

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02804834.2

[51] Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 3 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 100376571C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 239/00 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

[22] 申请日 2002.2.4 [21] 申请号 02804834.2

[30] 优先权

[32] 2001. 2. 12 [33] US [31] 60/268,375

[32] 2001. 11. 30 [33] US [31] 60/334,654

[86] 国际申请 PCT/EP2002/001106 2002. 2. 4

[87] 国际公布 WO2002/064594 英 2002. 8. 22

[85] 进入国家阶段日期 2003. 8. 12

[73] 专利权人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 坚·杰弗里·陈

詹姆斯·帕特里克·邓恩

大卫·米歇尔·戈尔茨坦

克里斯托夫·马丁·斯塔尔

[56] 参考文献

EP0279565A1 1988. 8. 24

CN1259948A 2000. 7. 12

CN1169726A 1998. 1. 7

CN1183099A 1998. 5. 27

CN1244867A 2000. 2. 16

审查员 姚 云

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

代理人 程金山

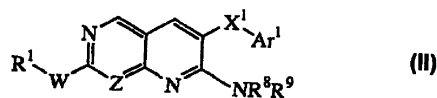
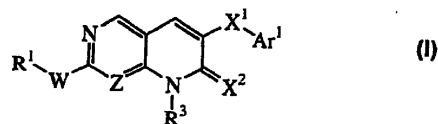
权利要求书 6 页 说明书 166 页

[54] 发明名称

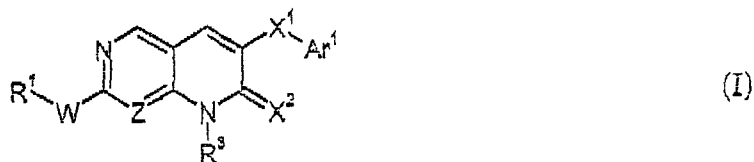
6-取代的吡啶并嘧啶类化合物

[57] 摘要

本发明提供了式 I 和 II 的化合物: 其中 R¹, R³, W, Z, X¹, X², Ar¹, R⁸和 R⁹如本说明书所定义, 制备它们的方法和中间体, 和它们用于治疗 p38 介导的疾病的应用。



1. 式 I 的化合物，或其药用盐，



式 I

其中：

Z 是 N 或 CH；

W 是 NR²；

X¹ 是 O, NR⁴, S, 或 CR⁵R⁶, 其中 R⁴ 是氢或 C₁-C₆ 烷基, R⁵ 和 R⁶ 是氢；

X² 是 O；

Ar¹ 是未取代的或被选自下组的基团取代的苯基：卤素、C₁-C₆ 烷基、和 C₁-C₆ 烷氧基；

R² 是氢, C₁-C₆ 烷基, 或酰基；

R¹ 是氢, C₁-C₆ 烷基, 卤代 C₁-C₆ 烷基, 芳基, 芳-C₁-C₆ 烷基, 杂芳基, 杂芳 C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基, C₃-C₆ 环烷基-C₁-C₆ 烷基, 杂烷基取代的 C₃-C₆ 环烷基, 杂取代的 C₃-C₆ 环烷基, 杂烷基, 氰基-C₁-C₆ 烷基, 杂环基, 杂环基 C₁-C₆ 烷基,

R¹²-SO₂-杂环氨基, 其中 R¹² 是芳基, 或芳-C₁-C₆ 烷基,

-Y¹-C(O)-Y²-R¹¹, 其中 Y¹ 和 Y² 独立地是不存在的或是亚烷基, 和 R¹¹ 是 C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 氨基, 单 C₁-C₆ 烷基氨基或二 C₁-C₆ 烷基氨基,

4-苄基-哌嗪-1-基丙基或 4-甲基-哌嗪-1-基丙基；和

R³ 是氢, C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基, 芳基, 氨基, 单 C₁-C₆ 烷基氨基, 或二 C₁-C₆ 烷基氨基；

其中酰基为基团-C(O)R, 其中 R 是氢, C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基,

C₃-C₆ 环烷基 C₁-C₆ 烷基, 苯基或苯基 C₁-C₆ 烷基,

杂取代的 C₃-C₆ 环烷基是 C₃-C₆ 环烷基, 其中环烷基中的一个、两个或三个氢原子被独立选自下组的取代基取代: 羟基, 和 C₁-C₆ 烷氧基,

杂烷基为 C₁-C₆ 烷基, 其中一个、两个或三个氢原子已被取代基所取代, 所述取代基独立选自 -OR^a, -N(O)_{n1}R^bR^c, 和 -S(O)_{n2}R^d, 其中 R^a 是氢, 酰基, 或 C₁-C₆ 烷基, R^b 和 R^c 彼此独立是氢, 酰基, 或 C₁-C₆ 烷基, 以及 R^d 是 C₁-C₆ 烷基, 当 R^b 和 R^c 均独立是 C₁-C₆ 烷基时, n₁ 为 0 或 1, 否则 n₁ 为 0, 且 n₂ 为 0-2 的整数,

亚烷基为 1-6 个碳原子的直链饱和二价烃基或 3-6 个碳原子的支链饱和二价烃基,

杂环氨基为 4-8 个环原子的饱和的单价环状基团, 其中一个环原子是 N, 其余的环原子是 C,

芳基为单价单环或双环芳香烃基,

杂芳基为具有至少一个芳香环的 5-12 个环原子的单价单环或双环基团, 所述芳香环包含一个、两个或三个选自 N, O 或 S 的环杂原子, 其余的环原子是 C, 其中杂芳基的连接点在芳香环上,

杂环基为 3-8 个环原子、饱和或不饱和的非芳香环状基团, 其中一个或两个环原子是杂原子, 其选自 N, O 或 S(O)_n, 其中 n 是 0-2 的整数, 其余的环原子是 C, 其中一个或两个 C 原子可任选被羰基所置换。

2. 权利要求 1 的化合物,

其中: Z 是 N 或 CH;

W 是 NR²;

X¹ 是 O, NR⁴, S, 或 CR⁵R⁶, 其中 R⁴ 是氢或 C₁-C₆ 烷基, R⁵ 和 R⁶ 独立是氢;

X² 是 O;

Ar¹ 是未取代的或被选自下组的基团取代的苯基: 卤素、C₁-C₆ 烷基、和 C₁-C₆ 烷氧基;

R² 是氢或 C₁-C₆ 烷基;

R¹ 是氢, C₁-C₆ 烷基, 卤代 C₁-C₆ 烷基, 芳基, 芳-C₁-C₆ 烷基, 杂芳基, 杂芳 C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基, C₃-C₆ 环烷基-C₁-C₆ 烷基, 杂烷基取

代的 C₃-C₆ 环烷基, 杂取代的 C₃-C₆ 环烷基, 杂烷基, 氰基-C₁-C₆ 烷基, 杂环基, 杂环基 C₁-C₆ 烷基,

R^{12} -SO₂-杂环氨基, 其中 R^{12} 是芳基, 或芳-C₁-C₆ 烷基,

-Y¹-C(O)-Y²-R¹¹, 其中 Y¹ 和 Y² 独立地是不存在的或是亚烷基, 和 R¹¹ 是 C₁-C₆ 烷基, C₁-C₆ 烷氧基, 氨基, 单 C₁-C₆ 烷基氨基或二 C₁-C₆ 烷基氨基,

4-苄基-哌嗪-1-基丙基或 4-甲基-哌嗪-1-基丙基; 和

R³ 是氢, C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基, 芳基, 氨基, 单 C₁-C₆ 烷基氨基, 或二 C₁-C₆ 烷基氨基。

3. 权利要求 1 或 2 的化合物, 其中 Z 是 N。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 W 是 NH。

5. 权利要求 1 的化合物, 其中 X¹ 是 O 或 CH₂。

6. 权利要求 1 的化合物, 其中 X¹ 是 O。

7. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 是芳基, 芳-C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基, C₃-C₆ 环烷基-C₁-C₆ 烷基, 杂烷基取代的 C₃-C₆ 环烷基, 杂取代的 C₃-C₆ 环烷基, 杂烷基, 杂环基或杂环基 C₁-C₆ 烷基。

8. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 是杂烷基取代的 C₃-C₆ 环烷基, 杂取代的 C₃-C₆ 环烷基, 杂烷基或杂环基。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 是杂环基。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 是杂烷基。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 是羟烷基。

12. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar¹ 是 2-取代的-苯基, 4-取代的-苯基或 2,4-双取代的-苯基。

13. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar¹ 是 2-氯苯基, 2-氟苯基, 2-甲基苯基, 2-氟-4-甲基苯基或 2,4-二氟苯基。

14. 权利要求 1 的化合物, 其中 X² 是 O 和 R³ 是甲基, 丙基或环丙基。

15. 权利要求 14 的化合物, 其中 X² 是 O 和 R³ 是甲基。

16. 权利要求 14 的化合物, 其是 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮。

17. 权利要求 14 的化合物, 其是 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-丙基-2-(四氢-2H-

吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮。

18. 权利要求 14 的化合物, 其是 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-环丙基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮。

19. 权利要求 14 的化合物, 其是 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羟基-1,3-二甲基-丁氨基)-8-甲基-8*H*-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮。

20. 权利要求 1 的化合物, 其中: R^2 是 C_1 - C_6 烷基或酰基。

21. 权利要求 20 的化合物, 其中 R^1 是杂烷基或杂环基。

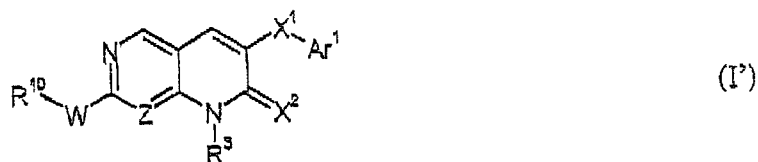
22. 权利要求 21 的化合物, 其中 R^1 是杂环基。

23. 权利要求 20-22 任一项的化合物, 其中 X^1 是 O, X^2 是 O 和 R^3 是甲基。

24. 权利要求 21 的化合物, 其中 R^2 是酰基。

25. 权利要求 20 的化合物, 其中 Ar^1 是 2,4-二氟-苯基, R^1 是四氢-2*H*-吡喃-4-基和 R^2 是乙酰基。

26. 式 I' 的化合物



式 I'

其中:

Z 是 N 或 CH;

W 是 S, S(O), 或 S(O)₂;

X^1 是 O, NR^4 , S, 或 CR^5R^6 , 其中 R^4 是氢或 C_1 - C_6 烷基, R^5 和 R^6 独立是氢或 C_1 - C_6 烷基;

X^2 是 O;

Ar^1 是未取代的或被选自下组的基团取代的苯基: 卤素、 C_1 - C_6 烷基、和 C_1 - C_6 烷氧基;

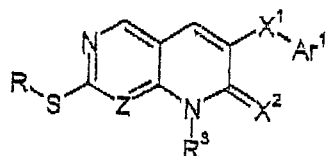
R^{10} 是 C_1 - C_6 烷基, 或苯基 C_1 - C_6 烷基;

R^3 是氢, C_1 - C_6 烷基, C_3 - C_6 环烷基, 芳基, 氨基, 单 C_1 - C_6 烷基氨基,

或二 C₁-C₆ 烷基氨基，其中芳基为单价单环或双环芳香烃基。

27. 一种组合物，其包含药用赋形剂，和一种或多种权利要求 1-25 任一项化合物或它们的药用盐。

28. 一种制备下式硫化物的方法：



其中：

Z 是 N 或 CH；

X¹ 是 O, NR⁴, S, CR⁵R⁶, 其中 R⁴ 是氢或 C₁-C₆ 烷基, R⁵ 和 R⁶ 独立是氢或 C₁-C₆ 烷基；

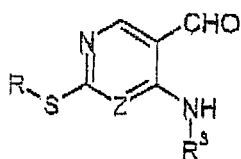
X² 是 O；

Ar¹ 是未取代的或被选自下组的基团取代的苯基：卤素、C₁-C₆ 烷基、和 C₁-C₆ 烷氧基；

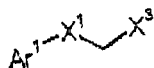
R 是 C₁-C₆ 烷基或芳基；

R³ 是氢, C₁-C₆ 烷基, C₃-C₆ 环烷基, 芳基, 氨基, 单 C₁-C₆ 烷基氨基, 或二 C₁-C₆ 烷基氨基, 其中芳基为单价单环或双环芳香烃基, 所述方法包含下述步骤：

在足以生产所述硫化物的条件下, 将下式的醛：



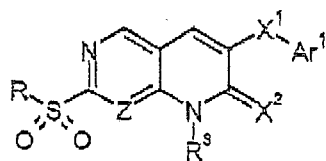
与下式的芳基化合物相接触：



其中 X³ 是 -C(=O)-OR' 和 R' 是 C₁-C₆ 烷基。

29. 权利要求 28 的方法, 其中 R³ 是氢。

30. 制备下式的磺酰化物的方法,

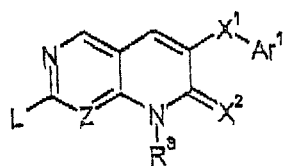


其中

R, Z, R³, X¹, X² 和 Ar¹ 如权利要求 28 或 29 所限定, 所述方法包含进行权利要求 28 或 29 的方法, 并将权利要求 28 或 29 所限定的硫化物暴露于氧化条件下, 以生产所述磺酰化物。

31. 权利要求 30 的方法, 其中所述氧化条件包含 MCPBA, Oxone[®], 高碘酸盐或过氧化铊。

32. 一种制备权利要求 1-25 任一项的式 I 化合物的方法, 其包含下述步骤: 在亲核置换条件下, 将式 IV 的化合物:



其中 Z, R³, X¹, X² 和 Ar¹ 如权利要求 1-25 任一项所限定; 和 L 是离去基团;

与胺 R¹R²NH 相接触, 在胺 R¹R²NH 中, R¹ 和 R² 具有与权利要求 1-25 任一项中 R¹ 和 R² 相同的含义。

33. 权利要求 32 的方法, 其中 L 是基团 RS(O)_n-, 其中 R 是 C₁-C₆ 烷基或苯基, 和 n 是 0-2 的整数。

34. 如权利要求 1-25 任一项所要求的化合物用于制备一种药物的应用, 所述药物用于治疗 p38 介导的疾病, 其中所述 p38 介导的疾病是炎症, 炎性肠疾病, 多发性硬化或哮喘。

35. 权利要求 34 的应用, 所述炎症为类风湿性关节炎。

6-取代的吡啶并嘧啶类化合物

本发明涉及吡啶并嘧啶类化合物和它的衍生物。特别地，本发明提供了 2,6-双取代的 7-氧代-吡啶并[2,3-d]嘧啶类化合物，制备它们的方法，包含它们的药物制剂，和使用它们的方法。

促分裂原活化的蛋白激酶（MAP）是通过双磷酸化活化其底物的针对脯氨酸的丝氨酸/苏氨酸激酶家族。该激酶被包括营养和渗透应力，UV 光，生长因子，内毒素和炎性因子在内的各种信号激活。一组 MAP 激酶是包括各种同工型（如 p38 α ，p38 β ，p38 γ 和 p38 δ ）的 p38 激酶组。该 p38 激酶负责磷酸化和激活转录因子以及其它激酶，且其自身被物理和化学应力，促炎细胞因子和细菌脂多糖活化。

更重要地，已发现 p38 磷酸化产物介导炎性细胞因子，包括 TNF 和 IL-1 和环加氧酶-2 的产生。这些细胞因子的每一个均和很多疾病状态和疾病相关。例如，TNF- α 是主要由活化的单核细胞和巨噬细胞产生的细胞因子。已发现其过度或失控的产生在类风湿性关节炎的发病中起致病作用。最近，发现抑制 TNF 的产生在治疗炎症，炎性肠疾病，多发性硬化和哮喘中有着广泛的应用。

TNF 与病毒感染有关，其中例如 HIV，流感病毒，和疱疹病毒，包括单纯疱疹病毒 1 型 (HSV-1)，单纯疱疹病毒 2 型(HSV-2)，巨细胞病毒 (CMV)，水痘-带状疱疹病毒(VZV)，EB 病毒，人疱疹病毒-6 (HHV-6)，人疱疹病毒-7 (HHV-7)，人疱疹病毒-8 (HHV-8)，假狂犬病和鼻气管炎等等。

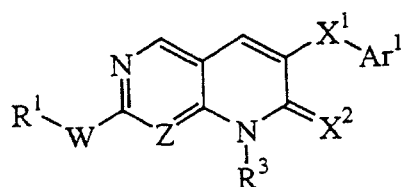
类似地，IL-1 通过活化的单核细胞和巨噬细胞产生，并且在包括类风湿性关节炎，发烧和骨吸收减少的许多病理学反应中起着作用。

另外，已发现 p38 与中风，老年性痴呆（Alzheimer's disease），骨关节炎，肺损伤，败血症性休克，血管发生，皮炎，牛皮癣和特应性皮炎相关（参见例如 J.Exp. Opin. Ther. Patents, (2000)10(1)）。

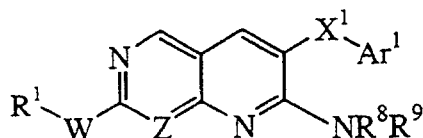
通过抑制 p38 激酶对这些细胞因子的抑制在控制、减轻和缓解许多这些疾病状态方面是有益的。

在 WO 96/34867 中公开了某些 6-芳基-吡啶并[2,3-d]-嘧啶-7-酮类化合物，-7-亚胺类化合物和-7-硫酮类化合物，它们作为蛋白酪氨酸激酶介导的细胞增殖的抑制剂。在 WO 96/15128 中也公开了作为酪氨酸激酶抑制剂的其它 6-芳基-吡啶并[2,3-d]嘧啶类和 1,5-二氮杂萘类。在 WO 98/33798 中公开了 6-烷基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮类，其为依赖细胞周期蛋白的激酶的抑制剂。在 EP 0 278 686A1 中公开了作为二氢叶酸还原酶抑制剂的某些 4-氨基-吡啶并嘧啶类。

本发明的一个方面提供了由式 I 和 II 表示的化合物（发明概述）：



式 I



式 II

或它们的药用盐：

其中：

Z 是 N 或 CH；

W 是 NR²；

X¹ 是 O，NR⁴（其中 R⁴ 是氢或烷基），S，或 CR⁵R⁶（其中 R⁵ 和 R⁶ 独立是氢或烷基）或 C=O；

X² 是 O 或 NR⁷；

Ar¹ 是芳基或杂芳基；

R^2 是氢, 烷基, 酰基, 烷氧基羰基, 芳氧基羰基, 杂烷基羰基, 杂烷氧基羰基或 $-R^{21}-R^{22}$, 其中 R^{21} 是亚烷基或 $-C(=O)-$ 和 R^{22} 是烷基或烷氧基;

R^1 是氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基, 杂芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基, 氰烷基, 杂环基, 杂环基烷基, $R^{12}-SO_2-$ 杂环氨基 (其中 R^{12} 是卤代烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基或杂芳烷基), $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (其中 Y^1 和 Y^2 独立是不存在的或是亚烷基, 和 R^{11} 是氢, 烷基, 卤代烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), (杂环基)(环烷基)烷基或(杂环基)(杂芳基)烷基;

R^3 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 氰烷基, 亚烷基 $-C(O)-R^{31}$ (其中 R^{31} 是氢, 烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), 氨基, 单烷基氨基, 二烷基氨基或 $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (其中 Y^3 是 $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ 或 $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} 和 R^{35} 独立是氢或烷基; 和 R^{33} 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基或任选被取代的苯基) 或酰基;

R^7 是氢或烷基; 和

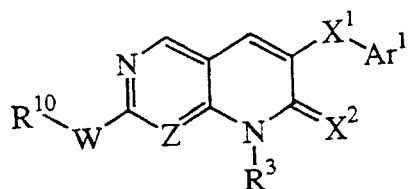
R^8 和 R^9 独立是氢, 烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, $-C(O)-R^{81}$ (其中 R^{81} 是烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基, 烷氧基, 芳氧基, 氨基, 单-或二-烷基氨基, 芳氨基或芳基(烷基)氨基) 或 R^8 和 R^9 一起形成 $=CR^{82}R^{83}$ (其中 R^{82} 和 R^{83} 独立是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基或任选被取代的苯基)。

本发明的另一个方面提供了药物制剂, 包含式 I 或 II 的化合物, 和为此的药用载体, 稀释剂或赋形剂。

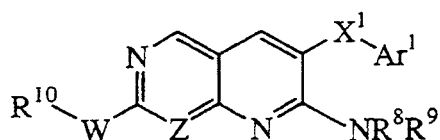
式 I 和 II 的化合物和它们的前述盐是蛋白激酶的抑制剂, 并在体内表现出抗 p38 的有效活性。相对于依赖细胞周期蛋白的激酶和酪氨酸激酶, 它们也令人惊讶地选择性抗 p38 激酶。因此, 本发明的化合物可用于治疗由促炎细胞因子例如 TNF 和 IL-1 介导的疾病。因此, 本发明的另一个方面提供了一种治疗 p38 介导的疾病的方法, 其中对需要这种治

疗的患者给药治疗有效量的式 I 或 II 的化合物。

本发明的另一个方面提供了一种制备上述化合物的方法和为此的有用的式 I' 和 II' 的中间体。



式 I'



式 II'

其中：

Z 是 N 或 CH；

W 是 S, S(O), S(O)₂ 或 O；

X¹ 是 O, NR⁴ (其中 R⁴ 是氢或烷基), S, 或 CR⁵R⁶ (其中 R⁵ 和 R⁶ 独立是氢或烷基) 或 C=O；

X² 是 O 或 NR⁷；

Ar¹ 是芳基或杂芳基；

R¹⁰ 是烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基或环烷基烷基, 或 R¹⁰W 一起形成离去基团或羟基；

R³ 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 氰烷基, 亚烷基-C(O)-R³¹ (其中 R³¹ 是氢, 烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), 氨基, 单烷基氨基, 二烷基氨基或 NR³²-Y³-R³³ (其中 Y³ 是 -C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 或 S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ 和 R³⁵ 独立是氢或烷基; 和 R³³ 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基或任选被取代的苯基) 或酰基；

R^7 是氢或烷基；和

R^8 和 R^9 独立是氢，烷基，芳基，芳烷基，环烷基，环烷基烷基，杂烷基，烷基磺酰基，芳基磺酰基， $-C(O)-R^{81}$ （其中 R^{81} 是烷基，芳基，芳烷基，环烷基，环烷基烷基，杂烷基，烷氧基，芳氧基，氨基，单-和二-烷基氨基，芳氨基或芳基(烷基)氨基）或 R^8 和 R^9 一起形成 $=CR^{82}R^{83}$ （其中 R^{82} 和 R^{83} 独立是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基或任选被取代的苯基）。

如果未另外说明，在说明书和权利要求中使用的下述术语具有下述含义：

“酰基”表示基团 $-C(O)R$ ，其中 R 是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，苯基或苯基烷基，其中烷基，环烷基，环烷基烷基，和苯基烷基如本说明书所定义，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。代表实施例包括，但不局限于甲酰基，乙酰基，环己基羰基，环己基甲基羰基，苯甲酰基，苄基羰基等。

“酰氨基”表示基团 $-NR'C(O)R$ ，其中 R' 是氢或烷基， R 是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，苯基或苯基烷基，其中烷基，环烷基，环烷基烷基，和苯基烷基如本说明书所定义，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。代表实施例包括，但不局限于甲酰基氨基，乙酰基氨基，环己基羰基氨基，环己基甲基-羰基氨基，苯甲酰基氨基，苄基羰基氨基等。

“烷氧基”表示基团 $-OR$ ，其中 R 是如本说明书所定义的烷基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，例如甲氧基，乙氧基，丙氧基，丁氧基等。

“烷基”表示 1—6 个碳原子的线性饱和单价烃基或 3—6 个碳原子

的支链饱和单价烃基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，例如甲基，乙基，丙基，2-丙基，正-丁基，异-丁基，叔-丁基，戊基等。

“亚烷基”表示 1-6 个碳原子的线性饱和二价烃基或 3-6 个碳原子的支链饱和二价烃基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，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。

“烷硫基”表示基团-SR，其中 R 是如上所定义的烷基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，例如甲硫基，乙硫基，丙硫基，丁硫基等。

“芳基”表示单价单环或双环芳香烃基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，其任选被一个或多个取代基，优选 1 个，两个或三个取代基独立取代，取代基优选选自烷基，羟基，烷氧基，卤代烷基，卤代烷氧基，Y-C(O)-R（其中 Y 不存在或是亚烷基，R 是氢，烷基，卤代烷基，卤代烷氧基，羟基，烷氧基，氨基，单烷基氨基或二烷基氨基），杂烷基，杂烷氧基，杂烷基氨基，卤素，硝基，氰基，氨基，单烷基氨基，二烷基氨基，烷基磺酰基氨基，杂烷基磺酰基氨基，亚磺酰氨基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，杂环基或杂环基烷基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。更具体地，术语芳基包括，但不局限于苯基，氯代苯基，甲氧基苯基，2-氟苯基，2,4-二氟苯基，1-萘基，2-萘

基，和它们的衍生物。

“芳氧基”表示基团-OR，其中 R 是如本说明书所定义的芳基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，例如苯氧基。

“芳氧基羰基”表示基团 R-C(=O)-，其中 R 是芳氧基或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，例如苯氧基羰基。

“环烷基”表示 3—7 个环碳的饱和单价环烷基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，例如环丙基，环丁基，环己基，4-甲基-环己基等。

“环烷基烷基”表示基团-R^aR^b，其中 R^a 是亚烷基，R^b 是环烷基，如本说明书所定义，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，例如环己基甲基等。

“取代的环烷基”表示此处所定义环烷基，其具有被氰基或-Y-C(O)R（其中 Y 不存在或是亚烷基，R 是氢，烷基，卤代烷基，羟基，烷氧基，氨基，单烷基氨基，二烷基氨基，或任选被取代的苯基）独立地置换的一个、两个或三个（优选一个）环氢原子，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。

“二烷基氨基”表示基团-NRR'，其中 R 和 R' 独立表示如本说明书所定义的烷基，羟烷基，环烷基，或环烷基烷基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申

请或两个优先权申请的基团。代表实施例包括，但不局限于二甲基氨基，甲基乙基氨基，二(1-甲基乙基)氨基，(甲基)(羟甲基)氨基，(环己基)(甲基)氨基，(环己基)(乙基)氨基，(环己基)(丙基)氨基，(环己基-甲基)(甲基)氨基，(环己基甲基)(乙基)氨基等。

“卤素”表示氟，氯，溴，或碘，优选氟和氯。

“卤代烷基”表示被一个或多个相同或不同的卤素原子取代的烷基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，例如， $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ， $-\text{CF}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ， $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 等。

“杂烷基”表示如本说明书所定义的烷基，其中一个、两个或三个氢原子已被取代基所取代，所述取代基独立选自 $-\text{OR}^a$ ， $-\text{N}(\text{O})_n\text{R}^b\text{R}^c$ （其中如果 R^b 和 R^c 均独立是烷基，环烷基或环烷基烷基，则 n 是0或1，否则为0），和 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^d$ （其中 n 是0—2的整数），并且这样理解即杂烷基的连接点是通过一个碳原子的，其中 R^a 是氢，酰基，烷氧基羰基，烷基，环烷基，或环烷基烷基； R^b 和 R^c 彼此独立是氢，酰基，烷氧基羰基，烷基，环烷基，环烷基烷基，烷基磺酰基，氨基磺酰基，单-或二烷基氨基磺酰基，氨基烷基，单-或二烷基氨基烷基，羟烷基，烷氧基烷基，羟烷基磺酰基或烷氧基烷基磺酰基；和当 n 是0时， R^d 是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基或任选被取代的苯基，当 n 是1或2时， R^d 是烷基，环烷基，环烷基烷基，任选被取代的苯基，氨基，酰氨基，单烷基氨基，或二烷基氨基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。代表实例包括，但不局限于2-羟乙基，3-羟丙基，2-羟基-1-羟甲基乙基，2,3-二羟丙基，1-羟甲基乙基，3-羟丁基，2,3-二羟丁基，2-羟基-1-甲基丙基，2-氨基乙基，3-氨基丙基，2-甲磺酰基乙基，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。

“杂烷基羰基”表示基团 $\text{R}_a-\text{C}(=\text{O})-$ ，其中 R_a 是杂烷基，或更具体

地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。代表实例包括乙酰氧基甲基羰基，氨基甲基羰基，4-乙酰氧基-2,2-二甲基-丁-2-酰基，2-氨基-4-甲基-戊-2-酰基等。

“杂烷氧基”表示基团 R_a-O- ，其中 R_a 是杂烷基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。代表实例包括 $(Me-C(=O)-O-CH_2-O-$ 等。

“杂烷氧基羰基”表示基团 $R_a-C(=O)$ ，其中 R_a 是杂烷氧基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。代表实例包括 1-乙酰氧基-甲氧基羰基 $(Me-C(=O)-OCH_2-O-C(=O)-)$ 等。

