酸乙酯和异丙醇(5/1,30mL)中的混合物在氢气环境中(50PSI)、在Parr设备中振摇过夜。将所得混合液在CELITE™垫上过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤,减压蒸发滤液。粗品残留物经快速色谱纯化(丙酮/DCM,3/97),得到1g的7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。

[0722] 步骤D:噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛的合成

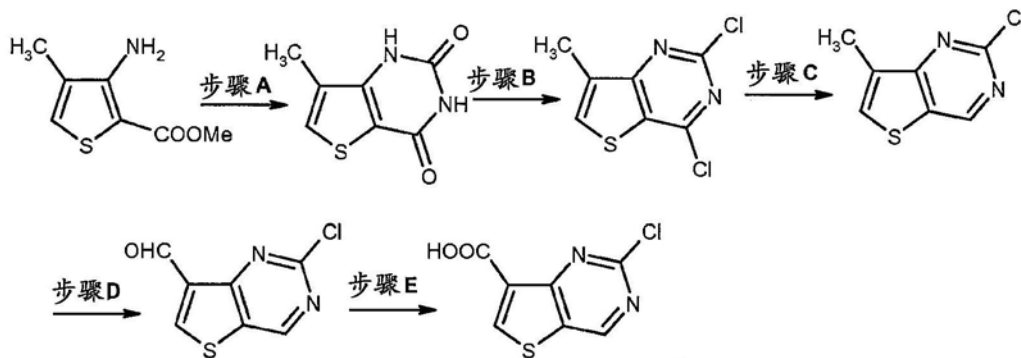
[0723] 将7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(1.2g)和N-溴代琥珀酰亚胺(2.9g)在四氯化碳(50mL)中的混合物在回流下加热1小时。然后冷却反应混合物,滤除形成的固体,滤液减压浓缩。将残留物悬浮于水(10mL)中,将悬浮液在回流下加热1小时。所得混合液通过加入饱和的碳酸氢钠水溶液碱化,用二氯甲烷(100mL)萃取两次。合并的有机层经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。固体残留物用乙酸乙酯和己烷研磨,然后通过过滤收集,得到0.8g的噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛。

[0724] 步骤E:噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸的合成

[0725] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛采用制备11步骤E中所述方法氧化,得到相应的羧酸。

[0726] 制备13:2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸的合成

[0727] 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸的合成根据流程13中所示方法进行。



流程 13

[0729] 步骤A:7-甲基-1H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮的合成

[0730] 将三氯代乙酰基异氰酸酯(2.0g)加至3-氨基-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯(1.3g)的乙腈(10mL)溶液中,将所得混合液搅拌15分钟。通过过滤收集沉淀出来的固体,将其悬浮于甲醇(5mL)中,然后加入氨的甲醇溶液(7M,5mL),将所得混合液于70℃加热15分钟。冷却反应混合物,过滤收集形成的固体,减压干燥,得到0.8g的7-甲基-1H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮。

[0731] 步骤B:2,4-二氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的合成

[0732] 将7-甲基-1H-噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4-二酮(2.8g)和磷酰氯(5mL)的混合物分为2份,然后将2份均在微波反应器中于180℃加热15分钟。冷却合并的反应混合物,将其在冰-水和乙酸乙酯之间分配。分离有机层,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,粗品残留物用己烷研磨,过滤收集固体,得到2.5g的2,4-二氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-

d]嘧啶。

[0733] 步骤C:2-氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶的合成

[0734] 将2,4-二氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(2.5g)、碳负载的氢氧化钾(20%, 0.5g)和乙酸钠(2.0g)在乙酸乙酯(40mL)和异丙醇(5mL)中的混合物在Parr设备中、于氢气环境中(50PSI)振摇过夜。将反应混合物在CELITE™垫上过滤,减压蒸发滤液。粗品残留物经快速色谱纯化(DCM),得到1.8g的2-氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶。

[0735] 步骤D:2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛的合成

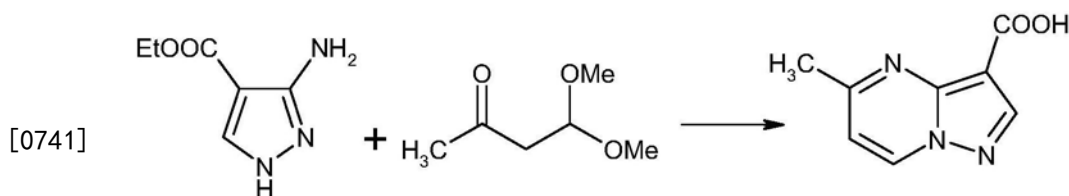
[0736] 将2-氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶(1.8g)、N-溴代琥珀酰亚胺(1.8g)、2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)(0.1g)在四氯化碳(50mL)中的混合物回流加热1小时。冷却所得混合液,滤除固体,减压蒸发滤液。残留物溶于乙腈(20mL),加入二异丙基乙胺(2.0mL),随后加入吡啶-N-氧化物(3g),于100℃加热所得混合液30分钟。冷却反应混合物,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(己烷/EtOAc),得到0.25g的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛和1g的2-氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶原料。

[0737] 步骤E:2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸的合成

[0738] 向2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛(0.6g)在叔-丁醇/四氢呋喃/水(1/1/1, 45mL)的溶液中加入氨基磺酸(1.0g),随后加入亚氯酸钠(0.9g)和磷酸二氢钾(3.0g)的水(10mL)溶液,将所得混合液搅拌1小时。然后反应混合物采用乙酸乙酯稀释;分离有机层,经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。残留物用乙酸乙酯研磨,过滤收集固体,得到0.5g的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸。

[0739] 制备14:5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[0740] 5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成根据流程14中所示方法进行。

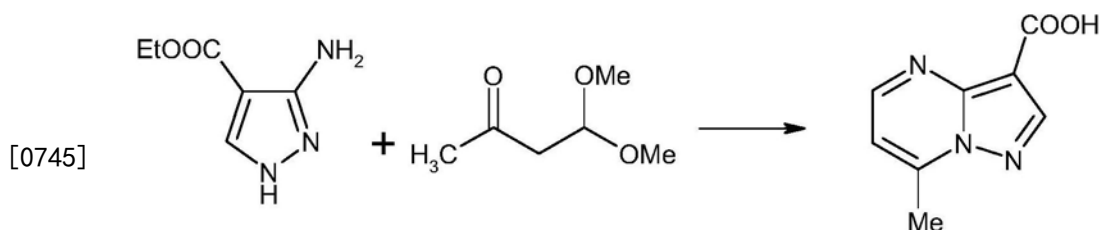


流程 14

[0742] 将3-氨基-4-吡唑甲酸乙酯(1.0g, 6.4mmol)和乙酰基乙醛二甲基缩醛(1.7g, 13mmol)在甲苯(5mL)中的混合物在回流下加热过夜。冷却所得混合液,经快速色谱纯化(己烷/乙酸乙酯),获得0.7g酯。然后将该酯溶于甲醇与水(1/1, 10mL)和氢氧化钠(0.7g)的混合物中,在回流下加热过夜。冷却反应混合物,采用盐酸水溶液(6M)将其中和至pH 7,用乙酸乙酯萃取。分离有机层,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸,不进一步纯化。

[0743] 制备15:7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[0744] 7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成根据流程15中所示方法进行。

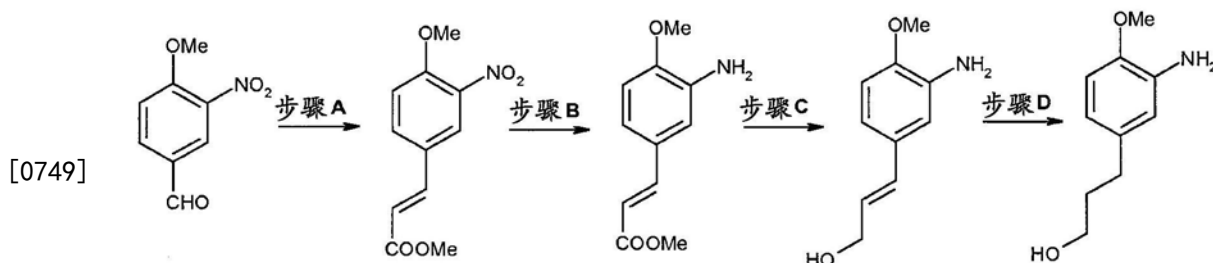


流程 15

[0746] 将3-氨基-4-吡唑甲酸乙酯(250mg)、乙酰基乙醛二甲基缩醛(200 μ L)和浓盐酸(0.5mL)的混合物于60 $^{\circ}$ C加热15分钟。冷却所得混合液,通过过滤收集沉淀出来的固体,用乙酸乙酯洗涤,在真空箱中干燥,得到200mg的7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。

[0747] 制备16: (E)-3-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-丙烯酸甲酯的合成

[0748] (E)-3-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-丙烯酸甲酯的合成根据流程16中所示方法进行。



流程 16

[0750] 步骤A: (E)-3-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-丙烯酸甲酯的合成

[0751] 将4-甲氧基-3-硝基苯甲醛(1.5g, 8.2mmol)和(三苯基膦烯)乙酸甲酯(4.4g, 13mmol)在四氢呋喃(30mL)中的混合物在回流下加热过夜。冷却反应混合物并减压蒸发;粗品残留物经快速色谱纯化(丙酮/己烷, 20/80), 得到0.5g的(E)-3-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-丙烯酸甲酯。

[0752] 步骤B: (E)-3-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-丙烯酸甲酯的合成

[0753] 向(E)-3-(4-甲氧基-3-硝基-苯基)-丙烯酸甲酯(0.5g)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入锌粉(2g), 随后加入乙酸(1mL), 于室温下将所得混合液搅拌30分钟。滤除固体, 用二氯甲烷洗涤。减压蒸发滤液, 残留物经快速色谱纯化(DCM/丙酮, 95/5), 得到(E)-3-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-丙烯酸甲酯。

[0754] 步骤C: (E)-3-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-丙-2-烯-1-醇的合成

[0755] 将氢化铝锂溶液(1M的THF溶液, 4mL)于0 $^{\circ}$ C加至(E)-3-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-丙烯酸甲酯(400mg)的四氢呋喃(10mL)溶液中, 将所得混合液搅拌15分钟。然后反应混合物通过加入饱和的氯化铵水溶液骤冷, 过滤所得混合液, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。分离滤液, 有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发, 得到90mg的(E)-3-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-丙-2-烯-1-醇, 不进一步纯化。

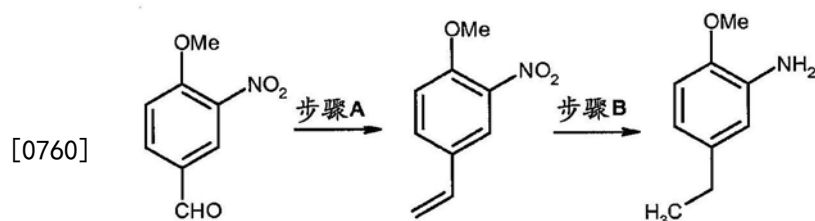
[0756] 步骤D: 3-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-丙-1-醇的合成

[0757] 将(E)-3-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-丙-2-烯-1-醇(250mg)和碳负载的氢氧化钾(20%, 50mg)在乙酸乙酯(10mL)中的混合物在氢气环境中(气囊压力)搅拌过夜。将所得混

合液在CELITE™垫上过滤,滤饼用二氯甲烷洗涤,减压蒸发滤液,得到100mg的3-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-丙-1-醇,不进一步纯化。

[0758] 制备17:5-乙基-2-甲氧基-苯基胺的合成

[0759] 5-乙基-2-甲氧基-苯基胺的合成根据流程17中所示方法进行。



流程 17

[0761] 步骤A:1-甲氧基-2-硝基-4-乙烯基-苯的合成

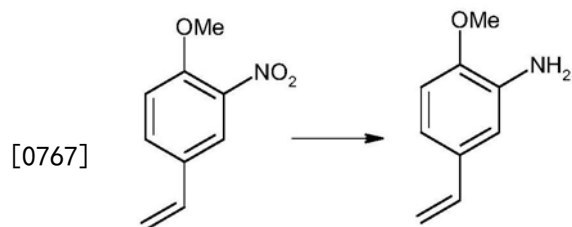
[0762] 向4-甲氧基-3-硝基苯甲醛(0.6g)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入氢化钠(50%的矿物油悬浮液,0.5g),随后加入甲基三苯基膦溴化物(1.8g),将所得混合液在回流下加热1小时。冷却反应混合物,用水稀释,用盐水萃取,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(己烷/EtOAc,90/10),得到150mg的1-甲氧基-2-硝基-4-乙烯基-苯。

[0763] 步骤B:5-乙基-2-甲氧基-苯基胺的合成

[0764] 在氢气环境中(气囊压力)、于室温下,将1-甲氧基-2-硝基-4-乙烯基-苯(150mg)和披钨炭(10%,25mg)在乙酸乙酯(10mL)中的混合物搅拌过夜。将反应混合物在CELITE™垫上过滤,蒸发滤液,得到5-乙基-2-甲氧基-苯基胺,不进一步纯化。

[0765] 制备18:2-甲氧基-5-乙烯基-苯基胺的合成

[0766] 2-甲氧基-5-乙烯基-苯基胺的合成根据流程18中所示方法进行。

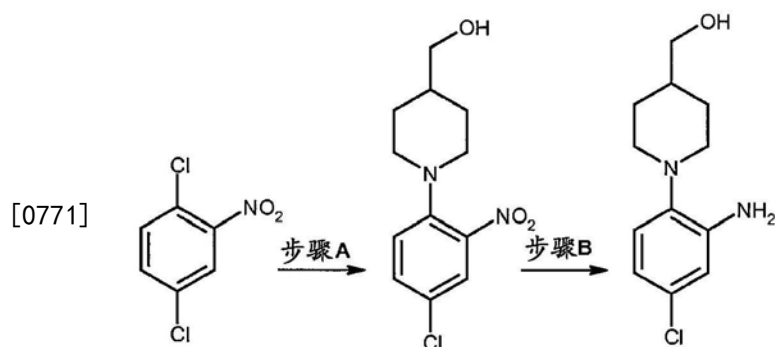


流程 18

[0768] 向1-甲氧基-2-硝基-4-乙烯基-苯(100mg)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入锌粉(大量过量),随后加入乙酸(0.5mL),于室温下将所得混合液搅拌30分钟。过滤固体,用二氯甲烷洗涤并弃去。减压蒸发滤液,残留物经快速色谱纯化(己烷/EtOAc,90/10),得到50mg的2-甲氧基-5-乙烯基-苯基胺。

[0769] 制备19:[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-4-基]-甲醇的合成

[0770] [1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-4-基]-甲醇的合成根据流程19中所示方法进行。



流程 19

[0772] 步骤A: [1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-哌啶-4-基]-甲醇的合成

[0773] 于80℃,将2,5-二氯代硝基苯(0.7g)、4-哌啶甲醇(0.6g)和碳酸钾(1g)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物加热1小时。冷却反应混合物,用水稀释,用乙酸乙酯萃取。用水和盐水洗涤合并的有机萃取物,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(DCM/丙酮,90/10),得到0.8g的[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-哌啶-4-基]-甲醇。

[0774] 步骤B: [1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-4-基]-甲醇的合成

[0775] [1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-哌啶-4-基]-甲醇(200mg)根据制备16步骤B中所述方法还原,得到90mg的[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-4-基]-甲醇。

[0776] 采用上述方法和适当的原料,制备以下化合物:

[0777] -[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯;

[0778] -1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-4-甲酰胺;

[0779] -[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-3-基]-甲醇;

[0780] -2-氮杂环庚烷-1-基-5-氯代-苯基胺;

[0781] -(3-氨基-4-哌啶-1-基-苯基)-甲醇;

[0782] -5-氯代-2-吡咯烷-1-基-苯基胺;

[0783] -[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-吡咯烷-3-基]-甲醇;

[0784] -5-氯代-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基胺;

[0785] -4-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯;

[0786] -2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-哌啶-1-基]-5-氯代-苯基胺;

[0787] -5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基胺;

[0788] -2-[(2-氨基-4-氯代-苯基)-甲基-氨基]-乙醇;

[0789] -1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-4-醇;

[0790] -1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-3-醇;

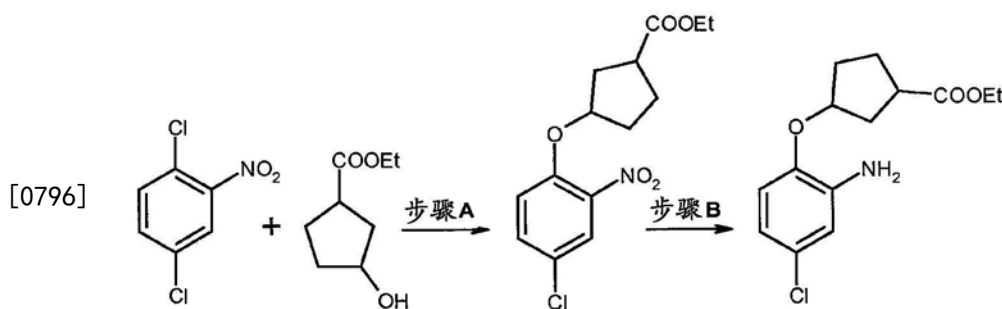
[0791] -[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-2-基]-甲醇;

[0792] -3-[(2-氨基-4-氯代-苯基)-甲基-氨基]-丙-1-醇;和

[0793] -1-[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙醇。

[0794] 制备20:3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环戊烷甲酸乙酯的合成

[0795] 3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环戊烷甲酸乙酯的合成根据流程20中所示方法进行。



流程 20

[0797] 步骤A: 3-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-环戊烷甲酸乙酯的合成

[0798] 于室温下, 将1,4-二氯代-2-硝基-苯(190mg, 1.1mmol)、3-羟基-环戊烷甲酸乙酯(180mg, 1.14mmol)、三苯膦(448mg)和DIAD(345mg)在二氯甲烷(10mL)中的混合物搅拌过夜。然后减压蒸发反应混合物, 粗品残留物经快速色谱纯化, 得到280mg的3-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-环戊烷甲酸乙酯。

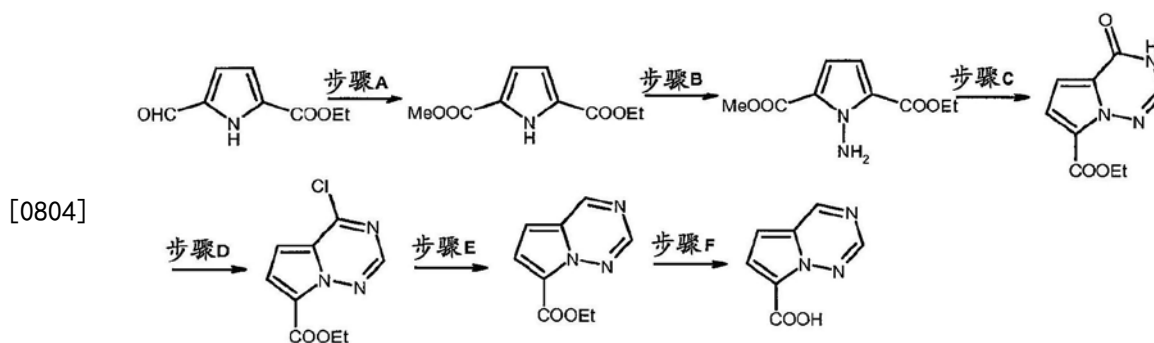
[0799] 步骤B: 3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环戊烷甲酸乙酯的合成

[0800] 向3-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-环戊烷甲酸乙酯(280mg)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入锌粉(2g), 随后加入冰乙酸(1mL), 于室温下搅拌所得混合液20分钟。过滤固体, 用二氯甲烷洗涤并弃去。减压蒸发滤液, 残留物经快速色谱纯化(己烷/丙酮, 80/20), 得到200mg的3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环戊烷甲酸乙酯。

[0801] 1-甲氧基-萘-2-基胺采用上述方法和适当的原料制备。

[0802] 制备21: 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸的合成

[0803] 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸的合成根据流程21中所示方法进行。



流程 21

[0805] 步骤A: 1H-吡咯-2,5-二甲酸2-乙酯5-甲酯的合成

[0806] 向5-甲酰基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(1g, 6mmol)在叔-丁醇/四氢呋喃/水(1/1/1, 60mL)的溶液中加入氨基磺酸(1.0g, 9mmol), 搅拌所得混合液10分钟。然后加入亚氯酸钠(0.76g, 8.4mmol)和磷酸二氢钾(1.6g, 12mmol)的水(5mL)溶液, 将反应混合物搅拌30分钟。用乙酸乙酯萃取所得混合液, 用水和盐水洗涤有机萃取物, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。将残留物溶于二氯甲烷(20mL), 加入trimetisilidiazomethane(2M的己烷溶液, 5mL); 搅拌所得混合液直到气体溢出停止。加入冰乙酸(数滴), 减压蒸发所得混合物。残留物经快速色谱纯化(己烷/EtOAc, 85/15), 得到0.7g的1H-吡咯-2,5-二甲酸2-乙酯5-甲酯。

[0807] 步骤B: 1-氨基-1H-吡咯-2,5-二甲酸2-乙酯5-甲酯的合成

[0808] 将氢化钠(60%的矿物油悬浮液, 90mg)加至1H-吡咯-2,5-二甲酸2-乙酯5-甲酯(100mg)的N,N-二甲基甲酰胺(2mL)溶液中,将所得混合液搅拌5分钟。然后加入2,4,6-三甲基-苯磺酰基羟基胺(根据JOC 1973,1239中所述方法,制备自0.5g的mesitilene oxamate),将混合物搅拌5分钟。然后通过加入水骤冷反应混合物,用乙酸乙酯萃取所得混合液。用水和盐水洗涤合并的有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(己烷/EtOAc, 90/10),得到100mg的1-氨基-1H-吡咯-2,5-二甲酸2-乙酯5-甲酯。

[0809] 步骤C:4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯的合成

[0810] 于140℃,将1-氨基-1H-吡咯-2,5-二甲酸2-乙酯5-甲酯(140mg)和甲酰胺(1mL)的混合物搅拌过夜。然后冷却反应混合物,用水稀释,过滤收集沉淀出来的固体,真空干燥,得到60mg的4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯。

[0811] 步骤D:4-氯代-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯的合成

[0812] 在微波反应器中、于160℃,将4-氧代-3,4-二氢-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯(300mg)和磷酰氯(1mL)的混合物加热15分钟。冷却所得混合液,倒入冰水和乙酸乙酯的混合物中。分离有机层,经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。残留物经快速色谱纯化(己烷/EtOAc, 90/10),得到120mg的4-氯代-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯,它含有4-氯代-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲腈。

[0813] 步骤E:吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯的合成

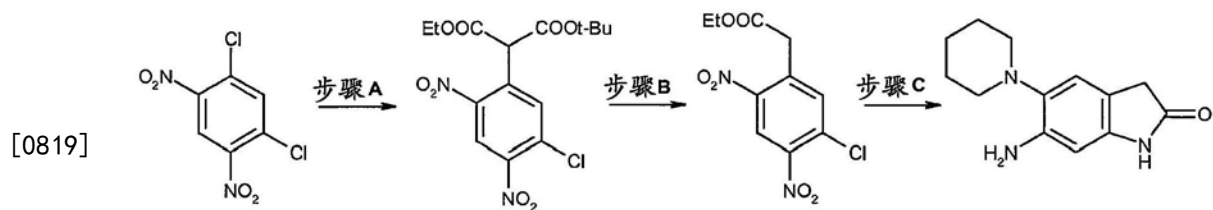
[0814] 在氢气环境中(气囊压力)、于室温下,将4-氯代-吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯(120mg)、碳负载的氢氧化钡(20%, 40mg)和乙酸钠(600mg)在乙酸乙酯和异丙醇(5/1, 12mL)中的混合物搅拌过夜。将所得混合液在CELITE™垫上过滤,减压蒸发滤液。粗品残留物经快速色谱纯化,得到45mg的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯。

[0815] 步骤F:吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸的合成

[0816] 于70℃,将吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸乙酯(40mg)和氢氧化钠水溶液(6M, 1mL)在四氢呋喃和甲醇(1/1, 1mL)中的混合物加热1小时。然后冷却反应混合物,通过加入盐酸水溶液(6M)酸化,减压蒸发。将残留物溶于二氯甲烷和水(10/1, 5.5mL)的混合物中,分离有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到15mg的吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸。

[0817] 制备22:6-氨基-5-哌啶-1-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮的合成

[0818] 6-氨基-5-哌啶-1-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮的合成根据流程22中所示方法进行。



流程 22

[0820] 步骤A:2-(5-氯代-2,4-二硝基-苯基)-丙二酸叔-丁基酯乙基酯的合成

[0821] 将氢化钠(60%的矿物油悬浮液, 1.60mmol)加至丙二酸叔-丁基乙基酯(300mg)的1-甲基-2-吡咯烷(3mL)的混合物中,随后加入1,5-二氯代-2,4-二硝基苯(0.45g)。将反应

混合物搅拌15分钟,然后通过加入盐酸的稀水溶液骤冷。所得混合液用乙酸乙酯萃取;经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。残留物经快速色谱纯化(EtOAc/己烷,5/95-15/85),得到0.4g的2-(5-氯代-2,4-二硝基-苯基)-丙二酸叔-丁基酯乙基酯。

[0822] 步骤B: (5-氯代-2,4-二硝基-苯基)-乙酸乙酯的合成

[0823] 将2-(5-氯代-2,4-二硝基-苯基)-丙二酸叔-丁基酯乙基酯(0.4g)在二氯甲烷(3mL)和三氟乙酸(0.5mL)混合物中的溶液在密封试管中于70℃加热30分钟。然后将反应混合物减压蒸发,残留物经快速色谱纯化(EtOAc/己烷,10/90),得到150mg的(5-氯代-2,4-二硝基-苯基)-乙酸乙酯。

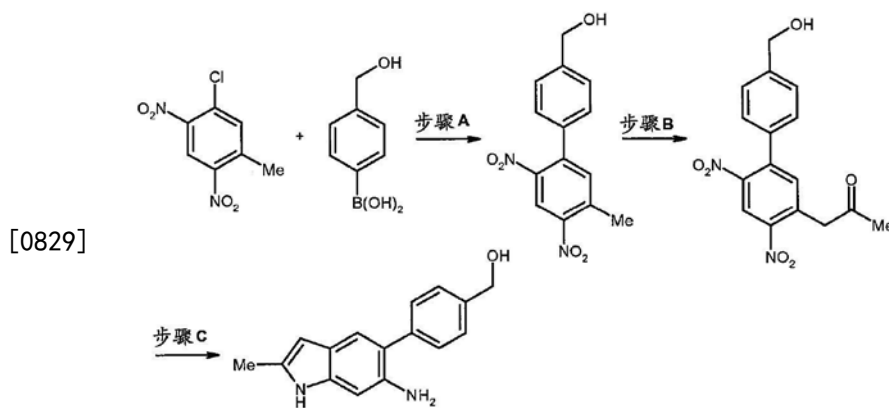
[0824] 步骤C: 6-氨基-5-哌啶-1-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮的合成

[0825] 将哌啶(120mg)加至(5-氯代-2,4-二硝基-苯基)-乙酸乙酯(150mg)的二氯甲烷(5mL)溶液中,于室温下将所得混合液搅拌10分钟。加入冰乙酸(0.3mL)和锌粉(1勺),于室温下将反应混合物搅拌20分钟。所得混合液经CELITE™垫过滤,用二氯甲烷洗涤滤饼,减压蒸发滤液。用乙酸乙酯稀释残留物,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到(2,4-二氨基-5-哌啶-1-基-苯基)-乙酸乙酯。将该物质溶于甲苯(2.5mL),在微波反应器中于150℃加热10分钟。然后冷却反应混合物,减压蒸发,残留物经快速色谱纯化(DCM/MeOH, 95/5),得到30mg的6-氨基-5-哌啶-1-基-1,3-二氢-吡啶-2-酮。MS=232[M+H]⁺。

[0826] 6-氨基-5-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-1,3-二氢-吡啶-2-酮根据上述方法并采用适当的原料进行制备。

[0827] 制备23: [4-(6-氨基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-苯基]-甲醇的合成

[0828] [4-(6-氨基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-苯基]-甲醇的合成根据流程23中所示方法进行。



流程 23

[0830] 步骤A: (5'-甲基-2',4'-二硝基-联苯-4-基)-甲醇的合成

[0831] 在微波反应器中、于170℃,将5-氯代-2,4-二硝基甲苯(1.0g)、4-(羟基甲基)苯基硼酸(0.84g)、双(三苯膦)氯化钯(II)(150mg)和碳酸钾(2.0g)在1,4-二氧六环和水(10/1, 11mL)中的混合物加热10分钟。然后冷却反应混合物,用乙酸乙酯稀释。用水和盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(丙酮/DCM,3/97),得到0.6g的(5'-甲基-2',4'-二硝基-联苯-4-基)-甲醇。

[0832] 步骤B: 1-(4'-羟基甲基-4,6-二硝基-联苯-3-基)-丙-2-酮的合成

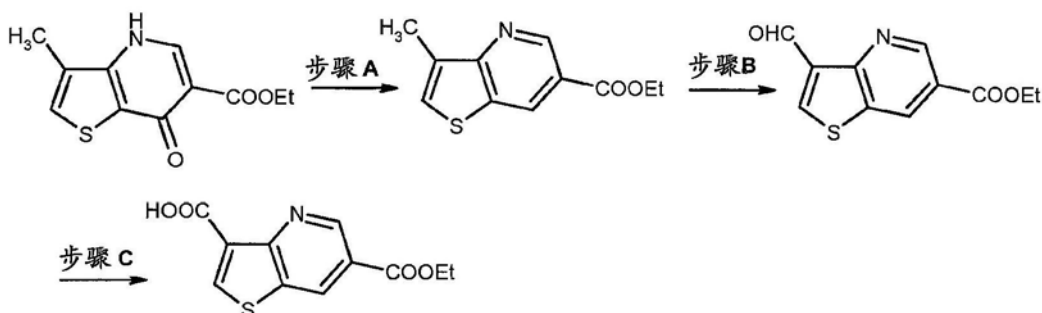
[0833] 于100℃,将(5'-甲基-2',4'-二硝基-联苯-4-基)-甲醇(0.6g)在N,N-二甲基乙酰胺二甲基缩醛(5mL)中的溶液加热2小时。然后冷却反应混合物,用乙酸乙酯稀释,用盐酸稀水溶液、水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(丙酮/DCM,3/97),得到1-(4'-羟基甲基-4,6-二硝基-联苯-3-基)-丙-2-酮。

[0834] 步骤C:[4-(6-氨基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-苯基]-甲醇的合成

[0835] 在Parr设备中、在氢气环境中(50PSI),将1-(4'-羟基甲基-4,6-二硝基-联苯-3-基)-丙-2-酮(200mg)和披钨炭(10%,80mg)在乙酸乙酯中的混合物振摇过夜。然后将反应混合物在CELITE™垫上过滤,减压蒸发滤液,经快速色谱纯化粗品残留物,得到[4-(2-甲基-6-硝基-1H-吡啶-5-基)-苯基]-甲醇和[4-(6-羟基氨基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-苯基]-甲醇。合并两种产物,将其溶于二氯甲烷(5mL)。加入锌粉(大量过量)和冰乙酸(1mL),于70℃加热所得混合液30分钟。然后将反应混合物在CELITE™垫上过滤,用乙酸乙酯洗涤滤饼。经盐水洗涤滤液、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(MeOH/DCM,5/95),得到55mg的[4-(6-氨基-2-甲基-1H-吡啶-5-基)-苯基]-甲醇。 $MS=253[M+H]^+$ 。

[0836] 制备24:噻吩并[3,2-b]吡啶-3,6-二甲酸6-乙酯的合成

[0837] 噻吩并[3,2-b]吡啶-3,6-二甲酸6-乙酯的合成根据流程24中所示方法进行。



[0838]

流程 24

[0839] 步骤A:3-甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酸乙酯的合成

[0840] 在微波反应器中、于150℃,将3-甲基-7-氧代-4,7-二氢-噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酸乙酯(WO 2003/059878A2)(1.0g)和磷酸氯(3mL)的混合物加热15分钟。然后冷却反应混合物,倒入冰水和乙酸乙酯的混合物中。搅拌所得混合液10分钟;分离有机层,用水(50mL)洗涤二次,用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。向溶于乙酸乙酯和异丙醇(10/1,55mL)的固体残留物中加入乙酸钠三水合物(2.0g)和披钨炭(20%,0.3g),在Parr设备中、在氢气环境中(50PSI)将所得混合液振摇过夜。然后将反应混合物在CELITE™垫上过滤,减压蒸发滤液,粗品残留物经快速色谱纯化(EtOAc/己烷,10/90),得到0.78g的3-甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酸乙酯。

[0841] 步骤B:3-甲酰基-噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酸乙酯的合成

[0842] 向3-甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酸乙酯(1.2g)的四氯化碳(50mL)溶液中加入N-溴代琥珀酰亚胺(2.4g),随后加入AIBN(50mg),在回流下将所得混合液加热4小时。冷却反应混合物;过滤除去固体,用四氯化碳充分洗涤。减压蒸发滤液,将残留物溶于二甲基亚砜(20mL),于80℃加热所得混合液1小时。冷却反应混合物,用水稀释,通过加入饱和的碳酸氢钠水溶液碱化,用乙酸乙酯萃取。经盐水洗涤合并的有机层、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。残留物经快速色谱纯化(丙酮/DCM,5/95),得到0.8g的3-甲酰基-噻吩并[3,2-b]

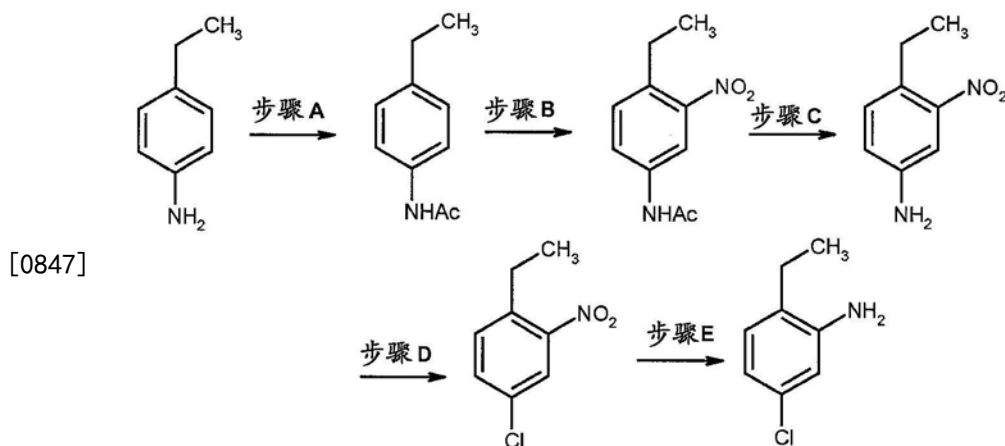
吡啶-6-甲酸乙酯。

[0843] 步骤C: 噻吩并[3,2-b]吡啶-3,6-二甲酸6-乙酯的合成

[0844] 将3-甲酰基-噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酸乙酯(0.8g, 3.4mmol)和氨基磺酸(0.66g, 6.8mmol)在叔-丁醇/四氢呋喃/水(1/1/1, 60mL)中的混合物搅拌20分钟。加入亚氯酸钠(0.55g, 6mmol)和磷酸二氢钾(1.36g, 10mmol)的水(5mL)溶液, 将获得的黄色溶液搅拌20分钟。用水和乙酸乙酯稀释反应混合物, 过滤收集形成的固体, 用水洗涤, 在真空箱中于60℃干燥。滤液用乙酸乙酯萃取; 有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发, 得到产物, 将其与前面收集的固体合并, 获得0.5g的噻吩并[3,2-b]吡啶-3,6-二甲酸6-乙酯。

[0845] 制备25: 5-氯代-2-乙基-苯基胺的合成

[0846] 5-氯代-2-乙基-苯基胺的合成根据流程25中所示方法进行。



[0848] 步骤A: N-(4-乙基-苯基)-乙酰胺的合成

[0849] 将乙酸酐(4.3mL, 45.45mmol)加至4-乙基苯胺(5.0g, 41.32mmol)和吡啶(20mL)的混合物中, 在室温下将所得混合液搅拌过夜。将反应混合物在二氯甲烷和盐酸水溶液之间分配。分离有机层, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发, 得到6.857g的N-(4-乙基-苯基)-乙酰胺, 为棕色固体, 不进一步纯化。

[0850] 步骤B: N-(4-乙基-3-硝基-苯基)-乙酰胺的合成

[0851] 向浓硫酸(8mL)中滴加N-(4-乙基-苯基)-乙酰胺(2.0g, 12.27mmol), 将混合物冷却至-15℃, 然后滴加发烟硝酸(0.505mL, 12.27mmol)。将反应混合物在-20和-10℃的温度范围内搅拌75分钟。然后将反应混合物倒入冰中, 通过加入碳酸钠中和, 用乙醚萃取二次。经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经快速色谱纯化(己烷/EtOAc, 100/0 to 70/30), 得到2.231g (88%产率) N-(4-乙基-3-硝基-苯基)-乙酰胺。

[0852] 步骤C: 4-乙基-3-硝基-苯基胺的合成

[0853] 将N-(4-乙基-3-硝基-苯基)-乙酰胺(1.0g)和浓盐酸(5mL)的混合物回流加热4小时。然后冷却反应混合物, 通过加入氢氧化钠(sodium hydroxyde)碱化, 用乙醚萃取二次。经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物, 得到0.601g的4-乙基-3-硝基-苯基胺, 不进一步纯化。MS=167 [M+H]⁺。

[0854] 步骤D: 4-氯代-1-乙基-2-硝基-苯(第32042-86页)的合成

[0855] 将亚硝酸钠(0.11g, 1.32mmol)的水(1mL)水溶液于0℃下滴加至4-乙基-3-硝基-苯基胺(80%, 0.25g, 1.20mmol)的盐酸(2mL)和水(4mL)悬浮液中。于0℃将反应混合物搅拌5分钟,然后加入脒(15mg, 0.24mmol)。将所得混合液搅拌10分钟,然后于80℃倾入氯化亚铜(0.18g, 1.8mmol)在浓盐酸(1.5mL)和水(0.6mL)混合物中的悬浮液中。于80℃将反应混合物搅拌2小时,然后用乙酸乙酯萃取。有机萃取物用氢氧化钠水溶液(1M)和水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到200mg(90%产率)4-氯代-1-乙基-2-硝基-苯,为油状物。

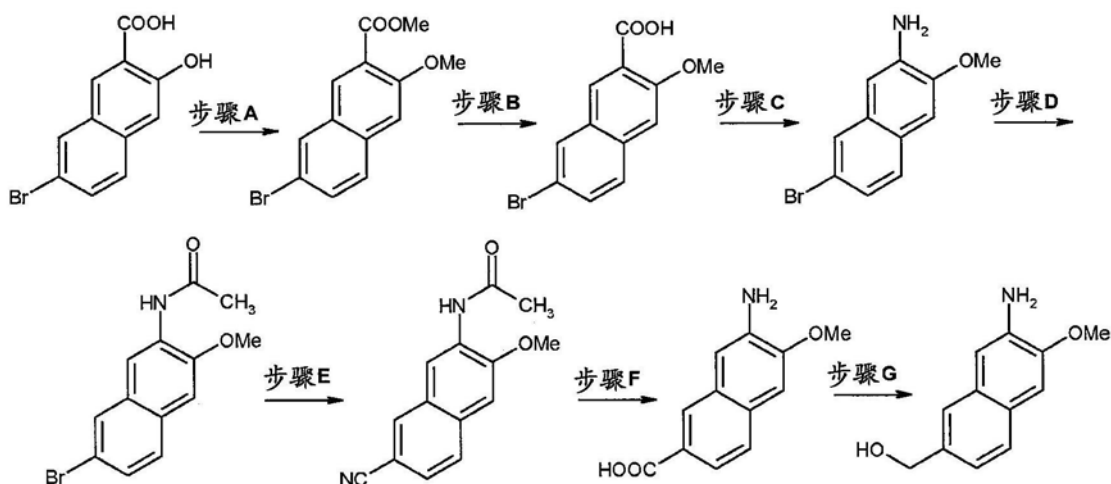
[0856] 4-氯代-1-(4-甲氧基-丁基)-2-硝基-苯采用上述方法和适当的原料制备。

[0857] 步骤E:5-氯代-2-乙基-苯基胺的合成

[0858] 向4-氯代-1-乙基-2-硝基-苯(0.57g, 3.08mmol)的乙酸乙酯和乙醇(1/1, 30mL)溶液中加入氯化锡(1.7g, 9.24mmol),在室温下将所得混合液搅拌过夜。然后将反应混合物倾入水中,通过加入碳酸钾碱化至pH>10。所得混合液用二氯甲烷萃取;有机萃取液经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化,得到0.503g的5-氯代-2-乙基-苯基胺,为棕色油状物。

[0859] 制备26:(7-氨基-6-甲氧基-萘-2-基)-甲醇的合成

[0860] (7-氨基-6-甲氧基-萘-2-基)-甲醇的合成根据流程26中所示方法进行。



流程 26

[0862] 步骤A:7-溴-3-甲氧基-萘-2-甲酸甲酯的合成

[0863] 将7-溴-3-羟基-萘-2-甲酸(J. Med. Chem. 1990, 33 (1), 171) (5.3g, 19.85mmol)、碳酸钾(13.7g, 99.25mmol)和硫酸二甲酯(3.8mL, 45.66mmol)在丙酮(50mL)中的混合物回流加热3.5小时。然后过滤反应混合物;滤液用水(5mL)处理,搅拌所得混合液10分钟。减压浓缩反应混合物;将残留物溶于二氯甲烷,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到5.946g的7-溴-3-甲氧基-萘-2-甲酸甲酯,不进一步纯化。

[0864] 步骤B:7-溴-3-甲氧基-萘-2-甲酸的合成

[0865] 将氢氧化钠(1.6g, 40mmol)的水(30mL)溶液加至7-溴-3-甲氧基-萘-2-甲酸甲酯(5.9g, 20mmol)的乙醇(100mL)溶液中,在回流下将所得混合液加热2小时。然后冷却反应混合物并减压浓缩。残留物通过加入盐酸水溶液酸化至pH 3ca.。所得混合液用二氯甲烷萃取二次,合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到5.329g的7-溴-3-甲氧基-

基-萘-2-甲酸,为奶油色固体。

[0866] 步骤C:7-溴-3-甲氧基-萘-2-基胺的合成

[0867] 将7-溴-3-甲氧基-萘-2-甲酸(1.0g,3.56mmol)和亚硫酸氯(5mL)的混合物回流加热2小时。将反应混合物减压蒸发,残留物溶于丙酮(30mL)。向该溶液中滴加叠氮化钠(0.23g)的水(0.5mL)溶液,于室温下将所得混合液搅拌15分钟。加入水(100mL),所得混合液用苯(50mL)萃取二次。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤并加热至回流1小时。然后加入氢氧化钾水溶液(50%,100mL),将所得混合液回流加热1小时。冷却反应混合物,分离有机层,水层用二氯甲烷萃取二次。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(己烷/EtOAc),得到0.678g的7-溴-3-甲氧基-萘-2-基胺,为奶油色固体。

[0868] 步骤D:N-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基)-乙酰胺的合成

[0869] 于室温下将7-溴-3-甲氧基-萘-2-基胺(2.2g,8.76mmol)、乙酸酐(1.4g,13.14mmol)和吡啶(20mL)的混合物搅拌3小时。加入水(300mL),过滤收集固体沉淀物,用水充分洗涤。将固体残留物溶于二氯甲烷,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到2.569g的N-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基)-乙酰胺,为浅粉色固体。

[0870] 步骤E:N-(7-氰基-3-甲氧基-萘-2-基)-乙酰胺的合成

[0871] 向N-(7-溴-3-甲氧基-萘-2-基)-乙酰胺(1.2g,4.0mmol)在先前已经脱气的水和N,N-二甲基甲酰胺(3/1,40mL)混合物的溶液中加入氰化锌(0.28g,2.4mmol),随后加入三(二亚苯基丙酮)二钯(0)(0.18g,0.22mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁(0.27g,0.48mmol),于120℃将所得混合液加热过夜。将反应混合物倾入水中,用乙酸乙酯萃取。有机萃取物用水洗涤3次,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(己烷/EtOAc),得到0.621g的N-(7-氰基-3-甲氧基-萘-2-基)-乙酰胺,为奶油色固体。MS=241[M+H]⁺。

[0872] 步骤F:7-氨基-6-甲氧基-萘-2-甲酸的合成

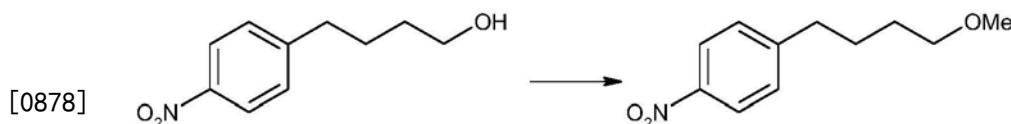
[0873] 将氢氧化钠(0.17g,4.17mmol)加至N-(7-氰基-3-甲氧基-萘-2-基)-乙酰胺(0.2g,0.83mmol)的乙二醇(2mL)悬浮液中,于回流下(195℃)将所得混合液加热过夜。然后冷却反应混合物,加入水,将pH调节至4。过滤收集沉淀物,干燥,得到0.156g的7-氨基-6-甲氧基-萘-2-甲酸,为棕色固体。MS=218[M+H]⁺。

[0874] 步骤G:(7-氨基-6-甲氧基-萘-2-基)-甲醇的合成

[0875] 于0℃,将硼烷四氢呋喃复合物(1mL,0.92mmol)加至7-氨基-6-甲氧基-萘-2-甲酸(0.1g,0.46mmol)的无水四氢呋喃(2mL)悬浮液中,将所得混合液在室温下搅拌过夜。反应混合物通过加入甲醇骤冷,然后于室温下搅拌2小时。将所得混合液减压浓缩,在二氯甲烷和饱和的碳酸氢钠水溶液之间分配。分离有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到(7-氨基-6-甲氧基-萘-2-基)-甲醇,不进一步纯化。MS=204[M+H]⁺。

[0876] 制备27:1-(4-甲氧基-丁基)-4-硝基-苯的合成

[0877] 1-(4-甲氧基-丁基)-4-硝基-苯的合成根据流程27中所示方法进行。

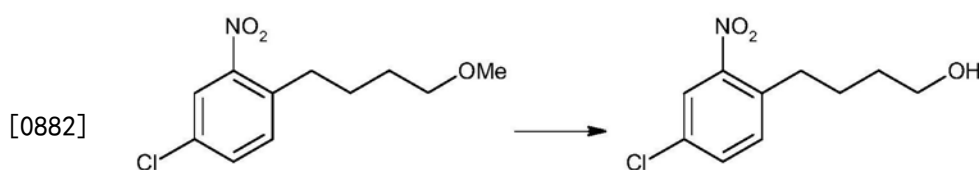


流程 27

[0879] 将4-(4-硝基苯基)-1-丁醇 (2g, 10.26mmol) 滴加至氢化钠 (60%的矿物油分散液, 0.49g, 12.30mmol) 的无水四氢呋喃悬浮液中, 将所得混合液于室温下搅拌10分钟。加入甲基碘 (2mL), 将所得混合液搅拌62小时。反应混合物减压蒸发; 残留物在二氯甲烷和水之间分配。分离有机层, 经硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。残留物经快速色谱纯化 (EtOAc/己烷, 1/1), 得到1.996g的1-(4-甲氧基-丁基)-4-硝基-苯, 为油状物。

[0880] 制备28:4-(4-氯代-2-硝基-苯基)-丁-1-醇的合成

[0881] 4-(4-氯代-2-硝基-苯基)-丁-1-醇的合成根据流程33中所示方法进行。

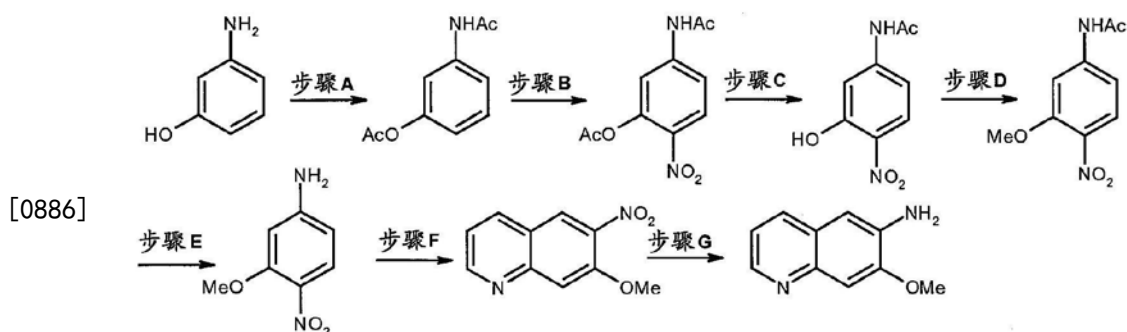


流程 28

[0883] 将三溴化硼 (1.24g, 4.925mmol) 加至冷却的4-氯代-1-(4-甲氧基-丁基)-2-硝基-苯 (0.2g, 0.995mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 混合物中, 将所得混合液在室温下搅拌过夜。反应混合物用乙酸乙酯萃取, 经无水硫酸钠干燥有机萃取物、过滤并减压蒸发, 得到80mg的4-(4-氯代-2-硝基-苯基)-丁-1-醇, 为油状物, 不进一步纯化。

[0884] 制备29:7-甲氧基-喹啉-6-基胺的合成

[0885] 7-甲氧基-喹啉-6-基胺的合成根据流程29中所示方法进行。



流程 29

[0887] 步骤A: 乙酸3-乙酰基氨基-苯基酯的合成

[0888] 于0℃, 将乙酸酐 (53mL, 572.0mmol) 缓慢加至3-氨基苯酚 (25g, 225.0mmol) 和4-二甲氨基吡啶 (催化量) 的吡啶 (100mL) 混合物中, 于室温下将反应混合物搅拌62小时。加入水 (1L), 所得混合液用乙酸乙酯萃取。有机萃取物用盐酸水溶液、饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发, 得到21.79g的固体乙酸3-乙酰基氨基-苯基酯, 不进一步纯化。静置后自水层析出第二批该物质 (2.978g), 过滤收集。

[0889] 步骤B: 乙酸5-乙酰基氨基-2-硝基-苯基酯的合成

[0890] 于-15℃,将乙酸3-乙酰基氨基-苯基酯(21.7g,112.4mmol)滴加至发烟硝酸(109mL)中,保持温度低于-10℃。于-10℃将反应混合物搅拌3小时,然后倾入冰中。所得混合液用乙酸乙酯萃取三次,合并的有机萃取物经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(EtOAc/己烷,1/1),得到20.608g(77%产率)乙酸5-乙酰基氨基-2-硝基-苯基酯,为奶油色固体。