“杂芳基”表示具有至少一个芳香环的 5—12 个环原子的单价单环或双环基团，所述芳香环包含一个、两个或三个选自 N, O 或 S 的环杂原子，其余的环原子是 C，并且这样理解，即杂芳基的连接点在芳香环上，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。杂芳基环任选被一个或多个取代基，优选一个或两个取代基独立取代，所述取代基选自烷基，卤代烷基，杂烷基，羟基，烷氧基，卤素，硝基或氰基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。更具体地，术语杂芳基包括，但不局限于吡啶基，呋喃基，噁吩基，噻唑基，异噻唑基，三唑基，咪唑基，异噁唑基，吡咯基，吡唑基，嘧啶基，苯并呋喃基，四氢苯并呋喃基，异苯并呋喃基，苯并噻唑基，苯并异噻唑基，苯并三唑基，吲哚基，异吲哚基，苯并噁唑基，喹啉基，四氢喹啉基，异喹啉基，苯并咪唑基，苯并异噁唑基或苯并噻吩基，咪唑并[1,2-a]-吡啶基，咪唑并[2,1-b]

噻唑基，和它们的衍生物。

“杂芳烷基”表示基团- R^aR^b ，其中 R^a 是亚烷基， R^b 是杂芳基，如本说明书所定义，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，例如吡啶-3-基甲基，咪唑基乙基，吡啶基乙基，3-(苯并呋喃-2-基)丙基等。

“杂烷基取代的环烷基”表示如本说明书所定义的环烷基，其中环烷基中的一个、两个或三个氢原子已被杂烷基所取代，并且这样理解，即杂烷基通过碳-碳键连接到环烷基上，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。代表实例包括，但不局限于 1-羟甲基环戊基，2-羟甲基环己基等。

“杂取代的环烷基”表示如本说明书所定义的环烷基，其中环烷基中的一个、两个或三个氢原子已被取代基所取代，所述取代基独立选自羟基，烷氧基，氨基，酰氨基，单烷基氨基，二烷基氨基，氧代($C=O$)，亚氨基，肟基($=NOH$)， $NR'SO_2R^d$ （其中 R' 是氢或烷基， R^d 是烷基，环烷基，羟烷基，氨基，单烷基氨基或二烷基氨基）， $-X-Y-C(O)R$ （其中 X 是 O 或 NR' ， Y 是亚烷基或不存在， R 是氢，烷基，卤代烷基，烷氧基，氨基，单烷基氨基，二烷基氨基，或任选被取代的苯基， R' 是 H 或烷基），或 $-S(O)_nR$ （其中 n 是 0-2 的整数），使得当 n 是 0 时， R 是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基任选被取代的苯基或噻吩基，当 n 是 1 或 2 时， R 是烷基，环烷基，环烷基烷基，任选被取代的苯基，噻吩基，氨基，酰氨基，单烷基氨基或二烷基氨基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。代表实例包括，但不局限于 2-, 3-或 4-羟基环己基，2-, 3-或 4-氨基环己基，2-, 3-或 4-甲亚磺酰氨基-环己基等，优选 4-羟基环己基，2-氨基环己基或 4-甲亚磺酰基氨基-环己基。

“杂取代的环烷基-烷基”表示基团 R^aR^b- ，其中 R^a 是杂取代的环烷

基, R^b 是亚烷基, 或更具体地, 是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解, 也可将这些基团归为一组, 所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。

“杂环氨基”表示 4—8 个环原子的饱和的单价环状基团, 其中一个环原子是 N, 其余的环原子是 C, 或更具体地, 是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解, 也可将这些基团归为一组, 所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。代表实例包括哌啶和吡咯烷。

“杂环基”表示 3—8 个环原子、饱和或不饱和的非芳香环状基团, 其中一个或两个环原子是杂原子, 其选自 N, O 或 $S(O)_n$ (其中 n 是 0—2 的整数), 其余的环原子是 C, 其中一个或两个 C 原子可任选被羰基所置换, 或更具体地, 是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解, 也可将这些基团归为一组, 所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。杂环基环可任选被一个、两个或三个取代基独立取代, 所述取代基选自烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 卤素, 硝基, 氰基, 氰基烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 芳烷基, $-(X)_n-C(O)R$ (其中 X 是 O 或 NR' , n 是 0 或 1, R 是氢, 烷基, 卤代烷基, 羟基(当 n 是 0 时), 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基, 二烷基氨基, 或任选被取代的苯基, 和 R' 是 H 或烷基), $-$ 亚烷基- $C(O)R^a$ (其中 R^a 是烷基, OR 或 $NR'R''$, R 是氢, 烷基或卤代烷基, R' 和 R'' 独立是氢或烷基), 或 $-S(O)_nR$ (其中 n 是 0—2 的整数) 使得当 n 是 0 时, R 是氢, 烷基, 环烷基, 或环烷基烷基, 当 n 是 1 或 2 时, R 是烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 氨基, 酰基氨基, 单烷基氨基, 二烷基氨基或杂烷基, 或更具体地, 是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解, 也可将这些基团归为一组, 所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。更具体地, 术语杂环基包括, 但不局限于, 四氢吡喃基, 哌啶子基, N-甲基哌啶-3-基, 哌嗪子基, N-甲基吡咯烷-3-基, 3-吡咯烷子基, 吗啉代, 硫代吗啉代, 硫代吗啉代-1-氧化物, 硫代吗啉代-1,1-二氧化物, 4-(1,1-二氧化-四氢-2H-硫代吡喃基), 吡咯啉基, 咪唑啉基, N-甲磺酰基-哌啶-

4-基, 和它们的衍生物, 或更具体地, 是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解, 也可将这些基团归为一组, 所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。

“杂环基烷基”表示基团- R^aR^b , 其中 R^a 是亚烷基, R^b 是杂环基, 如上述所定义, 或更具体地, 是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解, 也可将这些基团归为一组, 所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团, 例如, 四氢吡喃-2-基甲基, 2-或 3-哌啶基-甲基, 3-(4-甲基-哌嗪-1-基)丙基等。

“(杂环基)(杂烷基)烷基”表示其中两个氢原子已被杂环基和环烷基取代的烷基, 或更具体地, 是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解, 也可将这些基团归为一组, 所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。

“(杂环基)(杂芳基)烷基”表示其中两个氢原子已被杂环基和杂芳基取代的烷基, 或更具体地, 是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解, 也可将这些基团归为一组, 所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。“杂环基螺环烷基”表示由环烷基环和杂环组成的螺基团, 每个环具有 5—8 个环原子, 并且两个环仅具有一个共同的碳原子, 同时这样理解, 即杂环基螺环烷基的连接点是通过环烷基环。当环烷基的相同碳原子的两个氢原子被如本说明书所定义的杂环基所取代时, 就形成了螺基团, 或更具体地, 是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解, 也可将这些基团归为一组, 所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团, 并且可任选被烷基, 羟基, 羟烷基, 或氧代所取代, 或更具体地, 是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解, 也可将这些基团归为一组, 所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。实例包括, 但不局限于, 例如 1,4-二噁螺[4.5]癸-8-基, 1,3-二氮杂螺[4.5]癸-8-基, 2,4-二酮-1,3-二氮杂-螺[4.5]癸-8-基, 1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-9-基, (3-羟甲基-3-甲基)-1,5-二噁-螺[5.5]十一烷-9-基等。

“羟烷基”表示如本说明书所定义的烷基，其被一个或多个，优选一个、两个或三个羟基所取代，只要相同的碳原子不携带多于一个羟基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。代表实例包括，但不限于，羟甲基，2-羟乙基，2-羟丙基，3-羟丙基，1-(羟甲基)-2-甲基丙基，2-羟丁基，3-羟丁基，4-羟丁基，2,3-二羟丙基，2-羟基-1-羟甲基乙基，2,3-二羟丁基，3,4-二羟丁基，和 2-(羟甲基)-3-羟丙基，优选 2-羟乙基，2,3-二羟丙基，和 1-(羟甲基)-2-羟乙基。因此，作为在此处使用，术语“羟烷基”用来定义杂烷基的子集。

“离去基团”具有在合成有机化学中在常规上与其有关的含义，即能被亲核体代替的原子或基团，并且包括卤素（例如氯，溴和碘），链烷磺酰氧基，芳基磺酰氧基，烷基羰基氧基（例如乙酰氧基），芳基羰基氧基，甲磺酰基氧基，甲苯磺酰基氧基，三氟甲磺酰基氧基，芳氧基（例如 2,4-二硝基苯氧基），甲氧基，N,O-二甲基羟氨基等，优选此处具体举例的这类基团。

“单烷基氨基”表示基团-NHR，其中 R 是如上述所定义的烷基，羟烷基，环烷基，或环烷基烷基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团，例如甲氨基，(1-甲基乙基)氨基，羟甲基氨基，环己基氨基，环己基甲氨基，环己基乙氨基，等。

“任选被取代的苯基”表示任选被一个或多个取代基，优选一个或两个取代基独立取代的苯基环，所述取代基选自烷基，羟基，烷氧基，卤代烷基，卤代烷氧基，杂烷基，卤素，硝基，氰基，氨基，亚甲二氧基，亚乙二氧基，和酰基，或更具体地，是列于后附表格或在实施例中所描述的具体化合物的那些基团。可以理解，也可将这些基团归为一组，所述组别覆盖这类基团和第一或第二优先权申请或两个优先权申请的基团。

“药用赋形剂”表示在制备药物组合物中有用的赋形剂，其通常是

安全，无毒并且既不是在生物学上也不是在其它方面不受欢迎的，并且包括对于兽医用以及人类药用而言可接受的赋形剂。说明书和权利要求中使用的“药用赋形剂”包括一种和一种以上的这种赋形剂。

化合物的“药用盐”表示可药用的盐，并且具有母体化合物的所需的药物活性。这类盐包括：(1) 酸式加成盐，用无机酸例如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸，磷酸等形成；或用有机酸形成，所述有机酸例如乙酸，丙酸，己酸，环戊丙酸，乙醇酸，丙酮酸，乳酸，丙二酸，琥珀酸，苹果酸，马来酸，富马酸，酒石酸，柠檬酸，苯甲酸，3-(4-羟基-苯甲酰基)苯甲酸，肉桂酸，扁桃酸，甲磺酸，乙磺酸，1,2-乙烷-二磺酸，2-羟基乙磺酸，苯磺酸，4-氯苯磺酸，2-萘磺酸，4-甲苯磺酸，樟脑磺酸，4-甲基二环[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧酸，葡庚糖酸，3-苯基丙酸，三甲基乙酸，叔丁基乙酸，月桂基硫酸，葡糖酸，谷氨酸，羟基萘甲酸，水杨酸，硬脂酸，粘康酸等；或(2) 当存在于母体化合物中的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所形成的盐，或与有机碱例如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、三羟甲基氨基甲烷、N-甲基葡糖胺等配位时所形成的盐。

术语“前药”和“前体药物”在此处可交换使用，指的是当对哺乳动物受试者给药这种前体药物时，在体内释放依照式 I 或 II 的活性母体药物的任何化合物。式 I 或 II 的化合物的前体药物通过改性存在于式 I 或 II 化合物中的一个或多个官能团来制备，所述改性是如此进行的，使得在体内可将所述改性裂解，以释放母体化合物。前体药物包括式 I 或 II 的化合物，其中将式 I 或 II 化合物中的羟基，氨基，巯基，羧基或羰基结合到任何基团上，所述基团在体内可被裂解以分别重新产生游离的羟基，氨基或巯基。前体药物的实例包括，但不局限于，式 I 或 II 化合物中的羟基官能团的酯（例如乙酸酯，二烷基氨基乙酸酯，甲酸酯，磷酸酯，硫酸酯和苯甲酸酯衍生物）和氨基甲酸酯（例如 N,N-二甲基氨基羰基），羧基官能团的酯（例如乙酯，吗啉代乙醇酯），氨基官能团的 N-酰基衍生物（例如 N-乙酰基）N-曼尼烯碱类，席夫碱类和烯胺酮类，酮和醛官能团的肟类，缩醛类，缩酮类和烯醇酯类，等等。参见 Bundegaard, H. “前体药物的设计(Design of Prodrugs)” 1-92 页, Elsevier, 纽约-牛津大

学(1985)。

“保护基”指的是一种原子团 (a grouping of atoms), 当将其连接到分子中的反应基上时, 掩蔽、减少或阻止反应性。保护基的实例参见 T. W. Greene 和 P. G. Futs, 有机化学中的保护基(Protective Groups in Organic Chemistry), (Wiley, 第二版. 1991) 和 Harrison 和 Harrison 等, 合成有机方法概述(Compendium of Synthetic Organic Methods), 1-8 卷 (John Wiley and Sons. 1971-1996)。代表性的氨基保护基包括甲酰基, 乙酰基, 三氟乙酰基, 苄基, 苄氧基羰基 (CBZ), 叔-丁氧基羰基 (Boc), 三甲基甲硅烷基(TMS), 2-三甲基甲硅烷基-乙磺酰基 (SES), 三苯甲基和取代的三苯甲基, 烯丙氧基羰基, 9-芴基甲基氧基羰基 (FMOC), 硝基-芴基氧基羰基 (NVOC) 等。代表性的羟基保护基包括那些其中的羟基被酰化或烷基化的基团, 如苄基和三苯甲基醚和烷基醚, 四氢吡喃基醚, 三烷基甲硅烷基醚和烯丙基醚。

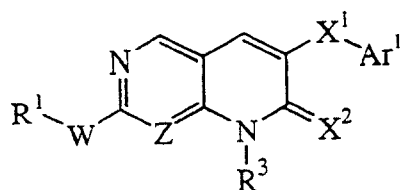
疾病的“治疗”或“疗法”包括: (1)预防疾病, 即使疾病的临床症状不会在哺乳动物中发展, 所述的哺乳动物可能与该疾病接触或易患有该疾病但尚未经历或显现出疾病的症状; (2)抑制疾病, 即阻止或减轻该疾病或其临床症状的发展; 或(3)缓解疾病, 即引起疾病或其临床症状的退化。

“治疗有效量”是指当施用给哺乳动物治疗疾病时, 足以实现对该疾病的这种治疗的化合物的量。“治疗有效量”应根据化合物、疾病及其严重性、被治疗的哺乳动物的年龄和体重等来改变。

在本说明书结构式的图画中, 显示的“N”仅以一个或两个化学键与该结构的其余部分相连, 或“O”仅以一个化学键与该结构的其余部分相连, 本领域的技术人员将会理解, 对于“N”, 分别有两个或一个“H”原子, 和对于“O”, 有一个“H”存在于结构式中, 但未被用于绘制结构的计算机程序例如 ISIS 绘图软件所显示。因此, “-N”表示“-NH₂”, “-N-”表示“-NH-”和“-O-”表示“-OH”。

尽管在发明概述中对本发明进行了最宽的描述, 但具体的方面如下阐明。

本发明的一个方面提供了式 I 的化合物:



式 I

I

其中 R^1 , R^3 , W , Z , X^1 和 Ar^1 如在上述发明概述中所定义。

优选地, W 是 NR^2 , 更优选 NH 。

优选地, Z 是 N 。

优选地, X^1 是 O 或 CH_2 , 更优选 O 。

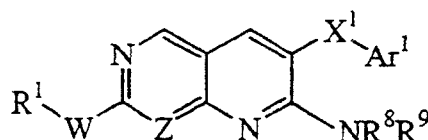
优选地, Ar^1 是任选被取代的苯基, 任选被取代的呋喃基, 或任选被取代的噻吩基。更优选地, Ar^1 是任选被取代的苯基, 特别是 2-取代的、4-取代的或 2,4-双取代的。还更优选地, Ar^1 是单卤素-取代的苯基 (例如 2-氯苯基, 2-氟苯基或 4-氟苯基), 单烷基苯基 (例如 2-甲基苯基), 二卤素-取代的苯基 (例如 2,4-二氟苯基), 二烷基苯基 (例如 2,4-二甲基苯基或 2,6-二甲基苯基), 2,4-双取代的苯基 (例如 4-氟-2-甲基苯基, 2-氟-4-甲基苯基), 或也优选单卤素-和单烷基-取代的苯基。

优选地, R^1 是芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基, 杂环基或杂环基烷基。更优选地, R^1 是杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基或杂环基。杂烷基 R^1 特别优选的实例是羟烷基, 例如(1-羟基-2-甲基)-丙-2-基, 1-羟基-戊-2-基, (*S*)-2-羟基-1,2-二甲基-丙基, (*R*)-2-羟基-1,2-二甲基-丙基, (*S*)-2-羟基-1-甲基-乙基, 1-羟甲基-环戊-1-基和 2-羟基-2-甲基-丙基 或 1,3-二甲基-3-羟基-丁基 和更具体地, 3-羟基-1(*R*)-3-二甲基丁基或 3-羟基-1(*S*)-3-二甲基丁基或列于后附表格或具体实施例中的具体实例的那些基团。杂环基 R^1 的特别优选的实例包括四氢-2H-吡喃-4-基, 1-(甲磺酰基)-哌啶-4-基和 1,1-二氧四氢-2H-硫代吡喃-4-基(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl) 或列于后附表格或具体实施例中的具体实例的那些基团。 R^1 的具体实例

包括 4-羟基环己基, 四氢-2H-吡喃-4-基, 1-(甲磺酰基)哌啶-4-基, 环戊基, (S)-(2-羟基-1,2-二甲基)丙基, 2,2-二乙氧基乙基, 2,2-二甲氧基乙基, 3-羟基吡啶-2-基, (S)-(1-羟甲基-2-甲基)丙基, 4-(2-(N,N-二乙氨基)乙氧基)苯基, 苄基, 苯基, 丁基, 十二烷基, 2-羟乙基, 3-甲基丁基, 2-甲基丙基, (2-羟基-1,1-二甲基)乙基, 2,3,-二羟基丙基, 3-羟基丙基, 己基, 吡啶-2-基, 2-吗啉代乙基, 2-(哌啶-1-基)乙基, 环己基甲基, 1-(羟甲基)丁基, 4-氟苯基, 环丙基甲基, 2-甲氧基乙基, 3-(N,N-二甲基氨基)丙基, 异丙基, 甲基, 2-吗啉代-2-(吡啶-4-基)乙基, 3-咪唑基甲基, 1-氧四氢-2H-硫代吡喃-4-基, 1,1-二氧四氢-2H-硫代吡喃-4-基, 1-苯基丙基, 苯乙基, 4-(2-羟乙基)-苯基, 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基, 4-羟丁基, 3-吗啉代丙基, 3-(2-吡咯烷酮-1-基)丙基, 2-乙酰氨基乙基, 2-(吡啶-2-基)乙基, 戊基, 2-(N,N-二甲基氨基)乙基, 2-(吡咯烷-1-基)乙基, 3-(吡咯烷-1-基)丙基, 乙基, 5-甲基吡啶-2-基, 丙基, 甲基, 环丙基, (1-羟甲基-3-甲硫基)丙基, (1-羟甲基)环戊基, 1,1-二甲基丙基, 3-乙氧基-3-氧代-丙基, (1-(哌啶-1-基)环己基)甲基, 3-甲氧基丙基, 环丁基, 1-(氧代-乙氧基甲基)哌啶-4-基, 4-甲氧基环己基, 2-环己基乙基, (2-甲基噻唑-5-基)甲基, 咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基甲基, 氢, 4-苯基丁基, 2-(4-氨基苯基)乙基, 吡啶-3-基, 四氢-2H-硫代吡喃-4-基和(1-羟甲基)丁基, 或列于后附表格或具体实施例中的具体实例的那些基团。

优选地, R^3 是烷基, 芳基, 环烷基或杂烷基, 更优选烷基或环烷基, 甚至更优选甲基或也更优选丙基或环丙基。

本发明的另一个方面提供了式 II 的化合物,



式 II

或它的药用盐,

其中:

Z 是 N 或 CH;

W 是 NR^2 ;

X^1 是 O, NR^4 (其中 R^4 是氢或烷基), S, 或 CR^5R^6 (其中 R^5 和 R^6 独立是氢或烷基) 或 $\text{C}=\text{O}$;

Ar^1 是芳基或杂芳基;

R^1 是氢, 烷基, 杂烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基, 氰基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ (其中 Y^1 和 Y^2 独立是不存在的或是亚烷基, R^{11} 是氢, 烷基, 卤代烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), (杂环基)(环烷基)烷基或(杂环基)(杂芳基)烷基;

R^2 是氢或烷基;

R^7 是氢或烷基; 和

R^8 和 R^9 独立是氢, 烷基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{81}$ (其中 R^{81} 是烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基, 烷氧基, 芳氧基, 氨基, 单-和二-烷基氨基, 芳基氨基或芳基(烷基)氨基)。

其中 R^1 , R^3 , W, Z, X^1 和 Ar^1 如上所定义。

优选地, W 是 NR^2 , 更优选 NH。

优选地, Z 是 N。

优选地, X^1 是 O 或 CH_2 , 更优选 O。

优选地, Ar^1 是任选被取代的苯基, 任选被取代的呋喃基, 或任选被取代的噻吩基。更优选地, Ar^1 是任选被取代的苯基, 特别是 2-取代的, 4-取代的或 2,4-双取代的。还更优选地, Ar^1 是单卤素-取代的苯基 (例如, 2-氯苯基, 2-氟苯基或 4-氟苯基), 单烷基苯基 (例如 2-甲基苯基), 二卤素-取代的苯基 (例如 2,4-二氟苯基), 二烷基苯基 (例如 2,4-二甲基苯基或 2,6-二甲基苯基), 2,4-双取代的苯基 (例如 4-氟-2-甲基苯基, 2-氟-4-甲基苯基) 或还优选单卤素-和单烷基-取代的苯基。

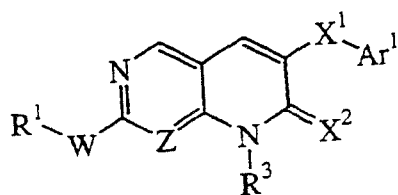
优选地, R^1 是芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基, 杂环基或杂环基烷基。更优选地, R^1 是杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基, 或杂环基。 R^1 的具体实例包括 4-羟基环己基, 四氢-2H-吡喃-4-基, 1-(甲磺酰基)哌啶-4-基, 环戊基, (S)-(2-羟基-1,2-二甲基)丙基, 2,2-二乙氧基乙基, 2,2-二甲

氧基乙基, 3-羟基吡啶-2-基, (S)-(1-羟甲基-2-甲基)丙基, 4-(2-(N,N-二乙氨基)乙氧基)苯基, 苄基, 苯基, 丁基, 十二烷基, 2-羟乙基, 3-甲基丁基, 2-甲基丙基, (2-羟基-1,1-二甲基)乙基, 2,3,-二羟基丙基, 3-羟丙基, 己基, 吡啶-2-基, 2-吗啉代乙基, 2-(哌啶-1-基)乙基, 环己基甲基, 1-(羟甲基)丁基, 4-氟苯基, 环丙基甲基, 2-甲氧基乙基, 3-(N,N-二甲基氨基)丙基, 异丙基, 甲基, 2-吗啉代-2-(吡啶-4-基)乙基, 3-咪喃基甲基, 1-氧四氢-2H-硫代吡喃-4-基, 1-苯基丙基, 1,1-二氧四氢-2H-硫代吡喃-4-基, 苯乙基, 4-(2-羟乙基)苯基, 3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基, 4-羟丁基, 3-吗啉代丙基, 3-(2-吡咯烷酮-1-基)丙基, 2-乙酰氨基乙基, 2-(吡啶-2-基)乙基, 戊基, 2-(N,N-二甲氨基)乙基, 2-(吡咯烷-1-基)乙基, 3-(吡咯烷-1-基)丙基, 乙基, 5-甲基吡啶-2-基, 丙基, 甲基, 环丙基, (1-羟甲基-3-甲硫基)丙基, (1-羟甲基)环戊基, 1,1-二甲基丙基, 3-乙氧基-3-氧代-丙基, (1-(哌啶-1-基)环己基)甲基, 3-甲氧基丙基, 环丁基, 1-(氧代-乙氧基甲基)哌啶-4-基, 4-甲氧基环己基, 2-环己基乙基, (2-甲基噻唑-5-基)甲基, 咪唑并[2,1-b]噻唑-6-基甲基, 氢, 4-苯基丁基, 2-(4-氨基苯基)乙基, 吡啶-3-基, 四氢-2H-硫代吡喃-4-基和(1-羟甲基)丁基。

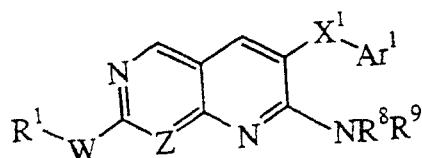
优选地, R^8 和 R^9 独立是氢, 烷基磺酰基或 $-C(O)-R^{81}$, 其中 R^{81} 是单烷基氨基。

本发明另外优选的实施方案如下:

(i) 式 I 或 II 的化合物, 或它们的药用盐,



式 I



式 II

其中：

Z 是 N 或 CH；

W 是 NR²；

X¹ 是 O, NR⁴ (其中 R⁴ 是氢或烷基), S, 或 CR⁵R⁶ (其中 R⁵ 和 R⁶ 独立是氢或烷基) 或 C=O；

X² 是 O 或 NR⁷；

Ar¹ 是芳基或杂芳基；

R² 是氢, 烷基, 酰基, 烷氧基羰基, 芳氧基羰基, 杂烷基羰基, 杂烷氧基羰基或-R²¹-R²², 其中 R²¹ 是亚烷基或-C(=O)-和 R²² 是烷基或烷氧基；

R¹ 是氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基, 杂芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基, 氰基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, R¹²-SO₂-杂环氨基 (其中 R¹² 是卤代烷基, 芳基, 芳烷基, 杂芳基 或杂芳烷基), -Y¹-C(O)-Y²-R¹¹ (其中 Y¹ 和 Y² 独立是不存在的或是亚烷基, R¹¹ 是氢, 烷基, 卤代烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), (杂环基)(环烷基)烷基或(杂环基)(杂芳基)烷基；

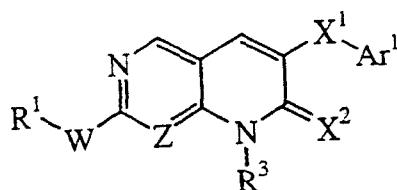
R³ 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 氰基烷基, 亚烷基-C(O)-R³¹ (其中 R³¹ 是氢, 烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), 氨基, 单烷基氨基, 二烷基氨基或 NR³²-Y³-R³³ (其中 Y³ 是-C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂ 或 S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ 和 R³⁵ 独立是氢或烷基; 和 R³³ 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基或任选取代的苯基) 或酰基；

R⁷ 是氢或烷基; 和

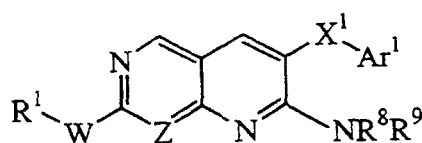
R⁸ 和 R⁹ 独立是氢, 烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, -C(O)-R⁸¹ (其中 R⁸¹ 是烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基, 烷氧基, 芳氧基, 氨基, 单-或二-烷基氨基, 芳氨基或芳基(烷基)氨基)或 R⁸ 和 R⁹ 一起形成=CR⁸²R⁸³ (其中 R⁸² 和 R⁸³ 独立是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基 或任选被取代的苯基);

或它们的药用盐，

(ii) 如(i)中所说明的式 I 或 II 的化合物，或它们的药用盐，



式 I



式 II

其中：

Z 是 N 或 CH；

W 是 NR²；

X¹ 是 O，NR⁴（其中 R⁴ 是氢或烷基），S，或 CR⁵R⁶（其中 R⁵ 和 R⁶ 独立是氢）；

X² 是 O；

Ar¹ 是芳基；

R² 是氢，烷基，酰基；

R¹ 是氢，烷基，芳基，芳烷基，杂芳基，杂芳烷基，环烷基，环烷基烷基，杂烷基取代的环烷基，杂取代的环烷基，杂烷基，杂环基，杂环基烷基，R¹²-SO₂-杂环氨基（其中 R¹² 是卤代烷基，芳基，芳烷基，杂芳基），-Y¹-C(O)-Y²-R¹¹（其中 Y¹ 和 Y² 独立是不存在的或是亚烷基，和 R¹¹ 是烷氧基），(杂环基)(环烷基)烷基或(杂环基)(杂芳基)烷基；

R³ 是烷基，环烷基，芳基，氨基，单烷基氨基，二烷基氨基；和

R⁸ 和 R⁹ 独立是氢，烷基磺酰基，-C(O)-R⁸¹，其中 R⁸¹ 是单-烷基氨基；或它们的药用盐。

(iii) 如(i)所说明的化合物

其中：

Z 是 N 或 CH;

W 是 NR^2 或 O;

X^1 是 O, NR^4 (其中 R^4 是氢或烷基), S, 或 CR^5R^6 (其中 R^5 和 R^6 独立是氢或烷基) 或 $\text{C}=\text{O}$;

X^2 是 O 或 NR^7 ;

Ar^1 是芳基或杂芳基;

R^2 是氢或烷基;

R^1 是氢, 烷基, 卤代烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基, 氰基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$ (其中 Y^1 和 Y^2 独立是不存在的或是亚烷基和 R^{11} 是氢, 烷基, 卤代烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), (杂环基)(环烷基)烷基或(杂环基)(杂芳基)烷基;

R^3 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 氰基烷基, 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{31}$ (其中 R^{31} 是氢, 烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), 氨基, 单烷基氨基, 二烷基氨基或 $\text{NR}^{32}-\text{Y}^3-\text{R}^{33}$ (其中 Y^3 是 $-\text{C}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}$, $\text{S}(\text{O})_2$ 或 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{35}$; R^{32} , R^{34} 和 R^{35} 独立是氢或烷基; 和 R^{33} 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基或任选被取代的苯基)或酰基;