[0891] 步骤C:N-(3-羟基-4-硝基-苯基)-乙酰胺的合成

[0892] 将乙酸5-乙酰基氨基-2-硝基-苯基酯(20.5g,85.77mmol)和碳酸钾(26g,188.4mmol)在甲醇(200mL)中的混合物于室温下搅拌3小时。将反应混合物减压浓缩,加入水(250mL),所得混合液通过加入浓盐酸酸化。将析出的固体研磨,通过过滤收集,用水洗涤并真空干燥,得到N-(3-羟基-4-硝基-苯基)-乙酰胺。

[0893] 步骤D:N-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙酰胺的合成

[0894] 向N-(3-羟基-4-硝基-苯基)-乙酰胺(2g,10.15mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入碳酸钾(2.6g,18.88mmol),随后加入甲基碘(0.71mL,11.16mmol),于室温下将反应混合物搅拌1小时。然后加入第二份甲基碘(0.15mL),将所得混合液搅拌1小时。加入乙酸乙酯(100mL)和盐水(100mL),分离有机层,用水洗涤二次,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到N-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙酰胺。

[0895] 步骤E:3-甲氧基-4-硝基-苯基胺的合成

[0896] 将N-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-乙酰胺(16.6g,78.67mmol)和盐酸水溶液(1.5M,200mL)的混合物回流直到获得澄清的溶液。反应混合物通过加入碳酸钾水溶液碱化,然后用二氯甲烷(200mL)萃取四次;合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到13.56g(定量收率)3-甲氧基-4-硝基-苯基胺,为黄色固体。 $MS=169[M+H]^+$ 。

[0897] 步骤F:7-甲氧基-6-硝基-喹啉的合成

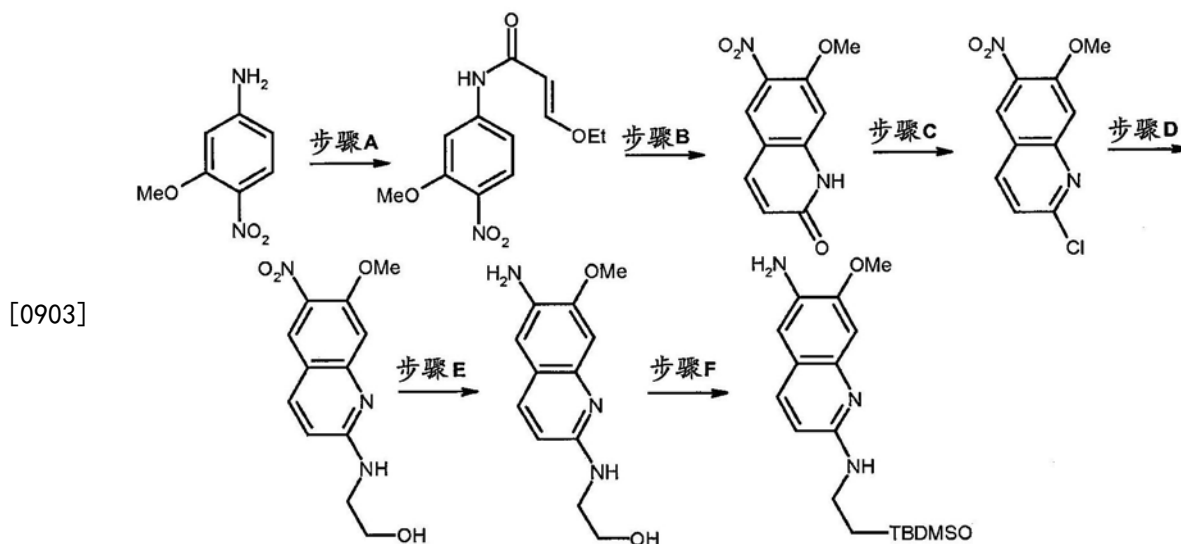
[0898] 于100℃,向3-甲氧基-4-硝基-苯基胺(13.4g,80.0mmol)、五氧化砷(11.0g,48.0mmol)和丙三醇(33mL,216.0mmol)的混合物中滴加浓硫酸(4.7mL,88.0mmol)。然后于150-160℃的温度范围内将反应混合物加热2小时,然后冷却。加入水(200mL),所得混合液用乙酸乙酯萃取四次。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(EtOAc),得到9.00g(61%产率)7-甲氧基-6-硝基-喹啉,为橙色固体。

[0899] 步骤G:7-甲氧基-喹啉-6-基胺的合成

[0900] 将7-甲氧基-6-硝基-喹啉(5g,24.0mmol)、铁粉(9.8g,172mmol)和氯化铵(9.1g,172mmol)在乙醇和水(3/1,160mL)中的混合物回流加热过夜。所得混合液经CELITE™垫过滤,减压蒸发滤液,将残留物在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。残留物经快速色谱纯化(EtOAc),得到3.551g的7-甲氧基-喹啉-6-基胺,为灰色固体。

[0901] 制备30:N²-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-7-甲氧基-喹啉-2,6-二胺的合成

[0902] N²-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-7-甲氧基-喹啉-2,6-二胺的合成根据流程30中所示方法进行。



流程 30

[0904] 步骤A: (E)-3-乙氧基-N-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-丙烯酰胺的合成

[0905] 将亚硫酸氯 (1mL) 加至3,3-二乙氧基-丙酸 (Eur. J. Org. Chem. 2001, 2041) (0.20g, 1.10mmol) 中, 于80℃将所得混合液加热1小时。然后将反应混合物减压蒸发, 残留物溶于二氯甲烷 (2mL)。于0℃将获得的溶液加至3-甲氧基-4-硝基-苯基胺 (0.13g, 0.77mmol) 和吡啶 (0.12g, 1.54mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中。在室温下搅拌反应混合物过夜, 然后通过加入盐酸水溶液 (6M) 使得pH中性。所得混合液用乙酸乙酯萃取二次, 用水洗涤合并的有机萃取物, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发, 得到225mg的 (E)-3-乙氧基-N-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-丙烯酰胺, 为橙色固体。

[0906] 步骤B: 7-甲氧基-6-硝基-1H-喹啉-2-酮的合成

[0907] 将浓硫酸 (1mL) 加至冷却的 (E)-3-乙氧基-N-(3-甲氧基-4-硝基-苯基)-丙烯酰胺 (225mg) 中, 将所得混合液于室温下搅拌1.5小时。然后将反应混合物倾入冰-水中, 搅拌1小时。过滤收集析出的固体, 真空干燥, 得到142mg的7-甲氧基-6-硝基-1H-喹啉-2-酮, 为棕色固体。MS=221 [M+H]⁺。

[0908] 步骤C: 2-氯代-7-甲氧基-6-硝基-喹啉的合成

[0909] 于110℃, 将7-甲氧基-6-硝基-1H-喹啉-2-酮 (0.13g) 和磷酰氯 (1mL) 的混合物加热2小时。然后冷却所得混合液, 倾入冰中。过滤收集形成的固体, 真空干燥, 得到0.119g的2-氯代-7-甲氧基-6-硝基-喹啉, 为棕色固体。

[0910] 步骤D: 2-(7-甲氧基-6-硝基-喹啉-2-基氨基)-乙醇的合成

[0911] 于90℃, 将2-氯代-7-甲氧基-6-硝基-喹啉 (0.1g, 0.42mmol) 和2-氨基乙醇 (38μL, 0.63mmol) 的无水1,4-二氧六环 (5mL) 混合物加热过夜。加入第二份2-氨基乙醇 (38μL, 0.63mmol), 于90℃将所得混合液加热过夜。然后将反应混合物减压浓缩, 残留物用水洗涤, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发, 得到70mg的固体2-(7-甲氧基-6-硝基-喹啉-2-基氨基)-乙醇, 不进一步纯化。MS=264 [M+H]⁺。

[0912] 步骤E: 2-(6-氨基-7-甲氧基-喹啉-2-基氨基)-乙醇的合成

[0913] 将2-(7-甲氧基-6-硝基-喹啉-2-基氨基)-乙醇 (0.5g, 1.90mmol)、铁粉 (0.32g, 5.70mmol) 和氯化铵 (0.32g, 5.70mmol) 在乙醇和水 (3/1, 16mL) 中的混合物回流加热2小时。

然后将反应混合物通过CELITE™垫过滤,减压蒸发滤液,残留物采用二氯甲烷和甲醇(9/1, 50mL)研磨10次。残留物减压浓缩,得到0.425g的2-(6-氨基-7-甲氧基-喹啉-2-基氨基)-乙醇,为棕色固体。

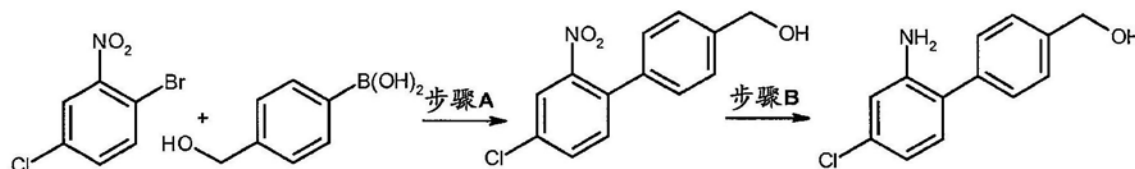
[0914] 步骤F: N²-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-7-甲氧基-喹啉-2,6-二胺的合成

[0915] 于室温下,将2-(6-氨基-7-甲氧基-喹啉-2-基氨基)-乙醇(0.4g, 1.72mmol)、叔-丁基二甲基氯代硅烷(0.8g, 5.15mmol)和咪唑(0.4g, 5.15mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物搅拌62小时。所得混合液用水洗涤,分离有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(EtOAc/己烷, 3/7),得到206mg的N²-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-7-甲氧基-喹啉-2,6-二胺,为棕色油状物。MS=348[M+H]⁺。

[0916] 制备31: (2'-氨基-4'-氯代-联苯-4-基)-甲醇的合成

[0917] (2'-氨基-4'-氯代-联苯-4-基)-甲醇的合成根据流程31中所示方法进行。

[0918]



流程 31

[0919] 步骤A: (4'-氯代-2'-硝基-联苯-4-基)-甲醇的合成

[0920] 向1-溴-4-氯代-2-硝基-苯(1.25g, 5.3mmol)、双(三苯膦)氯化钯(II)(90mg, 0.13mmol)和磷酸三钾(4.2g, 19.7mmol)的无水1,2-二甲氧基乙烷(30mL)混合液中充入氮气15分钟。加入4-(羟基甲基)苯基硼酸(0.8g, 5.3mmol)的无水1,2-二甲氧基乙烷(1.5mL)溶液,在80℃下加热所得混合液过夜。接着将反应混合物倒入水中,并采用乙酸乙酯萃取两次。经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经快速色谱(己烷/EtOAc, 70/30)纯化,得到0.367g(4'-氯代-2'-硝基-联苯-4-基)-甲醇,为固体。

[0921] 步骤B: (2'-氨基-4'-氯代-联苯-4-基)-甲醇的合成

[0922] 采用制备9步骤D中所述的方法还原(4'-氯代-2'-硝基-联苯-4-基)-甲醇。

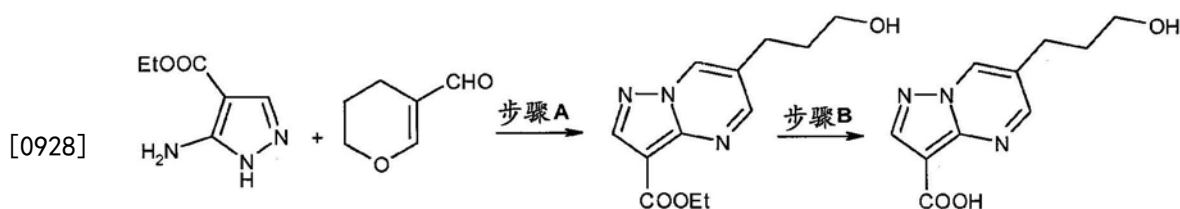
[0923] 采用上述方法和适当的原料,制备以下化合物:

[0924] -(2'-氨基-4'-氯代-联苯-3-基)-甲醇;和

[0925] -(2'-氨基-4'-氯代-联苯-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯。

[0926] 制备32: 6-(3-羟基-丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[0927] 根据流程32中所示方法进行6-(3-羟基-丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成。



流程 32

[0929] 步骤A: 6-(3-羟基-丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯的合成

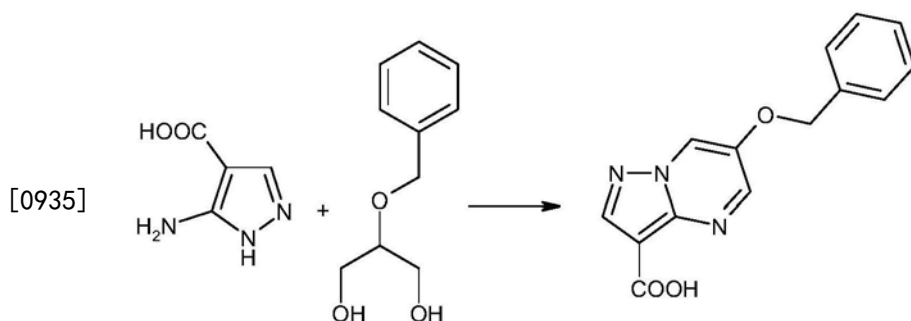
[0930] 于0℃下向5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(1.4g, 8.9mmol)和5,6-二氢-4H-吡喃-3-甲醛(0.5g, 4.5mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中加入氢化钠(60%的矿物油悬浮液, 350mg, 8.78mmol), 并于0℃下搅拌所得混合液30分钟。在室温下搅拌反应混合物过夜, 接着在50℃下加热2小时。所得混合液在水和乙酸乙酯之间分配并分离有机层, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化, 得到0.24g 6-(3-羟基-丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯, 为白色固体。MS=250[M+H]⁺。

[0931] 步骤B: 6-(3-羟基-丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[0932] 于室温下搅拌6-(3-羟基-丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸乙酯(5mg)和氢氧化钠(5滴)水溶液的混合液16小时。通过加入盐酸(3M)水溶液酸化反应混合物。通过过滤收集沉淀物, 得到6-(3-羟基-丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。MS=222[M+H]⁺。

[0933] 制备33: 6-苄基氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[0934] 根据流程33中所示方法进行6-苄基氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成。

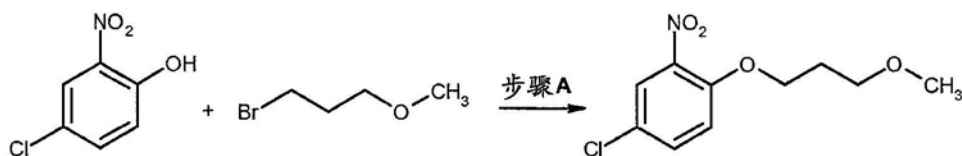


流程 33

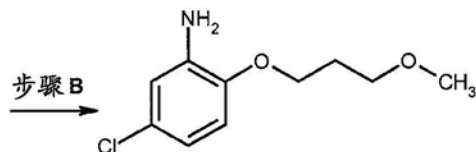
[0936] 向无水的二甲基亚砜(1.2mL, 16.5mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中逐滴加入在-78℃下冷却的草酰氯(0.6mL, 6.87mmol)的无水二氯甲烷(15mL)溶液, 且于-78℃搅拌所得混合液10分钟。接着在-78℃下逐滴加入2-苄基氧基-1,3-丙烷二醇(0.5g, 2.75mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液, 搅拌反应混合物15分钟。接着在-78℃下逐滴加入三乙胺(4.6mL, 33mmol), 并搅拌所得混合液1小时。移除冷浴, 加入盐酸(6M, 6mL, 36mmol)水溶液, 接着加入5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸(0.35g, 2.75mmol), 并在70℃下加热反应混合物1小时。过滤收集形成的固体, 用水洗涤, 在真空下干燥。接着采用二氯甲烷洗涤固体残留物(0.53g), 得到65mg(9%产率)6-苄基氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。MS=270[M+H]⁺。

[0937] 制备34: 5-氯代-2-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基胺的合成

[0938] 根据流程34中所示方法进行5-氯代-2-(3-甲氧基-丙氧基)-苄基胺的合成。



[0939]



流程 34

[0940] 步骤A: 4-氯代-1-(3-甲氧基-丙氧基)-2-硝基-苯的合成

[0941] 在室温下向4-氯代-2-硝基苯酚 (0.5g, 2.88mmol) 的无水N,N-二甲基甲酰胺 (15mL) 溶液中加入氢化钠 (60%的矿物油悬浮液, 0.15g, 3.75mmol), 搅拌所得混合液5分钟。接着加入1-溴-3-甲氧基-丙烷 (0.485g, 3.17mmol), 在80℃下加热反应混合物62小时。在氢氧化钠水溶液 (3M) 和乙酸乙酯之间分配所得混合液, 分离有机层, 用氢氧化钠水溶液 (3M) 洗涤两次, 用盐水洗涤一次, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化 (己烷/EtOAc, 90/10 to 50/50), 得到0.455g (64%产率) 4-氯代-1-(3-甲氧基-丙氧基)-2-硝基-苯, 为黄色固体。

[0942] 步骤B: 5-氯代-2-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基胺的合成

[0943] 将氯化锡 (1.04g, 5.49mmol) 加入4-氯代-1-(3-甲氧基-丙氧基)-2-硝基-苯 (0.448g, 1.82mmol) 溶液的乙醇和乙酸乙酯 (1/1, 20mL) 混合液中, 在室温下搅拌所得混合液过夜。再加入氯化锡 (0.76g, 4mmol), 搅拌反应混合物1天。在碳酸氢钠水溶液 (5%) 和乙酸乙酯之间分配所得混合液, 分离水溶液并采用乙酸乙酯萃取两遍, 经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。黄色油状残留物经快速色谱 (己烷/EtOAc, 80/20—60/40) 纯化, 得到0.29g (74%产率) 5-氯代-2-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基胺, 为黄色油状物。

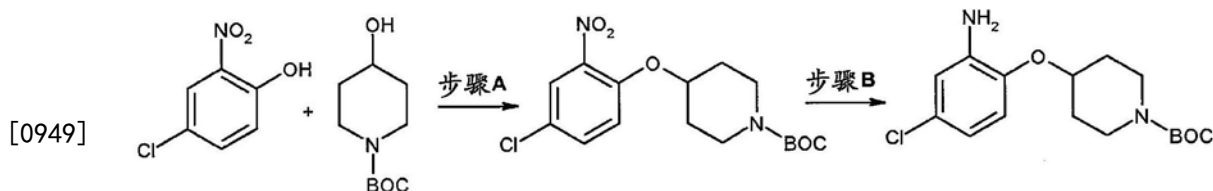
[0944] 采用上述方法和适当的原料制备下列化合物:

[0945] -5-氯代-2-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基胺; 和

[0946] -5-氯代-2-异丁氧基-苯基胺。

[0947] 制备35: 4-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0948] 根据流程35中所示方法进行4-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯的合成。



[0949]

流程 35

[0950] 步骤A: 4-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0951] 于0℃下向4-氯代-2-硝基苯酚 (2.0g, 11.52mmol)、1-B^tC-4-羟基哌啶 (3.48g,

17.3mmol) 和三苯膦 (4.6g, 17.5mmol) 的无水四氢呋喃 (25mL) 溶液中加入偶氮二甲酸二异丙基酯 (3.4mL, 17.55mmol) 的无水四氢呋喃 (5mL), 且于 0℃ 搅拌所得混合液 1 小时。接着于室温下搅拌反应混合物 24 小时; 在水和乙酸乙酯之间分配残留物。分离有机层, 并采用乙酸乙酯萃取水层两次; 经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经快速色谱 (己烷/EtOAc, 90/10-70/30) 纯化, 得到油性残留物, 经己烷洗涤, 得到 6.5g 灰白色固体材料。固体残留物经快速色谱再纯化, 得到 3.61g (88% 产率) 4-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯, 为白色固体。

[0952] 步骤B: 4-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯的合成

[0953] 采用制备 37 步骤 E 中所述的方法还原 4-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯, 得到 4-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯, 为浅黄色油状物, 76% 产率。

[0954] -4-(6-氨基-喹啉-7-基氧基)-丁-2-醇;

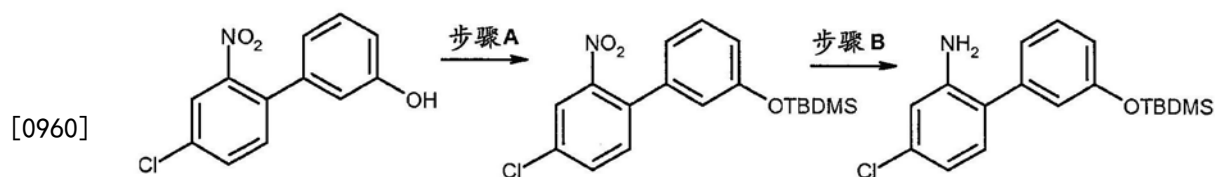
[0955] -4-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-苯酚; 和

[0956] -3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-苯酚。

[0957] 制备 36: 3'-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-氯代-联苯-2-基胺的合成

[0958] 采用上述方法和适当的原料制备以下化合物:

[0959] 根据流程 36 中所示方法进行 3'-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-氯代-联苯-2-基胺的合成。



流程 36

[0961] 步骤A: 叔-丁基-(4'-氯代-2'-硝基-联苯-3-基氧基)-二甲基-硅烷的合成

[0962] 于室温下向 4'-氯代-2'-硝基-联苯-3-醇 (1.05g, 4.21mmol) 和咪唑 (0.58, 8.52mmol) 的无水 N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 溶液中加入叔-丁基二甲基氯硅烷 (0.82g, 5.44mmol), 于室温下搅拌所得混合液 4 天。接着在水和乙酸乙酯之间分配反应混合物, 分离有机层, 并采用乙酸乙酯萃取水层两次。采用水和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物, 粗品残留物经短硅胶柱 (己烷/EtOAc, 90/10) 纯化, 得到 1.43g (94% 产率) 叔-丁基-(4'-氯代-2'-硝基-联苯-3-基氧基)-二甲基-硅烷, 为黄色油状物。

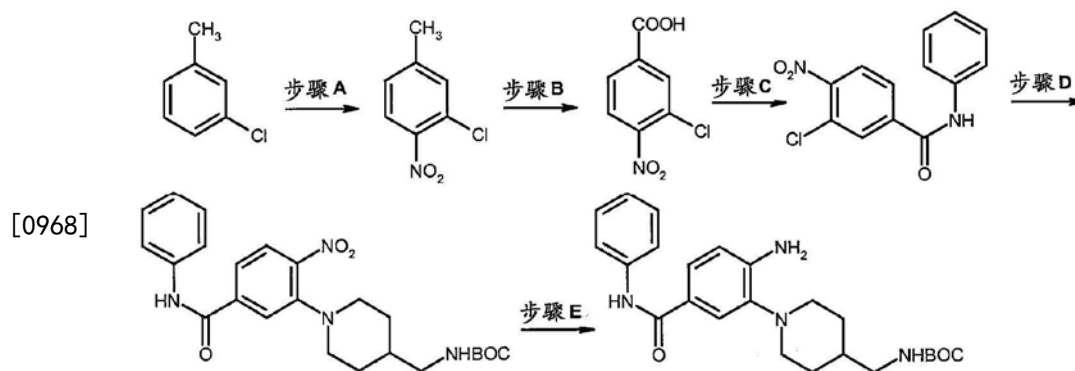
[0963] 步骤B: 3'-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-氯代-联苯-2-基胺的合成

[0964] 采用制备 37 步骤 E 中所述的方法还原叔-丁基-(4'-氯代-2'-硝基-联苯-3-基氧基)-二甲基-硅烷, 得到 3'-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-氯代-联苯-2-基胺, 88% 产率, 为无色油状物。

[0965] 根据上述方法并采用适当的原料制备 4'-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-氯代-联苯-2-基胺。

[0966] 制备 37: [1-(2-氨基-5-苯基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0967] 根据流程37中所示方法进行[1-(2-氨基-5-苯基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯的合成。



流程 37

[0969] 步骤A: 2-氯代-4-甲基-1-硝基-苯的合成

[0970] 于0℃下向3-氯代甲苯 (3mL, 25.4mmol) 和浓硫酸 (6mL) 的冰乙酸 (20mL) 溶液中缓慢加入浓硝酸 (16mL), 搅拌所得混合液24小时, 使温度升至室温。将反应混合物倒入冰-水中, 并在水和乙醚之间分配。分离水相并采用乙醚萃取两次; 采用水和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。黄色油状残留物经短硅胶柱纯化, 并采用快速柱色谱再纯化, 得到黄色油状物的1.22g (14%产率) 2-氯代-4-甲基-1-硝基-苯和3.39g (39%产率) 4-氯代-2-甲基-1-硝基-苯。

[0971] 步骤B: 3-氯代-4-硝基-苯甲酸的合成

[0972] 在90℃下加热2-氯代-4-甲基-1-硝基-苯 (1.2g, 6.99mmol) 的水和吡啶 (2/1, 30mL) 混合液, 接着分4份间隔1.5小时加入高锰酸钾 (5.2g, 32.9mmol)。在90℃下加热反应混合物8小时, 接着再加入高锰酸钾 (2g), 并在90℃下搅拌所得混合液过夜。再加入高锰酸钾 (2g), 在90℃下搅拌所得混合液1小时, 固体经CELITE™垫过滤。向滤液中加入水 (50mL); 酸化所得混合液直至pH<2, 并采取乙酸乙酯萃取3次。采用水和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物, 得到1.19g (84%产率) 3-氯代-4-硝基-苯甲酸, 为浅黄色固体, 不进一步纯化。