R^7 是氢或烷基; 和

R^8 和 R^9 独立是氢, 烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{81}$ (R^{81} 是烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基, 烷氧基, 芳氧基, 氨基, 单-和二-烷基氨基, 芳氨基或芳基(烷基)氨基) 或 R^8 和 R^9 一起形成 $=\text{CR}^{82}\text{R}^{83}$ (其中 R^{82} 和 R^{83} 独立是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基或任选被取代的苯基)。

(iv) 如(ii)中所说明的化合物, 其中 Ar^1 不是芳基, 而是杂芳基。

(v) 如(iii)中所说明的式 I 的化合物

其中:

Z 是 N;

W 是 NR^2 ;

X^1 是 O, S, 或 CR^5R^6 (其中 R^5 和 R^6 独立是氢);

X^2 是 O;

Ar^1 是芳基;

R^2 是氢或烷基;

R^1 是氢, 烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基, 杂环基, 杂环基烷基, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$ (其中 Y^1 和 Y^2 独立是不存在的或是亚烷基和 R^{11} 是烷氧基, (杂环基)(环烷基)烷基或(杂环基)(杂芳基)烷基;

R^3 是烷基, 环烷基和芳基。

(vi) 如(i)–(v)任一项中所说明的式 I 或式 II 的化合物, 优选式 I 的化合物。

(vii) 如(i)–(vi)任一项中所说明的化合物, 其中 Z 是 N。

(viii) 如(i)–(vii)任一项中所说明的化合物, 其中 W 是 NH。

(ix) 如(i)–(viii)任一项中所说明的化合物, 其中 Ar^1 是任选被取代的苯基

(x) 如(i)–(ix)任一项中所说明的化合物, 其中 X^1 是 O 或 CH_2 。

(xi) 如(i)–(x)任一项中所说明的化合物, 其中 X^1 是 O。

(xii) 如(i)–(xi)任一项中所说明的化合物, 其中 R^1 是芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基, 杂环基或杂环基烷基。

(xiii) 如(i)–(xii)任一项中所说明的化合物, 其中 R^1 是杂烷基取代的环烷基, 杂取代的环烷基, 杂烷基或杂环基。

(xiv) 如(i)–(xiii)任一项中所说明的化合物, 其中 R^1 是杂环基。

(xv) 如(i)–(xiv)任一项中所说明的化合物, 其中 R^1 是杂烷基。

(xvi) 如(i)–(xv)任一项中所说明的化合物, 其中 R^1 是羟烷基。

(xvii) 如(i)–(xvi)任一项中所说明的化合物, 其中 Ar^1 是 2-取代的-苯基, 4-取代的-苯基或 2,4-双取代的-苯基。

(xviii) 如(i)–(xvii)任一项中所说明的化合物, 其中 Ar^1 是 2-氯苯基, 2-氟苯基, 2-甲基苯基, 4-氟-2-甲基苯基或 2,4-二氟苯基。

(xix) 如(i)–(xviii)任一项中所说明的化合物, 其中 X^2 是 O。

(xx) 如(i)–(xviii)任一项中所说明的化合物, 其中 X^2 是 NR^7 。

(xxi) 如(i)–(xx)任一项中所说明的化合物, 其中 R^3 是甲基, 乙基, 丙基, 环丙基, 氨基, 二甲氨基, 甲基-异丁基氨基, 丙氨基, 卤素取代的苯基, 例如氟苯基, 优选甲基, 丙基或环丙基, 最优选甲基。

(xxii) 如(i)–(xxi)任一项中所说明的式 II 的化合物, 其中 R^8 是氢和 R^9 是烷基, 烷基磺酰基或 $-C(O)-R^{81}$ (其中 R^{81} 是烷基, 烷氧基, 芳氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), 优选地, R^9 是氢, 烷基磺酰基, $-C(O)-R^{81}$ 是单烷基氨基。

(xxiii) 如(xxi)中所说明的化合物, 其中 Ar^1 是 2,4-二氟苯基和 R^1 是四氢-2H-吡喃-4-基, 即 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*] 嘧啶-7(8H)-酮。

(xxiv) 如(xxi)中所说明的化合物, 其中 Ar^1 是 2,4-二氟苯基和 R^1 是四氢-2H-吡喃-4-基, 即 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8H)-酮。

(xxv) 如(xxi)中所说明的化合物, 其中 Ar^1 是 2,4-二氟苯基和 R^1 是四氢-2H-吡喃-4-基, 即 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-环丙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8H)-酮。

(xxvi) 如(xxi)中所说明的化合物, 其中 Ar^1 是 2,4-二氟苯基和 R^1 是 1,3-二甲基-3-羟基-丁基, 即 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-(3-羟基-1,3-二甲基-丁基氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮。

(xxvii) 如(xxvi)中所说明的化合物, 即 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羟基-1(S), 3-二甲基-丁基氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮。

(xxviii) 如(xxvi)中所说明的化合物, 即 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羟基-1(R), 3-二甲基-丁基氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮。

(xxix) 如(i)或(ii)所说明的式 I 的化合物, 其中: R^2 是酰基, 烷氧基羰基, 芳氧基羰基, 杂烷基羰基, 杂烷氧基羰基或 $-R^{21}-R^{22}$, 其中 R^{21} 是亚烷基或 $-C(=O)-$ 和 R^{22} 是烷基或烷氧基。

(xxx) 如(xxix)中所说明的化合物, 其中 R^1 是杂烷基或杂环基。

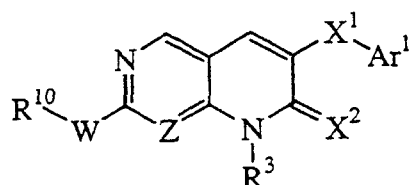
(xxxi) 如(xxix)中所说明的化合物, 其中 R^1 是杂环基。

(xxxii) 如(xxix)–(xxxi)任一项中所说明的化合物, 其中 X^1 是 O, X^2 是 O 和 R^3 是甲基。

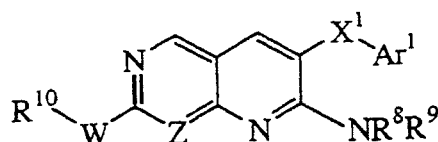
(xxxiii)如(xxx)-(xxxii)任一项中所说明的化合物, 其中 R^2 是酰基。

(xxxiv) 如(xxix)-(xxxiii)任一项中所说明的化合物, 其中 Ar^1 是 2,4-二氟-苯基, R^1 是四氢-2H-吡喃-4-基和 R^2 是乙酰基。

(xxxv) 式 I'或 II''的化合物



式 I'



式 II''

其中:

Z 是 N 或 CH;

W 是 S, S(O), S(O)₂ 或 O;

X^1 是 O, NR^4 (其中 R^4 是氢或烷基), S, 或 CR^5R^6 (其中 R^5 和 R^6 独立是氢或烷基) 或 C=O;

X^2 是 O 或 NR^7 ;

Ar^1 是芳基或杂芳基;

R^{10} 是烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基或环烷基烷基, 或 $R^{10}W$ 一起形成一个离去基团或羟基;

R^3 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 氰基烷基, 亚烷基-C(O)- R^{31} (其中 R^{31} 是氢, 烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), 氨基, 单烷基氨基, 二烷基氨基或 $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (其中 Y^3 是-C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂, 或 S(O)₂NR³⁵; R^{32} , R^{34} 和 R^{35} 独立是氢或烷基; 和 R^{33} 是氢, 烷基, 环烷基,

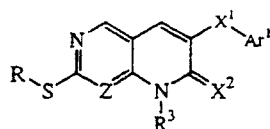
环烷基烷基，杂烷基或任选被取代的苯基)或酰基；

R^7 是氢或烷基；和

R^8 和 R^9 独立是氢，烷基，芳基，芳烷基，环烷基，环烷基烷基，杂烷基，烷基磺酰基，芳基磺酰基， $-C(O)-R^{81}$ (其中 R^{81} 是烷基，芳基，芳烷基，环烷基，环烷基烷基，杂烷基，烷氧基，芳氧基，氨基，单-和二-烷基氨基，芳基氨基或芳基(烷基)氨基)或 R^8 和 R^9 一起形成 $=CR^{82}R^{83}$ (其中 R^{82} 和 R^{83} 独立是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基或任选被取代的苯基)。

(xxxvi) 包含药用赋形剂 (如果需要) 和一种或多种如(i)-(xxxiv)中所说明的化合物或它们的药用盐的组合物。

(xxxvii) 一种制备下式的硫化物的方法



其中：

Z 是 N 或 CH；

X^1 是 O, NR^4 (其中 R^4 是氢或烷基), S, CR^5R^6 (其中 R^5 和 R^6 独立是氢或烷基) 或 C=O；

X^2 是 O；

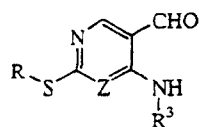
Ar^1 是芳基或杂芳基；

R 是烷基或芳基；

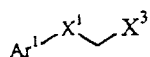
R^3 是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，芳基，芳烷基，卤代烷基，杂烷基，氰基烷基，酰基，亚烷基- $C(O)-R^{31}$ (其中 R^{31} 是氢，烷基，羟基，烷氧基，氨基，单烷基氨基或二烷基氨基)，氨基，单烷基氨基，二烷基氨基或 $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ (其中 Y^3 是 $-C(O)$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^{34}$, $S(O)_2$ 或 $S(O)_2NR^{35}$; R^{32} , R^{34} 和 R^{35} 独立是氢或烷基；和 R^{33} 是氢，烷基，环烷基，环烷基烷基，杂烷基或任选被取代的苯基)；

所述方法包含下述步骤：

在足以生产所述硫化物的条件下，将下式的醛：



与下式的芳基化合物相接触：

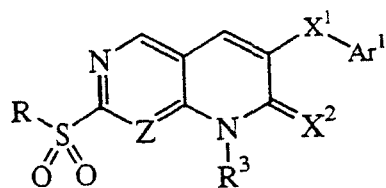


其中 X^3 是 $-C(=O)OR'$ 和 R' 是烷基。

(xxxviii) 如(xxxvii)中所说明的方法，其中 Z , X^1 , Ar^1 或 R^3 如(i)–(xxxiv)任一项中所说明。

(xxxix) 如(xxxviii)中所说明的方法，其中 R^3 是氢。

(xxxx) 如(xxxvii)–(xxxix)任一项中所说明的方法，其还包含生产下式的磺酰化物：



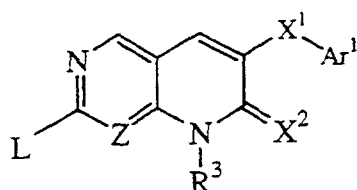
其中

R , Z , R^3 , X^1 , X^2 和 Ar^1 如(xxxvii)–(xxxix)任一项中所说明，所述方法包含将所述硫化物曝露于氧化条件以生产所述磺酰化物。

(xxxxi) 如(xxxx)中所说明的方法，其中所述氧化条件包含 MCPBA, 过硫酸氢钾制剂 (Oxone[®]), 高碘酸(盐) (Periodate) 或过氧化铈类。

(xxxxii) 如(i)–(xxxiv)任一项中所说明的制备式 I 的化合物的方法，其包含下述步骤：

在亲核置换条件下，将式 IV 的化合物



其中 Z, R³, X¹, X² 和 Ar¹ 如(i)–(xxxiv)任一项中所说明; 和 L 是离去基团;

与胺 R¹R²NH 相接触, 所述 R¹ 和 R² 具有与在(i)–(xxxiv) 任一项中的 R¹ 和 R² 相同的含义。

(xxxxiii) (xxxxii)的方法, 其中 L 是基团 RS(O)_n-, 其中 R 是烷基或苯基和 n 是 0–2 的整数。

(xxxxiv)如(i)–(xxxiv)任一项中所说明的化合物, 无论何时其用如(xxxxii)中所说明的方法来制备。

(xxxxv)如(xxxv)中所说明的化合物, 无论何时其用如(xxxvii)–(xxxx)任一项中所说明的方法来制备。

(xxxxvi)如(i)–(xxxiv)或(xxxxiv)任一项中所说明的化合物的应用, 其用来制备用于治疗 p38 介导的疾病的药物, 具体地, 其中所述 p38 介导的疾病是关节炎, 局限性回肠炎, 过敏性肠综合征, 成人呼吸窘迫综合征或慢性阻塞性肺疾病, 或所述 p38 介导的疾病是早老性痴呆。

(xxxxvii)一种治疗 p38 介导的疾病的方法, 具体地, 其中所述 p38 介导的疾病是关节炎, 局限性回肠炎, 过敏性肠综合征, 成人呼吸窘迫综合征或慢性阻塞性肺疾病, 或其中所述 p38 介导的疾病是早老性痴呆, 该方法包含对需要这种治疗的患者给药治疗有效量的如(i)–(xxxiv) 或(xxxxiv)任一项中所说明的化合物。

本发明的化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式, 包括水合形式存在。通常, 溶剂化形式, 包括水合形式, 相当于非溶剂化形式, 并且被包含在本发明的范围内。除了上述描述的化合物以外, 本发明的化合物包括所有互变异构形式。而且, 本发明还包括所有那些化合物的药用盐以及那些化合物的前体药物形式, 和所有的纯手性形式或外消旋混合物或其它形式的混合物形式的立体异构体。

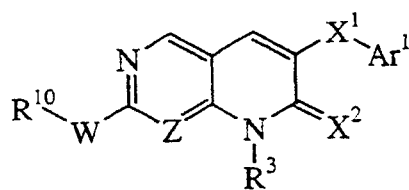
式 I 和 II 化合物还能形成药用酸式加成盐。所有这些形式均在本发明的范围内。

式 I 和 II 化合物的药用酸式加成盐包括得自无机酸例如盐酸, 硝酸, 磷酸, 硫酸, 氢溴酸, 氢碘酸, 亚磷酸等的盐, 以及得自有机酸例如脂族单-和二羧酸, 苯基取代的链烷酸, 羟基链烷酸, 链烷双酸, 芳香酸,

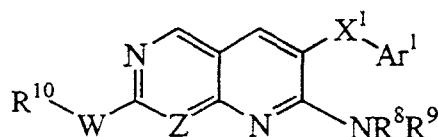
脂族和芳香族磺酸等的盐。这类盐因此包括硫酸盐，焦硫酸盐，硫酸氢盐，亚硫酸盐，亚硫酸氢盐，硝酸盐，磷酸盐，磷酸一氢盐，磷酸二氢盐，偏磷酸盐，焦磷酸盐，氯化物，溴化物，碘化物，乙酸盐，丙酸盐，辛酸盐，异丁酸盐，草酸盐，丙二酸盐，琥珀酸盐，辛二酸盐，癸二酸盐，延胡索酸延，马来酸延，扁桃酸延，苯甲酸盐，氯代苯甲酸盐，甲基苯甲酸盐，二硝基苯甲酸盐，邻苯二甲酸盐，苯磺酸盐，甲苯磺酸盐，苯乙酸盐，柠檬酸盐，乳酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，甲磺酸盐等。还意图包括氨基酸的盐例如精氨酸盐等和葡糖酸盐，半乳糖醛酸盐（参见，例如 Berge S. M., 等., “Pharmaceutical Salts,” *J. of Phamaceutical Science*, 1977, 66, 1-19)。

碱性化合物的酸式加成盐可通过将游离碱形式的化合物与足量的所需酸相接触以常规方式生产盐来制备。所述游离碱形式的化合物可通过将盐形式与碱相接触，并以常规方式分离游离碱来再生。在某些物理性能例如在极性溶剂中的可溶性方面，游离碱形式稍微不同于它们各自的盐形式，然而在别的方面，对于本发明而言，所述盐等同于它们各自的游离碱。

本发明的另一个方面提供了式 I' 和 II'' 的中间体，其用于制备式 I 和 II 的化合物。



式 I'



式 II''

其中：

Z 是 N 或 CH;

W 是 S, S(O), S(O)₂ 或 O;

X¹ 是 O, NR⁴ (其中 R⁴ 是氢或烷基), S, 或 CR⁵R⁶ (其中 R⁵ 和 R⁶ 独立是氢或烷基) 或 C=O;

X² 是 O 或 NR⁷;

Ar¹ 是芳基或杂芳基;

R¹⁰ 是烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基或环烷基烷基, 或 R¹⁰W 一起形成离去基团或羟基;

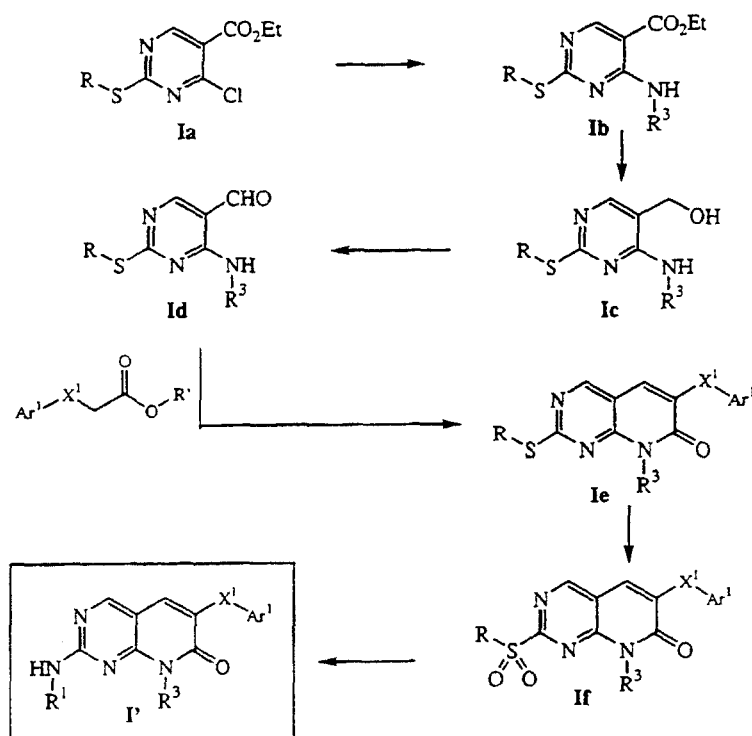
R³ 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 芳基, 芳烷基, 卤代烷基, 杂烷基, 氰基烷基, 亚烷基-C(O)-R³¹ (其中 R³¹ 是氢, 烷基, 羟基, 烷氧基, 氨基, 单烷基氨基或二烷基氨基), 氨基, 单烷基氨基, 二烷基氨基或 NR³²-Y³-R³³ (其中 Y³ 是-C(O), -C(O)O-, -C(O)NR³⁴, S(O)₂, 或 S(O)₂NR³⁵; R³², R³⁴ 和 R³⁵ 独立是氢或烷基; 和 R³³ 是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基或任选被取代的苯基) 或酰基;

R⁷ 是氢或烷基; 和

R⁸ 和 R⁹ 独立是氢, 烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基, 烷基磺酰基, 芳基磺酰基, -C(O)-R⁸¹ (其中 R⁸¹ 是烷基, 芳基, 芳烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂烷基, 烷氧基, 芳氧基, 氨基, 单-和二-烷基氨基, 芳氨基或芳基(烷基)氨基) 或 R⁸ 和 R⁹ 一起形成=CR⁸²R⁸³ (其中 R⁸² 和 R⁸³ 独立是氢, 烷基, 环烷基, 环烷基烷基或任选被取代的苯基)。

如下述反应流程 1-4 中所示, 其中 W 是 O 的式 I' 和 II'' 化合物可通过在回流含水乙酸或含水氢氧化物中水解前体砜类例如 If, 2e, IIIg 以提供羟基化合物 (即化合物 I' 和 II'', 其中 R¹⁰W 是羟基) 来制备。可用其中 L 是离去基团的 R¹⁰-L 烷基化得到的羟基化合物以提供式 I' 和 II'' 的化合物, 其中 W 是 O, R¹⁰ 如同所描述。备选地, 如 WO 96/33798 所述, 可用醇 R¹⁰-OH 直接取代前体砜中的砜基团, 以提供式 I 和 II 的化合物, 其中 W 是 O, R¹⁰ 如同所描述。其中 R¹⁰W 形成离去基团例如卤素的式 I' 和 II'' 的化合物可通过用卤化剂例如氯氧化磷或溴氧化磷处理其中 R¹⁰W 是羟基的前体化合物来制备。其中 R¹⁰W 形成离去基团例如乙酰氧基、甲苯磺酰氧基等的式 I' 和 II'' 的化合物可通过用酰化剂或磺酰化剂分别处理其中 R¹⁰W 是羟基的前体化合物来制备。

本发明的化合物可用各种方法来制备。在本发明的一个方面，在下面反应流程 1 中显示了其中 Z 是 N 的式 I 化合物的制备方法。可以理解，尽管该反应流程常常指出确切的结构，如果适当的考虑用有机化学领域的标准方法对反应官能团进行保护和去保护，本发明的这些方法广泛适用于式 I 或 II 化合物的类似物。例如，为了防止不需要的副反应，有时需要在化学反应过程中，在分子中的其它部位将羟基转变成醚和酯。然后去除羟基保护基以提供游离羟基。类似地，可将氨基和羧酸基团进行衍生处理以使得它们免于不需要的副反应。在上述结合的参考文献 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, 有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis), 第 3 版, John Wiley & Sons, 纽约, 1999, 和 Harrison 和 Harrison 等., 合成有机方法概述(Compendium of Synthetic Organic Methods), 1-8 卷(John Wiley 和 Sons, 1971-1996)中充分描述了代表性的保护基, 和连接和切去它们的方法。



反应流程 1

用伯胺(R³-NH₂)处理式 Ia 的化合物提供了式 Ib 的化合物。该反应便利地在一种溶剂中进行，所述溶剂在反应条件下是惰性的，优选被卤化的脂族烃，特别是二氯甲烷，任选被卤化的芳香烃，或开链或环状的醚

例如四氢呋喃，甲酰胺或低级烷醇。适当地，在约-20℃—约 120℃进行该反应。

式 Ib 化合物的还原提供了式 Ic 的醇。以那些本领域的技术人员熟知的方式（例如，在一种溶剂中，所述溶剂在还原反应条件下是惰性的，优选开链或环状的醚，特别是四氢呋喃，在约-20℃—约 70℃，优选在约 0℃—约室温下）利用氢化铝锂典型地实施该还原反应。

式 Ic 的醇的氧化提供了式 Id 的醛。尽管也可使用许多其它方法（参见例如 ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第四版., 三月, John Wiley & Sons, 纽约(1992)), 用二氧化锰典型地实施该氧化。依据所使用的氧化剂，在一种溶剂中便利地实施该反应，所述溶剂在具体氧化条件下是惰性的，优选被卤化的脂族烃，特别是二氯甲烷，或任选被卤化的芳香烃。适当地，在约 0℃—约 60℃下实施该氧化。

在存在碱的条件下，式 Id 的醛与酯， $Ar^1-X^1CH_2-CO_2R'$ （其中 R' 是烷基， Ar^1 和 X^1 是上述所定义的那些）的反应提供了式 Ie 的化合物。可使用任何相对非亲核的碱，包括碳酸盐，例如碳酸钾、碳酸锂和碳酸钠，碳酸氢盐，例如碳酸氢钾、碳酸氢锂和碳酸氢钠；胺类，例如仲和叔胺类；和树脂结合的胺类例如 1,3,4,6,7,8-六氢-2H 嘧啶并[1,2-a]嘧啶。便利地，在一种溶剂中，在约 25℃—约 150℃的温度下实施该反应，所述溶剂在反应条件下是相对极性并且是惰性的，优选酰胺例如二甲基甲酰胺，N-取代的吡咯烷酮，特别是 1-甲基-2-吡咯烷酮。

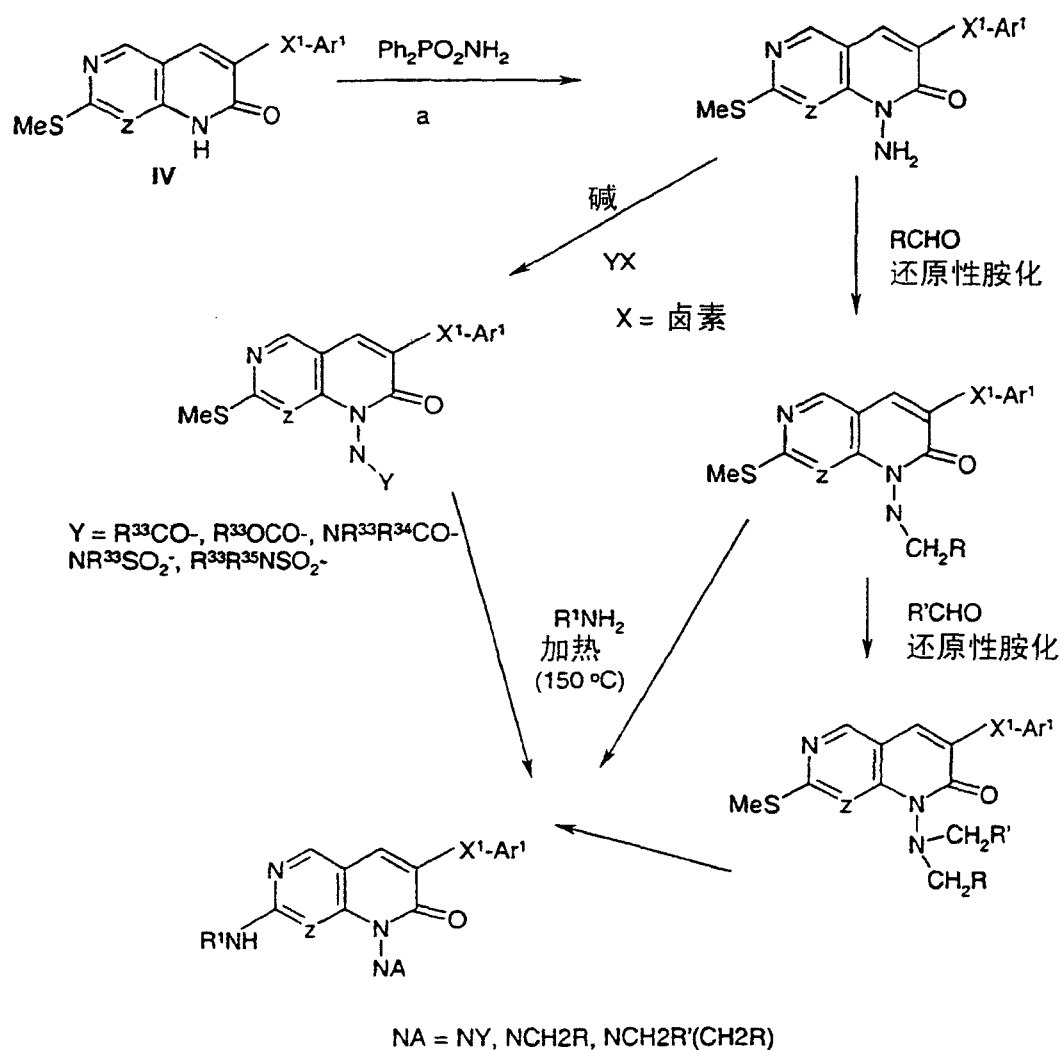
用氧化剂例如过酸如 3-氯过苯甲酸（即 MCPBA）或 Oxone[®]氧化 Ie 提供了矾（If），其可被转变成多种靶化合物。典型地，在一种溶剂中实施 Ie 的氧化，所述溶剂在氧化条件下是惰性的。例如，当 MCPBA 用作氧化剂时，优选溶剂是卤化的脂族烃，特别是氯仿。当过硫酸氢钾[®]用作氧化剂时，优选溶剂是甲醇，含水乙醇或含水四氢呋喃。反应温度取决于使用的溶剂。对于有机溶剂，反应温度通常为约-20℃—约 50℃，优选约 0℃—约室温。当将水用作溶剂时，反应温度通常为约 0℃—约 50℃，优选约 0℃—约室温。备选地，用基于铈/过氧化物的试剂在催化条件下实施氧化反应，参见（“Oxidation of Sulfoxides by hydrogen Peroxide, Catalyzed by Methyltrioxorhenium (VII)”, Lahti, David W.; Espenson, James

H, *Inorg. Chem.* (2000) 39 (10) 2164-2167 页; “Rhenium oxo complexes in catalytic oxidations, *Catal. Today* (2000) 55 (4), 317-363 页和 “A Simple and Efficient Method for the Preparation of Pyridine N-Oxides”, Coperet, Christophe; Adolfsson, Hans; Khuong, Tinh-Alfredo V.; Yudin, Andrei K.; Sharpless, K. Barry, *J. Org. Chem.* (1998) 63(5), 1740-1741 页)。

将该化合物 If 与胺(R^1-NH_2)反应提供了式 I' 的化合物 (即, 化合物 I, 其中 W 是 NH)。然后 I' 的烷基化提供了式 I 的化合物, 其中 W 是 NR^2 , 其中的 R^2 是烷基。该反应可在存在或不存在溶剂的条件下进行。便利地, 在约 $0^\circ C$ —约 $200^\circ C$, 更优选在约室温—约 $150^\circ C$ 的条件下实施该反应。备选地, 如果在某些不使用砷的情况下, 可将硫化物 Ie 或相应 u 的亚砷直接与胺(R^1-NH_2)反应, 以提供式 I' 的化合物。