[0973] 步骤C: 3-氯代-4-硝基-N-苯基-苯甲酰胺的合成

[0974] 向3-氯代-4-硝基-苯甲酸 (0.2g, 0.992mmol)、苯胺 (0.1mL, 1.1mmol) 和HBTU (0.42g, 1.1mmol) 的乙腈 (20mL) 混合液中加入二异丙基乙基胺 (0.65mL, 3.7mmol), 于80℃下搅拌反应混合物8小时, 接着在室温下搅拌62小时。在水和乙酸乙酯之间分配所得混合液, 分离有机层, 并采用乙酸乙酯萃取水层两次。经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经短硅胶柱 (己烷/EtOAc, 80/20) 纯化, 得到135mg (49%产率) 3-氯代-4-硝基-N-苯基-苯甲酰胺, 为黄色固体。

[0975] 步骤D: [1-(2-硝基-5-苯基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0976] 向3-氯代-4-硝基-N-苯基-苯甲酰胺 (0.13g, 0.47mmol) 的N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中加入哌啶-4-基甲基-氨基甲酸叔-丁基酯 (0.12g, 0.56mmol) 和碳酸钾 (0.1g, 0.72mmol), 在50℃下加热所得混合液过夜。接着在80℃下加热反应混合物8小时; 接着再加

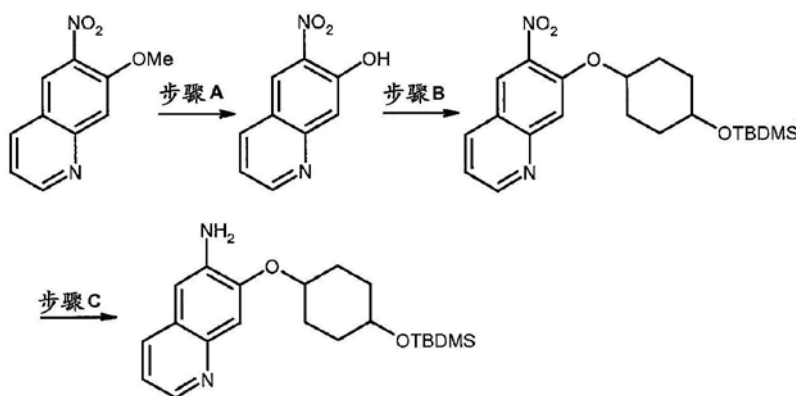
入哌啶-4-基甲基-氨基甲酸叔-丁基酯 (0.33mmol) 和碳酸钾 (0.14g, 1mmol), 于85℃下加热所得混合液过夜。在水和乙酸乙酯之间分配反应混合物, 分离有机层, 并采用乙酸乙酯萃取水层两次。采用水和盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经短硅胶柱 (己烷/EtOAc, 20/80 to 40/60) 纯化, 得到0.13g (61%产率) [1-(2-硝基-5-苯基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯, 为橙色固体。

[0977] 步骤E: [1-(2-氨基-5-苯基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[0978] 向 [1-(2-硝基-5-苯基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯 (0.13g, 0.286mmol) 的乙醇 (8mL)、乙酸乙酯 (3mL) 和水 (3mL) 混合液中加入氯化铵 (0.12g, 7.6mmol) 和铁粉 (0.12g, 7.5mmol), 于80℃下加热所得混合液4小时。反应混合物经CELITE™ 垫过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。采用碳酸氢钠 (5%) 水溶液和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发滤液, 得到0.12g (定量产量) [1-(2-氨基-5-苯基氨基甲酰基-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯, 为浅黄色泡沫。

[0979] 制备38: 7-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-喹啉-6-基胺的合成

[0980] 根据流程38中所示方法进行7-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-喹啉-6-基胺的合成。



[0981]

流程 38

[0982] 步骤A: 6-硝基-喹啉-7-醇的合成

[0983] 在150℃下加热7-甲氧基-6-硝基-喹啉 (1.5g, 7.35mmol) 和吡啶盐酸盐 (2.6g, 22.58mmol) 的混合液约5小时。将残留物溶于氢氧化钠水溶液 (3M) 中, 并采用乙酸乙酯萃取两次。采用氢氧化钠水溶液 (3M) 洗涤合并的有机萃取物两次, 然后弃去。通过加入浓盐酸中和合并的水相 (pH 7), 并采用乙酸乙酯萃取4次。经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。黄色固体残留物经短硅胶柱纯化, 得到1.29g (69%产率) 6-硝基-喹啉-7-醇, 为黄色固体。

[0984] 步骤B: 7-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-6-硝基-喹啉的合成

[0985] 采用制备2步骤B中所述的方法合成7-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-6-硝基-喹啉。

[0986] 步骤C: 7-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-喹啉-6-基胺的合成

[0987] 采用制备39步骤E中所述的方法还原7-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-6-硝基-喹啉, 得到7-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-喹啉-6-基胺,

31%产率。

[0988] 采用上述方法和适当的原料制备以下化合物：

[0989] -7-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环戊氧基]-喹啉-6-基胺；

[0990] -7-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-1-甲基-丁氧基]-喹啉-6-基胺；

[0991] -7-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-喹啉-6-基胺；

[0992] -[3-(6-氨基-喹啉-7-基氧基)-丙基]-氨基甲酸叔-丁基酯；

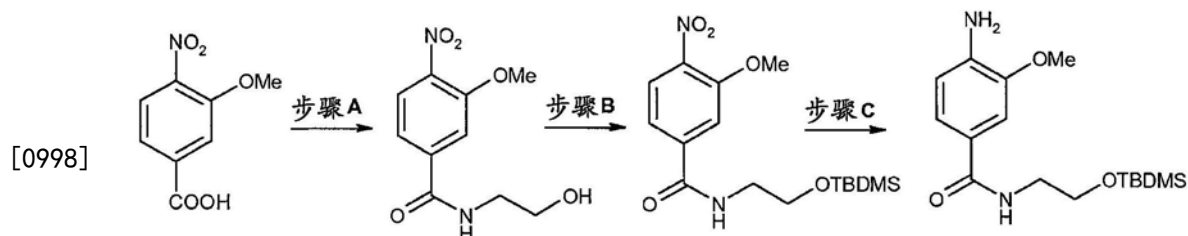
[0993] -3-(6-氨基-喹啉-7-基氧基)-吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯；--

[0994] 采用制备2步骤A中所述的方法制备反-7-[4-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-环己基氧基]-喹啉-6-基胺、(4-(反-叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-环己醇和顺-叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-环己醇，并采用快速柱色谱(EtOAc/己烷,1/1)分离；和

[0995] -顺-7-[4-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-环己基氧基]-喹啉-6-基胺。

[0996] 制备39:4-氨基-N-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-甲氧基-苯甲酰胺的合成

[0997] 根据流程39中所示方法进行4-氨基-N-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-甲氧基-苯甲酰胺的合成。



流程 39

[0999] 步骤A:N-(2-羟基-乙基)-3-甲氧基-4-硝基-苯甲酰胺的合成

[1000] 回流加热3-甲氧基-4-硝基-苯甲酸(1.5g,7.61mmol)的亚硫酰氯(20mL)和N,N-二甲基甲酰胺(2滴)的悬浮液2小时。接着减压蒸发溶剂,得到浅黄色固体。将残留物部分(3.8mmol)溶于丙酮(预先采用无水硫酸钠干燥)(20mL)中,并在冰浴中冷却。接着于0℃下加入乙二胺(0.46mL,7.62mmol)的水(10mL)溶液,于室温下搅拌所得混合液30分钟。在水和乙酸乙酯之间分配反应混合物;分离水相,并采用乙酸乙酯萃取两次。经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经短硅胶柱(EtOAc/MeOH,100/0to 98/2)纯化,得到0.42g(46%2步骤产率)N-(2-羟基-乙基)-3-甲氧基-4-硝基-苯甲酰胺。

[1001] 步骤B:N-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-甲氧基-4-硝基-苯甲酰胺的合成

[1002] 如制备36步骤A中所述采用适当的原料合成N-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-甲氧基-4-硝基-苯甲酰胺,获得定量产量,为淡黄色固体。

[1003] 步骤C:4-氨基-N-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-甲氧基-苯甲酰胺的合成

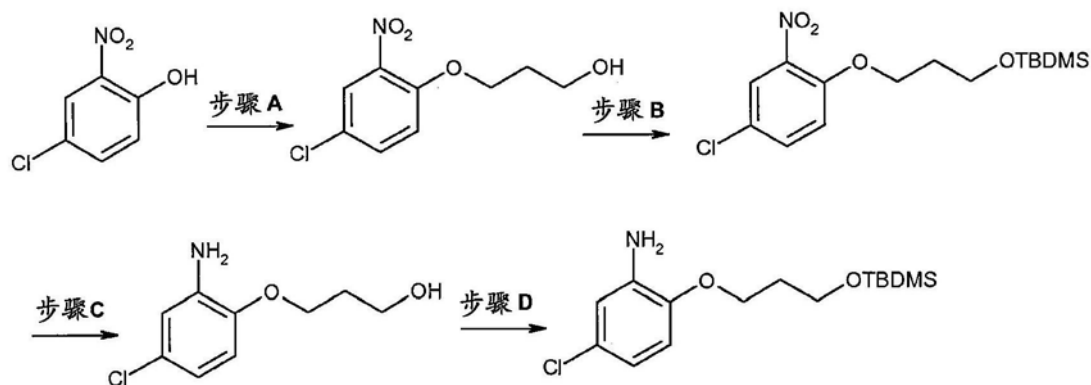
[1004] 如制备37步骤E中所述采用适当的原料还原N-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-甲氧基-4-硝基-苯甲酰胺,得到4-氨基-N-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-甲氧基-4-硝基-苯甲酰胺,得到4-氨基-N-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-3-甲氧基-4-硝基-苯甲酰胺。

基]-3-甲氧基-苯甲酰胺,为无色油状物,91%产率。

[1005] 采用上述方法和适当的原料制备4-氨基-N-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙基]-3-甲氧基-苯甲酰胺。

[1006] 制备40:2-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-5-氯代-苯基胺的合成

[1007] 根据流程40中所示方法进行2-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-5-氯代-苯基胺的合成。



[1008]

流程 40

[1009] 步骤A:3-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-丙-1-醇的合成

[1010] 根据制备2步骤B中所述的方法采用适当的原料合成3-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-丙-1-醇,为黄色油状物,48%产率。

[1011] 步骤B:叔-丁基-[3-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-丙氧基]-二甲基-硅烷的合成

[1012] 如制备36步骤A中所述采用适当的原料合成叔-丁基-[3-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-丙氧基]-二甲基-硅烷,82%产率,为黄色油状物。

[1013] 步骤C:3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-丙-1-醇的合成

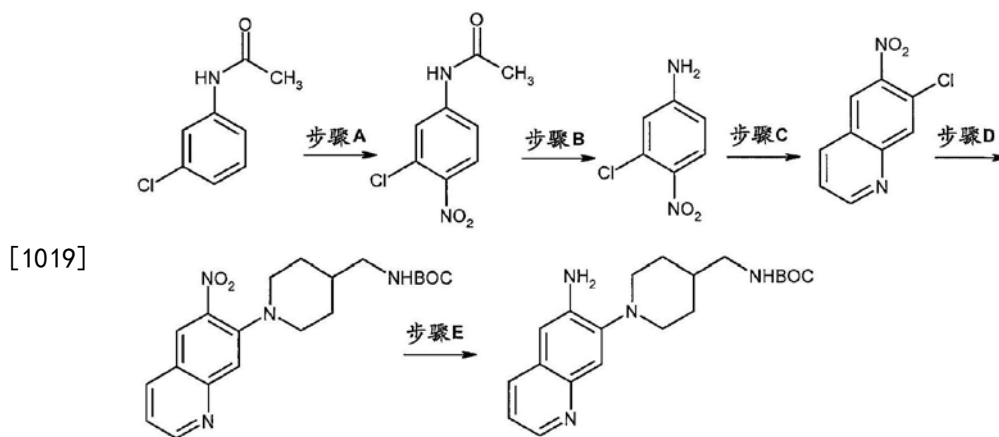
[1014] 向叔-丁基-[3-(4-氯代-2-硝基-苯氧基)-丙氧基]-二甲基-硅烷(0.37g, 1.07mmol)的乙醇(10mL)和水(3mL)混合液中加入氯化铵(0.3g, 5.37mmol)和铁粉(0.3g, 5.6mmol),于80℃下加热所得混合液过夜。固体经CELITE™垫过滤,滤饼用乙酸乙酯洗涤。用水和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发滤液。粗品残留物经短硅胶柱纯化,得到0.188g(87%产率)3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-丙-1-醇,为黄色油状物。

[1015] 步骤D:2-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-5-氯代-苯基胺的合成

[1016] 如制备36步骤A中所述采用适当的原料合成2-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-5-氯代-苯基胺。

[1017] 制备41:[1-(6-氨基-喹啉-7-基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1018] 根据流程41中所示方法进行[1-(6-氨基-喹啉-7-基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯的合成。



流程 41

[1020] 步骤A: N-(3-氯代-4-硝基-苯基)-乙酰胺的合成

[1021] 于-50℃下,用50分钟向N-(3-氯代-苯基)-乙酰胺(45g)中缓慢加入发烟硝酸(150mL)。温热反应混合物至-20℃,接着倒入冰-水中。过滤收集形成的固体,用水洗涤并减压干燥。残留物经二氯甲烷洗涤并减压干燥,得到14g N-(3-氯代-4-硝基-苯基)-乙酰胺,为浅粉色固体。

[1022] 步骤B: 3-氯代-4-硝基-苯基胺的合成

[1023] 回流加热N-(3-氯代-4-硝基-苯基)-乙酰胺(18.55g, 86.4mmol)和盐酸(6M, 120mL)水溶液的混合液2小时。冷却所得混合液并倒入水(800mL)中;过滤收集榨出的黄色固体,用水洗涤并减压干燥,得到5g 3-氯代-4-硝基-苯基胺。通过加入碳酸钾碱化水相直至pH为8,接着采用二氯甲烷萃取。有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到7.2g 3-氯代-4-硝基-苯基胺。

[1024] 步骤C: 7-氯代-6-硝基-喹啉的合成

[1025] 于100℃下向3-氯代-4-硝基-苯基胺(10.6g, 61.4mmol)、五氧化二砷(8.79g, 38.2mmol)和丙三醇(26mL, 172.1mmol)的混合液中逐滴加入浓硫酸(10.5mL, 197.6mmol)。于150℃下加热反应混合物2小时,接着在80℃下冷却。加入水(300mL),采用乙酸乙酯萃取所得混合液3次。经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物,得到8.7g棕色固体残留物。粗品材料的一部分(2.7g)经快速色谱(DCM)纯化,得到为浅黄色固体的974mg 7-氯代-6-硝基-喹啉和1.108g 5-氯代-6-硝基-喹啉。

[1026] 步骤D: [1-(6-硝基-喹啉-7-基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1027] 向7-氯代-6-硝基-喹啉(974mg, 4.67mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(25mL)溶液中加入碳酸钾(1.93g, 14.01mmol)和哌啶-4-基-甲基-氨基甲酸叔-丁基酯(1.00g, 4.67mmol),在100℃下加热所得混合液过夜。冷却反应混合物并在水(500mL)和乙酸乙酯(300mL)之间分配。分离有机层,采用水(500mL)洗涤两次、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速柱色谱纯化,得到415mg的[1-(6-硝基-喹啉-7-基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯,为橙色固体。

[1028] 步骤E: [1-(6-氨基-喹啉-7-基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1029] 如制备37步骤E中所述还原[1-(6-硝基-喹啉-7-基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯,得到[1-(6-氨基-喹啉-7-基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯,为浅黄色

固体,93%产率。

[1030] 采用上述方法和适当的原料制备以下化合物:

[1031] -7-哌啶-1-基-喹啉-6-基胺;

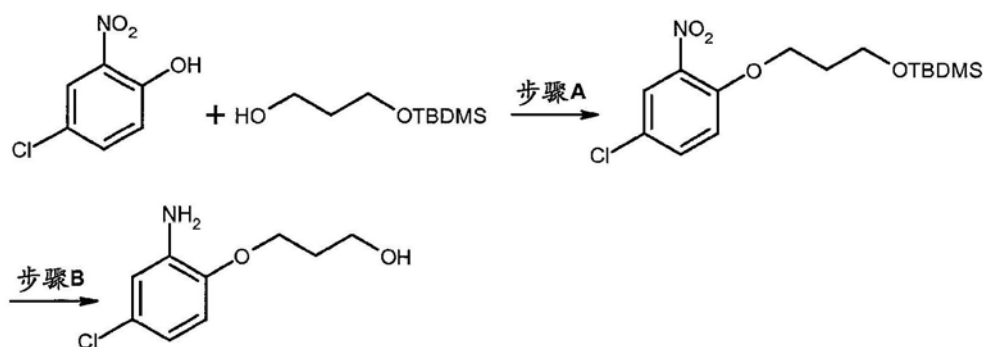
[1032] -[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-吡咯烷-3-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯(步骤D和步骤E);

[1033] -[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯(步骤D和步骤E);和

[1034] -[1-(6-氨基-喹啉-7-基)-哌啶-4-基]-甲醇(步骤D和步骤E)。

[1035] 制备42:3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-丙-1-醇的合成

[1036] 根据流程42中所示方法进行3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-丙-1-醇的合成。



流程 42

[1038] 步骤A:2-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-5-氯代-苯基胺的合成

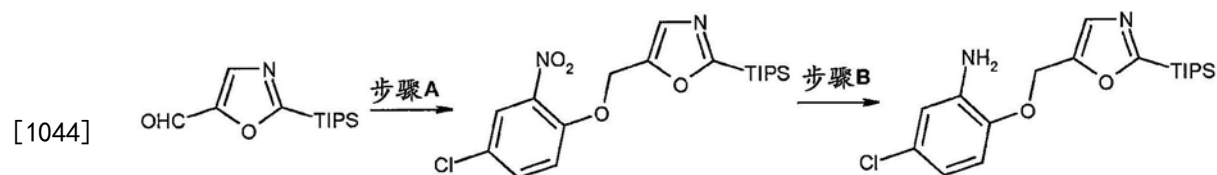
[1039] 如制备2步骤B中所述采用适当的原料合成2-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-5-氯代-苯基胺,为浅黄色油状物,71%产率。

[1040] 步骤B:3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-丙-1-醇的合成

[1041] 如制备34步骤B中所述还原2-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-5-氯代-苯基胺,得到3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-丙-1-醇,为黄色油状物,42%产率。

[1042] 制备43:5-氯代-2-(2-三异丙基硅烷基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基胺的合成

[1043] 根据流程43中所示方法进行5-氯代-2-(2-三异丙基硅烷基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基胺的合成。



流程 43

[1045] 步骤A:5-(4-氯代-2-硝基-苯氧基甲基)-2-三异丙基硅烷基-噁唑的合成

[1046] 将硼氢化钠(200mg,5.5mmol)加入2-三异丙基甲硅烷基-噁唑-5-甲醛(0.7g,2.7mmol)的甲醇和四氢呋喃(1/1,20mL)混合液中,于室温下搅拌所得混合液20分钟。接着采用乙酸乙酯稀释反应混合物,经水和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到(2-三异丙基硅烷基-噁唑-5-基)-甲醇,不进一步纯化。如制备20步骤A所述采用4-氯代-

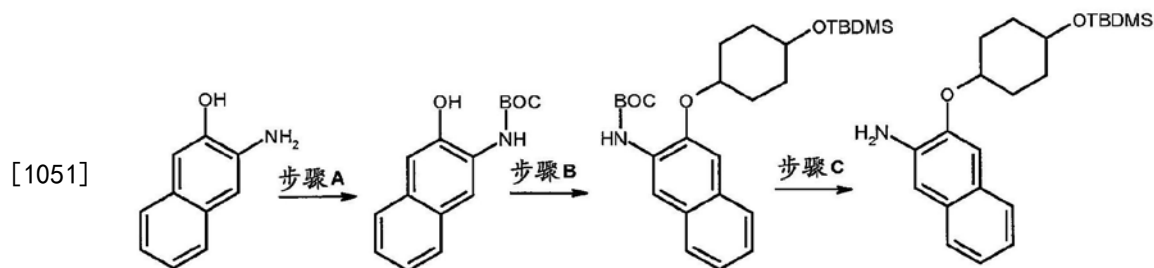
2-硝基-苯酚处理所得材料,得到0.7g 5-(4-氯代-2-硝基-苯氧基甲基)-2-三异丙基硅烷基-噁唑。

[1047] 步骤B:5-氯代-2-(2-三异丙基硅烷基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基胺的合成

[1048] 如制备20步骤B中所述采用锌粉还原5-(4-氯代-2-硝基-苯氧基甲基)-2-三异丙基硅烷基-噁唑,得到100mg的5-氯代-2-(2-三异丙基硅烷基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基胺。

[1049] 制备44:3-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-萘-2-基胺的合成

[1050] 根据流程44中所示方法进行3-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-萘-2-基胺的合成。



流程 44

[1052] 步骤A:(3-羟基-萘-2-基)-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1053] 将二碳酸二叔丁基酯(1.37g,6.28mmol)加入3-氨基-2-萘酚(0.5g,3.14mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液中,于室温下搅拌所得混合液62小时。接着在水和乙酸乙酯之间分配反应混合物;分离水相,并采用乙酸乙酯萃取两次。经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经短硅胶柱(己烷/EtOAc,80/20)纯化,得到棕色固体,采用己烷洗涤两次,得到0.69g(85%产率)(3-羟基-萘-2-基)-氨基甲酸叔-丁基酯,为灰色固体。

[1054] 步骤B:[3-(4-羟基-环己基氧基)-萘-2-基]-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1055] 采用制备2步骤B所述的方法合成[3-(4-羟基-环己基氧基)-萘-2-基]-氨基甲酸叔-丁基酯(无色油状物)(68%产率)。

[1056] 步骤C:4-(3-氨基-萘-2-基氧基)-环己醇的合成

[1057] 于室温下搅拌[3-(4-羟基-环己基氧基)-萘-2-基]-氨基甲酸叔-丁基酯(0.15g,0.58mmol)和三氟乙酸(0.2mL)的二氯甲烷(5mL)混合液16小时。通过加入氢氧化钠水溶液碱化反应混合物,并经二氯甲烷萃取两次。经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经快速色谱(己烷/EtOAc,75/25)纯化,得到38mg的4-(3-氨基-萘-2-基氧基)-环己醇和66mg的三氟乙酸4-(3-氨基-萘-2-基氧基)-环己基酯。采用氢氧化钠(11mg)的乙醇(2mL)溶液和水处理三氟乙酸酯,在室温下搅拌所得混合液过夜。浓缩反应混合物,残留物在水和二氯甲烷之间分配,有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,额外得到40mg的4-(3-氨基-萘-2-基氧基)-环己醇。

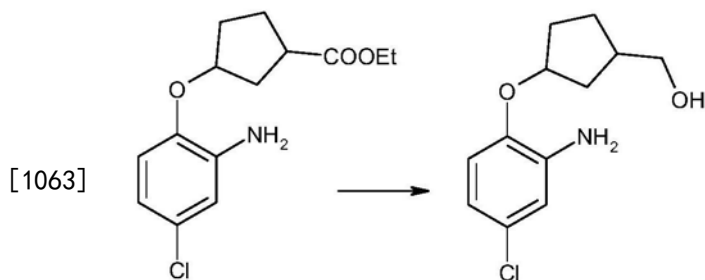
[1058] 采用上述方法和适当的原料,制备以下化合物:

[1059] 3-(3-氨基-萘-2-基氧基)-丙-1-醇;和

[1060] 3-(3-氨基-萘-2-基氧基)-环戊醇。

[1061] 制备45:[3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环戊基]-甲醇的合成

[1062] 根据流程45中所示方法进行[3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环戊基]-甲醇的合成。

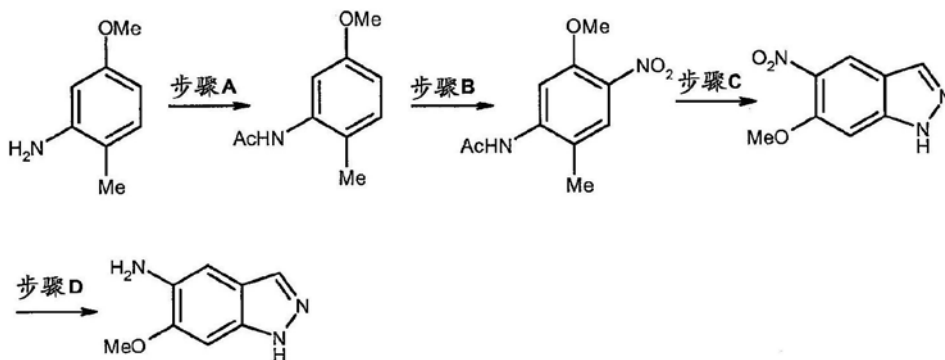


流程 45

[1064] 向3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环戊烷甲酸乙酯(0.2g)的四氢呋喃(5mL)冷却(0℃)溶液中加入氢化铝锂(1M,3mL)溶液,并搅拌所得混合液30分钟。接着通过加入饱和的氯化铵水溶液淬灭反应混合物并过滤。滤饼用乙酸乙酯洗涤,且滤液经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到180mg的[3-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环戊基]-甲醇,不进一步纯化。