因此, 本发明提供了一种制备式 I 化合物的方法, 所述制备是通过用胺(R^1-NH_2)处理通式 Ie, If 的化合物, 或相应的亚砷, 和任选地将得到的产物与 R^2-L 反应来制备, 其中 R^2 是烷基, L 是离去基团。

如反应流程 2 所示, 可从反应流程 2 中显示的相应的 2-烷硫基-8-氨基-[2,3-d]吡啶并嘧啶-7(8H)-酮(IV, Z=N)或 7-烷硫基-1-氨基-1,6-二氮杂萘-2-酮(IV, Z=CH), 通过用 O-二苯基氧磷基羟胺进行胺化作用来制备式 I 的化合物, 其中 R^3 是氨基, 单烷基氨基, 二烷基氨基或 $NR^{32}-Y^3-R^{33}$ 。



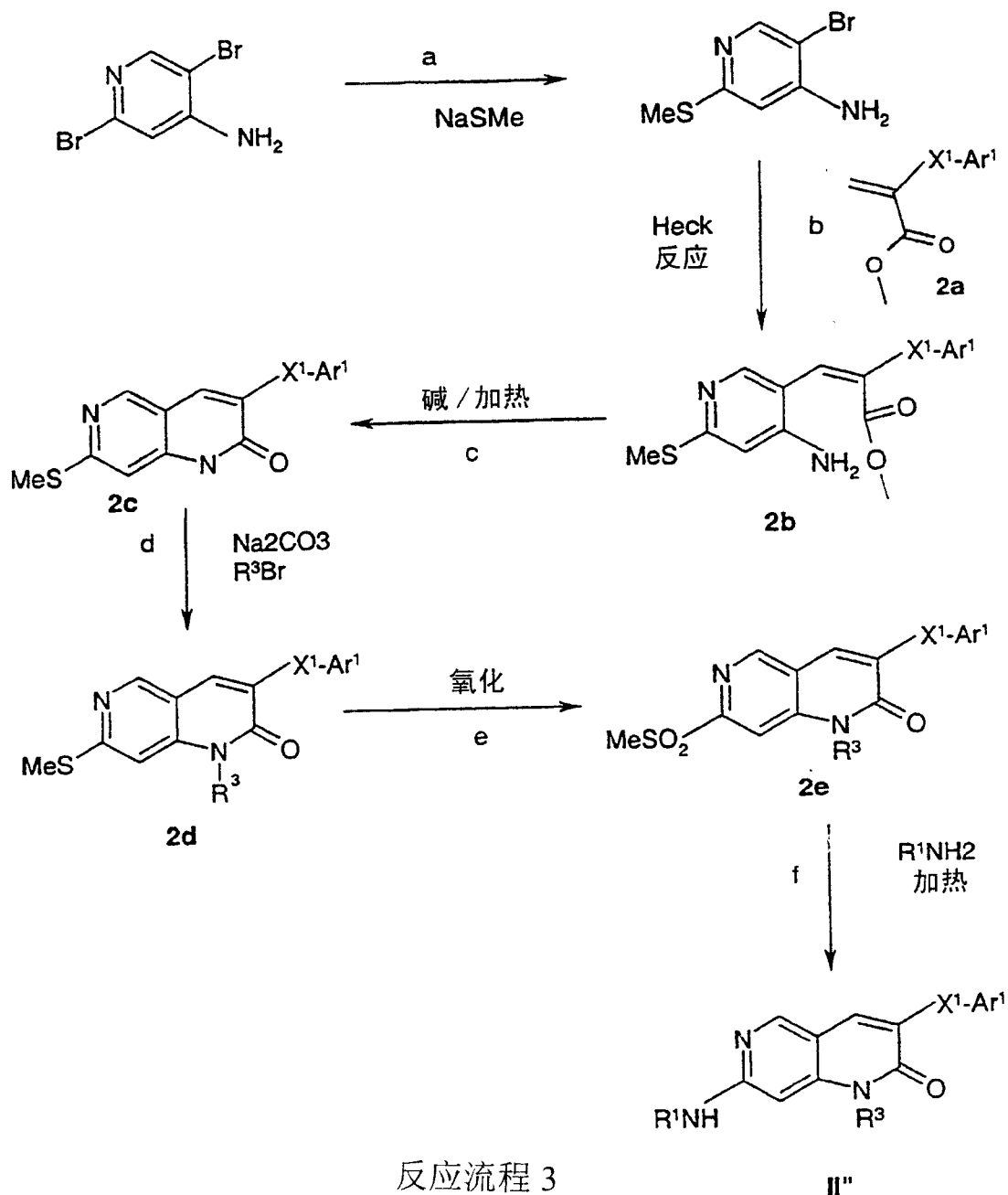
a. 胺化剂(O-二苯基氧磷基羟胺)依照参考文献方法(Colvin, E.W.; Kirby, G. W.; Wilson, A.C. *Tetrahedron Lett.* 1982, 23, 3835) 来制备。关于它的应用, 参见: Klottzer, W.; Stadlwieser, J.; Raneburger, J. *Org. Synth.* 1986, 64, 96-103。

反应流程 2

如先前在反应流程 1 中对化合物 Ie 的描述, 用胺 R^1NH_2 置换硫化物

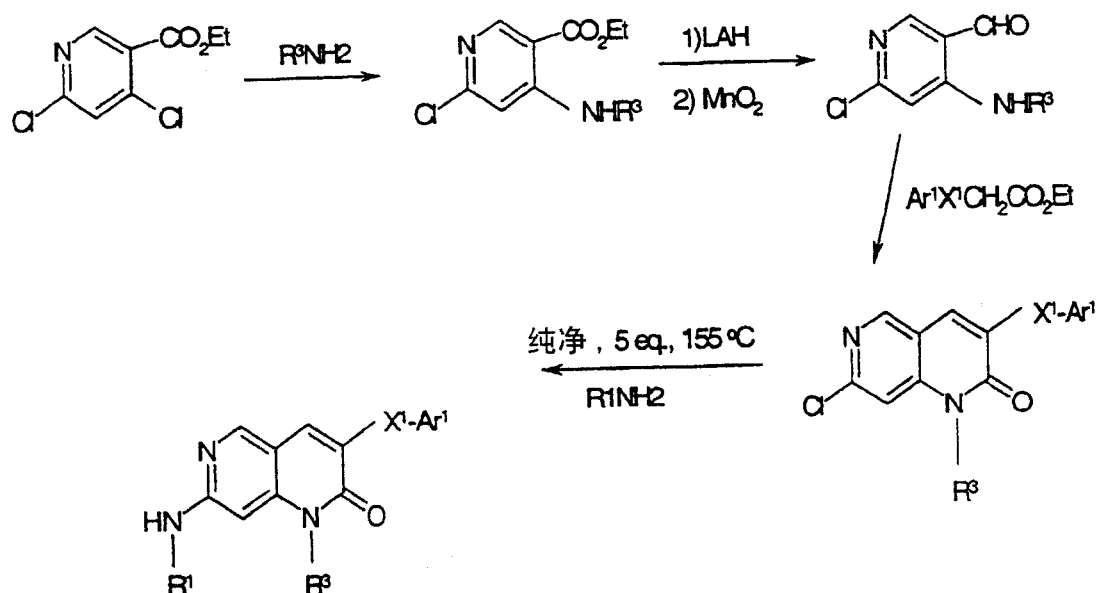
(或相应的亚砷或砷提供了式 I 的化合物 (式 I 的化合物, 其中 Z 是 CH, R² 是 H)。将得到的产物与其中 R² 是烷基和 L 是离去基团的 R²-L 反应, 得到了式 I 的化合物, 其中 R² 是烷基。

其中 Z 是 CH 的式 I 的化合物可如反应流程 3 所示来制备。



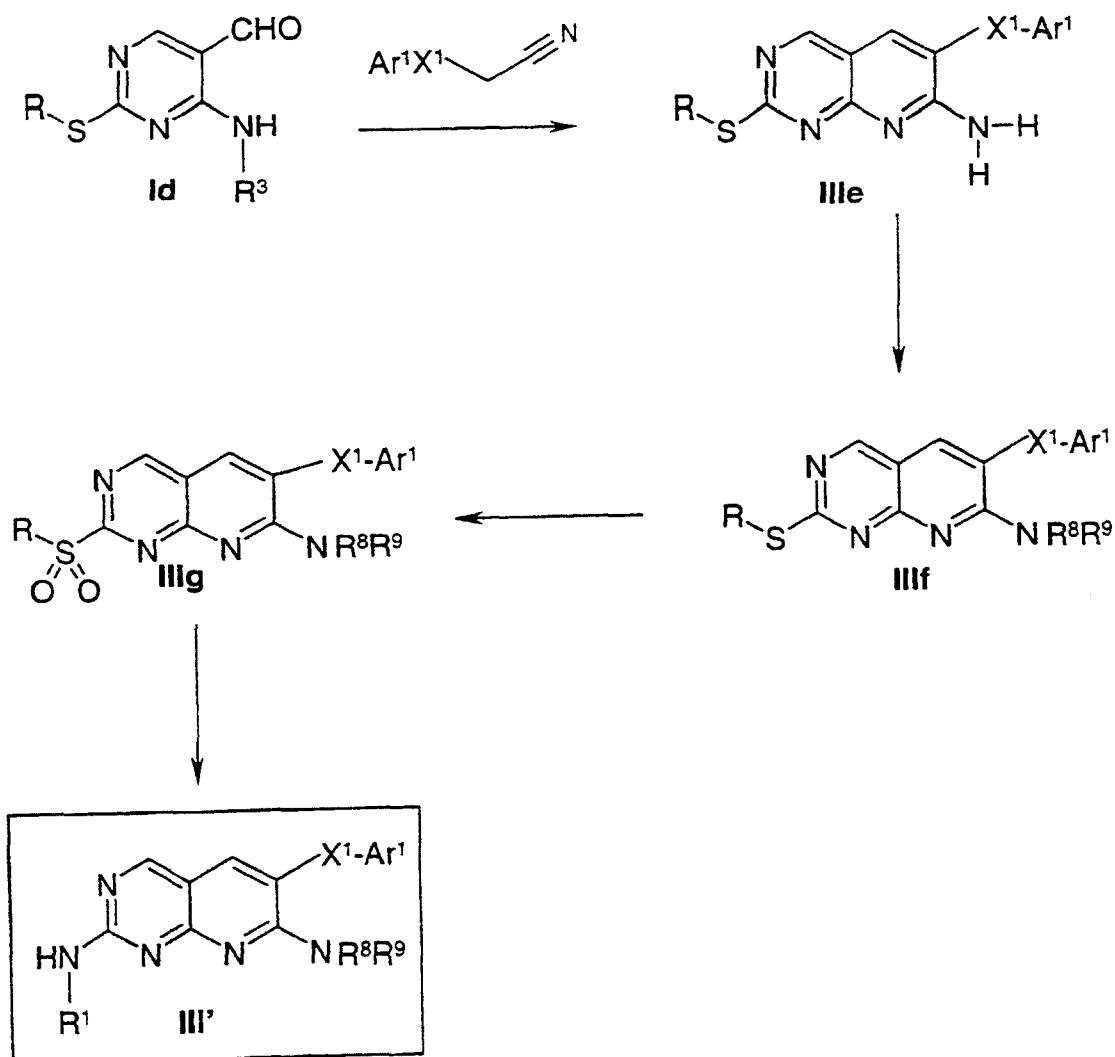
4-氨基-3,6-二溴-吡啶 (Den Hertog 等., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 64 85-100(1945)) 用甲基硫醇钠处理以提供 4-氨基-3-溴-6-甲硫基-吡啶 (步骤参见 Windscheif, P; Voegtle, F.; 合成, 87092 (1994))。在存在碱 (例如

乙酸钾或三丁胺)的条件下,在钯催化下(例如乙酸钯),在 Heck 反应中,将甲硫基吡啶与乙烯基酯 2a 相偶联,以提供式 2b 的化合物(参见 Dong, Y.; Busacca, C.A. *J.Org. Chem.*, 62, 6464-65(1997))。在碱性条件下,环密封提供了式 2c 的 1,6-二氮杂萘酮。用烷基卤(或任何其它的烷基化剂 R^3-X 其中 X 是离去基团)烷基化 2c 提供了式 2d 的 1-烷基化的二氮杂萘酮。2d 的氧化和如先前反应流程 1 对化合物 Ie 所描述的用胺 R^1NH_2 取代砒提供了式 I' 的化合物(式 I 的化合物,其中 Z 是 CH 和 R^2 是 H)。将得到的产物与 R^2-L 反应,其中 R^2 是烷基, L 是离去基团,提供了式 I 的化合物,其中 R^2 是烷基。备选的反应流程示于反应流程 3A。



该反应流程的实例示于实施例 88 中。

式 II 的化合物可如反应流程 4 所示来制备。



反应流程 4

在存在碱的情况下，在类似于反应流程 1 所描述的 Id 转变成 Ie 的条件下，式 Id (R³ 是 H) 的醛与腈，Ar¹-X¹CH₂-CN (其中 Ar¹ 和 X¹ 如上所述) 的反应提供了式 IIIe 的化合物。式 IIIe 的化合物可被烷基化剂类、酰基卤类、异氰酸酯类、酞类和磺酰卤类顺序地烷基化、酰化、或磺酰化，以提供式 IIIf 的化合物，其中 R⁸ 和 R⁹ 如发明概述中所述。IIIf 随后的氧化和如先前反应流程 1 对化合物 Ie 所述用胺 R¹NH₂ 取代磺，提供了式 III' 的化合物。将得到的产物与其中 R² 是烷基和 L 是离去基团的 R²-L 进一步反应提供了式 II 的化合物，其中 R² 是烷基。

本领域的一个技术人员应该理解，对上述反应流程的某些修改是可

以考虑的，并且在本发明的范围之内。例如，某些步骤将涉及使用一些官能团的保护基，所示官能团与具体的反应条件不相容。

式 I 和 II 的化合物和式 I 和 II 的碱性化合物与酸形成的药用盐可用作药物，例如以药物制剂的形式。这些药物制剂可被肠内给药，例如以片剂，包衣片剂，糖锭剂，硬和软明胶胶囊，溶液，乳剂，或混悬液的形式口服给药，例如以鼻喷雾剂的形式经鼻给药，或例如以栓剂的形式直肠给药。然而，它们也可例如以注射液的形式胃肠外给药。

可用药物惰性的，有机或无机载体配制式 I 和 II 化合物和它们的前述药用盐以制备药物制剂。乳糖，玉米淀粉或其衍生物，滑石，硬脂酸或其盐等可用作例如片剂，包衣片剂，糖锭剂和硬明胶胶囊的这种载体。软明胶胶囊的合适载体是例如植物油，蜡，脂肪，半固体和液态多元醇等；然而，根据活性成分的性质，在软明胶胶囊的情况下，通常不需要载体。制备溶液和糖浆的合适载体是例如，水，多元醇，蔗糖，惰性糖和葡萄糖等。栓剂的合适载体是例如天然或硬化油，蜡，脂肪，半液态或液体多元醇等。

该药物制剂还可含有防腐剂，增溶剂，稳定剂，湿润剂，乳化剂，甜味剂，着色剂，食用香料，改变渗透压的盐，缓冲剂，掩蔽剂或抗氧化剂。它们也可含有除式 I 和 II 化合物及它们的前述药用盐以外的其它治疗上有价值的物质。

含有式 I 或 II 化合物或式 I 或 II 的碱性化合物与酸形成的药用盐以及相容性药物载体物质的药物也是本发明的目的，同样地，本发明的一个目的是制备这些药物的方法，其包含将一种或多种这些化合物或盐，如果需要，一种或多种其它治疗上有价值的物质，与相容性药物载体一起制成盖伦制剂给药形式。

如上所述，按照本发明，式 I 和 II 化合物和它们的前述药用盐可用作治疗活性物质，特别是抗炎剂或用于预防移植手术后的移植排斥。剂量可在宽的界限内变化并且当然在每个特定的病例中按个体的要求进行调整。通常，在对成人给药的情况下，日剂量应该约 0.1 mg/kg—约 100 mg/kg，优选地约 0.5 mg/kg—约 5 mg/kg。日剂量可以单剂量或等份剂量给药，另外，当发现需要时，可超越先前所提及的上限剂量。

最后，本发明的一个目的也是式 I 和 II 的化合物和它们的前述药用盐在制备药物，特别是在治疗或预防炎症，免疫学，癌症学，支气管肺的，皮肤病学的和心血管疾病，在治疗哮喘，中枢神经系统疾病或糖尿病并发症或用于预防移植手术后的移植排斥中的应用。

式 I 和 II 的化合物用于，但不限于，治疗在人类或其它哺乳动物中的任何疾病或疾病状态，所述疾病或疾病状态由这类哺乳动物过度或失控产生 TNF 或 p38 激酶而加重或引起。因此，本发明提供了治疗细胞因子介导的疾病的方法，其包含给药干扰细胞因子有效量的式 I 化合物或它的药用盐或互变异构体。

式 I 和 II 的化合物用于，但不局限于，治疗受试者的炎症，和用作治疗发热的退热药。本发明的化合物可用于治疗关节炎，包括，但不局限于类风湿性关节炎，脊椎关节病类，痛风性关节炎，骨关节炎，全身性红斑狼疮和青年期关节炎，骨关节炎，痛风性关节炎和其它关节炎性疾病。这类化合物可用于治疗肺疾病或肺炎症，包括成人呼吸窘迫综合征，肺肉样瘤病，哮喘，硅肺，和慢性肺炎症疾病。这些化合物也用于治疗病毒和细菌感染，包括脓毒病，败血症性休克，革兰氏阴性脓毒病，疟疾，脑膜炎，感染或恶性肿瘤继发的恶病质，获得性免疫缺陷综合征（AIDS）继发的恶病质，AIDS，ARC（AIDS 有关复征），肺炎，和疱疹病毒。这些化合物也用于治疗骨吸收疾病，例如骨质疏松症，内毒素休克，中毒性休克综合征，再灌注损伤，自身免疫性疾病包括移植物抗宿主反应和同种移植物排斥，心血管疾病包括动脉粥样硬化，血栓形成，充血性心力衰竭，和心脏再灌注损伤，肾脏再灌注损伤，肝疾病和肾炎，和由于感染导致的肌痛。

这些化合物也用于治疗老年性痴呆，流感，多发性硬化，癌症，糖尿病，全身性红斑狼疮（SLE），皮肤相关的疾病例如牛皮癣，湿疹，灼伤，皮炎，瘢痕瘤形成，和瘢痕组织形成。另外，本发明的化合物用于治疗胃肠疾病例如炎性肠疾病，局限性回肠炎，胃炎，过敏性肠综合征，和溃疡性结肠炎。这些化合物也用于治疗眼病，例如视网膜炎，视网膜病类，眼色素层炎，眼畏光，和治疗对眼组织的急性损伤。这些化合物也用于治疗血管生成，包括瘤形成；转移；眼科疾病例如角膜移植排斥，

眼血管再生，视网膜血管再生，包括损伤或感染后的血管再生，糖尿病性视网膜病，晶状体后纤维组织形成和新生血管性青光眼；溃疡性疾病例如胃溃疡；病理，但非恶性疾病例如血管瘤，包括新生儿血管瘤，鼻咽血管纤维瘤和骨无血管形成性坏死；糖尿病性肾病和心肌病；女性生殖系统的疾病例如子宫内膜异位。这些化合物可进一步用于预防环加氧酶-2 的产生。

除了用于人类治疗以外，这些化合物也用于伴侣动物、外来动物和家畜，包括哺乳动物，啮齿动物等的兽医治疗。更优选的动物包括马、狗和猫。

本发明的化合物也可用在共治疗中，部分或完全地代替其它常规的消炎药类，例如与类固醇类，环加氧酶-2 抑制剂，NSAIDs，DMARDS，免疫抑制剂，5-脂氧化酶抑制剂，LTB₄拮抗剂和 LTA₄水解酶抑制剂一起使用。

作为在本说明书中使用，术语“TNF 介导的疾病”指的是任何和所有疾病和疾病状态，其中 TNF 通过 TNF 本身的控制或通过 TNF 导致释放另一种单核因子例如，但不局限于 IL-1，IL-6 或 IL-8 来起作用。一种疾病状态，其中，例如 IL-1 是主要的成分，并且响应于 TNF，其产生或作用被加剧或藏匿，将因此被认为是由 TNF 介导的疾病。

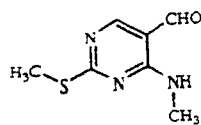
此处使用的术语“p38 介导的疾病”指的是任何和所有疾病和疾病状态，其中 p38 通过 p38 本身的控制，或通过 p38 导致释放另一种因子，例如，但不局限于 IL-1，IL-6 或 IL-8 来起作用。一种疾病状态，其中，例如 IL-1 是主要的成分，并且响应于 p38，其产生或作用被加剧或藏匿，将因此被认为是由 p38 介导的疾病

由于 TNF-β 具有与 TNF-α（也称为恶液质素）密切的结构同源性，并且由于每次诱导相似的生物反应和结合到相同的细胞受体上，TNF-α 和 TNF-β 的合成均被本发明化合物抑制，因此，如果未另外具体描述，本说明书统称为“TNF”。

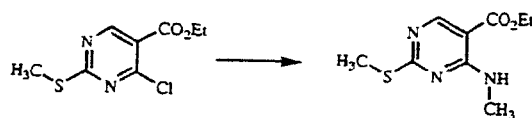
实施例

如果未另外说明，所有的温度，包括熔点（即 Mpt.）为摄氏度（℃）。

实施例 1: 制备 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛



步骤 A: 制备 4-甲氨基-2-甲基-硫嘧啶-5-羧酸乙酯



0°C下, 向 4-氯-2-甲硫基嘧啶-5-羧酸乙酯(Aldrich, 20 g, 86 mmol)在 250 mL 二氯甲烷的溶液中缓慢加入甲胺的乙醇溶液(33%, 35 mL 281 mmol)。搅拌 30 分钟后, 加入水(150 mL), 并分离相。干燥(MgSO₄)并过滤有机相。减压下蒸发滤液, 以提供 19 g 白色固体的 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-羧酸乙酯。

步骤 B: 制备 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醇



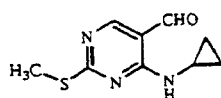
5°C下, 在纯四氢呋喃(300 mL)中搅拌氢化铝锂(8.2 g, 215 mmol), 并用 4-甲氨基-2-甲硫基-嘧啶-5-羧酸乙酯(46 g, 215 mmol)的纯四氢呋喃(450 mL)溶液滴加处理。将反应混合物搅拌 15 分钟, 然后小心滴加水 (18 mL)。将反应搅拌 30 分钟, 然后滴加氢氧化钠的含水溶液(15%, 8.5 mL), 然后加入水(25.5 mL)。室温下将得到的混悬液搅拌 17 小时, 然后过滤。用四氢呋喃(2X, 100 mL)洗涤滤渣, 并在减压下蒸发合并的滤液和洗涤物。将残余物悬浮在乙酸乙酯/己烷 1/2(200 mL)中, 并过滤并干燥固体, 以提供 32.7 g 黄色固体的 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醇。

步骤 C: 制备 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛



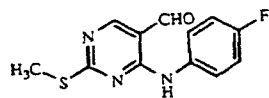
搅拌合并 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醇(20 g, 108 mmol) 和 1 L 二氯甲烷, 并用二氧化锰(87 g, 1 mol)处理。将得到的混悬液搅拌 24 小时, 然后通过硅藻土过滤。用二氯甲烷(100 mL)洗涤滤渣, 并在减压下蒸发合并的滤液和洗涤物, 以提供 15.8 g 白色固体的 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛。

实施例 2: 制备 4-(环丙基氨基)-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛



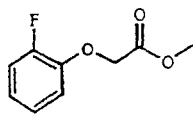
从 4-氯-2-甲硫基嘧啶-5-羧酸乙酯(Aldrich Chemical Co.)和环丙基胺(Aldrich Chemical Co.)开始, 如实施例 1 (步骤 A-C) 所述制备 4-环丙基氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛。

实施例 3: 制备 4-[(4-氟苯基)氨基]-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛



从 4-氯-2-甲硫基嘧啶-5-羧酸乙酯(Aldrich Chemical Co.)和 4-氟苯胺(Aldrich Chemical Co.)开始, 如实施例 1 (步骤 A-C) 所述制备 4-[(4-氟苯基)氨基]-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛。

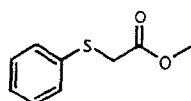
实施例 4: 制备 2-氟苯氧基乙酸甲酯



向 2-氟苯酚(6.72 g, 60 mmol)的 50 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮溶液中加入

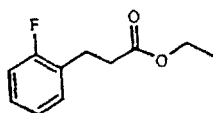
溴乙酸甲酯(6.24 mL, 65.92 mmol)和碳酸钾(9.9 g, 72 mmol)。室温下将反应搅拌 12 小时, 然后倒入水中。用乙酸乙酯萃取含水溶液, 用水洗涤并干燥(盐水, Na_2SO_4)。蒸发有机溶剂, 产生了 10.5 g 相应的乙酸酯(光谱数据与已知的参考文献化合物的光谱数据相匹配)。

实施例 5: 制备 (苯硫基)乙酸甲酯



向苯硫酚(1.09 g, 9.9 mmol)的 25 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮溶液中加入溴乙酸甲酯(1.1 mL, 12 mmol)和碳酸钾(2.0 g, 14.5 mmol)。室温下将反应搅拌 12 小时, 然后倒入水中。用乙酸乙酯萃取含水溶液, 用水洗涤并干燥(盐水, Na_2SO_4)。蒸发有机溶剂, 产生了 1.2 g 相应的乙酸酯(光谱数据与已知的参考文献的光谱数据相匹配)。

实施例 6: 制备 3-(2-氟苯基)丙酸乙酯



步骤 A:

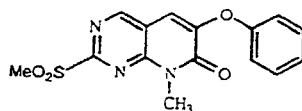
向(2E)-3-(2-氟苯基)丙-2-烯酸(10.0 g, 9.9 mmol)的 100 mL EtOH 溶液中加入硫酸(0.2 mL)。将反应回流 5 小时, 然后冷却至室温。将反应溶液蒸发至原始体积的 1/4, 并倒入水中。用乙酸乙酯萃取混合物, 然后干燥(盐水, Na_2SO_4), 彻底蒸发产生用于步骤 B 的酯。

步骤 B:

将酯(步骤 A)溶解在 50 mL 乙醇中, 并加入催化量的存在于碳上的钯。室温下, 在帕尔氢化器中将反应氢化 6 小时。将反应混合物通过硅藻土垫板过滤, 然后在减压下蒸发溶剂, 产生 9.8 g 的氟丙酸酯(光谱

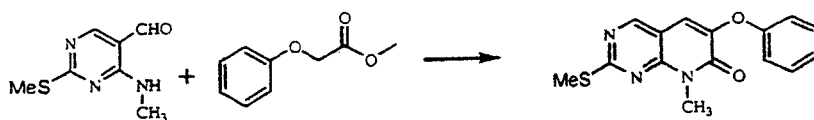
数据与已知的参考文献化合物的光谱数据相匹配)。

实施例 7: 制备 6-苯氧基-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮
(**1**)



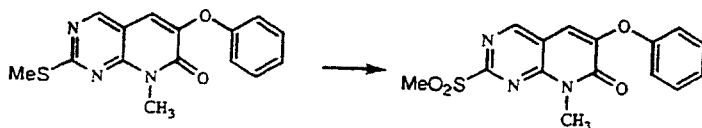
1

步骤 A: 制备 6-苯氧基-8-甲基-2-(硫甲基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



向 4-氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(10 g, 54.6 mmol)和苯氧基乙酸甲酯(Aldrich, 11.4 g, 68.6 mmol)在 150 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入碳酸钾(14 g, 101.4 mmol)。将反应混合物加热至 120°C, 12 小时后, 加入附加的苯氧基乙酸酯(3X, 6.0 g, 36.1 mmol)和碳酸钾(6.0 g, 44 mmol)。120°C 搅拌 6 小时后, 将反应冷却至室温, 并加入水(300 mL)。将溶液搅拌 1 小时, 并过滤。将得到的固体进行色谱分析(SiO_2 , EtOAc/己烷-50/50—EtOAc 100%), 然后通过蒸发溶剂分离, 产生 5 g 硫化物(质谱 $M+1 = 300$)。

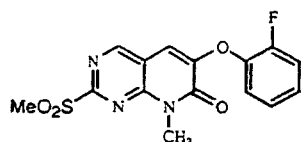
步骤 B: 制备 6-苯氧基-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮
(**1**)



将硫化物(5.07 g, 17.8 mmol)溶解在 100 mL 二氯甲烷中, 并加入 3-氯过苯甲酸(77%, 5.9 g, 24 mmol)。室温下搅拌混合物 12—16 小时, 过滤, 然后用含水亚硫酸钠溶液(2X, 75 mL)洗涤, 然后用饱和含水碳酸氢钠(2X, 75 mL)洗涤。然后, 干燥(盐水, Na_2SO_4)有机溶液, 并在减压下蒸发。将

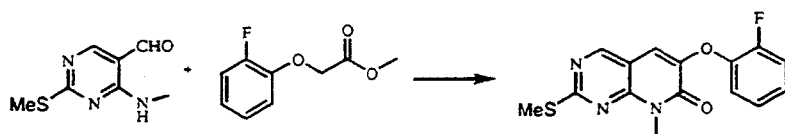
得到的固体进行色谱分析(SiO_2 , EtOAc/己烷-80/20), 然后通过蒸发溶剂分离, 产生 3.0 g 砜(质谱 $M+1 = 332$)。

实施例 8: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砜 2)



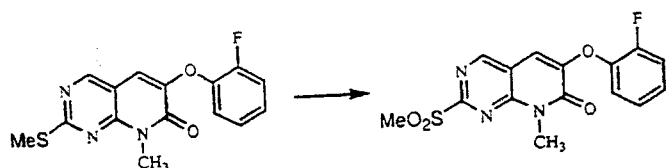
砜 2

步骤 A: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



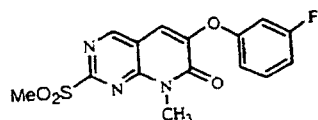
向 4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(4.8 g, 26.2 mmol)和 2-氟苯氧基乙酸甲酯(5.9 g, 32 mmol)在 50 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入碳酸钾(6.0 g, 43.5 mmol)。将反应混合物加热至 120°C , 12 小时后, 加入附加的苯氧基乙酸酯(2.0 g, 10.8 mmol)和碳酸钾(2.0 g, 15 mmol)。 120°C 搅拌 6 小时后, 将反应冷却至室温, 并加入水(700 mL)。将溶液搅拌 45 分钟, 并过滤。用水(2X, 100 mL)洗涤得到的固体, 并加入到乙酸乙酯(100 mL)中, 搅拌 1 小时。然后通过过滤分离固体, 并干燥, 产生 6.4 g 硫化物(质谱 $M+1 = 318$, $\text{MP} = 234\text{-}236^\circ\text{C}$)。

步骤 B: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮 (砜 2)



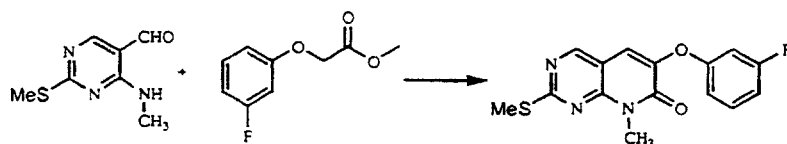
将硫化物(6.3 g, 20.5 mmol)溶解在 50 mL 二氯甲烷中, 并加入 3-氯过苯甲酸(77%, 9.9 g, 44.2 mmol)。室温下搅拌混合物 12–16 小时, 过滤, 然后用含水亚硫酸钠溶液(2X, 75 mL)洗涤, 接着用饱和含水碳酸氢钠溶液(3X, 75 mL)洗涤。然后, 干燥(盐水, Na_2SO_4)并蒸发有机溶液。将得到的固体与醚一起搅拌 1 小时, 并过滤, 产生砜(质谱 $M+1 = 350$, $MP = 158-162^\circ\text{C}$)。

实施例 9: 制备 6-(3-氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砜 3)



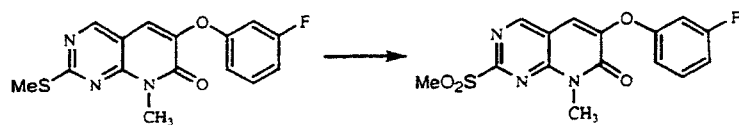
砜 3

步骤 A: 制备 6-(3-氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



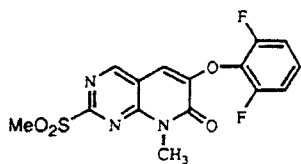
向 4-甲氨基-2-甲磺基嘧啶-5-甲醛(0.55 g, 26.2 mmol)和 3-氟苯氧基乙酸甲酯(0.61 g, 3.3 mmol)在 5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入碳酸钾(0.6 g, 4.3 mmol)。将反应混合物加热至 120°C , 12 小时后, 加入附加的苯氧基乙酸酯(0.3 g, 1.5 mmol)和碳酸钾(0.4 g, 2.9 mmol)。 120°C 搅拌 6 小时后, 将反应冷却至室温, 并加入水(100 mL)。用乙酸乙酯(2X, 75 mL)萃取反应混合物, 并用水(5X, 50 mL)洗涤得到的有机溶液, 然后干燥(盐水, MgSO_4)。蒸发溶液产生一种固体, 将其再结晶(EtOAc/己烷)产生 1.0 g 硫化物(质谱 $M+1 = 317$)。

步骤 B: 制备 6-(3-氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砜 3)



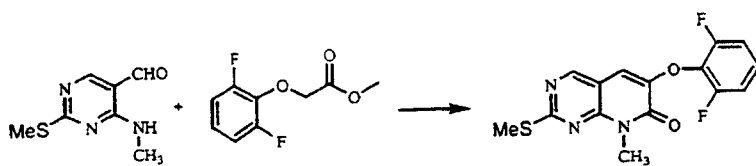
将硫化物(1.02 g, 3.2 mmol)溶解在 25 mL 二氯甲烷中, 并加入 3-氯过苯甲酸(77%, 1.7 g, 9.6 mmol)。室温下搅拌混合物 16 小时, 用二氯甲烷(25 mL)稀释, 然后用含水亚硫酸钠溶液(3X, 50 mL)洗涤, 接着用饱和含水碳酸氢钠溶液(3X, 50 mol)洗涤。然后干燥(盐水, MgSO_4)并蒸发有机溶液, 以产生 0.64 g 砒(质谱 $M+1 = 349$)。

实施例 10: 制备 6-(2,6-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砒 4)



砒 4

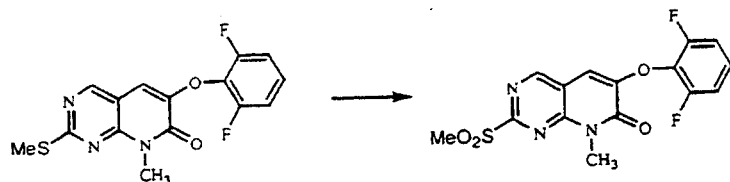
步骤 A: 制备 6-(2,6-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



向 4-甲氨基-2-甲磺基嘧啶-5-甲醛(4.8 g, 26.2 mmol)和 2,6-二氟苯氧基乙酸甲酯(使用 2,6-二氟苯酚如实施例 4 所述制备, 5.9 g, 32 mmol)在 50 mL 的 1-甲基-2-吡咯烷酮混合物中加入碳酸钾 (6.0 g, 43.5 mmol)。将反应混合物加热至 120°C, 12 小时后, 加入附加的苯氧基乙酸酯(2X, 2.0 g, 10.8 mmol)和碳酸钾(2.0 g, 15 mmol)。120°C 搅拌 6 小时后, 将反应冷却至室温, 并加入水(70 mL)。将溶液搅拌 30 分钟, 并过滤。用水(2X)、乙酸乙酯和醚洗涤得到的固体。然后将固体干燥, 产生 7.0 g 硫化物(质

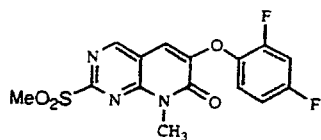
谱 $M+1 = 336$, $MP = 247-250.7^{\circ}C$ 。

步骤 B: 制备 6-(2,6-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砜 4)



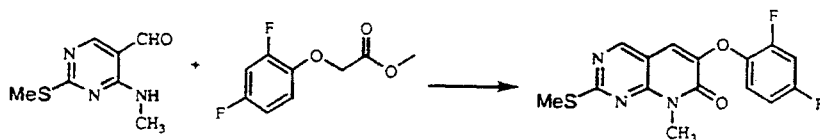
将硫化物 (7.0 g, 20.8 mmol)溶解在 50 mL 二氯甲烷中, 并加入 3-氯过苯甲酸(77%, 11.5 g, 51.5 mmol)。室温下搅拌混合物 16 小时, 过滤, 然后用含水亚硫酸钠溶液(2X, 75 mL)洗涤, 接着用饱和含水碳酸氢钠溶液(3X, 75 mL)洗涤。然后干燥(盐水, Na_2SO_4)并蒸发有机溶液。将得到的固体与醚一起搅拌 1 小时, 并过滤, 产生 5.5 g 砜(质谱 $M+1 = 368$, $MP = 215.2-216.4^{\circ}C$)。

实施例 11: 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砜 5)的制备



砜 5

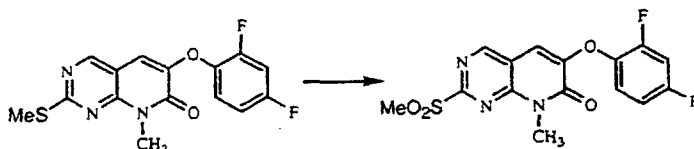
步骤 A: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



向 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(4.8 g, 26.2 mmol)和 2,4-二氟苯氧基乙酸甲酯(使用 2,4-二氟苯酚如实施例 4 所述制备, 5.4 g, 29 mmol)在 50

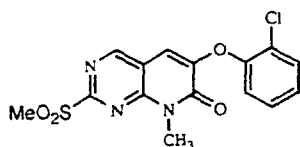
mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入碳酸钾(6.0 g, 43.5 mmol)。将反应混合物加热至 120°C, 12 小时后, 加入附加的苯氧基乙酸酯(2.5 g, 13.4 mmol)和碳酸钾(2.5 g, 18 mmol)。120°C 搅拌 6 小时后, 将反应冷却至室温, 并加入水(100 mL)。将溶液搅拌 45 分钟, 并过滤。用水(3X)洗涤得到的固体, 并加入到乙酸乙酯(75 mL)中, 搅拌 1 小时。然后通过过滤分离固体, 并干燥, 产生 6.1 g 硫化物(质谱 $M+1 = 336$, $MP = 175.2-176.9$ °C)。

步骤 B: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砜 5)



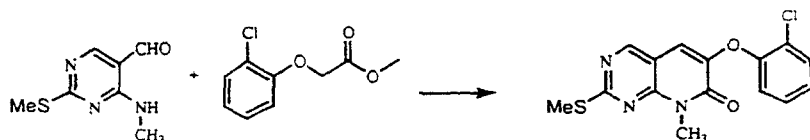
将硫化物 (6.0 g, 20.5 mmol)溶解在 50 mL 二氯甲烷中, 并加入 3-氯过苯甲酸(77%, 9.3 g, 41.5 mmol)。室温下搅拌混合物 16 小时, 然后用含水亚硫酸钠溶液(2X, 75 mL)洗涤, 接着用饱和含水碳酸氢钠(3X, 75 mL)洗涤。然后干燥(盐水, Na_2SO_4)并蒸发有机溶液。将得到的固体与醚一起搅拌 1 小时, 并过滤, 产生砜(质谱 $M+1 = 368$, $MP = 177.2-178.5$ °C)。

实施例 12: 制备 6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砜 6)



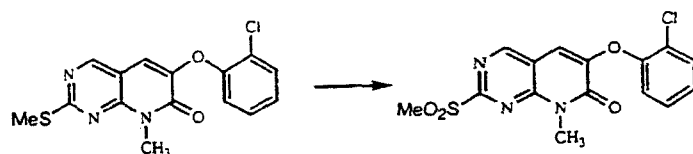
砜 6

步骤 A: 制备 6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



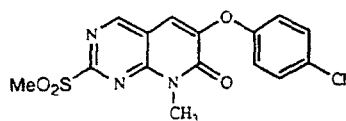
向 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(5.5 g, 30 mmol)和 2-氯苯氧基乙酸甲酯(使用 2-氯苯酚如实施例 4 所述制备, 7.0 g, 35 mmol)在 80 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入碳酸钾 (9.0 g, 65.2 mmol)。将反应混合物加热至 120°C, 12 小时后, 加入附加的苯氧基乙酸酯(2X, 0.5 g, 2.5 mmol)和碳酸钾(2X, 2.0 g, 15 mmol)。120°C 搅拌 6 小时后, 将反应冷却至室温, 并加入水(100 mL)。将溶液搅拌 45 分钟, 并过滤。过滤得到的固体, 并用水(2X)和醚(2X)洗涤。通过真空炉干燥产品, 产生 9.0 g 硫化物(质谱 $M+1 = 334$)。

步骤 B: 制备 6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砜 6)



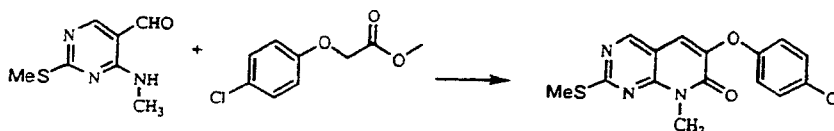
将硫化物(8.9 g, 26.7 mmol)溶解在 70 mL 二氯甲烷中, 并加入 3-氯过苯甲酸(77%, 13 g, 58 mmol)。室温下搅拌混合物 16 小时, 过滤, 然后用含水亚硫酸钠溶液(2X, 75 mL)洗涤, 接着用饱和含水碳酸氢钠溶液 (3X, 75 mL)洗涤。然后干燥(盐水, Na_2SO_4)并蒸发有机溶液。将得到的固体与醚一起搅拌 18 小时, 并过滤, 以产生 8.5 g 砜(质谱 $M+1 = 366$)。

实施例 13: 制备 6-(4-氯苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砜 7)



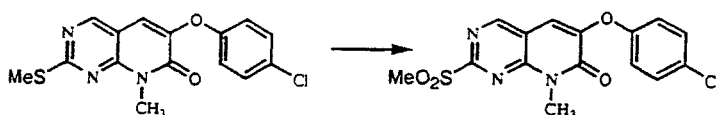
矾 7

步骤 A: 制备 6-(4-氯苯氧基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



向 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(0.55 g, 3.0 mmol)和 4-氯苯氧基乙酸甲酯(使用 4-氯苯酚如实施例 4 所述制备, 0.66 g, 3.3 mmol)在 5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入碳酸钾(0.5 g, 3.6 mmol)。将反应混合物加热至 120°C, 12 小时后, 加入附加的苯氧基乙酸酯(0.3 g, 1.5 mmol)和碳酸钾(0.4 g, 2.9 mmol)。120°C 搅拌 6 小时后, 将反应冷却至室温, 并倒入水(100 mL)中。用乙酸乙酯(2X, 75 mL)萃取反应混合物, 并用水(5X, 50 mL)洗涤得到的有机溶液, 然后干燥(盐水, MgSO₄)。蒸发溶液产生一种固体, 将其再结晶(EtOAc/己烷)产生 0.55 g 硫化物(质谱 M+1 = 334)。

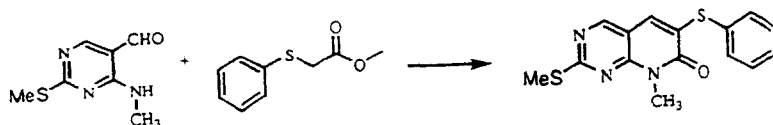
步骤 B: 制备 6-(4-氯苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(矾 7)



将硫化物(1.44 g, 4.3 mmol)溶解在 50 mL 二氯甲烷中, 并加入 3-氯过苯甲酸(77%, 2.2 g, 12.8 mmol)。室温下搅拌混合物 16 小时, 过滤, 然后用含水亚硫酸钠溶液(3X, 75 mL)洗涤, 接着用饱和含水碳酸氢钠溶液(3X, 50 mL)洗涤。然后干燥(盐水, Na₂SO₄)并蒸发有机溶液。将得到的固体与醚一起搅拌 18 小时, 并过滤, 以产生 0.7 g 矾(质谱 M+1 = 366)。

实施例 14: 制备 8-甲基-2-(甲硫基)-6-(苯硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-

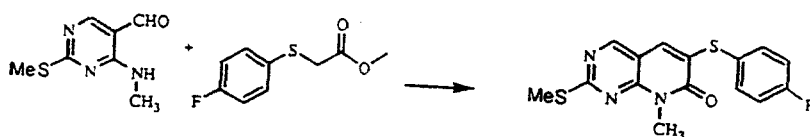
酮(硫化物 1)



硫化物 1

向 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(549 mg, 3 mmol)和 (苯基硫代)乙酸甲酯 (600 mg, 3.3 mmol)在 25 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入碳酸钾 (750 mg, 5.4 mmol)。将反应混合物加热至 120℃, 12 小时后, 将其冷却至室温, 并加入水(50 mL)。用乙酸乙酯(75 mL)萃取含水混合物, 产生一种有机溶液, 将其用水(2X, 50 mL)洗涤, 并干燥(盐水, Na₂SO₄)。蒸发溶剂产生一种固体, 将其与醚和己烷一起搅拌 1 小时。将固体过滤产生 0.67 g 硫化物(质谱 M+1 = 316)。

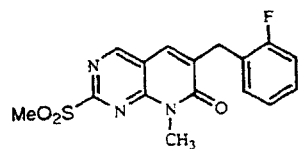
实施例 15: 制备 6-[(4-氟苯基)硫基]-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(硫化物 2)



硫化物 2

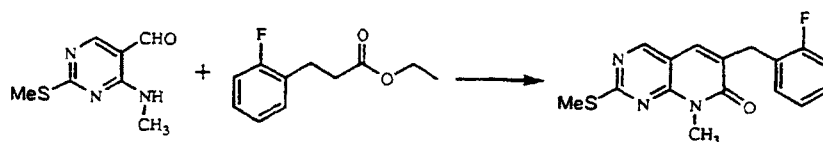
向 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(0.55 g, 3 mmol)和 (4-氟苯基硫代)乙酸甲酯(使用 4-氟苯硫酚如实施例 5 所述制备, 0.65 g, 3.3 mmol)在 25 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入结合了 1,3,4,6,7,8-六氢-2*H*-嘧啶并(1,2-*a*)嘧啶聚合物的树脂碱 (resin base) (Aldrich, 200 mg)。将反应混合物加热至 120℃。12 小时后, 将其冷却至室温, 并加入水(50 mL)。用乙酸乙酯(75 mL)萃取含水混合物, 产生一种有机溶液, 将其用水(2X, 50 mL)洗涤, 并干燥(盐水, Na₂SO₄)。蒸发溶剂产生 0.95 g 硫化物(质谱 M+1 = 334)。

实施例 16: 制备 6-(2-氟苄基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砒 8)



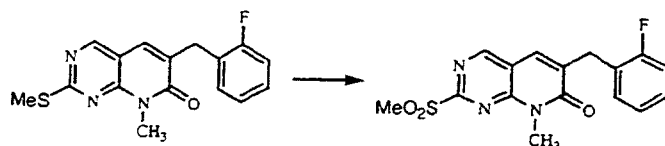
砒 8

步骤 A: 制备 6-(2-氟苄基)-8-甲基-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



向 4-甲基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(4.8 g, 26.2 mmol)和 3-(2-氟苄基)丙酸乙酯(5.7 g, 29 mmol)在 50 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入碳酸钾(6.0 g, 43.5 mmol)。将反应混合物加热至 120°C, 12 小时后, 加入附加的丙酸酯(1.5 g, 7.6 mmol)和碳酸钾(3.0 g, 22 mmol)。120°C 搅拌 6 小时后, 将反应冷却至室温, 并加入水(700 mL)。将溶液搅拌 45 分钟, 并过滤。用水(3X, 50 mL)洗涤得到的固体, 并加入到乙酸乙酯(75 mL)中, 搅拌 1 小时。然后通过过滤分离固体, 并干燥, 产生 7.5 g 硫化物(质谱 $M+1 = 316$, $MP = 156-159^\circ\text{C}$)。

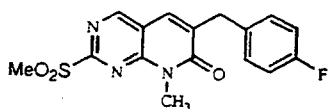
步骤 B: 制备 6-(2-氟苄基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砒 8)



将硫化物(7.4 g, 23.5 mmol)溶解在 50 mL 二氯甲烷中, 并加入 3-氯过苯甲酸(77%, 11.5 g, 51 mmol)。室温下搅拌混合物 16 小时, 过滤, 然

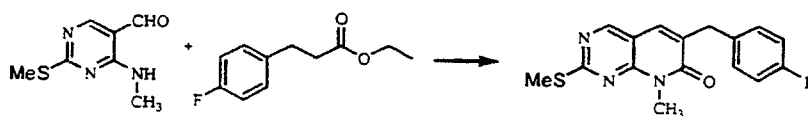
后用含水亚硫酸钠溶液(3X, 75 mL)洗涤, 接着用饱和含水碳酸氢钠溶液(3X, 75 mL)洗涤。然后干燥(盐水, Na_2SO_4)并蒸发有机溶液。将得到的固体与醚一起搅拌 1 小时, 并过滤, 以产生砒(质谱 $M^+ = 348$, $MP = 153.8-154.4$ °C)。

实施例 17: 制备 6-(4-氟苄基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砒 9)



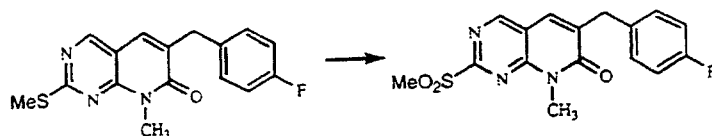
砒 9

步骤 A: 制备 6-(4-氟苄基)-8-甲基-2-(甲磺基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



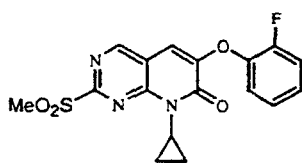
向 4-甲氨基-2-甲磺基嘧啶-5-甲醛(4.8 g, 26.2 mmol)和 3-(4-氟苄基)丙酸乙酯(如实施例 6 所述制备, 5.7 g, 29 mmol)在 50 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入碳酸钾(6.0 g, 43.5 mmol)。将反应混合物加热至 120 °C, 12 小时后, 加入附加的丙酸酯(1.5 g, 7.6 mmol)和碳酸钾(3.0 g, 22 mmol)。120 °C 搅拌 6 小时后, 将反应冷却至室温, 并加入水(100 mL)。将溶液搅拌 45 分钟, 并过滤。用水(2X)洗涤得到的固体, 然后通过过滤分离, 并干燥, 产生 6.5 g 硫化物(质谱 $M+1 = 316$)。

步骤 B: 制备 6-(4-氟苄基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砒 9)



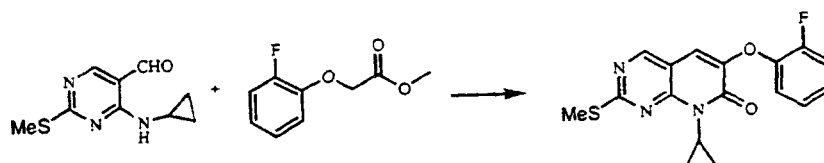
将硫化物(6.5 g, 20.6 mmol)溶解在 50 mL 二氯甲烷中, 并加入 3-氯过苯甲酸(77%, 10.1 g, 45 mmol)。室温下搅拌混合物 16 小时, 过滤, 然后用含水亚硫酸钠溶液(2X, 75 mL)洗涤, 接着用饱和含水碳酸氢钠溶液(3X, 75 mL)洗涤。然后干燥(盐水, Na_2SO_4)并蒸发有机溶液。将得到的固体与醚一起搅拌 1 小时, 并过滤, 以产生 6.7 g 砒(质谱 $M+1 = 348$)。

实施例 18: 制备 8-环丙基-6-(2-氟苯氧基)-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砒 10)



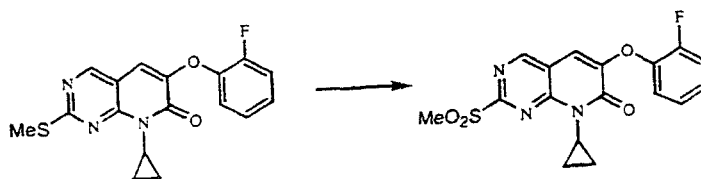
砒 10

步骤 A: 制备 8-环丙基-6-(2-氟苯氧基)-2-(甲磺基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



从 4-(环丙氨基)-2-(甲磺基)嘧啶-5-甲醛(实施例 2, 1.814 g, 8.67 mmol)和 2-氟苯氧基乙酸甲酯(实施例 4, 1.756 g, 9.53 mmol)开始, 使用实施例 8 (步骤 A) 中所描述的程序来制备环丙基硫化物。将其直接用于步骤 B。

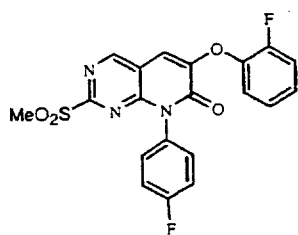
步骤 B: 制备 8-环丙基-6-(2-氟苯氧基)-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砒 10)



将硫化物(3.02 g, 8.8 mmol)溶解在 50 mL 四氢呋喃中, 冷去至 0°C,

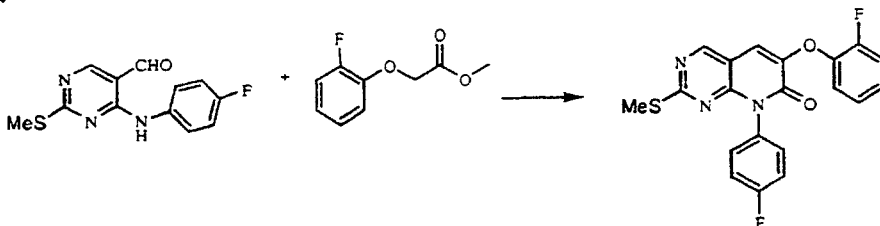
保持温度不变, 逐滴加入过硫酸氢甲制剂(Aldrich, 10.8 g, 17.6 mmol)的 50 mL 水溶液。在完成加入后, 将反应混合物加热至室温, 并搅拌 4 小时。然后加入水(50 mL)和乙酸乙酯(75 mL), 并将反应在两相之间进行分配。干燥(盐水, MgSO_4)有机层, 蒸发溶剂产生 2.26 g 砒(质谱 $M+1 = 376$)。

实施例 19: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-(4-氟苯基)-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砒 11)



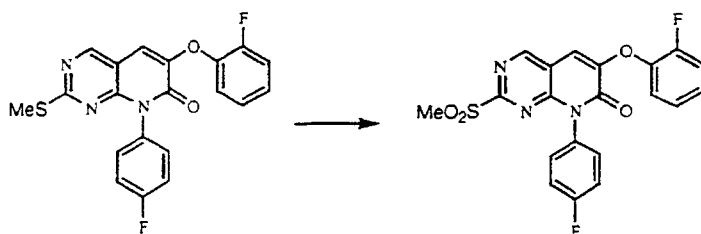
砒 11

步骤 A: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-(4-氟苯基)-2-(甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



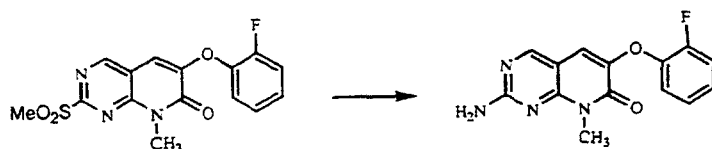
从 4-[(4-氟苯基)氨基]-2-(甲硫基)嘧啶-5-甲醛(实施例 3, 1.22 g, 4.6 mmol) 和 2-氟苯氧基乙酸甲酯(实施例 4, 0.93 g, 5.7 mmol)开始, 使用实施例 8 (步骤 A) 中所描述的程序来制备氟苯基硫化物。将其直接用于步骤 B。

步骤 B: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-(4-氟苯基)-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(砒 11)



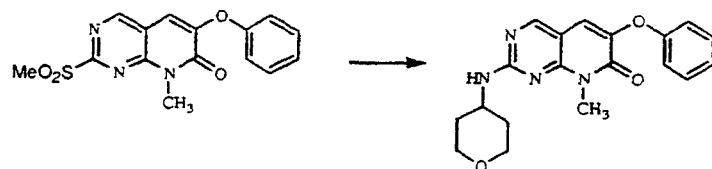
将硫化物(0.75 g, 1.88 mmol)溶解在 20 mL 四氢呋喃中, 冷去至 0°C, 保持温度不变, 逐滴加入过硫酸氢甲制剂(Aldrich, 2.38 g, 3.88 mmol)的 20 mL 水溶液。在完成加入后, 将反应混合物加热至室温, 并搅拌 4 小时。然后加入水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 并将反应在两相之间进行分配。干燥(盐水, MgSO₄)有机层, 蒸发溶剂产生 0.77 g 砒(质谱 M+1 = 414, MP = 82.3-91.5°C)。

实施例 20: 制备 2-氨基-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在氮气气氛下, 将砒 2(0.315 g, 0.9 mmol)和氨(0.5M 的 1,4-二噁烷溶液, 2 mL, 1 mmole)在 1 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 80°C, 保持 4 小时。将反应混合物冷却, 减压下蒸发, 通过柱层析(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-99/1)纯化。通过蒸发溶剂并干燥分离产品, 提供了 0.33 g 胺(质谱 M+1 = 287, MP = 240.8-242.6°C)。