[1065] 制备46:6-甲氧基-1H-吡唑-5-基胺的合成

[1066] 根据流程46中所示方法进行6-甲氧基-1H-吡唑-5-基胺的合成。



[1067]

流程 46

[1068] 步骤A:N-(5-甲氧基-2-甲基-苯基)-乙酰胺的合成

[1069] 将乙酸酐(5.6g,54.66mmol)加入5-甲氧基-2-甲基-苯基胺(5.0g,36.44mmol)的吡啶(30mL)溶液中,在室温下搅拌所得混合液过夜。加入水,通过加入盐酸水溶液(3M)调整pH至5。所得混合液经二氯甲烷萃取;分离有机层,经饱和的碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到5.93g N-(5-甲氧基-2-甲基-苯基)-乙酰胺,为白色固体,不进一步纯化。

[1070] 步骤B:N-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基-苯基)-乙酰胺的合成

[1071] 在5-10℃温度范围内,向N-(5-甲氧基-2-甲基-苯基)-乙酰胺(3.0g,16.76mmol)和浓硫酸(10mL)的冰乙酸(20mL)混合液中逐滴加入硝酸(70%,2.5mL,25.14mmol),搅拌所得混合液3小时。将反应混合物倒入冰-水中并过滤收集形成的固体。残留物溶于二氯甲烷,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到2.135g N-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基-苯基)-乙酰胺,为灰白色固体。

[1072] 步骤C:6-甲氧基-5-硝基-1H-吡唑的合成

[1073] 在40℃下,向N-(5-甲氧基-2-甲基-4-硝基-苯基)-乙酰胺(0.5g,2.23mmol)、碳酸钾(0.26g,2.68mmol)、冰乙酸(0.15mL,2.68mmol)和乙酸酐(0.42mL,4.46mmol)的氯仿

(20mL) 混合液中逐滴加入异戊基腈 (0.6mL, 4.46mmol), 在60℃下加热所得混合液过夜。通过加入饱和的碳酸氢钠水溶液碱化反应混合物, 并经二氯甲烷萃取两次。经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。向残留物中加入盐酸水溶液 (3M, 10mL) 和甲醇 (10mL) 的混合液, 于80℃下加热所得混合液2小时。冷却反应混合物, 通过加入饱和的碳酸氢钠水溶液碱化, 并经二氯甲烷萃取。采用无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发有机萃取物。粗品残留物经快速色谱 (EtOAc/己烷, 0/100—70/30) 纯化, 得到169mg的6-甲氧基-5-硝基-1H-吡唑, 为橙色固体。

[1074] 步骤D: 6-甲氧基-1H-吡唑-5-基胺的合成

[1075] 于0℃下, 向6-甲氧基-5-硝基-1H-吡唑 (0.16g, 0.83mmol)、盐酸水溶液 (6M, 5mL) 和浓盐酸 (2mL) 混合液中分份加入氯化锡 (0.31g, 1.66mmol), 将所得混合液温热至室温。于室温下搅拌反应混合物4小时, 接着加入饱和的碳酸氢钠水溶液淬灭。所得混合液经二氯甲烷萃取; 有机萃取物经硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。采用二氯甲烷研磨粗品残留物, 得到2/1的6-甲氧基-1H-吡唑-5-基胺和3-氯代-6-甲氧基-1H-吡唑-5-基胺混合物。

[1076] 制备47: 6-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[1077] 根据流程47中所示方法进行6-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成。



流程 47

[1079] 步骤A: 6-(2-羟基-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

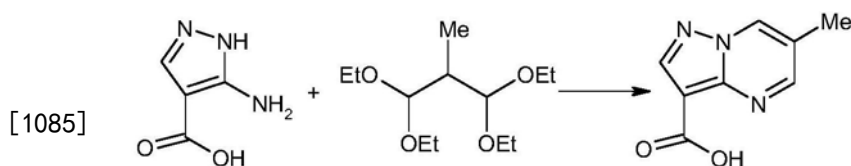
[1080] 向冷却的 (0℃) 3-二乙氧基甲基-2-乙氧基-四氢呋喃 (根据W02005/095317制备) (350mg, 1.61mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入盐酸水溶液 (6M, 2mL), 接着加入5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸 (250mg, 1.97mmol), 于70℃逐渐加热所得混合液1小时。加热的同时蒸发有机溶剂, 过滤水层收集形成的固体, 得到50mg的5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸残留物。滤液经乙醚反复研磨、移出并冷冻干燥, 得到6-(2-羟基-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。

[1081] 步骤B: 6-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[1082] 根据制备2步骤A所述的方法保护6-(2-羟基-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。

[1083] 制备48: 6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[1084] 根据流程48中所示方法进行6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成。

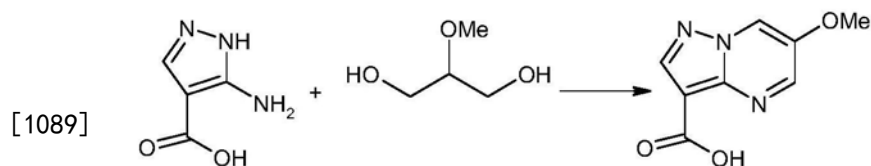


流程 48

[1086] 于95℃下在密封管中加热5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸(271mg, 2.1mmol)和1,1,3,3-四乙氧基-2-甲基-丙烷(根据JACS 126 (7), 2004, 2194中所述的方法制备)(0.5g, 2.1mmol)的盐酸水溶液(6M, 1.3mL)。当温度达到82℃时固体材料全部溶解,接着由溶液中形成固体沉淀,继续搅拌5分钟。将所得混合物冷却至室温,过滤收集固体,采用水润洗并在真空干燥炉中干燥,得到305.1mg (81%产率) 6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。

[1087] 制备49:6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[1088] 根据流程49中所示方法进行6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成。

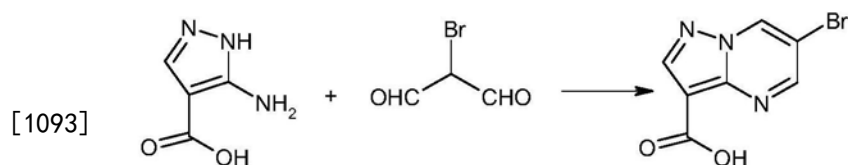


流程 49

[1090] 向在-78℃下冷却的草酰氯(6.9mL)的二氯甲烷(65mL)溶液中逐滴加入二甲基亚砜(13mL)的二氯甲烷(16mL)溶液,搅拌所得混合液10分钟。接着逐滴加入2-O-甲基-丙三醇(3.3g, 31.5mmol)的二氯甲烷(16mL)溶液,并搅拌反应混合物15分钟。然后逐滴加入三乙胺(52mL),搅拌所得混合液1小时。将反应混合物温热至室温,加入盐酸水溶液(6M, 35mL),接着加入5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸(4g, 31.5mmol),加热所得混合液至95℃20分钟,将温度维持在95℃20分钟。冷却所得混合液至室温,并在室温下储藏24小时,在4℃下储藏62小时。过滤收集形成的固体并在真空箱中干燥,得到1.087g (18%产率) 6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。

[1091] 制备50:6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成

[1092] 根据流程50中所示方法进行6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸的合成。

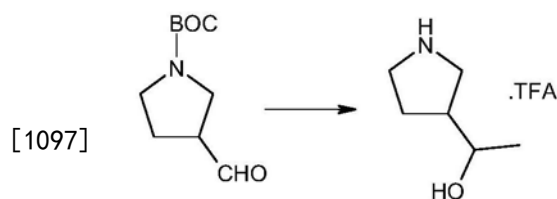


流程 50

[1094] 在95℃下加热5-氨基-1H-吡唑-4-甲酸(1g, 7.8mmol)和2-溴代丙二醛(1.2g, 7.8mmol)的盐酸水溶液(6M, 20mL)的悬浮液15分钟。冷却所得混合液至室温并过滤收集形成的固体,经水润洗并在真空干燥炉中干燥,得到6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸。

[1095] 制备51:1-吡咯烷-3-基-乙醇三氟乙酸酯的合成

[1096] 根据流程51中所示方法进行1-吡咯烷-3-基-乙醇三氟乙酸酯的合成。

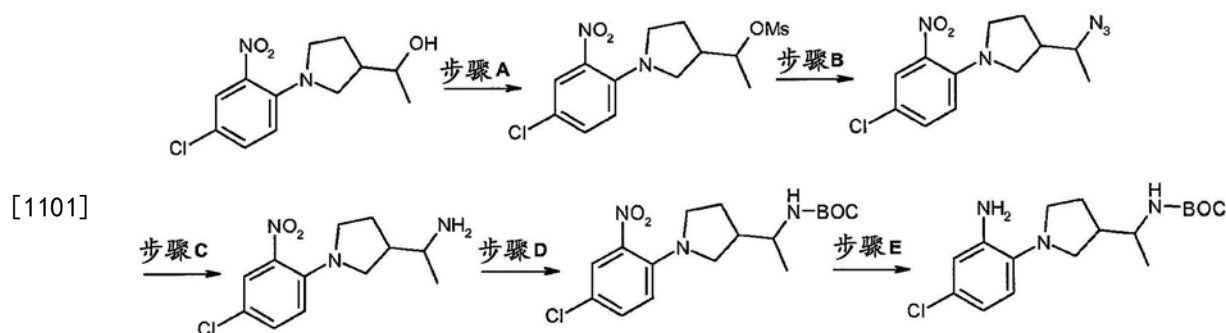


流程 51

[1098] 在氮气环境下于0℃向3-甲酰基-吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯(2g, 10.0mmol)的四氢呋喃(15mL)溶液中加入甲基碘化镁(3.0M的Et₂O溶液, 10mL, 30mmol)溶液, 于室温下搅拌所得混合液1小时。接着加入第二小份四氢呋喃(55mL)。加入饱和的氯化铵水溶液淬灭反应混合物直至固体溶解。减压蒸发挥发物, 残留物经二氯甲烷萃取两次。合并的有机萃取物经饱和碳酸氢钠水溶液洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发, 得到2.1493-(1-羟基-乙基)-吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯。向所得材料的一部分(875mg, 4.1mmol)中加入三氟乙酸(DCM中5%, 10mL)溶液, 于室温下搅拌所得混合液30分钟。接着减压蒸发反应混合物, 得到1-吡咯烷-3-基-乙醇三氟乙酸酯, 直接使用不进一步纯化。

[1099] 制备52: {1-[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1100] 根据流程52中所示方法进行{1-[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯的合成。



流程 52

[1102] 步骤A: 甲磺酸1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙酯的合成

[1103] 在氮气环境下于室温搅拌1-[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙醇(320.7mg, 1.2mmol)、三乙胺(0.5mL)和p-甲苯磺酰氯(272mg)的二氯甲烷(15mL)混合液62小时。接着加入4-二甲基氨基吡啶(催化量), 回流加热反应混合物3小时。减压蒸发所得混合液; 将残留物溶于吡啶中, 并再加入p-甲苯磺酰氯(272mg)。在室温下搅拌反应混合物过夜, 接着减压蒸发。残留物经水稀释并经乙酸乙酯萃取3次。经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。向所得材料的二氯甲烷(15mL)溶液中加入三乙胺(0.5mL), 接着加入甲磺酰氯(0.26mL), 在氮气环境下于室温搅拌所得混合液2小时。反应混合物经水洗涤两次并采用二氯甲烷萃取水相3次。经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经快速色谱(己烷/EtOAc, 90/10-50/50)纯化, 得到285.9mg的甲磺酸1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙酯和55.2mg的甲苯-4-磺酸1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙酯。

[1104] 步骤B: 3-(1-叠氮-乙基)-1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷的合成

[1105] 于80℃下加热甲磺酸1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙酯(285.9mg)、甲苯-4-磺酸1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙酯(55.2mg)和叠氮化钠(185mg)的N,N-二甲基甲酰胺(ca. 5mL)混合液过夜。冷却反应混合物, 经水稀释并经乙酸乙酯萃取3次。经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。粗品残留物经快速色谱(己烷/EtOAc, 90/10)纯化, 得到214mg (76%产率) 3-(1-叠氮-乙基)-

1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷。

[1106] 步骤C: 1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙基胺的合成

[1107] 于50℃下加热3-(1-叠氮-乙基)-1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷(214mg, 0.7mmol)、三苯膦(500mg)和水(0.171mL)的四氢呋喃(20mL)混合液过夜。减压蒸发所得混合液;采用乙酸乙酯稀释残留物,采用水洗涤两次、盐水洗涤一次,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱(DCM/MeOH)纯化,得到127mg(65%产率)1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙基胺。

[1108] 步骤D: {1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

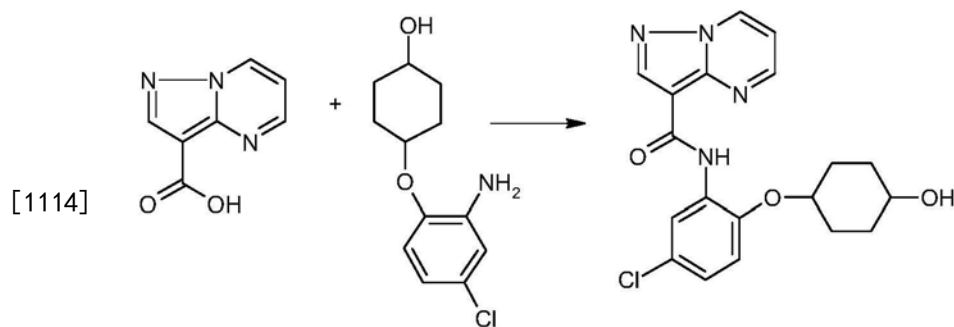
[1109] 于0℃下向冷却的1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙基胺(127mg, 0.47mmol)的二氯甲烷(ca.5mL)混合液中加入二碳酸二叔丁酯(113mg),并于0℃下搅拌所得混合液30分钟。将反应混合物温热至室温并搅拌2.5小时。所得混合液经饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱(己烷/EtOAc, 90/10-50/50)纯化,得到146mg(84%产率){1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯。

[1110] 步骤E: {1-[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1111] 根据制备20步骤B中所述的方法还原{1-[1-(4-氯代-2-硝基-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯,得到{1-[1-(2-氨基-4-氯代-苯基)-吡咯烷-3-基]-乙基}-氨基甲酸叔-丁基酯,定量产量。

[1112] 实施例1: 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺的合成

[1113] 根据流程53中所示方法进行吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺的合成。



流程 53

[1115] 于室温下向4-(2-氨基-4-氯代-苯氧基)-环己醇(127mg, 0.525mmol)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(85mg, 0.521mmol)和HBTU(0.21g, 0.55mmol)的无水乙腈(15mL)悬浮液中加入二异丙基乙基胺(0.35mL, 2.01mmol),于80℃下加热所得溶液过夜。在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液(5%)之间分配所得混合液。采用乙酸乙酯萃取水层三次,经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发合并的有机萃取物。棕色油状残留物经短硅胶柱和快速柱色谱(DCM/MeOH/NH₄OH)纯化,得到淡黄色固体,经二氯甲烷和甲醇洗涤,得到75mg(38%产率)

吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺,为白色粉末。
MS=387[M+H]⁺。

[1116] 根据相似方法采用适当的原料制备以下化合物:

[1117] 3-甲氧基-4-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯甲酸甲酯;

[1118] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺;

[1119] 6-甲酰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺;

[1120] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲氧基-联苯-4-基)-酰胺(浅黄色固体);MS=345[M+H]⁺;

[1121] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲酸6-酰胺3-({2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺);

[1122] 3-甲氧基-4-硝基-N-苯基-苯甲酰胺;

[1123] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲氧基-4-苯基氨基甲酰基-苯基)-酰胺(浅黄色晶体);MS=388[M+H]⁺;

[1124] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基-2-甲氧基-苯基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=284[M+H]⁺;

[1125] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(3-羟基-丙基氨基)-2-哌啶-1-基-苯基]-酰胺(浅黄色粉末);MS=395[M+H]⁺;

[1126] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(2-羟基-乙基氨基)-2-哌啶-1-基-苯基]-酰胺(浅黄色粉末);MS=381[M+H]⁺;

[1127] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-4-苯基氨基甲酰基-苯基)-酰胺(白色粉末);MS=422[M+H]⁺;

[1128] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-二甲基氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-酰胺(白色粉末);MS=340[M+H]⁺;

[1129] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲氧基-3,5-二甲基-苯基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=297[M+H]⁺;

[1130] 5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺;

[1131] 7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺;

[1132] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(3-羟基-丙基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺(浅棕色晶体);MS=327[M+H]⁺;MP=189.7-190.2℃;

[1133] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲氧基-5-乙烯基-苯基)-酰胺(浅黄色固体);MS=295[M+H]⁺;

[1134] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-乙基-2-甲氧基-苯基)-酰胺(粉色粉末);MS=297[M+H]⁺;

[1135] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺(灰白色固体);MS=386[M+H]⁺;

[1136] (1-{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1137] 吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(灰白色固体);MS=386[M+H]⁺;

[1138] 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺;

[1139] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-氧代-5-哌啶-1-基-2,3-二氢-1H-吡啶-6-基)-酰胺(黑色固体);MS=377[M+H]⁺;

[1140] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-甲氧基-2-甲基-1H-吡啶-6-基)-酰胺(黄色固体);MS=322[M+H]⁺;

[1141] 3-(7-甲氧基-喹啉-6-基氨基甲酰基)-噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酸乙酯;

[1142] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[2-(2-羟基-乙基氨基)-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(所述盐酸盐采用HCl的Et₂O获得)(黄色粉末);MS=396[M+H]⁺;MP=265.1-269.9℃;

[1143] 4-{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基}-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯;

[1144] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3'-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-4-氯代-联苯-2-基]-酰胺;

[1145] (1-{5-苯基氨基甲酰基-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1146] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{7-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-喹啉-6-基}-酰胺;

[1147] (1-{2-氨基-6-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1148] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-丁氧基)-苯基]-酰胺(白色粉末);MS=361[M+H]⁺;

[1149] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-氨基-2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺(灰白色粉末);MS=337[M+H]⁺;

[1150] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-氯代-联苯-2-基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=349[M+H]⁺;

[1151] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(7-哌啶-1-基-喹啉-6-基)-酰胺盐酸盐(橙色粉末)(向游离碱溶液的1/1二氯甲烷和甲醇混合液中加入3当量的HCl的Et₂O制备所述盐酸盐);MS=373[M+H]⁺;MP=285-287℃;

[1152] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲氧基-苯基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=268[M]⁺;

[1153] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2,4-二甲氧基-苯基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=298[M]⁺;

[1154] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲氧基-4-甲基-苯基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=283[M+H]⁺;

[1155] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-氟-苯基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=291[M+H]⁺;

[1156] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲氧基-5-甲基-苯基)-酰胺(浅黄色固体);MS=

283 [M+H]⁺;

[1157] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氟-2-甲氧基-苯基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=287 [M+H]⁺;

[1158] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-甲氧基-丙氧基)-苯基]-酰胺(灰白色粉末);MS=361 [M+H]⁺;

[1159] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-甲氧基-2-甲基-联苯-4-基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=359 [M+H]⁺;

[1160] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2,5-二甲氧基-苯基)-酰胺(浅黄色结晶体);MS=299 [M+H]⁺;

[1161] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(灰白色粉末);MS=320 [M+H]⁺;MP=256-257.3℃;

[1162] 吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺(白色结晶体);MS=355 [M+H]⁺;MP=186.4-188.5℃;

[1163] 吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺盐酸盐(黄色粉末)(向游离碱溶液的1/1二氯甲烷和甲醇混合液中加入3当量的HCl的Et₂O制备所述盐酸盐);MS=319 [M+H]⁺;

[1164] 顺-噁吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(浅黄色粉末);MS=404 [M+H]⁺;

[1165] 反-噁吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(黄色粉末);MS=404 [M+H]⁺;

[1166] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{4-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基氨基甲酰基]-2-甲氧基-苯基}-酰胺;

[1167] 噁吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸{4-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基氨基甲酰基]-2-甲氧基-苯基}-酰胺;

[1168] 噁吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸{4-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙基氨基甲酰基]-2-甲氧基-苯基}-酰胺;

[1169] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{4-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙基氨基甲酰基]-2-甲氧基-苯基}-酰胺;

[1170] (1-{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-哌啶-4-基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1171] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲酰基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺(灰白色粉末);MS=399 [M+H]⁺;

[1172] {4'-氯代-2'-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-联苯-4-基甲基}-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1173] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(3-羟基-环戊氧基)-萘-2-基]-酰胺(灰白色固体);MS=389 [M+H]⁺;

[1174] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(1-甲氧基-萘-2-基)-酰胺(灰白色固体);MS=319 [M+H]⁺;

[1175] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-

吡啶-6-基]-酰胺(黑色固体);MS=407[M+H]⁺;

[1176] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-溴-2-甲氧基-苯基)-酰胺(浅棕色粉末);MS=347[M+H]⁺;

[1177] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸联苯-2-基酰胺(浅黄色粉末);MS=315[M+H]⁺;

[1178] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-吗啉-4-基-苯基)-酰胺(白色粉末);MS=358[M+H]⁺;

[1179] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-甲基硫烷基-苯基)-酰胺(浅黄色针状物);MS=319[M+H]⁺;

[1180] (1-{6-[(吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1181] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-哌啶-1-基-喹啉-6-基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=390[M+H]⁺;MP=234.0-236.0℃;

[1182] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(3-羟基-1,1-二甲基-丙氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(采用HCl的Et₂O生成所述盐酸盐)(浅黄色粉末);MS=400[M+H]⁺;MP>300℃;

[1183] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(3-羟基-丁氧基)-喹啉-6-基]-酰胺(浅黄色粉末);MS=395[M+H]⁺;MP=256.0-257.0℃;

[1184] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-1,1-二甲基-丙氧基)-苯基]-酰胺(黄色蜡状固体);MS=392[M+H]⁺;MP=52.0-54.0℃;

[1185] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-环己基氧基-苯基)-酰胺(白色粉末);MS=388[M+H]⁺;MP=153.4-155.7℃;

[1186] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-异丙氧基-苯基)-酰胺(白色粉末);MS=348[M+H]⁺;MP=149.6-150.6℃;

[1187] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(2-羟基-乙基氨基)-7-甲氧基-喹啉-6-基]-酰胺(浅棕色粉末);MS=379[M+H]⁺;MP=261.3-264.8℃;

[1188] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基甲基-吡咯烷-1-基)-苯基]-酰胺(黄色粉末);MS=372[M+H]⁺;MP=174.4-175.9℃;

[1189] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺(浅黄色粉末);MS=403[M+H]⁺;MP=247.7-249.0℃;

[1190] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(3-羟基-丙氧基)-萘-2-基]-酰胺(浅棕色固体);MS=363[M+H]⁺;MP=227.7-230.2℃;

[1191] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-(4-羟基-环己基氧基)-萘-2-基]-酰胺(浅棕色固体);MS=403[M+H]⁺;

[1192] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-环戊氧基)-苯基]-酰胺(浅棕色粉末);MS=373[M+H]⁺;MP=256.9-258.4℃;

[1193] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基甲基-环戊氧基)-苯基]-酰胺(灰白色固体);MS=387[M+H]⁺;

[1194] 吡啶并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(灰白色固体);MS=387[M+H]⁺;

[1195] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(橙色结晶体);MS=

320 [M+H]⁺; MP=213.1-214.0℃;

[1196] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺(深棕色固体); MS=386 [M+H]⁺;

[1197] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-氮杂环庚烷-1-基-5-氯代-苯基)-酰胺(粉色固体); MS=370 [M+H]⁺;

[1198] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-羟基甲基-2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺(浅黄色固体); MS=352 [M+H]⁺; MP=196.6-197.9℃;

[1199] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺(灰白色固体); MS=403 [M+H]⁺;

[1200] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2-甲氧基-苯基)-酰胺(橙色固体); MS=286 [M+H]⁺;

[1201] 噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(浅黄色粉末); MS=319 [M+H]⁺;

[1202] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-吡咯烷-1-基-苯基)-酰胺(灰白色结晶); MS=342 [M+H]⁺;

[1203] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-(4-羟基甲基-苯基)-2-甲基-1H-吡啶-6-基]-酰胺(橙色半固体); MS=398 [M+H]⁺;

[1204] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-甲氧基-1H-吡啶-6-基)-酰胺(浅绿色粉末); MS=308 [M+H]⁺;

[1205] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-甲氧基-1H-吡啶-6-基)-酰胺(浅绿色粉末); MS=325 [M+H]⁺;

[1206] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-苯基]-酰胺(灰白色固体); MS=371 [M+H]⁺;

[1207] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-酰胺(灰白色固体); MS=384 [M+H]⁺; MP=240.9-242.5℃;

[1208] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(4-甲基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-酰胺(浅棕色结晶); MS=401 [M+H]⁺; MP=233.3-234.3℃;

[1209] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-苯基]-酰胺(灰白色固体); MS=358 [M+H]⁺;

[1210] (1-{6-[(噻吩并[3,2-b]吡啶-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1211] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{5-氯代-2-[3-(2,2,2-三氟-乙酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基}-酰胺;

[1212] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(灰白色结晶); MS=303 [M+H]⁺;

[1213] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺;

[1214] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺;

[1215] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(2-甲氧基-乙氧基)-苯基]-酰胺(灰白色

固体);MS=347[M+H]⁺;

[1216] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-乙基-苯基)-酰胺(灰白色粉末);MS=301[M+H]⁺;

[1217] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-异丁氧基-苯基)-酰胺(灰白色粉末);MS=345[M+H]⁺;