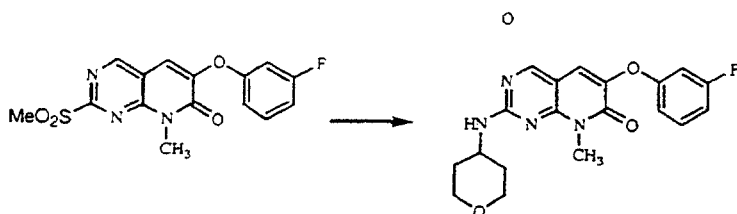
实施例 21: 制备 6-(苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒 1(0.20 g, 0.6 mmol)和 4-氨基-四氢吡喃(Combi-Blocks-vendor, 0.183 g, 1.81 mmol)在 0.2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 80°C, 保持 3 小时。将反应混合物冷却, 倒入水中, 并用乙酸乙酯(2X, 50 mL)萃取。用水(5X, 50 mL)洗涤有机溶液, 并干燥(盐水, MgSO₄)。蒸发溶剂, 加入甲醇, 然后酸化(1M, HCl/Et₂O, 1.5 当量), 产生盐酸盐, 其通过过

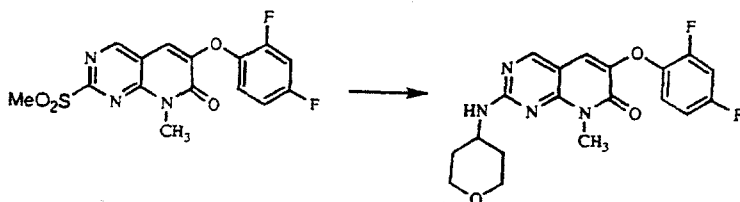
滤以固体形式被分离(0.166 g, 质谱 $M+1 = 353$)。

实施例 22: 制备 6-(3-氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



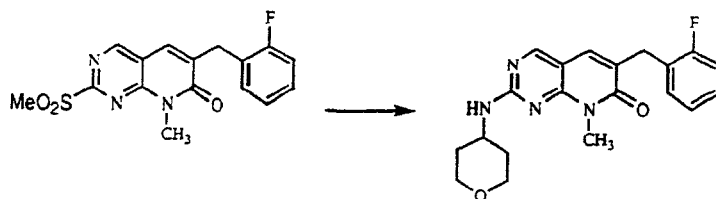
将矾 3(0.20 g, 0.57 mmol)和 4-氨基-四氢吡喃(Combi-Blocks-vendor, 0.173 g, 1.72 mmol)在 0.2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 80℃, 保持 3 小时。将反应混合物冷却, 并加入甲醇(0.2-0.5 mL)。产品沉淀, 并通过过滤分离。将黄色固体转移至装有甲醇(5 mL)的烧瓶。逐滴加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 然后搅拌 15 小时, 产生盐酸盐, 其以固体形式被分离(0.129 g, 质谱 $M+1 = 371$)。

实施例 23: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



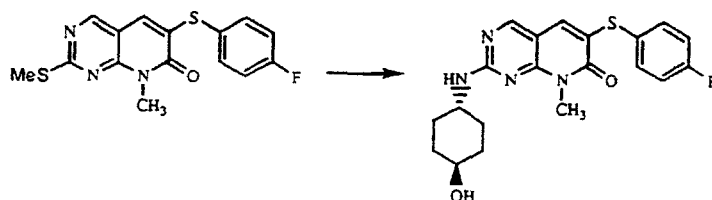
矾 5(0.20 g, 0.54 mmol)和 4-氨基-四氢吡喃(Combi-Blocks-vendor, 0.165 g, 1.63 mmol)在 0.3mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 80℃, 保持 3 小时。将反应混合物冷却, 倒入水中, 用乙酸乙酯(2X, 50 mL)萃取。用水(5X, 25 mL)洗涤有机溶液, 并干燥(盐水, $MgSO_4$)。蒸发溶剂, 加入甲醇, 然后加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 产生盐酸盐, 其通过过滤以固体形式被分离(0.180 g, 质谱 $M+1 = 389$)。

实施例 24: 制备 6-(2-氟苄基)-8-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



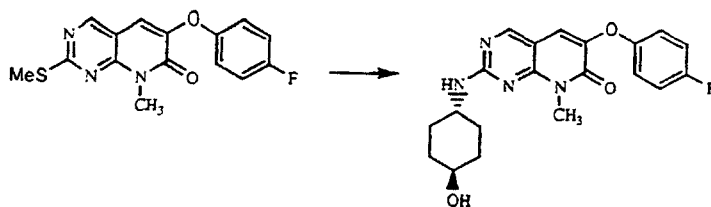
矾 8(0.35 g, 1.01 mmol)和 4-氨基-四氢吡喃(Combi-Blocks-vendor, 0.35 g, 3.47 mmol)在 0.3mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 80℃, 保持 3 小时。将反应混合物冷却, 倒入水中, 用乙酸乙酯(2X, 50 mL)萃取。用水(5X, 25 mL)洗涤有机溶液, 并干燥(盐水, MgSO₄)。蒸发溶剂和柱层析(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH- 95/5)提供了产品, 将其转移到装有甲醇(5 mL)的烧瓶中。逐滴加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 然后搅拌 1 小时, 产生盐酸盐, 其通过过滤以固体形式被分离(0.299 g, 质谱 M+ = 369, MP= 198.4-201.6℃)。

实施例 25: 制备 6-[(4-氟苯基)硫基]-2-[(4-羟基环己基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



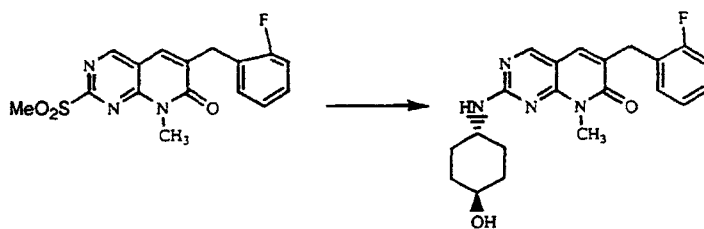
硫化物 2(0.333 g, 1.0 mmol)和反式-4 氨基环己醇(0.345 g, 3.0 mmol)在 0.3 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 120℃, 保持 24 小时。将反应混合物冷却, 倒入水中, 并搅拌 2 小时。过滤得到的固体, 用水(2X)漂洗并干燥。将产品转移到装有甲醇(5 mL)的烧瓶中, 并逐滴加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量)。减压下蒸发有机溶剂, 并加入醚/甲醇。搅拌 2 小时, 然后过滤并干燥, 产生盐酸盐, 其以固体形式被分离(0.286 g, 质谱 M+1 = 401, MP = 246.2-247.5℃)。

实施例 26: 制备 6-(4-氟苯氧基)-2-[(4-羟基环己基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



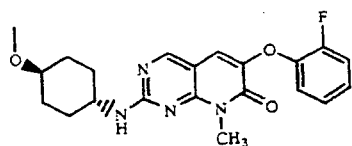
将 4-氟苯氧基硫化物(参见实施例 8-步骤 A, 0.4 g, 1.26 mmol)和反式-4-氨基环己醇(0.7 g, 6.0 mmol)在 0.5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 120°C, 保持 24 小时。将反应混合物冷却, 倒入水中, 并用乙酸乙酯(2X, 50 mL)萃取。用水(5X, 25 mL)洗涤有机溶液, 并干燥(盐水, MgSO₄)。蒸发溶剂和层析(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH- 95/5)提供了产品, 将其转移到装有甲醇(5 mL)的烧瓶中。逐滴加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 然后搅拌 1 小时, 产生盐酸盐, 其通过过滤以固体形式被分离(0.286 g, 质谱 M+1= 385, MP = 253.2-253.9°C)。

实施例 27: 制备 6-(2-氟苄基)-2-[(4-羟基环己基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

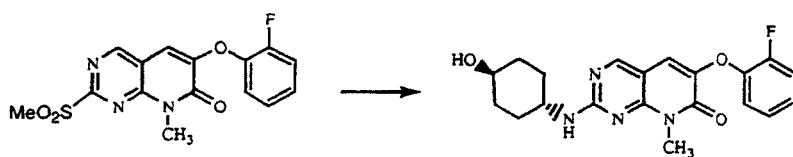


将 8(0.348 g, 1.0 mmol)和反式-4-氨基环己醇(0.35 g, 3.0 mmol)在 0.35 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 80°C, 保持 30 分钟。将反应混合物冷却, 并搅拌加入甲醇(0.2-0.5 mL)。产品沉淀, 并通过过滤分离。将固体转移到装有甲醇(5 mL)的烧瓶中。逐滴加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 然后搅拌 30 分钟, 产生盐酸盐, 其以固体形式被分离(0.233 g, 质谱 M+1= 383, MP = 229.5-230.2°C)。

实施例 28: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(4-甲氧基环己基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:

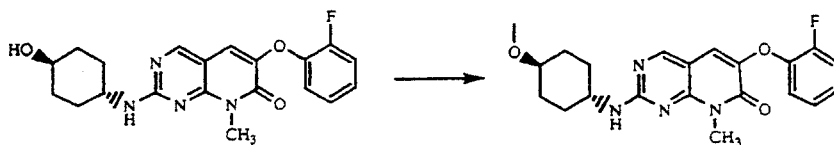


步骤 A: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(4-羟基环己基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒 2(0.20 g, 1.15 mmol)和反式-4-氨基环己醇(0.123 g, 1.15 mmol)在 2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 120°C, 保持 17 小时。将反应混合物冷却至室温, 减压下蒸发, 通过柱层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5)纯化。合并并蒸发包含产品的馏分, 产生 0.20 g 产品。将其直接用于步骤 B。

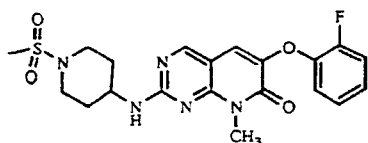
步骤 B: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(4-甲氧基环己基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



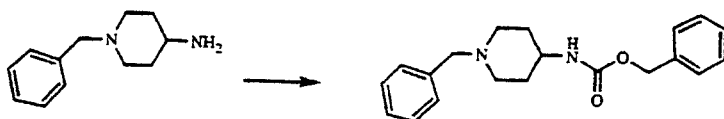
向新鲜制备的氧化银(过滤/干燥硝酸银的含水混合物而获得, 0.44 g, 2.70 mmol)和氢氧化钠(0.21 g, 5.20 mmol)在 2 mL 四氢呋喃的淤浆中加入嘧啶-7(8*H*)-酮(步骤 A, 0.20 g, 0.52 mmol)和甲基碘(0.065 mL, 1.04 mmol)。50°C 搅拌 3 天后, 加入附加的氧化银和甲基碘(0.98 mL, 15.7 mmol); 将温度增加至回流, 并将反应持续进行 2 周。在这个周期之后, 将混合物冷却至室温, 蒸发, 并通过柱层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ -90/10/1)纯化。合并并在减压下蒸发包含产品的馏分, 以提供游离胺。将

其溶解在甲醇(1-2 mL)中, 并加入盐酸的醚溶液(1M, 1.0 当量)。通过过滤分离固体, 用醚漂洗, 并干燥, 提供了 0.030 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 399$, $MP = 135.0-145.0^{\circ}\text{C}$)。

实施例 29: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2--[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基}吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8H)-酮:

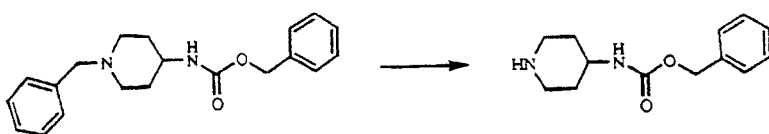


步骤 A: 制备 1-苄基哌啶-4-基氨基甲酸苄基酯



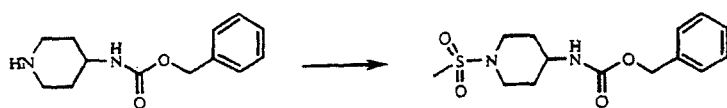
在 30—45 分钟内, 向 0°C 、4-氨基-1-苄基哌啶(41.2 g, 216.5 mmol)和三乙胺(51.3 mL, 369 mmol)在 600 mL 的四氢呋喃溶液中逐滴加入氯甲酸苄基酯(31 mL, 217 mmol), 在此速率下, 将反应温度保持在 $5^{\circ}\text{C}-10^{\circ}\text{C}$ 。在完成加入后, 将反应混合物加热至室温, 并搅拌 12 小时。减压下去除溶剂和挥发物。然后加入水(500 mL)和乙酸乙酯(1.2 L), 并将反应在两相之间进行分配。用饱和含水碳酸氢钠溶液(2X, 150 mL)洗涤有机层, 然后干燥(盐水, MgSO_4)。蒸发溶剂, 产生褐色液体, 将其通过柱层析(SiO_2 , EtOAc/己烷-30/70 至 EtOAc-100)纯化, 提供了 27.8 g 白色固体的胺(质谱 $M+ = 324$, $MP = 79.1-79.6^{\circ}\text{C}$)。

步骤 B: 制备哌啶-4-基氨基甲酸苄基酯



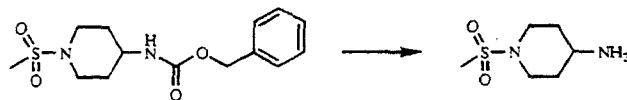
室温下，将苄胺(27.8 g, 85.7 mmol)溶解在 400 mL 二氯甲烷中，并通过加成漏斗逐滴加入 1-氯-乙基氯甲酸酯(25.4 g, 178 mmol)的 50 mL 二氯甲烷溶液。在完成加入后，室温下搅拌反应混合物 3 小时。减压下去除溶剂和挥发物，并加入甲醇(500 mL)。将反应搅拌加热至回流 1 小时，然后冷却至室温。通过蒸发去除反应溶液，产生 26.3 g 作为灰白色固体的哌啶(质谱 $M+1 = 235$, $MP = 190.7-192.2^{\circ}C$)。

步骤 C: 制备 1-(甲磺酰基)哌啶-4-基氨基甲酸苄基酯



室温下，将受保护的哌啶(10 g, 42.7 mmol)和三乙胺(12 mL, 86.7 mmol)溶解在 500 mL 二氯甲烷中。通过加成漏斗，逐滴加入甲磺酰氯(4.3 mL, 55.5 mmol)的 20 mL 二氯甲烷溶液。完成加入后，室温下，将反应混合物搅拌 3 小时。减压下去除溶剂和挥发物。加入乙酸乙酯(500 mL)和盐酸的含水溶液(0.5M, 350 mL)。在两相之间将反应进行分配，并去除含水层。用盐酸的含水溶液(0.5M, 2X, 100 mL)再次洗涤有机层，然后用饱和含水碳酸氢钠溶液(3X, 100 mL)洗涤。然后干燥(盐水, $MgSO_4$)反应溶剂，并在减压下蒸发，以提供 9.2 g 甲磺酰胺($MP = 148.6-152.8^{\circ}C$)。

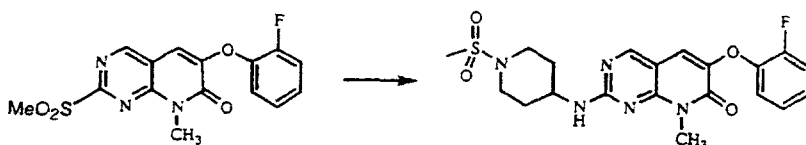
步骤 D: 制备 1-(甲磺酰基)哌啶-4-胺



室温下，在氮气气氛下，在 500 mL 圆底烧瓶中，将甲磺酰胺(9.2 g, 29.5 mmol)溶解在 200 mL 四氢呋喃中。然后加入存在于碳上的钯(10%，2-3 g)，用氢气(3X)冲洗反应器。将一瓶的氢气置于反应烧瓶上，并将溶液搅拌 15 小时（如果需要，加入更多的催化剂和填充更多的氢气球）。

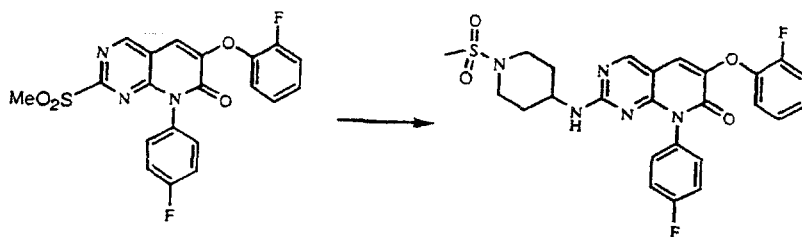
向反应中加入二氯甲烷(100 mL)，通过硅藻土垫板将其过滤。减压下蒸发溶剂，提供了 4.63 g 所需的胺(质谱 $M+1=179$, $MP=65.3-65.7^{\circ}C$)。

步骤 E: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒 2(0.2 g, 0.57 mmol)和 1-(甲磺酰基)哌啶-4-胺(实施例 29-步骤 A-D, 0.243 g, 1.36 mmol)在 0.45 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 $80^{\circ}C$ ，保持 3 小时。将反应混合物冷却，并加入甲醇(0.2-0.5 mL)。产品沉淀，并通过过滤分离。将固体转移到装有甲醇(5 mL)的烧瓶中。逐滴加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量)，然后搅拌，产生盐酸盐，其以固体形式被分离(0.143 g, 质谱 $M+1=448$)。

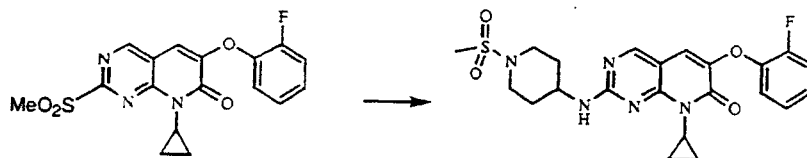
实施例 30: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-(4-氟苯基)-2-[[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒 11(0.2 g, 0.46 mmol)和 1-(甲磺酰基)哌啶-4-胺(实施例 29-步骤 A-D, 0.112 g, 0.62 mmol)在 0.2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 $110^{\circ}C$ ，保持 1 小时。将反应混合物冷却，并加入乙酸乙酯(40 mL)。将反应转移、干燥(盐水, $MgSO_4$)并蒸发，以提供粗产品。通过层析(SiO_2 , 制备性薄层色谱板, EtOAc/己烷-80/20)对其进行纯化，然后分离并在减压下蒸发，产生游离胺。将该产品溶解在二氯甲烷中，加入盐酸的醚溶液(1M, 0.4 mL)，然后搅拌。通过过滤和干燥分离作为固体的盐酸盐(0.13 g, 质

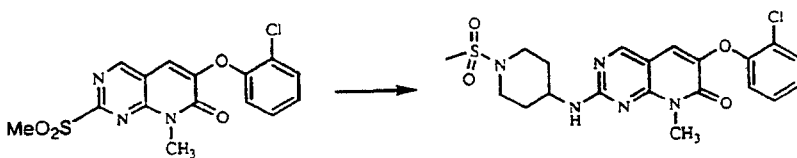
谱 $M+1 = 528$, $MP = 223.4-225^{\circ}C$ 。

实施例 31: 制备 8-环丙基-6-(2-氟苯氧基)-2-[[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



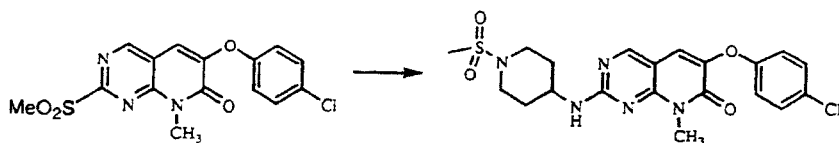
取 10 (0.361 g, 0.97 mmol) 和 1-(甲磺酰基)哌啶-4-胺(实施例 29-步骤 A-D, 0.262 g, 1.47 mmol) 在 0.4 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 $110^{\circ}C$, 保持 2 小时。将反应混合物冷却, 并加入乙酸乙酯(40 mL) 和水(40 mL)。在两层之间分配反应混合物, 并弃去含水层。然后干燥(盐水, $MgSO_4$) 并蒸发有机层, 以提供粗产品。通过层析(SiO_2 , 制备性薄层色谱板, EtOAc/己烷-80/20) 对其进行纯化, 然后分离并在减压下蒸发, 产生游离胺。将该产品溶解在二氯甲烷中, 加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 然后搅拌。通过过滤和干燥分离作为固体的盐酸盐(0.27 g, 质谱 $M+1 = 474$)。

实施例 32: 制备 6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将 6 (0.2 g, 0.55 mmol) 和 1-(甲磺酰基)哌啶-4-胺(实施例 29-步骤 A-D, 0.195 g, 1.09 mmol) 在 0.2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 $80^{\circ}C$, 保持 3 小时。将反应混合物冷却, 并加入甲醇(1 mL)。产品沉淀, 并通过过滤分离。将固体转移到装有甲醇(5 mL) 的烧瓶中。逐滴加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 然后搅拌, 产生盐酸盐, 其以固体形式被分离(0.145 g, 质谱 $M+1 = 465$)。

实施例 33: 制备 6-(4-氯苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒 7(0.17 g, 0.46 mmol)和 1-(甲磺酰基)哌啶-4-胺(实施例 29-步骤 A-D, 0.164 g, 0.92 mmol)在 0.2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 80°C, 保持 3 小时。将反应混合物冷却, 并加入甲醇(1 mL)。产品沉淀(3 天), 并通过过滤分离。将固体转移到装有甲醇(5 mL)的烧瓶中。逐滴加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 然后搅拌, 产生盐酸盐(0.2 g, 质谱 $M+1=465$)。

实施例 34: 制备 2-(环丙基氨基)-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在氮气气氛下, 将砒 2(0.35 g, 1.0 mmol)和环丙胺(1 mL, 14 mmole)的混合物加热至 60°C, 保持 8 小时。将反应混合物冷却, 减压下蒸发, 并通过柱层析(SiO_2 , 己烷/EtOAc-3/2)纯化。将产品悬浮在甲醇中, 加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 并将反应搅拌 30 分钟。通过过滤和干燥分离固体, 提供了盐酸盐(质谱 $M+1=327$, $\text{MP}=178.2\text{-}179.6^\circ\text{C}$)。

实施例 35: 制备 2-(环戊基氨基)-6-(4-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



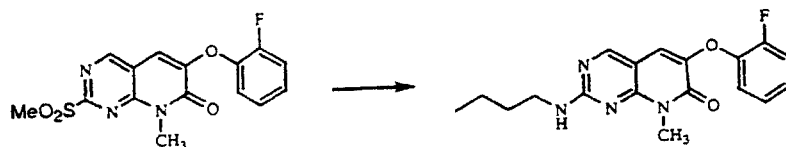
将 4-氟苯氧基砒(参见实施例 8, 用 4-氟苯氧基乙酸甲酯代替 2-氟苯氧基乙酸甲酯)步骤 A-B, 0.4 g, 1.26 mmol)和环戊胺(Aldrich, 0.146 g, 1.71 mmol)在 0.3 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 80°C, 保持 3 小时。将反应混合物冷却, 并加入甲醇(1 mL)。产品沉淀, 并通过过滤分离。将固体转移到装有甲醇(5 mL)的烧瓶中。逐滴加入盐酸的醚溶液(1M, 1.当量), 然后搅拌, 产生盐酸盐(0.165 g, 质谱 $M+1 = 355$)。

实施例 36: 制备 2-(环戊基氨基)-6-(3-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



氮气气氛下, 将砒 3(0.2 g, 0.57 mmol)和环戊胺(0.146 g, 1.71 mmol)在 0.3 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 80°C, 保持 4 小时。将反应混合物冷却, 并加入甲醇(1 mL)。产品沉淀, 并通过过滤分离。将固体转移到装有甲醇(5 mL)的烧瓶中。逐滴加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 然后搅拌, 产生盐酸盐(0.105 g, 质谱 $M+1 = 355$)。

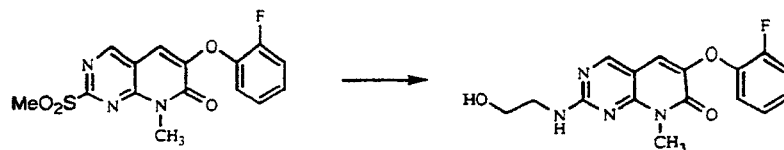
实施例 37: 制备 2-(丁氨基)-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒 2(0.05 g, 0.143 mmol)和丁胺(0.017 g, 0.17 mmol)在 0.2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 65°C, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。将产品用水洗涤, 溶解在二氯甲烷中, 并在减压下蒸发, 以产生胺(0.019 g, 质谱 $M+1 = 343$)。

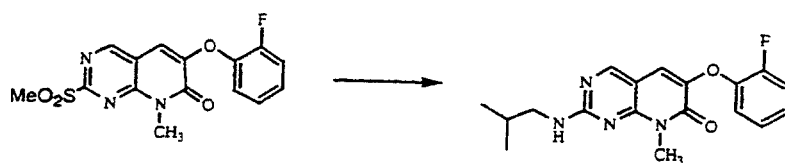
实施例 38: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(2-羟乙基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]

嘧啶-7(8H)-酮



将砒 2(0.05 g, 0.143 mmol), 2-氨基乙醇(0.015 g, 0.2 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65°C, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过蒸发去除氯仿。加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。将产品用水洗涤, 溶解在二氯甲烷中, 并在减压下蒸发, 以产生胺(0.027 g, 质谱 M+1=331)。

实施例 39: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-(异丁氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



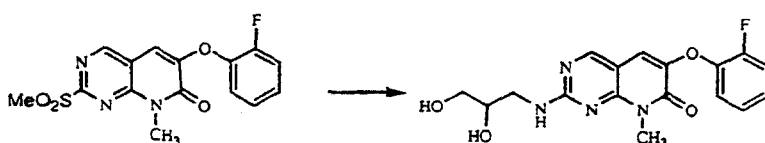
将砒 2(0.05 g, 0.143 mmol), 异丁胺(0.013 g, 0.18 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65°C, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过蒸发去除氯仿。加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。将产品用水洗涤, 溶解在二氯甲烷中, 并在减压下蒸发, 以产生胺(0.038 g, 质谱 M+1=343)。

实施例 40: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(1S)-1-(羟甲基)-2-甲基丙基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



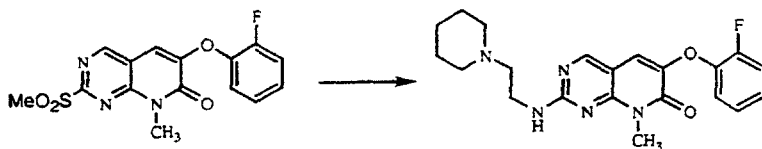
将砒 2(0.05 g, 0.143 mmol)和(2S)-2-氨基-3-甲基丁-1-醇(0.044 g, 0.43 mmol)在 0.1 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 80°C, 保持 3 小时。将反应混合物冷却, 加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。将产品用水洗涤, 溶解在二氯甲烷中, 通过干燥剂(MgSO₄)过滤, 并在减压下蒸发, 以产生胺(0.047 g, 质谱 M+1 = 373)。

实施例 41: 制备 2-[(2,3-二羟丙基)氨基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



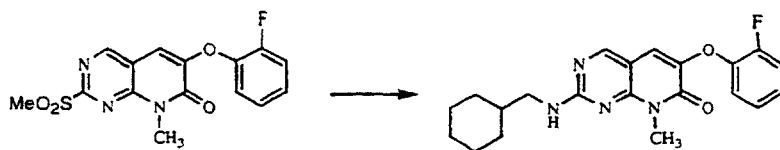
将砒 2(0.05 g, 0.143 mmol)和 3-氨基丙-1,2-二醇(0.016 g, 0.18 mmol)在 0.1 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 65°C, 保持 3 小时。将反应混合物冷却, 加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 但不形成沉淀。因此, 通过减压下蒸发去除所有溶剂, 加入水(1 mL)和乙酸乙酯(1 mL), 并将产品分配到有机层中。去除含水层; 干燥(MgSO₄)并蒸发乙酸乙酯, 以提供胺(0.034 g, 质谱 M+1 = 361)。

实施例 42: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(2-哌啶-1-基乙基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



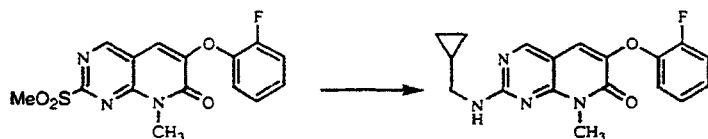
将砒 2(0.05 g, 0.143 mmol), 2-哌啶-1-基乙胺(0.022 g, 0.17 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65°C, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。将产品用水洗涤, 溶解在二氯甲烷中, 并蒸发, 以提供胺(0.041 g, 质谱 M+1 = 398)。

实施例 43: 制备 2-[(环己基甲基)氨基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



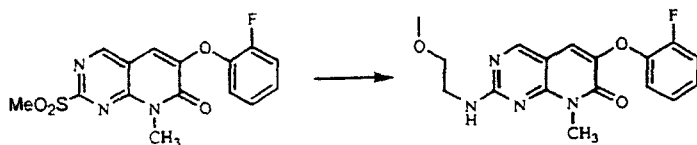
将砜 2(0.05 g, 0.143 mmol), 环己基甲基胺(0.019 g, 0.17 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65°C, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。将产品用水洗涤, 溶解在二氯甲烷中, 并蒸发, 以产生胺(0.045 g, 质谱 $M+1 = 383$)。

实施例 44: 制备 2-[(环丙基甲基)氨基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



将砜 2(0.05 g, 0.143 mmol), 环丙基甲基胺(0.02 g, 0.28 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65°C, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。将产品用水洗涤, 溶解在二氯甲烷中, 并在减压下蒸发, 以产生胺(0.03 g, 质谱 $M+1 = 341$)。

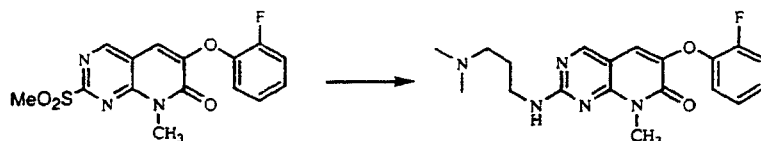
实施例 45: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(2-甲氧基乙基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



将砜 2(0.05 g, 0.143 mmol), 2-甲氧基乙基胺(0.02 g, 0.27 mmol)在 0.2

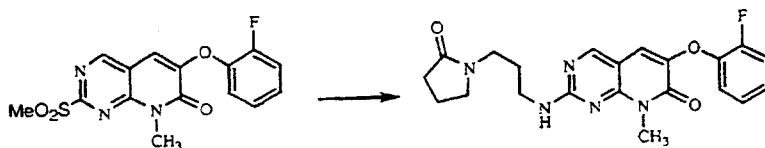
mL 氯仿中的混合物加热至 65℃，保持 12 小时。将反应混合物冷却，并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL)，形成沉淀。将产品用水洗涤，溶解在二氯甲烷中，并在减压下蒸发，以产生胺(0.04 g, 质谱 $M+1 = 345$)。

实施例 46: 制备 2-([3-(二甲基氨基)丙基]氨基)-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



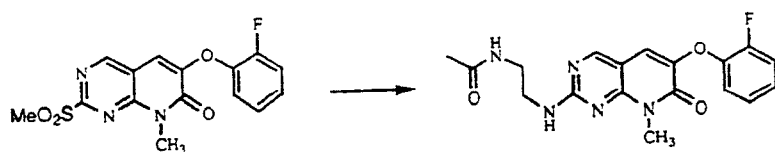
将砒 2(0.05 g, 0.143 mmol), N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺(0.018 g, 0.18 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65℃，保持 12 小时。将反应混合物冷却，并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL)，形成沉淀。将产品用水洗涤，溶解在二氯甲烷中，并蒸发，以产生胺(0.045 g, 质谱 $M+1 = 372$)。

实施例 47: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-([3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



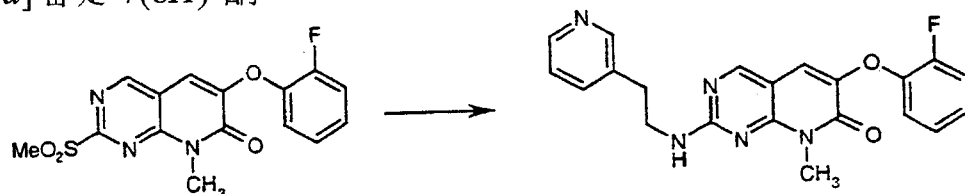
将砒 2(0.05 g, 0.143 mmol), 1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-酮(0.024 g, 0.17 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65℃，保持 12 小时。将反应混合物冷却，并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL)，形成沉淀。将产品用水洗涤，溶解在二氯甲烷中，并蒸发，以产生胺(0.033 g, 质谱 $M+1 = 412$)。

实施例 48: 制备 N-(2-([6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并

[2,3-*d*]嘧啶-2-基]氨基}乙基)乙酰胺

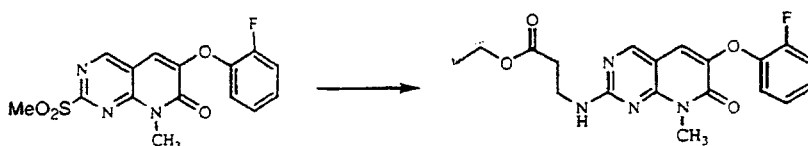
将**矾 2**(0.05 g, 0.143 mmol), *N*-(2-氨基乙基)乙酰胺(0.024 g, 0.18 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65°C, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。将产品用水洗涤, 溶解在二氯甲烷中, 并蒸发, 以产生胺(0.035 g, 质谱 $M+1 = 373$)。

实施例 49: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(2-吡啶-3-基乙基)氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将**矾 2**(0.05 g, 0.143 mmol), 2-吡啶-3-基乙胺(0.021 g, 0.17 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65°C, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。将产品用水洗涤, 溶解在二氯甲烷中, 并蒸发, 以产生胺(0.039 g, 质谱 $M+1 = 392$)。

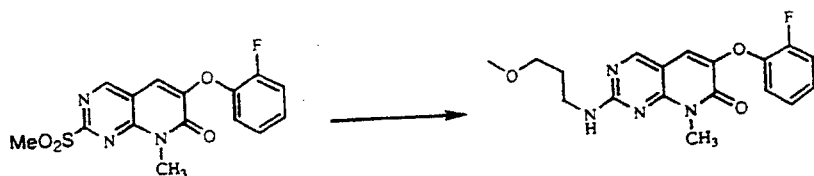
实施例 50: 制备 *N*-[6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]- β -丙氨酸乙酯



室温下, 向 β -丙氨酸乙酯盐酸盐(0.053 g, 0.34 mmol)的 3 mL 氯仿溶液中加入 MP 碳酸酯树脂(Argonaut Technologies Inc.; Foster City, CA; 美国, 0.45g)。搅拌 1 小时, 然后加入**矾 2**(0.05g, 0.143mmol)。将该反应保持(bring to)在 65°C, 并搅拌 24 小时。然后将混合物冷却, 并通过过滤去除树脂。蒸发溶剂, 层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5), 随后蒸发适当的

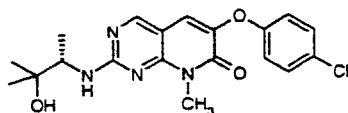
馏分，提供了胺(0.027 g, 质谱 $M+1 = 387$)。

实施例 51: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(3-甲氧基丙基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒 2(0.05 g, 0.143 mmol), 3-甲氧基丙胺(0.015 g, 0.17 mmol)在 1.5 mL 氯仿中的混合物加热至 65°C, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过蒸发去除溶剂。通过柱层析(Supelco(Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, 美国) 3mL 柱塞, SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)纯化粗的反应混合物, 随后蒸发提供了胺(0.027 g, 质谱 $M+1 = 359$)。

实施例 52: 制备 6-(4-氯苯氧基)-2-[(1*S*)-2-羟基-1,2-二甲基丙基氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:



步骤 A: 制备 (1*S*)-2-羟基-1,2-二甲基丙基氨基甲酸叔-丁酯



氮气气氛下, 30—45 分钟内, 向 0°C N-(叔-丁氧基羰基)-L-丙氨酸甲酯(10.0 g, 49.3 mmol)的 70 mL 四氢呋喃溶液中逐滴加入氯化甲基镁(3.0M 的 THF 溶液, 70 mL, 210 mmol)。完成加入后, 将反应混合物加热至室温, 并搅拌 2 小时。减压下去除溶剂和挥发物。然后加入水(500 mL)和乙酸乙酯(1.2 L), 在两相之间将反应进行分配。干燥(盐水, MgSO₄)有机层, 蒸发溶剂产生一种液体, 将其层析(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-90/10)提供了 9.6 g

作为液体的被保护的胺(质谱 $M+1 = 204$)。

步骤 B: 制备(3S)-3-氨基-2-甲基丁-2-醇



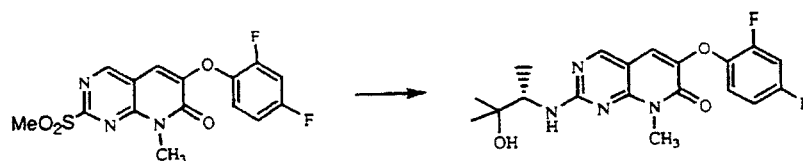
氮气气氛下, 向 0°C 氨基甲酸酯(9.6 g, 47.3 mmol)的 96 mL 二氯甲烷溶液中逐滴加入三氟乙酸(4 mL, 51.9 mmol)。完成加入后, 将反应混合物加热到室温, 并搅拌 2 小时。向反应中加入叔-丁醇(2-3 mL), 并在减压下去除溶剂/挥发物。伴随着蒸发加入甲苯(3X, 75 mL), 然后在真空炉中干燥, 提供了固体粗胺。将该物质转移到烧瓶中, 然后搅拌加入甲醇(10 mL)和盐酸(12M, 5-7 mL)。30 分钟后, 以沉淀的形式形成胺的盐酸盐, 用甲苯(50 mL)和 Et₂O(2X, 150 mL)漂洗沉淀, 然后在减压下干燥(质谱 $M+1=104$, MP=128.1-130.1°C)。注: 该胺是收湿的, 在分离过程中应注意不能大范围曝露于空气/水中。

步骤 C: 制备 6-(4-氯苯氧基)-2-[[[(1S)-2-羟基-1,2-二甲基丙基]氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



室温下, 向(3S)-3-氨基-2-甲基丁-2-醇盐酸盐(0.077 g, 0.55 mmol)的 3 mL 氯仿溶液中加入 MP 碳酸酯树脂(Argonaut Technologies Inc., 0.75 g)。搅拌 1 小时, 然后加入砒 7 (0.1 g, 0.28 mmol)。使反应停留在 60°C 并搅拌 24 小时。然后冷却反应, 并通过过滤去除树脂。蒸发溶剂和柱层析(SiO₂, CH₂Cl₂)提供了粗产品, 将其进行第二次层析(SiO₂, CH₂Cl₂/己烷-1/1 梯度至 CH₂Cl₂/MeOH-99/1)。分离适当的馏分, 然后在减压下蒸发溶剂, 产生了胺(0.032 g, 质谱 $M+1 = 389$)。

实施例 53: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-[[*(1S)*-2-羟基-1,2-二甲基丙基]氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



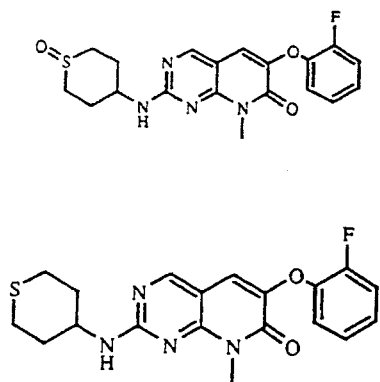
室温下, 向(3*S*)-3-氨基-2-甲基丁-2-醇盐酸盐(0.24 g, 1.77 mmol)的 3 mL 乙腈溶液中加入三甲基甲硅烷基氰化物(Aldrich, 0.7 mL, 5.2 mmol)。将其回流 30 分钟, 冷却至室温, 然后加入砒 5 (0.367 g, 1.0 mmol)。将反应回流 2 小时, 冷却至室温。加入甲醇(2 mL)和含水氢氧化钠溶液(2*N*, 1-3 mL), 将混合物回流 30 分钟。蒸发反应, 并加入乙酸乙酯(25 mL)。干燥有机溶液(盐水, 3*X*), 然后减压下蒸发, 并层析(SiO_2 , 制备性薄层色谱板, EtOAc/己烷-75/25), 提供了粗产品。将其溶解在二氯甲烷(1-2 mL)中, 并加入盐酸的醚溶液(1*M*, *X*'s)。通过过滤和干燥分离固体, 提供了 0.16 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 391$, $MP = 104.3-107.5^\circ\text{C}$)。

实施例 54: 制备 6-(2-氟苄基)-2-[[*(1S)*-2-羟基-1,2-二甲基丙基]氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

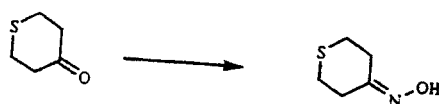


室温下, 向(3*S*)-3-氨基-2-甲基丁-2-醇盐酸盐(0.31 g, 2.21 mmol)的 3 mL 乙腈溶液中加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.7 mL, 4 mmol)。将其回流 30 分钟, 冷却至室温, 然后加入砒 8 (0.4 g, 1.15 mmol)。将反应回流 2 小时, 冷却至室温。加入乙酸乙酯(25 mL), 并将该溶液干燥(盐水-3*X*, MgSO_4)。减压下蒸发和层析(SiO_2 , 制备性薄层色谱板, EtOAc/己烷-75/25)提供了粗产品。将其溶解在二氯甲烷(1-2 mL), 并加入盐酸的醚溶液(1*M*, *X*'s)。通过过滤和干燥分离固体, 提供了 0.25 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 371$, $MP = 162.9-170.5^\circ\text{C}$)。

实施例 55: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-氧四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:



步骤 A: 制备四氢-4H-噻喃-4-酮肟:



将四氢噻喃-4-酮(5 g, 43 mmol), 三水乙酸钠(29.26 g, 215 mmol)和羟胺盐酸盐(14.9 g, 215 mmol)的 200 mL 乙醇混悬液混合物加热回流 6 小时。将反应混合物冷却, 并在减压下去除溶剂/挥发物。用冰水(400 mL)稀释残余物, 并用乙酸乙酯(3X, 150 mL)萃取。干燥(盐水, MgSO_4)并蒸发有机溶液, 提供了 5.6 g 白色固体的噻喃酮肟(thianone oxime)(质谱 $\text{M}^+ = 131$)。

步骤 B: 制备 4-氨基四氢噻喃:



在氮气气氛下, 于室温向氢化铝锂(1M, 76 mL, 76 mmol)的四氢噻喃溶液中逐滴加入噻喃酮肟(2 g, 15 mmol)的 30 mL 四氢噻喃溶液。完成加入后, 回流搅拌混合物 7 小时, 然后室温下搅拌 12 小时。向混悬液中缓慢(逐滴)加入水(2.9 mL), 然后加入含水氢氧化钠溶液(15%, 2.9 mL)。然后加入附加的水(8.7 mL), 并将反应混合物搅拌 30 分钟, 通过硅藻土

垫板过滤，并用乙酸乙酯(200 mL)漂洗。干燥(盐水, MgSO_4)滤液，并在减压下蒸发，提供了 1.62 g 4-氨基四氢噻喃(质谱 $M+1 = 118$)。

步骤 C: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-噻喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:



在 80°C 下，将砒 2 (1.0 g, 2.9 mmol) 和 4-氨基四氢噻喃 (0.67 g, 5.8 mmol) 在 1 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物加热 1 小时。将反应混合物冷却，加入乙酸乙酯(100 mL)，并用水(3X, 75 mL)洗涤有机溶液，然后干燥(盐水, MgSO_4)。减压下蒸发溶剂和柱层析(SiO_2 , EtOAc/己烷-40/60)提供了 0.84 g 白色固体的硫化物，其用于步骤 D。

步骤 D: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-氧四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:



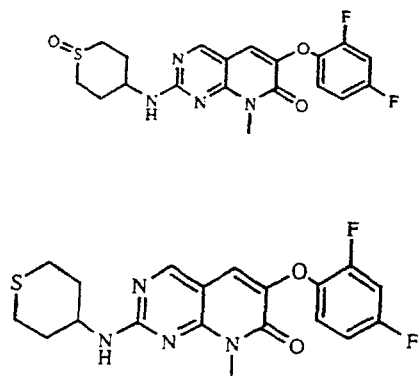
将硫化物(0.84 g, 2.2 mmol)溶解在 80 mL 二氯甲烷中，并当在 30 分钟内，以 3 份的形式加入 3-氯过苯甲酸(77%, 0.5 g, 2.2 mmol)时冷却至 5°C 。在 30 分钟内反应完成，并用含水亚硫酸钠溶液 (10%, 100 mL) 洗涤混合物，然后用冷的饱和含水碳酸氢钠溶液洗涤。干燥(盐水, Na_2SO_4)并在减压下蒸发溶液。通过柱层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5)纯化产品，产生胺亚砒。将该产品(0.4 g)溶解在乙酸乙酯/二氯甲烷(1/1, 1 mL)中，并加入盐酸的醚溶液(1M, 1.2 mL 1.2 当量)。形成了白色混悬液，并将其搅拌 15 分钟。过滤固体，并用醚漂洗，产生了 385 mg 盐酸盐(质谱 $M+1 = 403$, $\text{MP} = 188.8\text{-}189.7^\circ\text{C}$)。

实施例 56: 制备 2-[(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

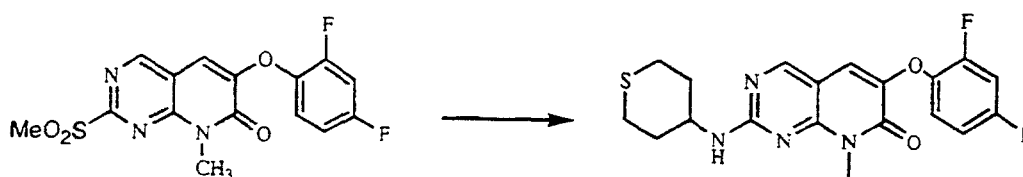


室温下, 氮气气氛下, 将亚砷(0.47 g, 1.2 mmol)和 3-氯过苯甲酸(0.26 g, 1.2 mmol)在 50 mL 二氯甲烷中的混合物搅拌 2 小时。然后用含水亚硫酸钠溶液 (10%, 100 mL)淬灭反应, 接着用冷的饱和含水碳酸氢钠溶液 (100 mL)洗涤。干燥(盐水, Na_2SO_4)有机溶液, 减压下蒸发, 并通过柱层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -97/3)纯化, 提供了 0.45 g 砷。将其溶解在甲醇/二氯甲烷(5/95, 1 mL)中, 并加入盐酸的醚溶液(1M, 1.3 mL)。形成了混悬液, 并将其搅拌 30 分钟。过滤固体, 并用醚漂洗, 产生了 413 mg 盐酸盐(质谱 $M+1=419$, $\text{MP}=186.2\text{-}230.7^\circ\text{C}$, 该范围内样品部分熔化)。

实施例 57: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-氧四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:

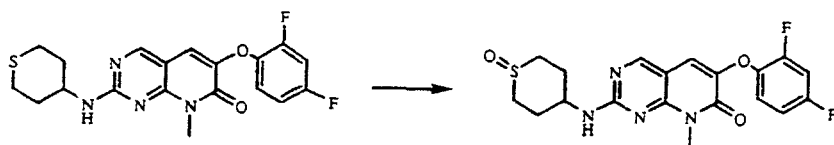


步骤 A: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-噻喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:



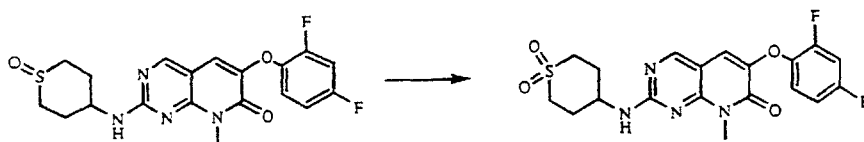
70°C下,将砒 5 (1.14 g, 3.1 mmol)和 4-氨基四氢噻喃(0.73 g, 6.2 mmol)在 2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热 15 分钟。将反应混合物冷却,加入乙酸乙酯(100 mL)。然后用水(3X, 75 mL)洗涤有机溶液,并干燥(盐水, MgSO₄)。蒸发溶剂和柱层析(SiO₂, CH₂Cl₂/EtOAc-90/10)提供了 0.9 g 硫化物(mpt. 230.7-232.8, MS (M+H) = 405), 其用于步骤 B。

步骤 B: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-氧四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:



将硫化物 (0.9 g, 2.2 mmol)溶解在 80 mL 二氯甲烷中,并当在 30 分钟内,以 3 份的形式加入 3-氯过苯甲酸(77%, 0.5 g, 2.2 mmol)时冷却至 5 °C。20 分钟完成反应,用含水亚硫酸钠溶液 (10%, 100 mL)、然后用冷的饱和含水碳酸氢钠溶液淬灭混合物。干燥(盐水, MgSO₄)溶液,并在减压下蒸发。通过柱层析(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)纯化产品,产生胺亚砒。将该产品(0.35 g, 0.8 mmol)溶解在 1 ml 二氯甲烷中,并加入盐酸的醚溶液(1M, 1.0 mL)。形成混悬液,并将其搅拌 15 分钟。用醚(10 mL)稀释固体,过滤,并用醚漂洗,产生 344 mg 盐酸盐(质谱 M+1 =421, MP=201.8-202.5°C)。

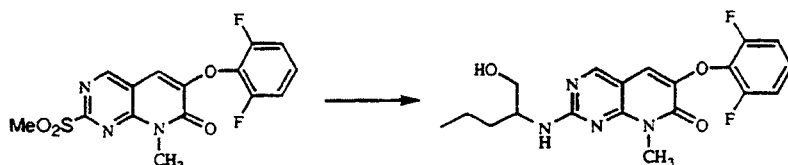
实施例 58: 制备 2-[(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)氨基]-6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



室温下,氮气气氛下,将亚砒(0.6 g, 1.4 mmol)和 3-氯过苯甲酸(0.48 g, 1.5 mmol)在 50 mL 二氯甲烷中的混合物搅拌 12 小时。然后用含水亚硫

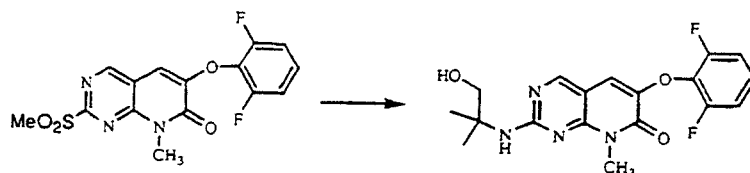
酸钠溶液 (10%, 100 mL) 淬灭反应, 接着用冷的饱和含水碳酸氢钠溶液 (100 mL) 洗涤。干燥(盐水, Na_2SO_4) 有机溶液, 减压下蒸发, 通过柱层析 (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}-95/5$) 纯化提供了 0.41 g 砒。将其溶解在甲醇/二氯甲烷(5/95, 1 mL) 中, 加入盐酸的醚溶液(1M, 1.1 mL), 并将溶液搅拌 15 分钟。减压下蒸发, 然后加入醚(10 mL), 并搅拌, 提供了一种固体。过滤沉淀, 并用醚漂洗, 产生 382 mg 盐酸盐(质谱 $M+1 = 437$, $\text{MP} = 251.7-254.9^\circ\text{C}$)。

实施例 59: 制备 6-(2,6-二氟苯氧基)-2-{[1-(羟甲基)丁基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



80°C 下, 将砒 4 (0.38 g, 1 mmol) 和 2-氨基戊-1-醇(0.35 g, 3.4 mmol) 在 0.5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 1 小时, 然后冷却至室温。加入甲醇/水(9/1, 1-2 mL), 并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤, 并用醚、然后用水彻底地洗涤沉淀, 然后干燥, 提供了游离胺。将其溶解在甲醇(1-2 mL), 加入盐酸的醚溶液(1M, X's), 并将反应搅拌 30 分钟。蒸发有机物, 接着加入醚/甲醇(1-2 mL), 产生沉淀。通过过滤和干燥分离该固体, 提供了 0.28 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 391$, $\text{MP} = 176.7-177.7^\circ\text{C}$)。

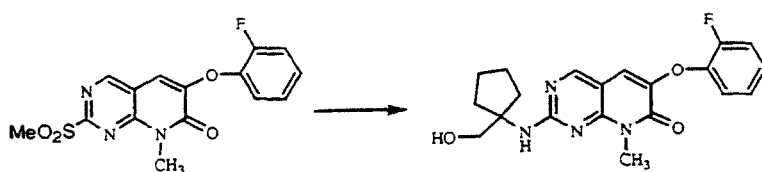
实施例 60: 制备 6-(2,6-二氟苯氧基)-2-[(2-羟基-1,1-二甲基乙基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



80°C 下, 将砒 4 (0.38 g, 1 mmol) 和 2-氨基-2-甲基丙-1-醇(0.35 g, 3.4 mmol) 在 0.4 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 1 小时, 然后冷却至

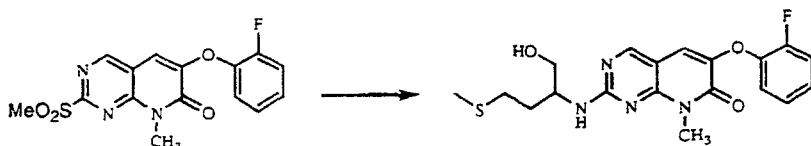
室温。加入甲醇/水(9/1, 1-2 mL), 并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤并用醚、然后用水彻底洗涤沉淀, 接着干燥, 提供了游离胺。将其溶解在甲醇(1-2 mL)中, 加入盐酸的醚溶液(1 M), 然后将反应搅拌 30 分钟。蒸发有机物, 然后加入醚/甲醇(1-2 mL), 产生沉淀。通过过滤和干燥分离该固体, 提供了 0.212 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 377$, $MP = 212.8-213.5^{\circ}C$)。

实施例 61: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-{[1-(羟甲基)环戊基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒 2 (0.353 g, 1 mmol), (1-氨基环戊基)甲醇(0.154 g, 1.42 mmol)在 0.4 mL 1-甲基-2 吡咯烷酮中的混合物加热至 $80^{\circ}C$, 保持 1 小时。将反应混合物冷却, 然后加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL), 反应在两相之间进行分配。干燥(盐水, $MgSO_4$)有机层, 蒸发溶剂产生一种残余物, 将其通过柱层析(SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH-90/10$)纯化。合并柱馏分, 并在减压下浓缩, 以提供游离胺。将其悬浮于甲醇(1-2 mL)中, 加入盐酸的醚溶液(1M, X's), 并将反应搅拌 30 分钟。蒸发有机物, 然后加入醚/甲醇(1-2 mL), 产生沉淀。通过过滤和干燥分离该固体, 提供了 0.279 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 385$, $MP = 198.6-200.3^{\circ}C$)。

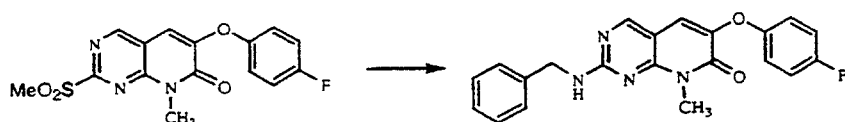
实施 62: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-{[1-(羟甲基)-3-(甲硫基)丙基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒 2 (1.04 g, 2.94 mmol), 2-氨基-4-(甲硫基)丁醇(1.0 g, 9.7 mmol)在 1.0 mL 1-甲基-2 吡咯烷酮中的混合物加热至 $80^{\circ}C$, 保持 1 小时。将

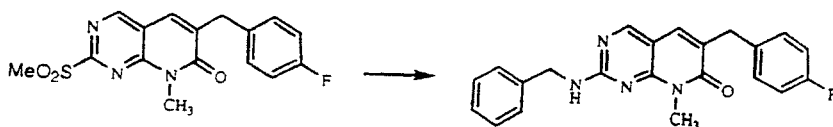
反应混合物冷却，加入甲醇/水(9/1, 5-7 mL)，但不形成沉淀。因此，通过在减压下蒸发去除所有的溶剂，加入水(25 mL)和乙酸乙酯(25 mL)。在两层之间分配反应混合物，并去除含水层。干燥(盐水, MgSO_4)乙酸乙酯溶液，并在减压下蒸发。通过柱层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5)纯化粗反应混合物，合并柱馏分，并在减压下浓缩，以提供 0.8 g 游离胺。将该产品(0.2 g)悬浮于甲醇(1-3 mL)中，加入盐酸的醚溶液(1M, X's)，并将反应搅拌 30 分钟。蒸发有机物，然后加入醚/甲醇(1-2 mL)，产生沉淀。通过过滤和干燥分离该固体，提供了 0.125 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 405$, $\text{MP} = 130.6\text{-}132.2^\circ\text{C}$)。

实施例 63: 制备 2-(苄氨基)-6-(4-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



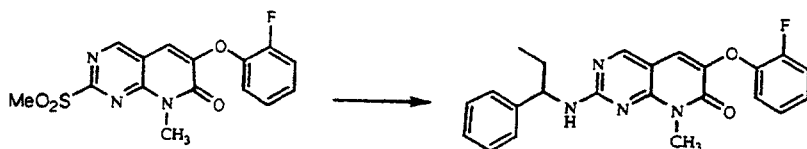
在 110°C 下，将 6-(4-氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(参见实施例 8-步骤 A 和 B，通过用 4-氟苯氧基乙酸甲酯代替 2-氟苯氧基乙酸甲酯来制备, 0.35 g, 1.0 mmol)和苄胺(0.33 mL, 3 mmol)在 5 mL 1-甲基-2 吡咯烷酮中的混合物搅拌 12 小时，然后冷却至室温。加入甲醇(2 mL)，并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤，并用甲醇彻底洗涤沉淀，然后干燥，提供了游离胺。将其溶解在乙酸乙酯(1-2 mL)中，并加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量)。通过过滤和干燥分离固体，提供了 0.317g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 377$, $\text{MP} = 203.2\text{-}204^\circ\text{C}$)。

实施例 64: 制备 2-(苄氨基)-6-(4-氟苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



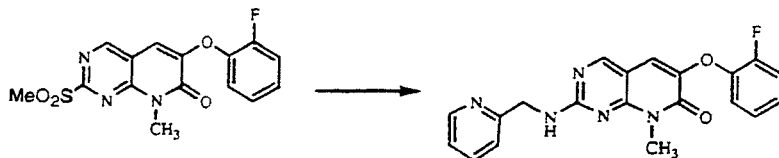
80℃下, 将**9** (0.36 g, 1.03 mmol)和苄胺(0.35 mL, 3 mmol)在 0.3 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 1 小时, 然后冷却至室温。加入醚(2 mL), 并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤, 并用醚彻底洗涤沉淀, 然后干燥, 提供了游离胺。将其溶解在甲醇(1-2 mL)中, 并加入盐酸的醚溶液(1M, X's)。减压下蒸发, 然后与醚/甲醇(1-3 mL)一起搅拌, 产生沉淀。通过过滤和干燥分离固体, 提供了 0.193 g 盐酸盐(质谱 M+1 = 375)。