[1218] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-丁基)-苯基]-酰胺(白色粉末);MS=345[M+H]⁺;

[1219] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-环己基-苯基)-酰胺(白色粉末);MS=355[M+H]⁺;

[1220] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-氯代-4'-羟基甲基-联苯-2-基)-酰胺(灰白色粉末);MS=379[M+H]⁺;

[1221] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(7-羟基甲基-3-甲氧基-萘-2-基)-酰胺(灰白色粉末);MS=349[M+H]⁺;

[1222] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-甲磺酰基-2-甲氧基-苯基)-酰胺(灰白色粉末)(根据Eur.J.Med.Chem.37,2002,461中所述方法制备4-甲磺酰基-2-甲氧基-苯基胺);MS=347[M+H]⁺;

[1223] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(6-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-酰胺(黄色粉末);MS=309[M+H]⁺;

[1224] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(灰白色粉末);MS=337[M+H]⁺;MP=249.0-252.2℃;

[1225] 顺-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸{7-[4-(叔-丁基-二苯基-硅烷氧基)-环己基氧基]-喹啉-6-基}-酰胺;

[1226] 3-{6-[(噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-羰基)-氨基]-喹啉-7-基氧基}-吡咯烷-1-甲酸叔-丁基酯;

[1227] (3-{6-[(噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-羰基)-氨基]-喹啉-7-基氧基}-丙基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1228] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸{7-[3-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-丙氧基]-喹啉-6-基}-酰胺;

[1229] 4-{6-[(噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-羰基)-氨基]-喹啉-7-基氧基}-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯;

[1230] (1-{6-[(噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-羰基)-氨基]-喹啉-7-基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1231] (1-{6-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1232] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸{7-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-喹啉-6-基}-酰胺;

[1233] (4-{4-氯代-2-[(噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-羰基)-氨基]-苯氧基}-环己基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1234] 4-{6-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基氧基}-哌啶-1-甲酸叔-

丁基酯;

[1235] 6-(3-羟基-丙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(灰白色粉末);MS=445[M+H]⁺;MP=236.7-237.7℃;

[1236] 6-[2-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺;

[1237] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-{4-[1-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-乙基]-哌啶-1-基}-5-氯代-苯基)-酰胺(根据W02005/080394中所述的方法制备1-哌啶-4-基-乙醇);

[1238] [1-(1-{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-哌啶-4-基)-乙基]-氨基甲酸叔-丁基酯(根据W02005/080394中所述的方法制备1-哌啶-4-基-乙基胺);

[1239] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-乙酰基氨基-2-甲氧基-苯基)-酰胺(浅棕色粉末);MS=326[M+H]⁺;MP=232.3-233.8℃;

[1240] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(3-甲氧基-萘-2-基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=319[M+H]⁺;MP=202.3-205.0℃;

[1241] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2,4-二甲氧基-苯基)-酰胺(浅棕色粉末);MS=333[M+H]⁺;MP=243.0-247.0℃;

[1242] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-苯氧基-苯基)-酰胺(白色粉末);MS=365[M+H]⁺;MP=184.5-186.0℃;

[1243] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=356[M+H]⁺;MP=171.2-172.5℃;

[1244] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{5-氯代-2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-苯基}-酰胺(灰白色粉末);MS=346[M+H]⁺;MP=150.2-151.7℃;

[1245] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-二甲基氨基-苯基)-酰胺(灰白色粉末);MS=316[M+H]⁺;MP=179.8-180.6℃;

[1246] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺(灰白色粉末);MS=372[M+H]⁺;MP=130.7-132.0℃;

[1247] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺(灰白色粉末);MS=372[M+H]⁺;MP=185.7-186.9℃;

[1248] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(2-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺(灰白色粉末);MS=386[M+H]⁺;MP=232.0-235.0℃;

[1249] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-苯氧基)-苯基]-酰胺(白色粉末);MS=381[M+H]⁺;MP=284.7-285.4℃;

[1250] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-苯氧基)-苯基]-酰胺(灰白色粉末);MS=381[M+H]⁺;MP=245.3-247.0℃;

[1251] (1-{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1252] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{5-氯代-2-[(3-羟基-丙基)-甲基-氨基]-苯基}-酰胺(白色粉末);MS=360[M+H]⁺;

[1253] 6-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯

基]-酰胺(灰白色粉末);MS=400[M+H]⁺;

[1254] 6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺;

[1255] 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺;

[1256] 咪唑并[1,2-a]吡啶-8-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺;

[1257] 6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺;

[1258] [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺;

[1259] 6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺(白色固体);MS=416[M+H]⁺;MP=257.5-258.3℃;

[1260] (1-{4-氯代-2-[(6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1261] (1-{4-氯代-2-[(6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1262] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{5-氯代-2-[3-(1-羟基-乙基)-吡咯烷-1-基]-苯基}-酰胺(浅黄色固体);MS=386[M+H]⁺;MP=175.5-175.9℃;

[1263] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-二氟甲氧基-苯基)-酰胺(白色固体);MS=339[M+H]⁺;MP=228.0-230.5℃;

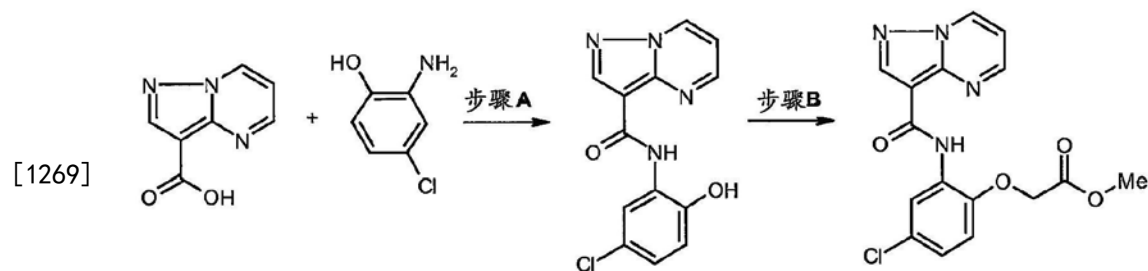
[1264] [1-(1-{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-吡咯烷-3-基)-乙基)-氨基甲酸叔-丁基酯;

[1265] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[1-(3-羟基-丙基)-1H-苯并咪唑-2-基]-酰胺(黄色泡沫)(根据W003/030902 A1中所述的方法制备3-(2-氨基-苯并咪唑-1-基)-丙-1-醇);MS=354[M+H]⁺;和

[1266] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸{7-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-喹啉-6-基}-酰胺。

[1267] 实施例2:{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基}-乙酸甲酯的合成

[1268] 根据流程54中所示方法进行{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基}-乙酸甲酯的合成。



流程 54

[1270] 步骤A:吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-羟基-苯基)-酰胺的合成

[1271] 将吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(0.5g, 3.06mmol)悬浮于亚硫酸氯(25mL)中,并于85℃加热所得混合液1.5小时。然后高真空下蒸发除去挥发物,将残留物悬浮于吡啶(25mL)中。加入2-氨基-4-氯代苯酚(0.46g, 3.2mmol),将所得混合液回流加热过夜。然后高真空下蒸发除去挥发物,向残留物中加入水和二氯甲烷,将混合物减压蒸发。固体残留物采用二氯甲烷和甲醇(96/4)混合物洗涤,得到0.588g (67%产率)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-羟基-苯基)-酰胺,其中混有吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基酯。

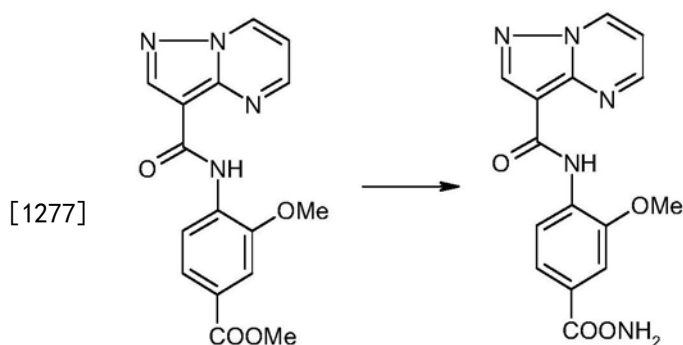
[1272] 步骤B: {4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基}-乙酸甲酯的合成

[1273] 向吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-羟基-苯基)-酰胺(200mg, 0.693mmol)的无水N,N-二甲基甲酰胺(15mL)溶液中加入碳酸钾(1.0g, 7.2mmol),随后加入溴代乙酸甲酯(0.2mL, 2.11mmol),将所得混合液于60℃加热6小时。冷却反应混合物至室温,在水和乙酸乙酯之间分配;分离有机层,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化两次(DCM/MeOH/NH₄OH和己烷/EtOAc),得到80mg的棕色固体。该物质采用乙腈、乙醚和乙酸乙酯洗涤,得到28mg的{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基}-乙酸甲酯,为浅粉色粉末。MS=361[M+H]⁺。

[1274] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(3-羟基-苄基氧基)-苯基]-酰胺采用上述方法和适当的原料制备。

[1275] 实施例3:吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-酰胺的合成

[1276] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-酰胺的合成根据流程55中所示方法进行。



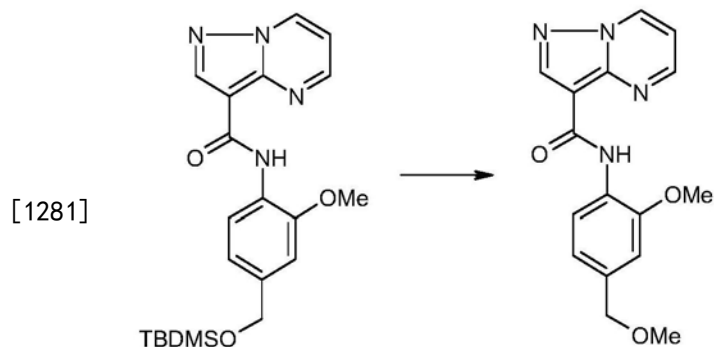
流程 55

[1278] 将3-甲氧基-4-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯甲酸甲酯(5mg)和氢氧化铵水溶液(浓溶液,1mL)的混合物以及3-甲氧基-4-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯甲酸甲酯(5mg)和氨水(2M的MeOH溶液,1mL)的混合物分别于室温下搅拌2天。然后合并两种混合物,加入二甲基亚砜(1mL),随后加入乙腈(1mL)。然后加入氨水(2M的MeOH溶液,1mL)和氢氧化铵水溶液(浓溶液,2mL),加热所得混合液至50℃24小时。加入第二部分3-甲氧基-4-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯甲酸甲酯(35mg),随后加入二甲基亚砜(5mL)、乙腈(5mL)、氨水(2M的MeOH溶液,5mL)和氢氧化铵水溶液(浓溶液,5mL),将所得混合液加热至85℃3天。过滤收集形成的白色沉淀物,用水、甲醇和乙醚洗涤,干燥后得到15mg

(35%产率)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-氨基甲酰基-2-甲氧基-苯基)-酰胺,为浅黄色固体。 $MS=312[M+H]^+$ 。

[1279] 实施例4:吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲氧基-4-甲氧基甲基-苯基)-酰胺的合成

[1280] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲氧基-4-甲氧基甲基-苯基)-酰胺的合成根据流程56中所示方法进行。

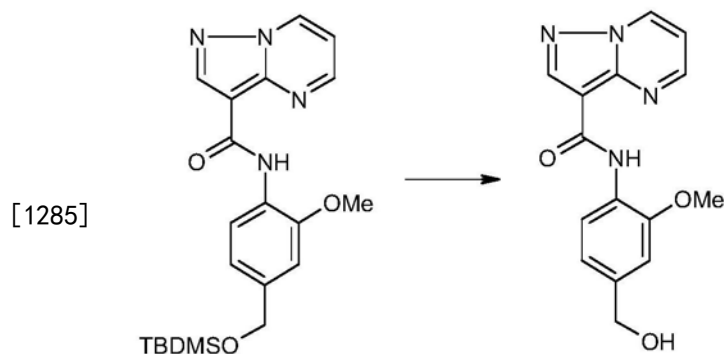


流程 56

[1282] 将盐酸溶液(1M的 Et_2O 溶液,2mL)加至吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基甲基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺(160mg,0.388mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中,于室温下将所得混合液搅拌10分钟。加入第二份盐酸溶液(1M的 Et_2O 溶液,2mL),将反应混合物搅拌1小时。所得混合液减压蒸发,黄色固体残留物采用己烷、乙酸乙酯、乙醚和二氯甲烷洗涤。然后合并固体和滤液,在二氯甲烷和碳酸氢钠水溶液(5%)之间分配。分离有机层,采用二氯甲烷萃取水相3次。合并的有机萃取物经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。黄色固体残留物经快速色谱纯化(DCM/MeOH/ NH_4OH),得到80mg的吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲氧基-4-甲氧基甲基-苯基)-酰胺和40mg的吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基)-酰胺。吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(2-甲氧基-4-甲氧基甲基-苯基)-酰胺化合物经制备性薄层色谱再纯化(DCM/MeOH/ NH_4OH),采用乙醚和己烷洗涤,真空箱中干燥后,获得64mg的白色固体。 $MS=313[M+H]^+$ 。

[1283] 实施例5:吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基)-酰胺的合成

[1284] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基)-酰胺的合成根据流程57中所示方法进行。



流程 57

[1286] 将盐酸溶液(1M的 Et_2O 溶液,3mL)加至吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[4-(叔-丁基-

二甲基-硅烷氧基甲基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺(150mg, 0.364mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中,于室温下将所得混合液搅拌2小时。然后加入冰和水,通过加入氢氧化钠水溶液(5%)中和混合物的pH。所得混合液采用二氯甲烷萃取三次。合并的有机萃取物经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱和制备性薄层色谱纯化,得到黄色固体,将其用水、甲醇、二氯甲烷、己烷和乙醚洗涤,干燥后得到吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-羟基甲基-2-甲氧基-苯基)-酰胺,为浅黄色固体。 $MS=299[M+H]^+$ 。

[1287] 采用上述方法和适当的原料,制备以下化合物:

[1288] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲酸6-酰胺3-{[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺}(黄色粉末); $MS=430[M+H]^+$;

[1289] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-氯代-3'-羟基-联苯-2-基)-酰胺(灰白色粉末); $MS=365[M+H]^+$;

[1290] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(4-羟基-环己基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺(白色粉末); $MS=404[M+H]^+$; $MP=273.8-275.1^{\circ}C$;

[1291] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4-氯代-4'-羟基-联苯-2-基)-酰胺(浅黄色粉末); $MS=365[M+H]^+$;

[1292] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3,6-二甲酸6-酰胺3-{[5-氯代-2-(4-cis-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺}(黄色粉末); $MS=430[M+H]^+$;

[1293] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-((1R,3R)-3-羟基-环戊氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(浅黄色粉末); $MS=407[M+H]^+$;

[1294] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-((1R,3S)-3-羟基-环戊氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(浅黄色粉末); $MS=407[M+H]^+$;

[1295] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(3-羟基-1-甲基-丁氧基)-喹啉-6-基]-酰胺二盐酸盐(灰白色粉末); $MS=409[M+H]^+$;

[1296] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-环戊氧基)-苯基]-酰胺盐酸盐(黄色粉末); $MS=390[M+H]^+$; $MP=220.0-221.5^{\circ}C$;

[1297] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-丙氧基)-苯基]-酰胺盐酸盐(黄色粉末); $MS=364[M+H]^+$; $MP=215.5-218.0^{\circ}C$;

[1298] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[4-(2-羟基-乙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺(棕色粉末); $MS=356[M+H]^+$; $MP=267.5-268.5^{\circ}C$;

[1299] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[4-(2-羟基-乙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺盐酸盐(黄色粉末); $MS=373[M+H]^+$; $MP=223-226^{\circ}C$;

[1300] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[4-(3-羟基-丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺(白色粉末); $MS=387[M+H]^+$; $MP=229.3-229.8^{\circ}C$;

[1301] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[4-(3-羟基-丙基氨基甲酰基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺(白色粉末); $MS=370[M+H]^+$; $MP=230.8-232.3^{\circ}C$;

[1302] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-丙氧基)-苯基]-酰胺(白色粉末); $MS=347[M+H]^+$;

[1303] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(2-羟基-乙氧基)-苯基]-酰胺(白色粉末); $MS=333[M+H]^+$;

[1304] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(4-羟基-环己基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺(灰白色粉末);MS=421[M+H]⁺;

[1305] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(3-羟基-丙氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(黄色结晶固体);MS=381[M+H]⁺;MP=269.9-271.0℃;

[1306] 顺-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(4-羟基-环己基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(白色粉末);MS=421[M+H]⁺;MP=281.1-283.6℃;

[1307] 6-(2-羟基-乙基)-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(浅黄色粉末);MS=431[M+H]⁺;

[1308] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{5-氯代-2-[4-(1-羟基-乙基)-哌啶-1-基]-苯基}-酰胺(灰白色粉末);MS=400[M+H]⁺;MP=180.6-181.8℃;

[1309] 6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(灰白色固体);MS=417[M+H]⁺;MP=258.9-260.7℃;

[1310] 6-溴-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(灰白色固体);MS=465[M+H]⁺;MP=289.4-290.8℃;

[1311] [1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-8-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(黄色固体);MS=387[M+H]⁺;MP=216.3-217.3℃;

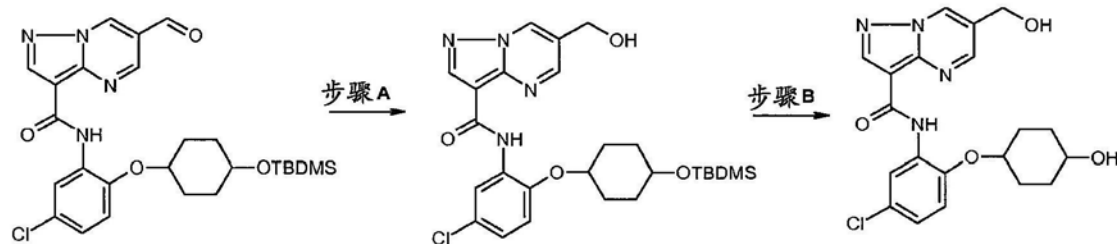
[1312] 6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(黄色固体);MS=403[M+H]⁺;和

[1313] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(4-羟基-环己基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(灰白色粉末);MS=421[M+H]⁺。

[1314] 实施例6:6-羟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺的合成

[1315] 6-羟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺的合成根据流程58中所示方法进行。

[1316]



流程 58

[1317] 步骤A:6-羟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺的合成

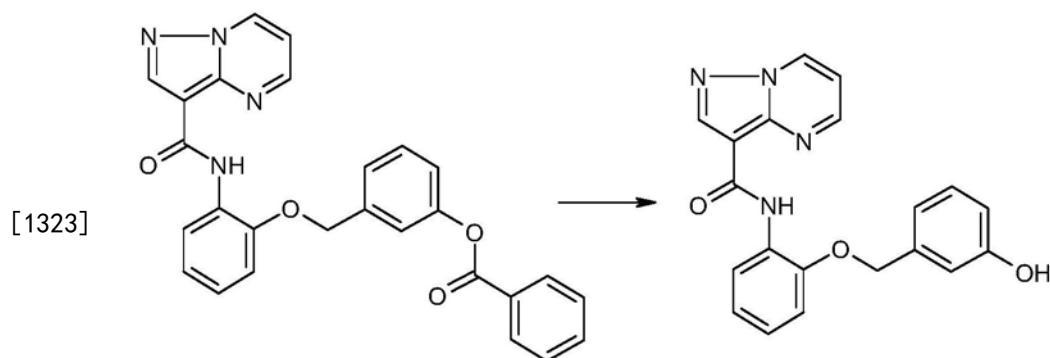
[1318] 将硼氢化钠(30mg,0.079mmol)加至6-甲酰基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺(20mg,0.038mmol)的四氢呋喃(1.5mL)和水(0.1mL)混合液的溶液中,于室温下搅拌所得混合液2.5小时。减压蒸发溶剂,得到6-羟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺,为油状残留物。

[1319] 步骤B:6-羟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺的合成

[1320] 6-羟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基]-酰胺根据实施例5中所述方法脱保护,得到6-羟基甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺,为黄色粉末。MS=417 [M+H]⁺。

[1321] 实施例7:吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-苄基氧基)-苯基]-酰胺的合成

[1322] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-苄基氧基)-苯基]-酰胺的合成根据流程59中所示方法进行。

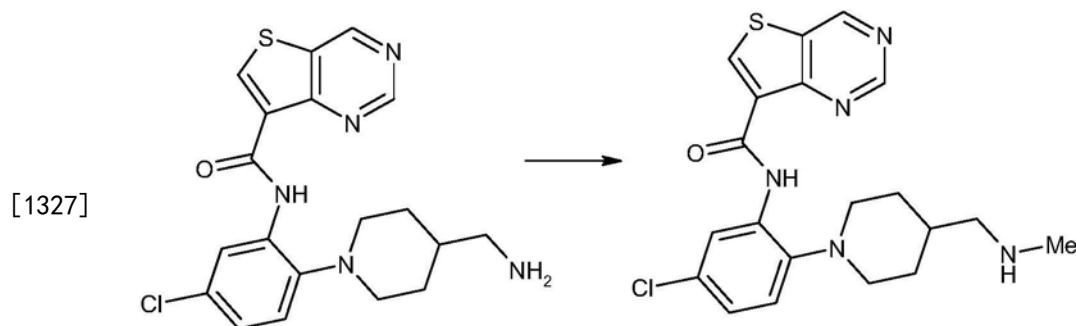


流程 59

[1324] 将氢氧化钠水溶液 (2M, 0.14mL, 0.28mmol) 加至吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(3-羟基-苄基氧基)-苯基]-酰胺 (70mg, 0.14mmol) 的乙醇和水 (1/1, 6mL) 混合液的悬浮液中,于室温下将所得混合液搅拌1小时。将反应混合物于60℃加热1.5小时,然后减压蒸发。残留物通过加入盐酸水溶液 (1M) 酸化 (pH 5),采用二氯甲烷 (50mL) 萃取。分离有机层,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经制备性薄层色谱纯化 (DCM/MeOH, 96/4), 得到吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3-羟基-苄基氧基)-苯基]-酰胺,为白色固体。MS=395。

[1325] 实施例8:噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(4-甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺的合成

[1326] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(4-甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺的合成根据流程60中所示方法进行。



流程 60

[1328] 向噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺(70mg, 0.17mmol)的水(1mL)悬浮液中加入甲酸(22μL, 0.59mmol), 随后加入甲醛(36%水溶液, 0.4mL), 在室温下将所得混合液搅拌过夜。反应混合物通过加入氢氧化钠水溶液(2M)碱化至pH 14, 然后用二氯甲烷萃取。分离有机层, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经制备性薄层色谱多次纯化(DCM/MeOH+NH₄OH, 93/7+0.5), 得到25mg的噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(4-甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺, 为浅黄色固体; MS=416[M+H]⁺; MP=190.0-193.3℃; 和3mg的噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(4-二甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺, 为白色粉末; MS=430[M+H]⁺。

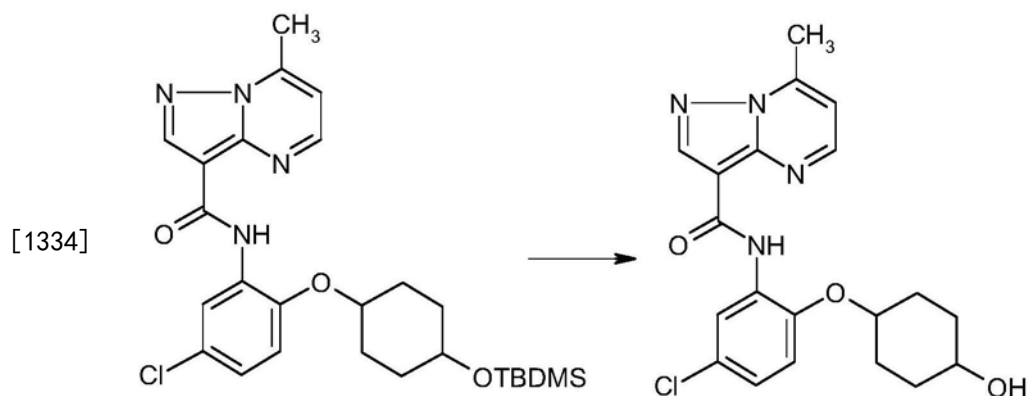
[1329] 采用上述方法和适当的原料, 制备以下化合物:

[1330] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-二甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺(白色粉末); MS=413[M+H]⁺; 和

[1331] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺(浅黄色粉末); MS=399[M+H]⁺; MP=139.0-146.5℃。

[1332] 实施例9: 7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺的合成

[1333] 7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺的合成根据流程61中所示方法进行。



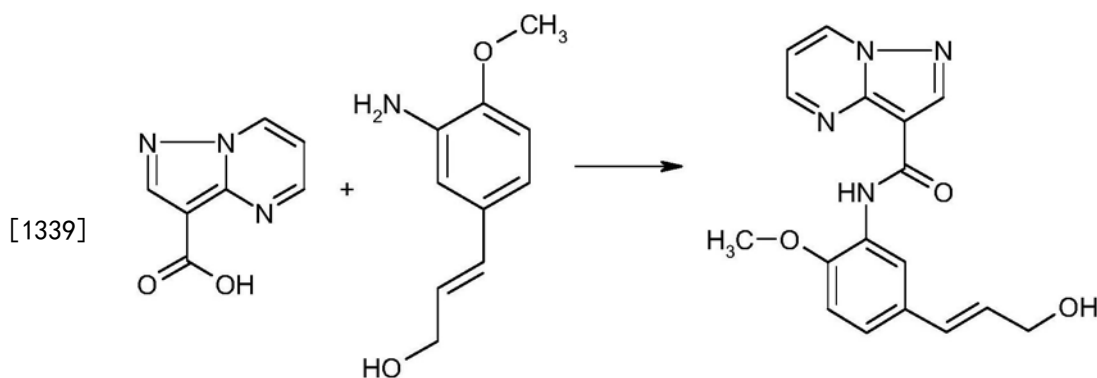
流程 61

[1335] 将盐酸(浓, 5滴)加至7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基}-酰胺(ca. 0.22mmol)的甲醇(3mL)溶液中, 于80℃下加热所得混合液30分钟。冷却所得混合液, 通过加入氢氧化钠水溶液(4M, 数滴)碱化并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化, 得到28mg的7-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(灰白色固体)。MS=401[M+H]⁺。

[1336] 5-甲基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(白色固体)采用上述方法和适当的原料制备; MS=401[M+H]⁺; MP=179-182℃。

[1337] 实施例10: 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-((E)-3-羟基-丙烯基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺的合成

[1338] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-((E)-3-羟基-丙烯基)-2-甲氧基-苯基]-酰胺的合成根据流程62中所示方法进行。

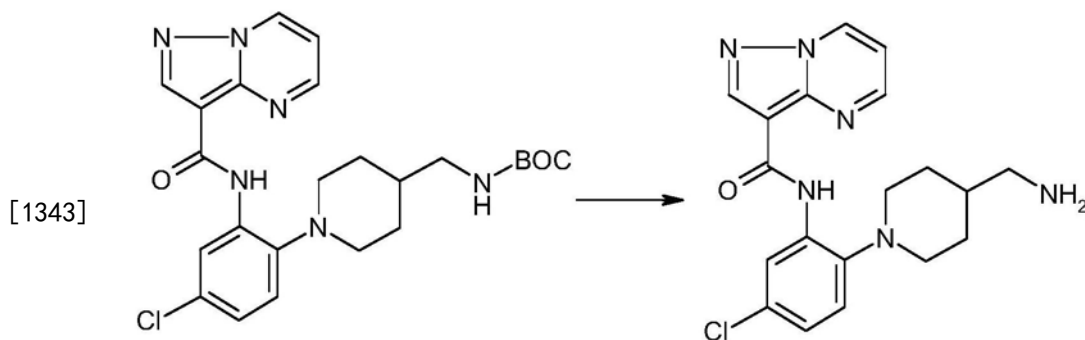


流程 62

[1340] 将二异丙基乙胺 (0.25mL)、(E)-3-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-丙-2-烯-1-醇 (90mg)、吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 (65mg)、HOBt (85mg) 和 HBTU (0.20g) 的无水乙腈 (5mL) 混合物加热至 80℃ 过夜。所得混合液减压蒸发, 残留物中乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 经盐水洗涤、经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化 (MeOH/EtOAc, 3/97), 得到油状物。该残留物用乙酸乙酯研磨, 静置 1 小时, 获得 20mg 的 (E)-3-(3-氨基-4-甲氧基-苯基)-丙-2-烯-1-醇, 为浅棕色固体, 通过过滤收集。MS = 325 [M+H]⁺。

[1341] 实施例 11: 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺的合成

[1342] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺的合成根据流程 63 中所示方法进行。



流程 63

[1344] 将三氟乙酸 (1mL) 加至 (1-{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯 (80mg) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中, 于室温下将反应混合物搅拌 2 小时。减压蒸发所得混合液, 将残留物溶于二氯甲烷, 加入碳酸盐树脂 (2.8mmol/g, 200mg), 将混合物搅拌过夜。滤除固体, 减压蒸发滤液, 残留物经快速色谱纯化 (DCM/MeOH/NH₄OH), 得到 40mg 的泡沫状物。将该物质与乙酸乙酯和己烷 (1/1) 混合物一起研磨, 过滤收集固体, 将其溶于二氯甲烷和甲醇的混合物中, 将混合物减压蒸发, 得到 20mg 的吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺, 为浅黄色泡沫状物。MS = 385 [M+H]⁺。

[1345] 下列化合物采用上述方法和适当的原料制备:

[1346] -吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(3-氨基甲基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基]-酰

胺(浅黄色蜡状固体)(通过采用氢氧化钠水溶液(2M)处理中和三氟乙酸盐); $MS=371[M+H]^+$;

[1347] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺(橙色泡沫状物); $MS=403[M+H]^+$;

[1348] 噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺(粉色泡沫状物); $MS=401[M+H]^+$;

[1349] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺三氟乙酸盐(灰白色固体); $MS=389[M+H]^+$;MP>300℃;

[1350] 噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺(灰白色固体); $MS=418[M+H]^+$;

[1351] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺三氟乙酸盐(白色固体); $MS=385[M+H]^+$;MP=110.0-112.1℃;和

[1352] 6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺(浅黄色固体); $MS=415[M+H]^+$;MP=210.0-214.4℃。

[1353] 实施例12:2-异丙基氨基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺的合成

[1354] 2-异丙基氨基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺的合成根据流程64中所示方法进行。

[1355] 将2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(200mg)和异丙基胺(200μL)的1,4-二氧六环(5mL)混合物于100℃加热20小时。然后冷却反应混合物,过滤收集析出的固体,用水和乙酸乙酯洗涤。滤液用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(丙酮/DCM),与前面获得的固体合并,于60℃真空干燥后,得到137mg的2-异丙基氨基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺。 $MS=394[M+H]^+$;MP=221.4-222.7℃。

[1356] 采用上述方法和适当的原料,制备以下化合物:

[1357] -5-(2-羟基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(橙色半固体); $MS=378[M+H]^+$;

[1358] 2-(2-羟基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(黄色粉末); $MS=379[M+H]^+$;

[1359] 2-(3-羟基-丙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(浅黄色粉末); $MS=393[M+H]^+$;MP=178.0-181.0℃;

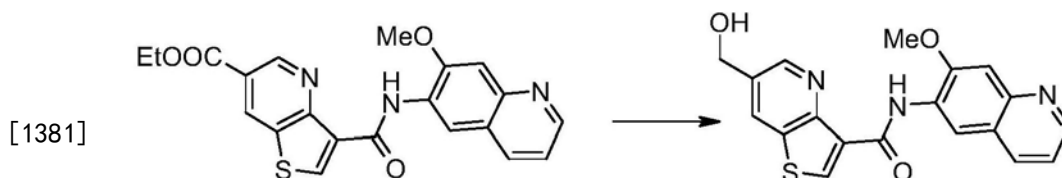
[1360] 2-(2-羟基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-6-基酰胺(浅黄色固体); $MS=366[M+H]^+$;MP>300℃;

[1361] 2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(黄色固体); $MS=393[M+H]^+$;MP=185.0-188.0℃;

[1362] 2-(2-羟基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(浅黄色固体); $MS=396[M+H]^+$;MP=227.0-229.0℃;

[1363] 2-((S)-1-羟基甲基-丙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(浅黄色固体); $MS=407[M+H]^+$;MP=195.5-197.0℃;

- [1364] 2-[(2-羟基-乙基)-甲基-氨基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=410[M+H]⁺;MP=205.0-207.0℃;
- [1365] 2-环丙基氨基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(黄色固体);MS=392[M+H]⁺;MP=256.6-260.1℃;
- [1366] 2-[(2-羟基-乙基)-异丙基-氨基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(浅黄色固体);MS=438[M+H]⁺;
- [1367] 2-(2,3-二羟基-丙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(紫色固体);MS=426[M+H]⁺;
- [1368] 2-异丙基氨基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(黄色固体);MS=394[M+H]⁺;
- [1369] 2-(异丙基-甲基-氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(灰白色固体);MS=408[M+H]⁺;
- [1370] 2-异丁基氨基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(黄色固体);MS=408[M+H]⁺;MP=194.4-198.9℃;
- [1371] -2-异丙基氨基-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基-环己基氧基)-苯基]-酰胺(灰白色固体);MS=460[M]⁺;MP=112.9-113.9℃;
- [1372] 2-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(浅黄色固体);MS=410[M+H]⁺;
- [1373] 2-(2-氨基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(白色固体);MS=378[M+H]⁺;
- [1374] -2-(2-乙酰基氨基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(浅黄色固体);MS=420[M+H]⁺;MP=238.0-240.9℃;
- [1375] -2-[(2-氨基-乙基)-甲基-氨基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5-氯代-2-甲氧基-苯基)-酰胺(灰白色固体);MS=392[M+H]⁺;MP=144.0-147.6℃;
- [1376] -2-[(2-氨基-乙基)-甲基-氨基]-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(浅棕色固体);MS=409[M+H]⁺;MP=195.0-197.0℃;
- [1377] -2-(3-氨基-丙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(灰白色固体);MS=409[M+H]⁺;和
- [1378] -2-(2-氨基-乙基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(橙色固体);MS=395[M+H]⁺。
- [1379] 实施例13:6-羟基甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺的合成
- [1380] 6-羟基甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺的合成根据流程65中所示方法进行。

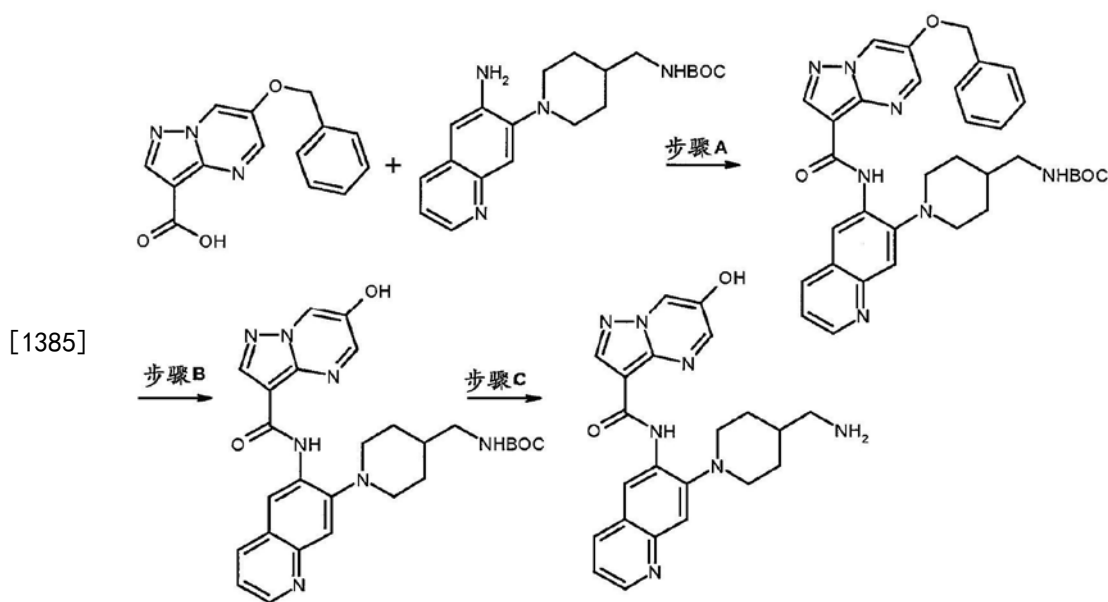


流程 65

[1382] 将氢化铝锂溶液 (3.5M的甲苯溶液, 0.1mL) 加至3-(7-甲氧基-喹啉-6-基氨基甲酰基)-噻吩并[3,2-b]吡啶-6-甲酸乙酯 (30mg) 的四氢呋喃 (2mL) 悬浮液中, 将获得的橙色溶液搅拌10分钟。然后反应混合物通过加入饱和的氯化铵水溶液骤冷。所得混合液经CELITE™ 垫过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤。分离滤液, 有机层经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化 (DCM/MeOH, 97/3), 得到8mg的6-羟基甲基-噻吩并[3,2-b]吡啶-3-甲酸 (7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺, 为灰白色固体。MS=365 [M+H]⁺。

[1383] 实施例14: 6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐的合成

[1384] 6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐的合成根据流程66中所示方法进行。



流程 66

[1386] 步骤A: (1-{6-[(6-苄基氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1387] 于室温下, 将亚硫酸氯 (0.27mL, 3.7mmol) 加至6-苄基氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸 (0.25g, 0.94mmol) 中, 搅拌所得混合液直到获得澄清的溶液。将反应混合物减压浓缩, 向残留物中加入二氯甲烷 (10mL), 随后于0℃加入[1-(6-氨基-喹啉-7-基)-哌啶-4-基甲基]-氨基甲酸叔-丁基酯 (0.33g, 0.94mmol) 和二异丙基乙胺 (0.16mL, 0.94mmol) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液, 将所得混合液于室温下搅拌过夜。将反应混合物于60℃加热6小时, 然后在水和二氯甲烷之间分配。分离有机层, 经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。残留物经快速色谱纯化 (EtOAc/己烷, 1/1), 得到0.420g的固体 (1-{6-[(6-苄基氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯)。

啉-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基]-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯。

[1388] 步骤B: (1-{6-[(6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基]-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯的合成

[1389] 将(1-{6-[(6-苄基氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基]-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯(0.4g)和披钨炭(10%, 50mg)的乙醇(20mL)混合物在氢气环境中(气囊压力)搅拌2天。所得混合液通过CELITE™垫过滤,减压蒸发滤液。粗品残留物经快速色谱纯化,得到0.220g的(1-{6-[(6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基]-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯,为黄色固体。

[1390] 采用上述方法和适当的原料,制备以下化合物:

[1391] -6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(7-甲氧基-喹啉-6-基)-酰胺(浅黄色粉末);MS=336[M+H]⁺;MP=265-268℃;和

[1392] -6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-羟基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺(灰白色粉末);MS=402[M+H]⁺。

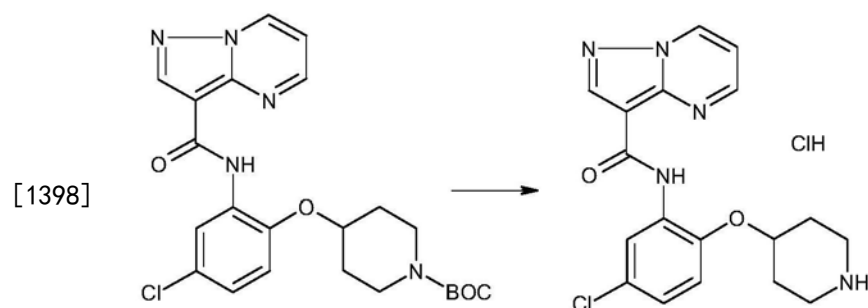
[1393] 步骤C: 6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐的合成

[1394] 将盐酸溶液(1M的Et₂O溶液, 5mL)加至(1-{6-[(6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-喹啉-7-基]-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯(0.22g)的二氯甲烷和甲醇(1/1, 10mL)混合液的溶液中,将所得混合液在室温下搅拌过夜。过滤收集形成的固体,用乙醇洗涤并减压干燥,得到224mg的6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐,为浅黄色粉末。MS=418[M+H]⁺;MP>300℃。

[1395] 6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺二盐酸盐(白色粉末)采用上述方法和适当的原料制备;步骤A根据实施例1中所述方法进行。MS=401[M+H]⁺;MP=285.0-288.0℃。

[1396] 实施例15: 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺盐酸盐的合成

[1397] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺盐酸盐的合成根据流程67中所示方法进行。



流程 67

[1399] 于室温下,将盐酸溶液(1M的Et₂O溶液, 10mL)加至4-{4-氯代-2-[(吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯氧基}-哌啶-1-甲酸叔-丁基酯(0.2g, 0.424mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中,将所得混合液于室温下搅拌60小时。过滤收集形成的固体,用二氯甲烷洗涤一次,用甲醇洗涤三次,再用二氯甲烷洗涤一次,用己烷洗涤一次,然后在真空箱中于60℃

干燥,得到125mg (72%产率)吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(哌啶-4-基氧基)-苯基]-酰胺盐酸盐,为灰白色固体。 $MS=372[M+H]^+$ 。

[1400] 采用上述方法和适当的原料,制备以下化合物:

[1401] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-4-苯基氨基甲酰基-苯基]-酰胺二盐酸盐(浅黄色粉末); $MS=470[M+H]^+$;

[1402] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[3-氨基-2-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺三盐酸盐(灰白色粉末); $MS=366[M+H]^+$;

[1403] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(4-氨基-哌啶-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺(灰白色粉末); $MS=371[M+H]^+$; $MP=213.5-232.4^{\circ}C$;

[1404] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(4'-氨基甲基-4-氯代-联苯-2-基)-酰胺盐酸盐(白色粉末); $MS=378[M+H]^+$; $MP=286.1-288.7^{\circ}C$;

[1405] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺二盐酸盐(浅黄色粉末); $MS=402[M+H]^+$; $MP=197.0-198.0^{\circ}C$;

[1406] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(4-氨基甲基-哌啶-1-基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(黄色粉末); $MS=419[M+H]^+$; $MP=255.9-260.0^{\circ}C$;

[1407] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(白色粉末); $MS=406[M+H]^+$; $MP>300^{\circ}C$;

[1408] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(3-氨基-丙氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(白色粉末); $MS=380[M+H]^+$; $MP=234.0-237.0^{\circ}C$;

[1409] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[7-(吡咯烷-3-基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺盐酸盐(白色粉末); $MS=392[M+H]^+$; $MP>300^{\circ}C$;

[1410] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸[2-(4-氨基-环己基氧基)-5-氯代-苯基]-酰胺盐酸盐(灰白色粉末); $MS=403[M+H]^+$; $MP=284.9-288.1^{\circ}C$;

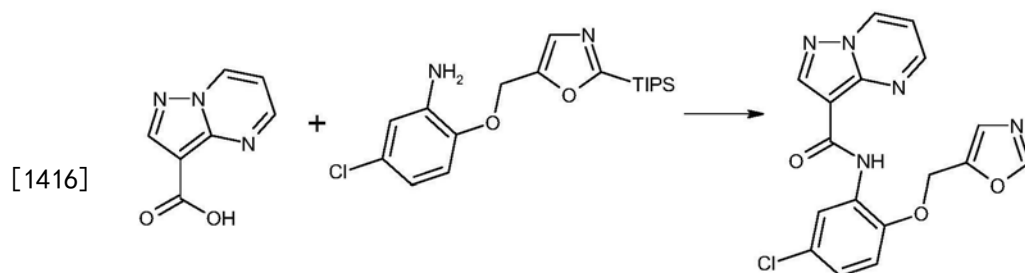
[1411] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[7-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-6-基]-酰胺(灰白色粉末); $MS=389[M+H]^+$; $MP>300^{\circ}C$;

[1412] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[4-(1-氨基-乙基)-哌啶-1-基]-5-氯代-苯基}-酰胺(白色粉末); $MS=399[M+H]^+$; $MP=178.8-179.7^{\circ}C$;和

[1413] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{2-[3-(1-氨基-乙基)-吡咯烷-1-基]-5-氯代-苯基}-酰胺(橙色固体); $MS=385[M+H]^+$; $MP=228.0-229.0^{\circ}C$ 。

[1414] 实施例16:吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-酰胺的合成

[1415] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-酰胺的合成根据流程68中所示方法进行。



流程 68

[1417] 根据实施例1中所述方法,使得5-氯代-2-(2-三异丙基硅烷基-噁唑-5-基甲氧基)-苯基胺与吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸在HBTU存在下偶合。通过与氢氧化钠水溶液一起在甲醇中加热2小时使得产物脱保护。冷却反应混合物;过滤收集形成的固体,用水洗涤。粗品残留物经快速色谱纯化,得到18mg的吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(噁唑-5-基甲氧基)-苯基]-酰胺,为灰白色固体。MS=370[M+H]⁺。

[1418] 实施例17:噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸酰胺的合成

[1419] 噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸酰胺的合成根据流程69中所示方法进行。



流程 69

[1421] 步骤A:噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸甲酯的合成

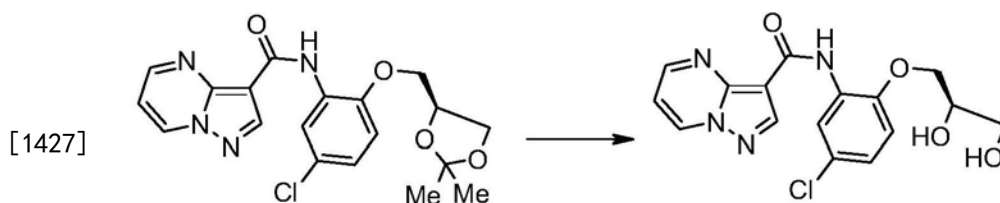
[1422] 将三甲基甲硅烷基重氮甲烷(2M的己烷溶液,1mL)加至噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(50mg)在二氯甲烷和甲醇(95/5,1mL)混合液的悬浮液中,于室温下将所得混合液搅拌1小时。然后将反应混合物减压蒸发,粗品残留物经快速色谱纯化(DCM/MeOH,97/3),得到40mg的噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸甲酯。

[1423] 步骤B:噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸酰胺的合成

[1424] 将氢氧化铵(浓,2mL)加至噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸甲酯(40mg)的1,4-二氧六环(2mL)溶液中,将所得混合液在密封的试管中于100℃加热过夜。然后冷却反应混合物,用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发。粗品残留物经快速色谱纯化(DCM/MeOH,95/5),得到12mg的噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸酰胺,为浅棕色固体。MS=180[M+H]⁺。

[1425] 实施例18:吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-酰胺的合成

[1426] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-酰胺的合成根据流程70中所示方法进行。



流程 70

[1428] 将吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧杂环戊-4-基甲氧基)-苯基]-酰胺(40mg)和盐酸水溶液(2M,5mL)在四氢呋喃(5mL)中的混合物于70℃加热15分钟。冷却所得混合液,过滤收集形成的固体,采用稀氢氧化钠水溶液和水洗涤,在真空箱中干燥,得到30mg的吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-((R)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-酰胺,为白色固体。 $MS=362[M]^+$ 。

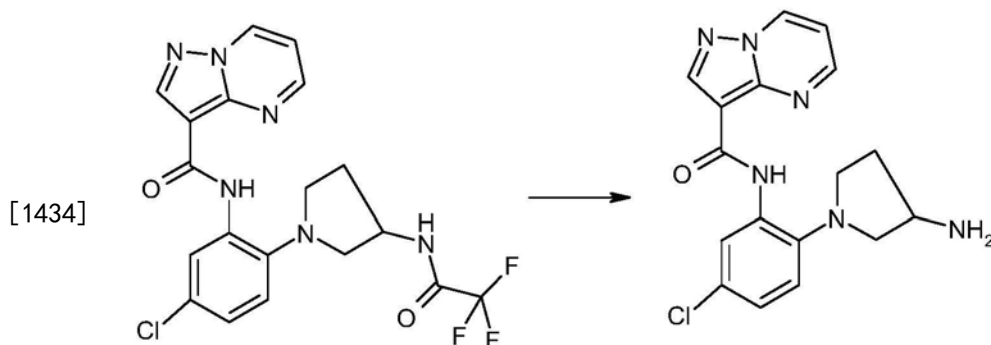
[1429] 采用上述方法和适当的原料,制备下列化合物:

[1430] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苯基]-酰胺(灰白色固体); $MS=362[M]^+$;和

[1431] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(3,4-二羟基-丁氧基)-苯基]-酰胺(白色粉末); $MS=377[M+H]^+$; $MP=223.0-224.5^{\circ}C$ 。

[1432] 实施例19:吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺的合成

[1433] 吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺的合成根据流程71中所示方法进行。

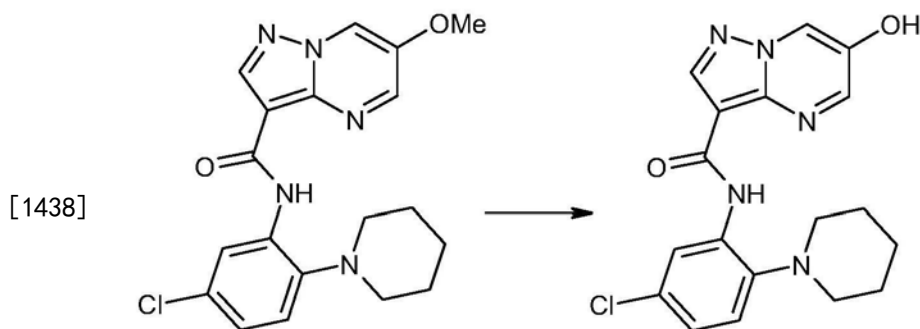


流程 71

[1435] 将吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸{5-氯代-2-[3-(2,2,2-三氟-乙酰基氨基)-吡咯烷-1-基]-苯基}-酰胺(50mg)、甲醇(2mL)和氢氧化钠水溶液(4M,1mL)的混合物于60℃加热1小时。冷却所得混合液,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压蒸发,得到30mg的吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-(3-氨基-吡咯烷-1-基)-5-氯代-苯基]-酰胺(浅黄色泡沫状物),不进一步纯化。 $MS=356[M]^+$ 。

[1436] 实施例20:6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺的合成

[1437] 6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺的合成根据流程72中所示方法进行。



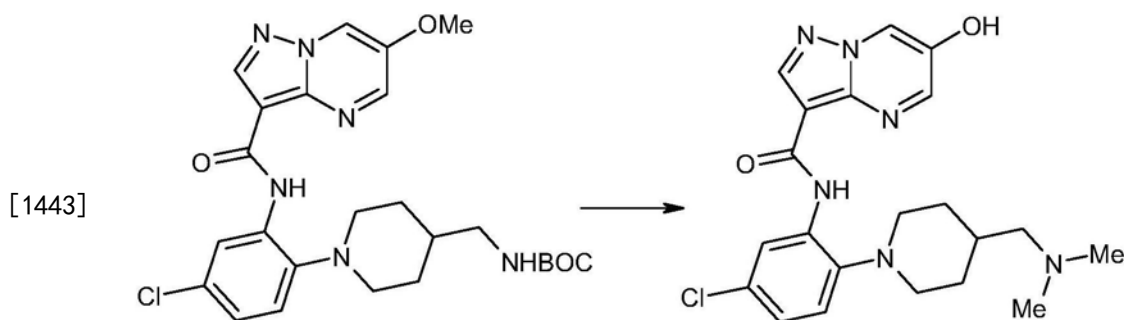
流程 72

[1439] 将6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺(100mg)和甲硫醇钠(45mg)在N,N-二甲基甲酰胺(ca.2mL)中的混合物在密封的试管中于160℃加热48小时。所得混合液减压蒸发,残留物溶于氯仿和甲醇的混合物中,吸附到硅胶上,经快速色谱纯化(DCM/MeOH/AcOH),得到25.4mg(26%产率)6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸(5-氯代-2-哌啶-1-基-苯基)-酰胺,为黄色固体。MS=372[M+H]⁺;MP>300℃。

[1440] 6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[2-[4-(叔-丁基-二甲基-硅烷氧基)-环己基氧基]-5-氯代-苯基]-酰胺采用上述方法和适当的原料合成。

[1441] 实施例21:6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-二甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺的合成

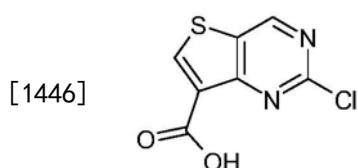
[1442] 6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-二甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺的合成根据流程73中所示方法进行。



流程 73

[1444] 将1-{4-氯代-2-[(6-甲氧基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羰基)-氨基]-苯基}-哌啶-4-基甲基)-氨基甲酸叔-丁基酯(120mg,0.23mmol)和甲硫醇钠(164mg)在N,N-二甲基甲酰胺(ca.3mL)中的混合物在密封的试管中在微波反应器中于220℃加热20分钟。将所得混合液减压蒸发,将残留物溶于二氯甲烷和甲醇的混合物中,吸附于硅胶上,经快速色谱纯化(DCM/MeOH),得到32.0mg的6-羟基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-甲酸[5-氯代-2-(4-二甲基氨基甲基-哌啶-1-基)-苯基]-酰胺,为棕色固体。MS=429[M+H]⁺。

[1445] 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸



[1447] 步骤a

[1448] 通过加液漏斗,向15.0g (87.6mmol) 3-氨基-4-甲基噻吩-2-甲酸甲酯在437mL乙酸和45mL水中的溶液中加入21.6g (263mmol) 氰酸钾的71mL水溶液。将混合物于室温下搅拌过夜。除去75%的溶剂。沉淀析出并过滤。加入450mL 6%的氢氧化钠水溶液。将混合物于130℃回流4小时,然后冷却,采用60mL的12N盐酸酸化至pH 6。沉淀析出并过滤,用水洗涤,高真空干燥过夜,得到10.55g的7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮,为白色固体。

[1449] 步骤b

[1450] 将10.0g (54.9mmol) 7-甲基噻吩并[3,2-d]嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮和140mL磷酸氯的混合物回流过夜,然后减压浓缩。将残留物缓慢加至冰水中,用乙酸乙酯萃取三次。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残留物经硅胶色谱纯化,用己烷-乙酸乙酯洗脱(梯度100:0-80:20),得到9.5g的2,4-二氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶,为黄色固体。

[1451] 步骤c

[1452] 向4.8g (21.9mmol) 2,4-二氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶在80mL乙酸乙酯和10mL异丙醇的溶液中加入3.95g (48.2mmol) 乙酸钠和0.97g (6.91mmol) 氢氧化钡。将混合物置于Parr振荡器中于45psi氢气环境中过夜。通过硅藻土垫过滤反应物,用二氯甲烷洗涤并减压除去。残留物经硅胶色谱纯化,用己烷-乙酸乙酯洗脱(梯度100:0-75:25),得到4.28g的2-氯代-7-甲基-噻吩并[3,2-d]嘧啶,为白色固体。

[1453] 步骤d

[1454] 向2.00g (10.8mmol) 2-氯代-7-甲基-2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶的72mL无水四氯化碳溶液中分别加入1.99g (11.2mmol) N-溴代琥珀酰亚胺和0.142g (0.867mmol) 2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)。将混合物加热至回流8小时,冷却,过滤并减压浓缩,得到4.23g的7-溴代甲基-2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶,为黄色油状物,可以直接用于下一步骤。

[1455] 步骤e

[1456] 向2.85g (10.8mmol) 7-溴代甲基-2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶的72mL无水乙腈溶液中分别加入2.83mL (16.2mmol) N,N-二异丙基乙基胺和3.59g (37.8mmol) 吡啶-N-氧化物。将混合物加热至100℃过夜。将水和乙酸乙酯加至反应混合物中。水层用乙酸乙酯洗涤。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残留物经硅胶色谱纯化,采用己烷-乙酸乙酯洗脱(梯度100:0-60:40),得到0.640g的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛,为黄色固体。

[1457] 步骤f

[1458] 向0.640g (3.22mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲醛在20mL四氢呋喃、10mL叔-丁醇和10mL水中的悬浮液中加入1.25g (12.9mmol) 氨基磺酸。通过加液漏斗缓慢加入0.729g (8.06mmol) 亚氯酸钠和3.33g (24.5mmol) 磷酸二氢钾的24mL水溶液。将反应混合物于室温下搅拌过夜。加入水和乙酸乙酯,分离。水层用乙酸乙酯洗涤。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将固体残留物在高真空中干燥过夜,得到0.660g的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸,为黄色固体。MH⁺/Z=215。

[1459] 实施例22:2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-8-基酰胺

[1460]

Chemical structure of compound 1460: A thiazoloquinazoline core substituted with a cyclohexylamino group at position 4 and a quinoline-2-carboxamide group at position 6.

[1461] 步骤a

[1462] 向0.050g (0.235mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸、0.034g (0.235mmol) 8-氨基喹啉、0.12ml (0.7mmol) 二异丙基乙胺和2mL二甲基甲酰胺的溶液中加入0.12g (0.28mmol) 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-双(四亚甲基)六氟磷酸脲鎓。将混合物于室温下搅拌3小时。加入碳酸钠水溶液,用CH₂Cl₂萃取,有机层用碳酸钠、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到80mg的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-8-基酰胺和2-(苯并三唑-1-基氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-8-基酰胺的混合物,为浅黄色固体,它无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[1463] 步骤b

[1464] 将80mg的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-8-基酰胺、2-(苯并三唑-1-基氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-8-基酰胺和0.17g (1.41mmol) 顺-1,2-二氨基环己烷(源自步骤a)的混合物在二氧六环(3mL)中的悬浮液于60℃搅拌过夜。将反应物冷却,用CH₂Cl₂稀释,用Na₂CO₃水溶液、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩并快速色谱纯化(硅胶,40g,0%—30%MeOH(0.7N)的CH₂Cl₂溶液),获得40mg的2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-8-基酰胺,为浅黄色固体。MH⁺/Z=419。

[1465] 实施例23:2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基酰胺

[1466]

N[C@H]1CCCCC1NC2=NC3=C(N2)SC=C3C(=O)Nc4ccc5occc5c4

[1467] 步骤a

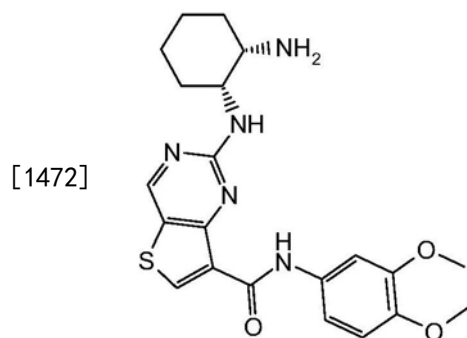
[1468] 向0.050g (0.235mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸、0.032g (0.235mmol) 3,4-(亚甲基二氧基)苯胺、0.12ml (0.7mmol) 二异丙基乙胺和2mL二甲基甲酰胺的溶液中加入0.12g (0.28mmol) O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-双(四亚甲基)六氟磷酸脲鎓。将混合物于室温下搅拌3小时。加入碳酸钠水溶液,用CH₂Cl₂萃取,有机层用碳酸钠、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到80mg的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基酰胺和2-(苯并三唑-1-基氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基酰胺的混合物,为浅黄色固体,它无需进一步纯化可以直接用于下一

步骤。

[1469] 步骤b

[1470] 将80mg的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基酰胺、2-(苯并三唑-1-基氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基酰胺(得自步骤a)和0.17g (1.41mmol) 顺-1,2-二氨基环己烷的混合物在二氧六环(3mL)中的悬浮液于60℃搅拌过夜。冷却反应混合物,用CH₂Cl₂稀释,用无水Na₂CO₃水溶液、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,浓缩并经快速色谱纯化(硅胶,40g,0%–30%MeOH(0.7N)的CH₂Cl₂溶液),获得40mg的2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基酰胺,为浅黄色固体。MH⁺/Z=412。

[1471] 实施例24:2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4-二甲氧基-苯基)-酰胺



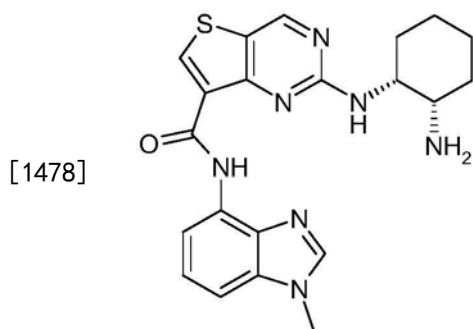
[1473] 步骤a

[1474] 向0.050g (0.235mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸、0.032g (0.235mmol) 3,4-二甲氧基苯胺、0.12ml (0.7mmol) 二异丙基乙胺和2ml二甲基甲酰胺的溶液中加入0.12g (0.28mmol) 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-双(四亚甲基)六氟磷酸盐脲鎓。将混合物于室温下搅拌3小时。加入碳酸钠水溶液,用CH₂Cl₂萃取,有机层用碳酸钠、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到85mg的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4-二甲氧基-苯基)-酰胺和2-(苯并三唑-1-基氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4-二甲氧基-苯基)-酰胺的混合物,为浅黄色固体,它无需进一步纯化可以直接用于下一步骤。

[1475] 步骤b

[1476] 将85mg的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4-二甲氧基-苯基)-酰胺、2-(苯并三唑-1-基氧基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4-二甲氧基-苯基)-酰胺(源自步骤a)和0.17g (1.41mmol) 顺-1,2-二氨基环己烷的混合物在二氧六环(3mL)中的悬浮液于60℃搅拌过夜。冷却反应物,用CH₂Cl₂稀释,用Na₂CO₃水溶液、盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,浓缩并经快速色谱纯化(硅胶,40g,0%–30%MeOH(0.7N)的CH₂Cl₂溶液),获得50mg的2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4-二甲氧基-苯基)-酰胺,为浅黄色固体。MH⁺/Z=428。

[1477] 实施例25:2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(1-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-酰胺。



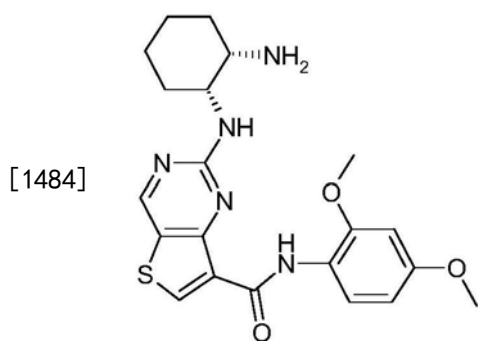
[1479] 步骤a

[1480] 向0.050g (0.233mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸、0.0686g (0.466mmol) 1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺、0.122mL (0.699mmol) N,N-二异丙基乙胺和1.55mL二甲基甲酰胺的溶液中加入0.111g (0.256mmol) O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-双(四亚甲基)六氟磷酸盐脲鎓。将混合物于室温下搅拌过夜。加入水和二氯甲烷。水层用二氯甲烷洗涤三次。合并的有机层用碳酸钠水溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。经硅胶色谱纯化,用己烷-乙酸乙酯洗脱(梯度50:50-0:100),获得0.042g的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(1-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-酰胺,为黄色固体。

[1481] 步骤b

[1482] 向0.041g (0.119mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(1-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-酰胺的1.19mL二氧六环溶液中加入0.082g (0.716mmol) 顺-环己烷-1,2-二胺。将混合物于100℃加热过夜。加入水和二氯甲烷,分离。水层用二氯甲烷洗涤二次。有机层用碳酸钠水溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。经硅胶色谱纯化,采用二氯甲烷-0.7N氨甲醇溶液洗脱(梯度100:0-90:10),获得0.019g的2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(1-甲基-1H-苯并咪唑-4-基)-酰胺,为浅黄色固体。 $H^+/Z = 422$ 。

[1483] 实施例26: 2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2,4-二甲氧基-苯基)-酰胺。



[1485] 步骤a

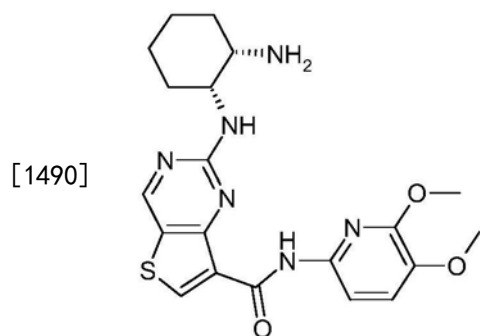
[1486] 向0.050g (0.233mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸、0.0714g (0.466mmol) 1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-4-胺、0.122mL (0.699mmol) N,N-二异丙基乙胺和1.55mL二甲基甲酰胺的溶液中加入0.111g (0.256mmol) O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-双(四亚甲基)六氟磷酸盐脲鎓。将混合物于室温下搅拌过夜。加入水和二氯甲烷。水层用二氯甲烷洗涤三次。合并的有机层用碳酸钠水溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。经硅胶色

谱纯化,采用己烷-乙酸乙酯洗脱(梯度100:0-60:40),获得0.050g的2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2,4-二甲氧基-苯基)-酰胺,为黄色固体。

[1487] 步骤b

[1488] 向0.047g (0.134mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2,4-二甲氧基-苯基)-酰胺的1.34mL二氧六环溶液中加入0.0967mL (0.806mmol) 顺-环己烷-1,2-二胺。将混合物于100℃加热过夜。加入二氯甲烷,用碳酸氢钠水溶液洗涤。水层用二氯甲烷洗涤二次。有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。经硅胶色谱纯化,采用二氯甲烷-0.7N氨甲醇溶液洗脱(梯度100:0-90:10),获得0.052g的2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(2,4-二甲氧基-苯基)-酰胺,为黄色固体。 $MH^+/Z=428$ 。

[1489] 实施例27:2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5,6-二甲氧基-吡啶-2-基)-酰胺。



[1491] 步骤a

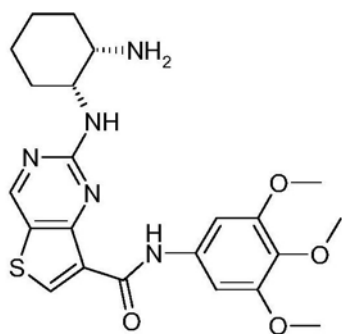
[1492] 向0.050g (0.233mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸、0.0718g (0.466mmol) 5,6-二甲氧基吡啶-2-胺、0.122mL (0.699mmol) N,N-二异丙基乙胺和1.55mL二甲基甲酰胺溶液中加入0.111g (0.256mmol) 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-双(四亚甲基)六氟磷酸盐脲鎓。将混合物于室温下搅拌过夜。加入水和二氯甲烷。水层用二氯甲烷洗涤三次。合并的有机层用碳酸钠水溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残留物在高真空中干燥,得到2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5,6-二甲氧基-吡啶-2-基)-酰胺,为黑色固体。

[1493] 步骤b

[1494] 向0.0817g (0.233mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5,6-二甲氧基-吡啶-2-基)-酰胺的2.33mL二氧六环溶液中加入0.168mL (1.4mmol) 顺-环己烷-1,2-二胺。将混合物于100℃加热过夜。加入水和二氯甲烷,分离。水层用二氯甲烷洗涤二次。有机层用碳酸钠水溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。经硅胶色谱纯化,采用二氯甲烷-0.7N氨甲醇溶液洗脱(梯度100:0-90:10),获得0.048g 2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(5,6-二甲氧基-吡啶-2-基)-酰胺,为浅黄色固体。 $MH^+/Z=429$ 。

[1495] 实施例28:2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4,5-三甲氧基-苯基)-酰胺。

[1496]



[1497] 步骤a

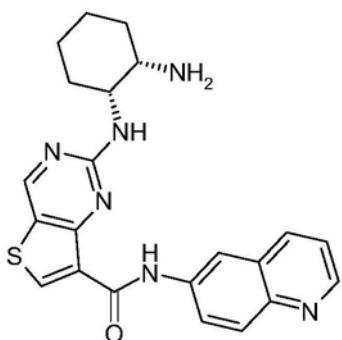
[1498] 向0.050g (0.233mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸、0.0854g (0.466mmol) 3,4,5-三甲氧基苯胺、0.122mL (0.699mmol) N,N-二异丙基乙胺和1.55mL二甲基甲酰胺溶液中加入0.111g (0.256mmol) 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-双(四亚甲基)六氟磷酸盐脲鎓。将混合物于室温下搅拌2小时。加入水和二氯甲烷。水层用二氯甲烷洗涤三次。合并的有机层用碳酸钠水溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残留物在高真空中干燥,得到2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4,5-三甲氧基-苯基)-酰胺,为黄色固体。

[1499] 步骤b

[1500] 向0.0885g (0.233mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4,5-三甲氧基-苯基)-酰胺的2.33mL二氧六环溶液中加入0.168mL (1.4mmol) 顺-环己烷-1,2-二胺。将混合物于100℃加热过夜。加入水和二氯甲烷,分离。水层用二氯甲烷洗涤二次。有机层用碳酸钠水溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。经硅胶色谱纯化,采用二氯甲烷-0.7N氨甲醇溶液洗脱(梯度100:0-90:10),获得0.064g的2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸(3,4,5-三甲氧基-苯基)-酰胺,为浅黄色固体。MH⁺/Z=458。

[1501] 实施例29:2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-6-基酰胺。

[1502]



[1503] 步骤a

[1504] 向0.050g (0.233mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸、0.0672g (0.466mmol) 喹啉-6-胺、0.122mL (0.699mmol) N,N-二异丙基乙胺和1.55mL二甲基甲酰胺的溶液中加入0.111g (0.256mmol) 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-双(四亚甲基)六氟磷酸盐脲鎓。将混合物于室温下搅拌2小时。加入水和二氯甲烷。水层用二氯甲烷洗涤三次。合并的有机层用碳酸钠水溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。残留物在高真空中干燥,得到2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-6-基酰胺,为黄绿色固体。

[1505] 步骤b

[1506] 向0.0794g (0.233mmol) 2-氯代-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-6-基酰胺的2.33mL二氧六环溶液中加入0.168mL (1.4mmol) 顺-环己烷-1,2-二胺。将混合物于100℃加热2小时。加入水和二氯甲烷,分离。水层用二氯甲烷洗涤二次。有机层用碳酸钠水溶液、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥、过滤并减压浓缩。经硅胶色谱纯化,采用二氯甲烷-0.7N氨甲醇溶液洗脱(梯度100:0-90:10),获得0.054g的2-(顺-2-氨基-环己基氨基)-噻吩并[3,2-d]嘧啶-7-甲酸喹啉-6-基酰胺,为浅黄色固体。 $MH^+/Z=419$ 。

[1507] 实施例30:制剂

[1508] 通过各种途径递送的药物制剂通过下表所示方法配制。表中所使用的“活性成分”或“活性化合物”指一或多种式I化合物。

[1509] 口服组合物

[1510]

成分	%wt./wt.
活性成分	20.0%
乳糖	79.5%
硬脂酸镁	0.5%

[1511] 混合所述成分并将其分放于胶囊中,每个胶囊含有约100mg的活性成分;一个胶囊大约为每日总剂量。

[1512] 口服组合物

[1513]

成分	%wt./wt.
活性成分	20.0%
硬脂酸镁	0.5%
交联羧甲基纤维素钠	2.0%
乳糖	76.5%
PVP (聚乙烯基吡咯烷)	1.0%

[1514] 混合所述成分并采用例如甲醇的溶剂制粒。接着干燥该制剂并采用适当的压片机压制为片剂(每片含有约20mg的活性化合物)。

[1515] 口服组合物

[1516]

成分	量
活性化合物	1.0g
富马酸	0.5g
氯化钠	2.0g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05g
砂糖	25.5g
山梨醇(70%溶液)	12.85g
Veegum K(天然植物萃取的黄原)	1.0g

[1517]

胶) (Vanderbilt Co.)	
调味剂	0.035ml
色素	0.5mg
蒸馏水	适量加至100ml

[1518] 混合所述成分以形成用于口服的悬浮液。

[1519] 肠胃外试剂

[1520]

成分	%wt./wt.
活性成分	0.25g
氯化钠	适量至等张
注射用水	100ml

[1521] 将所述活性成分溶于部分注射用水中。接着加入足量的氯化钠并搅拌以使溶液等张。用注射用水补足至该溶液所需的量,采用0.2微米的过滤膜过滤,并在无菌条件下分装。

[1522] 栓剂

[1523]

成分	%wt./wt.
活性成分	1.0%
聚乙二醇1000	74.5%
聚乙二醇4000	24.5%

[1524] 在蒸气浴上将所述成分融在一起并混合,接着倒入模具中,含有总重为2.5g的栓剂。

[1525] 局部试剂

[1526]

成分	克
活性化合物	0.2-2
司盘60	2
吐温60	2
矿物油	5

[1527]

凡士林	10
对羟基苯甲酸甲酯	0.15
对羟基苯甲酸丙酯	0.05
BHA (丁基化羟基茴香醚)	0.01
水	适量至100

[1528] 混合除水外的所有成分并在搅拌下于约60℃加热。接着在约60℃下加入足量的水,剧烈搅拌以乳化所述成分,然后加入适量的水至约100g。

[1529] 鼻用喷雾试剂

[1530] 制备数种含有约0.025—0.5%活性化合物的水性悬浮液作为鼻用喷雾试剂。活性

成分中任选含有非活性成分,例如微晶纤维素、羧甲基纤维素钠、葡萄糖等。可加入盐酸调整pH。鼻用喷雾试剂可通过鼻用喷雾计量泵递送,通常每次按压递送约50—100微升的试剂。标准的给药方案为每4—12小时喷2—4次。

[1531] 实施例31:体外IRAK-1和IRAK-4测定

[1532] 纯化的重组IRAK-4蛋白质与250uM合成肽(KKARFSRFAGSSPSQSSMVAR)的30u1激酶缓冲液溶液一起温育一定时间,所述缓冲液含有20mM MOPS pH 7.2、25mM磷酸甘油、5mM EGTA、1mM原钒酸钠、1mM DTT、50uM ATP、20mM MgCl₂、10uCi γ -³³P、0.1%BSA。在纯化的重组IRAK-1蛋白激酶试验中,采用50uM ATP。将25u1小份反应混合物转移至p81磷酸纤维素方板(squares) (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY) 中。试验方板(squares) 经0.75%磷酸洗涤三次并经丙酮洗涤一次。通过采用液体闪烁计数器测定结合的放射活性来测定酶的活性。

[1533] 实施例32:体外SYK激酶测定

[1534] 脾酪氨酸激酶(SYK) 为在B细胞信号传导中起重要作用的酪氨酸激酶。SYK活性采用肽底物(Biotin-EPEGDYEEVLE) 和[γ -³³P]ATP的磷酸化测定。在最终体积为40u1的缓冲液中采用含有0.05uCi [γ -³³P]ATP (40u1试验2uCi) 的20uM ATP和10uM肽底物进行酶反应,所述缓冲液含有50mM Hepes pH 7.2、1mM二硫苏糖醇、10mM MgCl₂、100uM Na₃VO₄、0.1%BSA和10%DMSO。采用人全长SYK进行酶测定,加入或者不加入10个浓度的化合物。将SYK和化合物预温育10分钟。接着,加入ATP和肽底物开始酶反应。反应混合物在室温下温育30分钟。温育结束后,通过转移25u1反应混合物至含有100mM EDTA的100u1 10%链霉亲和素浆中结束反应。反应产物由亲和树脂捕获,依次采用含有2M NaCl、2M M NaCl的1%磷酸和水洗涤滤板(Millipore, MABVNOB50) 以去除游离的放射性核苷酸。接着采用微孔板闪烁发光计数器对肽底物中的³³P进行定量。通过IC₅₀值测定化合物对于SYK的抑制效能,IC₅₀值由十个化合物浓度的抑制曲线拟合为3-参数模型获得:抑制%=最大值/(1+(IC₅₀/[抑制剂])^{斜率})。采用参数估计的Microsoft Excel来分析数据。

[1535] 尽管已经通过参照具体的实施方案对本发明进行了说明,但是本领域技术人员应当理解的是,在不违背本发明的宗旨和范围的前提下,可以做出各种改变和等同替换。此外,还可以做出许多修改以使具体情况、材料、组成、方法以及方法步骤适应本发明的客观精神和范围。所有此类改进都应在权利要求范围之内。