实施例 65: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-苯基丙基)氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将**2** (0.1 g, 0.286 mmol), α -乙基苄胺(0.088 mL, 0.573 mmole)在 2 mL 1-甲基-2 吡咯烷酮中的混合物加热至 120℃, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过柱层析(SiO₂, 己烷/丙酮-80/20)纯化。合并柱馏分, 并在减压下浓缩, 以提供游离胺。将该产品溶解在甲醇(1-3 mL)中, 并加入盐酸的醚溶液(1M, 1 当量), 将反应搅拌 30 分钟。通过过滤分离该固体, 用醚漂洗, 并干燥, 提供了 0.084 g 盐酸盐(质谱 M+1 = 405, MP = 109.4-111.3℃)。

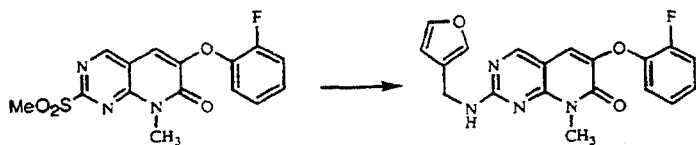
实施例 66: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(吡啶-2-基甲基)氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将**2** (0.05 g, 0.143 mmol), 吡啶-2-基甲基胺(0.154 g, 1.42 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65℃, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。用水洗涤

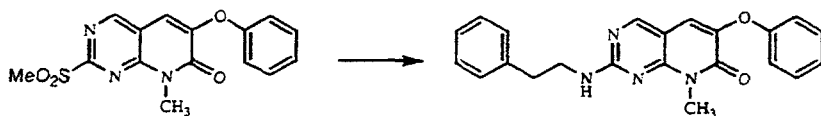
产品，溶解在二氯甲烷中，并蒸发，以产生胺(0.035 g, 质谱 $M+1 = 378$)。

实施例 67: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(3-呋喃基甲基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



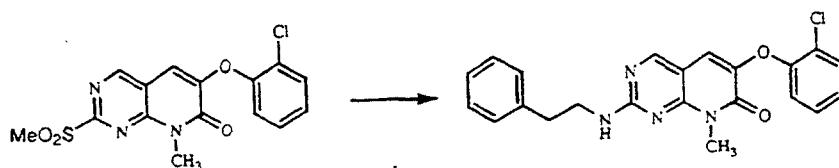
将砒 2 (0.05 g, 0.143 mmol), 3-呋喃基甲基胺(0.023 g, 0.23 mmol)在 0.2 mL 氯仿中的混合物加热至 65°C, 保持 12 小时。将反应混合物冷却, 并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。用水洗涤产品, 溶解在二氯甲烷中, 并蒸发, 以产生胺(0.042 g, 质谱 $M+1 = 367$)。

实施例 68: 制备 8-甲基-6-苯氧基-2-[(2-苯乙基)氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



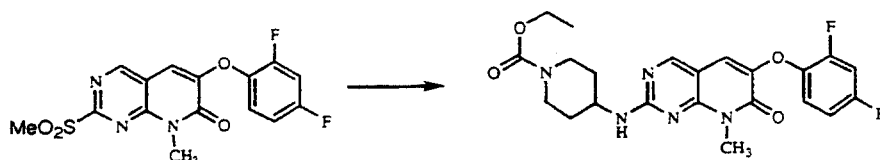
在 110°C 下, 将砒 1 (0.33 g, 1 mmol) 和苯乙胺(0.380 mL, 3 mmol)在 0.5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 12 小时, 然后冷却至室温。加入甲醇(2 mL), 并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤, 并用甲醇彻底洗涤沉淀, 然后干燥, 提供了游离胺。将其悬浮在甲醇(1-2 mL)中, 并加入盐酸的醚溶液(1M, 2 mL)。通过过滤和干燥分离固体, 提供了 0.127 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 373$, $MP = 211.8-213^\circ\text{C}$)。

实施例 69: 制备 6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-[(2-苯乙基)氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



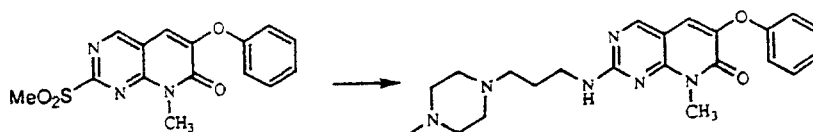
在 80°C 下, 将 6 (0.365 g, 1 mmol) 和 苯乙胺 (0.4 mL, 3.3 mmol) 在 0.4 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 1 小时, 然后冷却至室温。加入 醚 (2-3 mL), 但不形成沉淀。因此, 通过在减压下蒸发去除溶剂, 加入水 (5 mL) 和 乙酸乙酯 (5 mL)。在两层之间分配反应, 并去除含水层。干燥 (盐水, MgSO_4) 并蒸发乙酸乙酯溶液, 以提供残余物。向其中加入 醚 (2-3 mL), 并形成沉淀。过滤, 用附加的醚漂洗, 干燥, 提供了游离胺。将该固体悬浮于 甲醇 (1-3 mL) 中, 加入 盐酸的醚溶液 (1M, X's), 并将反应搅拌 30 分钟。过滤, 用醚洗涤, 干燥, 提供了 0.321 g 盐酸盐 (质谱 $M+1 = 407$, $MP = 210-211^\circ\text{C}$)。

实施例 70: 4-[[6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]氨基]哌啶-1-羧酸乙酯



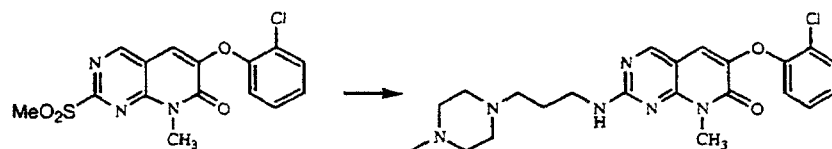
在 80°C 下, 将 5 (1.0 g, 2.72 mmol) 和 4-氨基-1-哌啶羧酸乙酯 (0.93 mL, 5.44 mmol) 在 5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 17 小时, 然后冷却至室温。加入水 (200 mL), 并将混悬液搅拌过夜。过滤, 并用 甲醇彻底洗涤沉淀, 然后干燥, 提供了游离胺。将一部分该产品 (0.100 g, 0.216 mmol) 溶解在 甲醇 (1-2 mL) 中, 并加入 盐酸的醚溶液 (1M, 1 当量)。通过过滤分离固体, 然后用 醚漂洗, 干燥, 提供了 0.317 g 盐酸盐 (质谱 $M+1 = 462$, $MP = 197.0-204.0^\circ\text{C}$)。

实施例 71: 制备 8-甲基-2-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基]-6-苯氧基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在 110°C 下, 将 砒 1 (0.33 g, 1 mmol) 和 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪 (0.51 mL, 3 mmol) 在 0.5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 12 小时, 然后冷却至室温。加入 甲醇 (2 mL), 并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤, 并用 甲醇 彻底洗涤沉淀, 然后干燥, 提供了游离胺。将其悬浮于 甲醇 (1-2 mL) 中, 并加入 盐酸的醚溶液 (1M, 2 mL)。通过过滤和干燥分离固体提供了 0.183 g 盐酸盐 (质谱 $M+1 = 409$, $MP = 180.2-182.2^\circ\text{C}$)。

实施例 72: 制备 6-(2-氯苯氧基)-8-甲基-2-[[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在 80°C 下, 将 砒 6 (0.38 g, 1 mmol) 和 1-(3-氨基丙基)-4-甲基哌嗪 (0.46 mL, 2.9 mmol) 在 0.4 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 1 小时, 然后冷却至室温。加入 醚 (2 mL), 并将混悬液搅拌 2 小时。过滤, 并用 醚 彻底洗涤沉淀, 然后干燥, 提供了游离胺。将其悬浮于 甲醇 (1-2 mL) 中, 并加入 盐酸的醚溶液 (1M, X's), 并将反应搅拌 30 分钟。蒸发有机物, 然后加入 醚/甲醇 (1-2 mL), 产生了沉淀。通过过滤和干燥分离固体, 提供了 0.44 g 盐酸盐 (质谱 $M+1 = 443$, $MP = 233.9-235.5^\circ\text{C}$)。

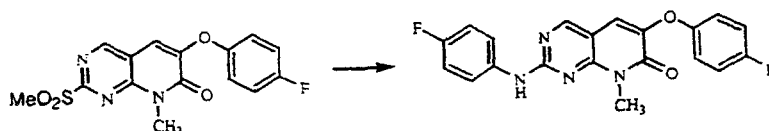
实施例 73: 制备 2-苯胺基-6-(4-氟苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在 110°C 下, 将 砒 9 (0.4 g, 1.15 mmol) 和 苯胺 (0.4 mL, 4.3 mmol) 在 0.4 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 12 小时, 然后冷却至室温。加入 甲醇 (2 mL), 并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤, 并用 甲醇 彻底洗涤沉淀,

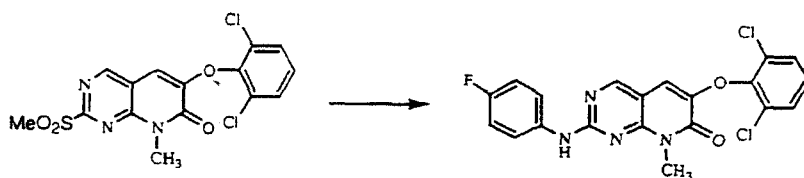
然后干燥，提供了游离胺。将其悬浮于甲醇(1-2 mL)中，并加入盐酸的醚溶液(1M, X's)，并将反应搅拌 30 分钟。通过过滤分离固体，用醚漂洗，干燥，提供 0.167 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 361$, $MP = 243.1-246.3^{\circ}C$)。

实施例 74: 制备 6-(4-氟苯氧基)-2-[(4-氟苯基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在 $110^{\circ}C$ 下，将 6-(4-氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(参见实施例 8-步骤 A 和 B，用 4-氟苯氧基乙酸甲酯代替 2-氟苯氧基乙酸甲酯, 0.35 g, 1 mmol)和 4-氟苯胺(0.284 mL, 3 mmol)在 0.5 mL 1-甲基-2 吡咯烷酮中的混合物搅拌 12 小时，然后冷却至室温。加入甲醇(2 mL)，并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤，并用甲醇彻底洗涤沉淀，然后干燥，提供了粗产品，将其通过柱层析(SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH-95/5$)纯化。合并柱馏分，并在减压下浓缩，以提供游离胺。将其溶解在乙酸乙酯(1-2 mL)中，并加入盐酸的醚溶液(1M, 1.2 当量)。通过过滤和干燥分离固体，提供了 0.101 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 381$, $MP = 242.3-242.6^{\circ}C$)。

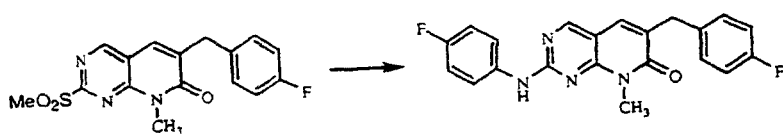
实施例 75: 制备 6-(2,6-二氯苯氧基)-2-[(4-氟苯基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在 $110^{\circ}C$ 下，将 6-(2,6-二氯苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(参见实施例 12-步骤 A-B，用 2,6-二氯苯氧基乙酸甲酯代替 2-氟苯氧基乙酸甲酯, 0.35 g, 1 mmol)和 4-氟苯胺(0.284 mL, 3 mmol)在 0.5 mL 1-甲基-2 吡咯烷酮中的混合物搅拌 12 小时，然后冷却至室温。加

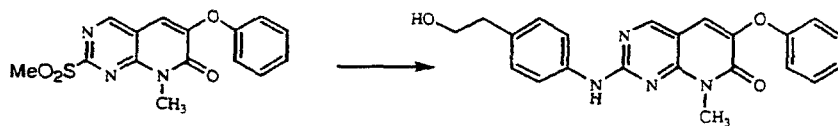
入甲醇(2 mL), 并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤, 并用甲醇彻底洗涤沉淀, 然后干燥, 提供了粗产品, 将其通过柱层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}-95/5$)纯化。合并柱馏分, 并在减压下浓缩, 以提供游离胺。将其悬浮于乙酸乙酯(1-2 mL)中, 并加入盐酸的醚溶液(1M, 1.2 当量)。通过过滤和干燥分离固体, 提供了 0.131 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 430$, $\text{MP} = 248.2-249.1^\circ\text{C}$)。

实施例 76: 制备 6-(4-氟苄基)-2-[(4-氟苄基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在 110°C 下, 将砒 9 (0.36 g, 1 mmol) 和 4-氟苯胺(0.8 mL, 7.2 mmol) 在 0.4 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 12 小时, 然后冷却至室温。加入甲醇(2 mL), 并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤, 并用甲醇彻底洗涤沉淀, 然后干燥, 提供了粗产品。将其悬浮于乙酸乙酯(1-2 mL)中, 加入盐酸的醚溶液(1M, X's), 并将反应搅拌 1 小时。通过过滤分离固体, 用醚漂洗, 干燥, 提供了 0.207 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 379$, $\text{MP} = 246-250^\circ\text{C}$)。

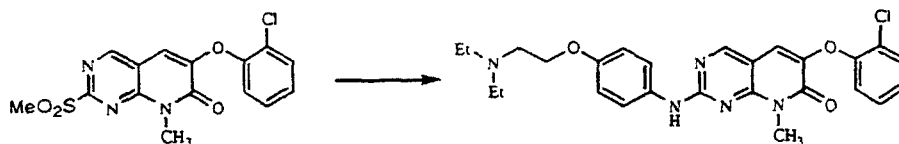
实施例 77: 制备 2-[[4-(2-羟乙基)苯基]氨基]-8-甲基-6-苯氧基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在 110°C 下, 将砒 1 (0.331 g, 1 mmol) 和 2-(4-氨基苯基)乙醇(0.411 g, 3 mmol) 在 0.5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 12 小时, 然后冷却至室温。加入甲醇(2 mL), 并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤, 并用甲醇彻底洗涤沉淀, 然后干燥, 提供了游离胺。将其悬浮于甲醇(1-2 mL)中, 加入盐酸的醚溶液(1M, 1.5 当量), 并将反应搅拌 30 分钟。通过过滤和干燥分

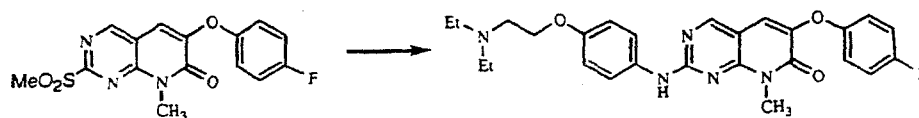
离固体，提供了 0.127 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 389$)。

实施例 78：制备 6-(2-氯苯氧基)-2-({4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在 110°C 下，将 6 (0.4 g, 1.1 mmol) 和 4-(2-二乙氨基乙氧基)苯胺(0.8 g, 3.8 mmol) 在 0.5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 12 小时，然后冷却至室温。加入甲醇/水(9/1, 1-2 mL)，并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤，并用水彻底洗涤沉淀，然后干燥，提供了粗产品，将其通过柱层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}-95/5$)纯化。合并柱馏分，并在减压下浓缩，以提供游离胺。将其悬浮于甲醇(1-2 mL)中，加入盐酸的醚溶液(1M, X's)，并将反应搅拌 30 分钟。蒸发有机物，然后加入醚/甲醇(1-2 mL)，产生沉淀。通过过滤和干燥分离固体，提供了 0.16 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 494$, $\text{MP} = 255.5-261.4$ °C)。

实施例 79：制备 2-({4-[2-(二乙基氨基)乙氧基]苯基}氨基)-6-(4-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



在 110°C 下，将 6-(4-氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(参见实施例-步骤 A-B, 0.35 g, 1 mmol) 和 4-(2-二乙氨基乙氧基)苯胺(0.625 g, 3 mmol) 在 0.5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物搅拌 12 小时，然后冷却至室温。加入甲醇(2 mL)，并将混悬液搅拌 30 分钟。过滤，并用甲醇彻底洗涤沉淀，然后干燥，提供了游离胺。将其悬浮于乙酸乙酯(1-2 mL)中，加入盐酸的醚溶液(1M, 1.2 当量)，并将反应搅拌 30

分钟。通过过滤和干燥分离固体，提供了 0.085 g 盐酸盐(质谱 $M+1 = 478$, $MP = 245.2-246.1^{\circ}C$)。

实施例 80: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(3-羟基吡啶-2-基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒 2 (0.05 g, 0.143 mmol), 2-氨基吡啶-3-醇(0.047 g, 0.43 mmol)在 0.1 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热至 $80^{\circ}C$, 保持 3 小时。将反应冷却, 加入甲醇/水(90/10, 1 mL), 形成沉淀。用水洗涤产品, 溶解在二氯甲烷中, 通过干燥剂($MgSO_4$)过滤, 并蒸发, 以产生胺(0.040 g, 质谱 $M+1 = 380$)。

实施例 81: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(5-甲基吡啶-2-基)氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



室温下, 向 5-甲基吡啶-2-胺盐酸盐(0.025 g, 0.17 mmol)的 2 mL 氯仿溶液中加入氢氧化钡一水合物(0.16 g, 0.86 mmol)。将其搅拌 1 小时, 过滤并在减压下蒸发。向残余物中加入砒 2 (0.05 g, 0.143 mmol)的 1 mL 氯仿溶液, 将反应停留在 $65^{\circ}C$ 并搅拌 24 小时。将混合物冷却, 并通过蒸发去除溶剂。加入甲醇/水(90/10, 1 mL) 形成沉淀。用甲醇/水洗涤产品, 溶解在二氯甲烷中, 蒸发, 产生胺(0.034 g, 质谱 $M+1 = 378$)。

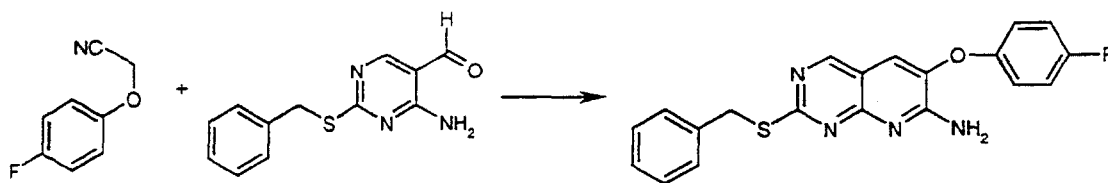
实施例 82: 制备 2-(苄硫基)-6-(4-氟苯氧基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-胺:

步骤 A：制备 4-氟苯氧基)乙腈：



向 4-氟苯酚(3.0 g, 27 mmol)和 K_2CO_3 (4.85 g, 35 mmol)的 10 mL DMF 混悬液中加入碘乙腈(2.14 mL, 29 mmol)。将反应加热至 $60^\circ C$ ，保持 15 小时，然后将混合物冷却，用水稀释，用乙酸乙酯-己烷(1:1, 150 mL, 3X)萃取。合并有机溶液，并用水洗涤(200 mL, 2X)，干燥(盐水, $MgSO_4$)。减压下去除溶剂，提供了 4.1 g 产品。

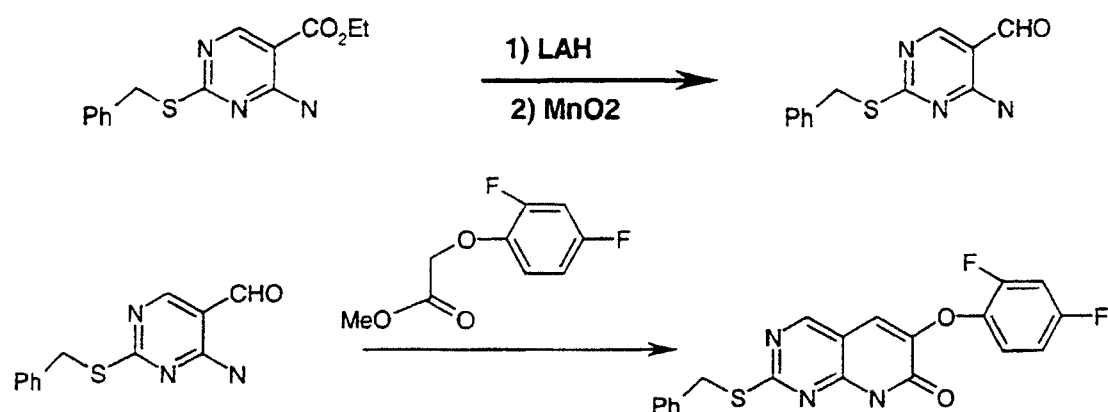
步骤 B：制备 2-(苄硫基)-6-(4-氟苯氧基)吡啶并-[2,3-d]嘧啶-7-胺：



在 $120^\circ C$ 的油浴中，将腈(在 Step A 中制得, 1.83 g, 12 mmol)，氨基-嘧啶醛(2.48 g, 10 mmol)和 K_2CO_3 (7.0 g, 50 mmol)在 30 mL 二甲基甲酰胺中的混合物加热 4 小时。将混合物冷却，用水稀释，用乙酸乙酯(125 mL, 3X)萃取。合并有机溶液，用水(120 mL, 3X)洗涤，干燥(盐水, $MgSO_4$)，通过填充了二氧化硅的短柱过滤。减压下去除溶剂，通过柱层析(SiO_2 , MeOH/ CH_2Cl_2 , 80/20-95/5)纯化粗物质，提供了 1.3 g 产品(质谱 $M+1 = 379$, $MP = 186.2-192.2^\circ C$)。

如先前所述，用胺 R^1NH_2 代替苄硫基（或相应的亚砷或砷）提供了式 II 的化合物，在式 II 中 R^8 和 R^9 均为氢。进一步的烷基化、酰化、磺酰化、还原性氨化等提供了式 II 的化合物，其中 R^8 和 R^9 如发明概述中所述。

实施例 83：制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-(苄硫基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮



步骤 A: 制备 4-氨基-2-苄硫基嘧啶-5-甲醛

0°C下, 在 1.5 小时内, 向 1M 氢化铝锂(185 mL, 185 mmol)的乙醚溶液中逐滴加入 4-氨基-2-苄硫基嘧啶-5-羧酸酯(46 g, 159 mmol)的 500 mL 纯四氢呋喃溶液。在小心淬灭前, 将反应混合物缓慢加热至环境温度, 然后冷却回 0°C, 所述淬灭用 7 mL 水、7 mL 2 M 氢氧化钠溶液, 然后用 14 mL 水进行。过滤得到的混悬液, 并用 2×300 mL 乙酸乙酯洗涤滤渣。浓缩收集的馏分, 以提供 45.7g 作为白色固体的 4-氨基-2-苄硫基嘧啶-5-甲醇。

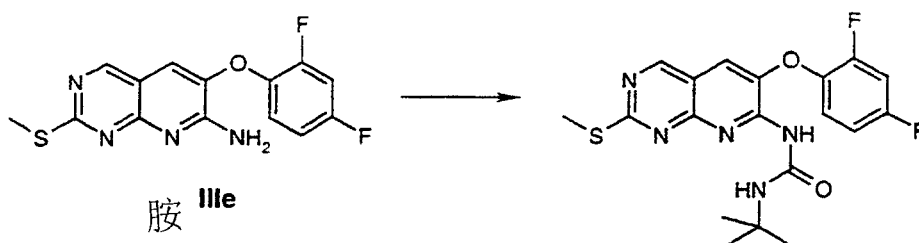
将上述获得的 4-氨基-2-苄硫基嘧啶-5-甲醇(45.7 g)的 800 mL 二氯甲烷混悬液用活化的二氧化锰粉末(87 g)处理。将反应混合物搅拌 18 小时, 然后通过硅藻土垫板过滤。用热二氯甲烷和甲醇的溶液重复洗涤滤渣。浓缩合并的馏分, 以提供 25 g 作为白色固体的 4-氨基-2-苄硫基嘧啶-5-甲醛。

步骤 B: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-(苄硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:

向 4-氨基-2-苄硫基嘧啶-5-甲醛(19.5 g, 80 mmol)和 2,4-二氟苯氧基乙酸甲酯(25.6 g, 119 mmol)在 NMP (50 mL)的混合物中加入碳酸钾(16.5 g, 119 mmol)。在 80-90°C下将混合物加热两天, 冷却至室温。加入冰水(1000 g)并搅拌 1 小时。过滤固体, 用水和醚洗涤, 干燥, 以提供 27 g 硫化物(质谱 $M+1 = 398$, MP = 240-244°C)。

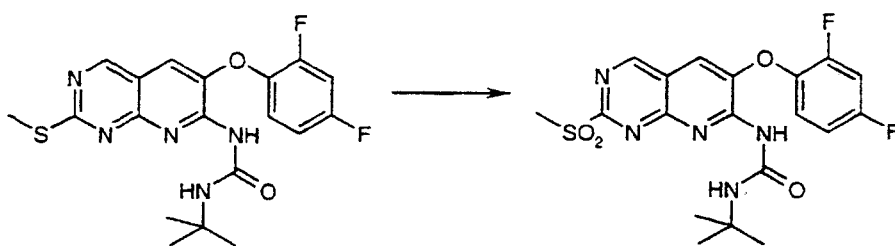
实施例 84: 制备 1-叔-丁基-3-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-脲

步骤 A: 制备 1-叔-丁基-3-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-甲基硫烷基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-脲:



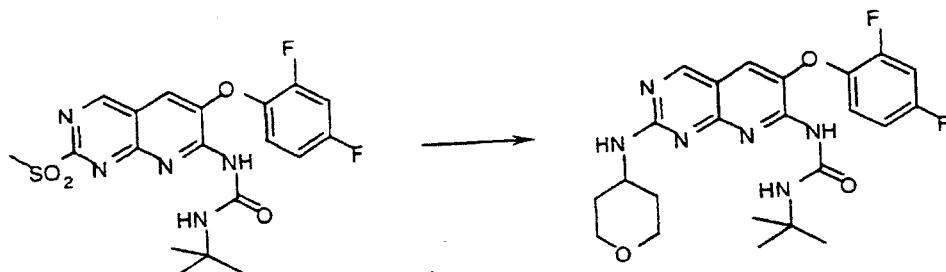
室温下, 向胺 IIIe (如实施例 82 所述, 以类似的方式制备) (0.32 g, 1.0 mmol) 的 5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮溶液中加入氢化钠(60%, 0.04 g, 1.0 mmol)。室温下搅拌混合物 1 小时。在 3 分钟内, 逐滴加入异氰酸叔丁酯(0.01 g, 0.11 mL, 1.0 mmol)。然后将暗褐色溶液搅拌 2 小时以上, 倒入 50 mL 1M HCl 中, 用乙酸乙酯(2X, 50 mL)萃取。用水(3X, 75 mL)洗涤合并的乙酸乙酯溶液, 并干燥(盐水, MgSO_4)。蒸发溶剂, 通过具有硅胶的柱层析纯化产品, 提供了 0.164 g 所需的硫化物, 所述硅胶用 10% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱。

步骤 B: 制备 1-叔-丁基-3-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-甲磺酰基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-脲:



5°C 下, 向硫化物(0.164 g, 0.4 mmol) 的二氯甲烷(50 mL)溶液中加入间-氯过苯甲酸(至多 77%, 0.19 g, 0.88 mmol)。然后在室温下将混合物搅拌 15 小时, 并倒入 10% 含水 NaHSO_3 。然后用 10% 含水 NaHCO_3 洗涤有机溶液, 并干燥(盐水, MgSO_4)。蒸发溶剂, 提供了 0.176 g 磺(质谱 $M+1 = 452$)。

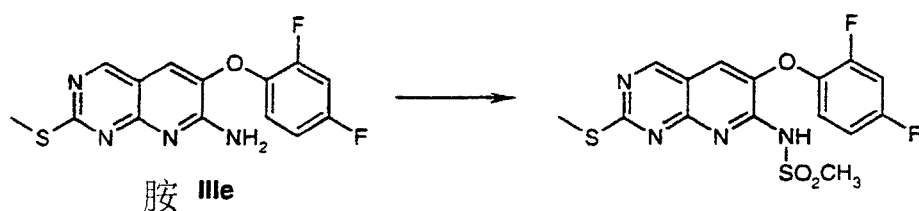
步骤 C：制备 1-叔-丁基-3-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-基]-脲：



将砒(0.17 g, 0.4 mmol)和 4-氨基-四氢吡喃(0.24 g, 2.3 mmol)的 2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮溶液加热至 80°C，保持 3 小时。将反应混合物冷却，倒入水中，用乙酸乙酯(2X, 50 mL)萃取。用水(5X, 50 mL)洗涤有机溶液，并干燥(盐水, MgSO₄)。减压下蒸发溶剂，通过柱层析(SiO₂, CH₂Cl₂/乙酸乙酯-50/50)纯化，产生 0.123 g 所需的产品(质谱 M+1 = 473, MP = 195-201 °C)。

实施例 85：制备 N-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-基]-甲磺酰胺

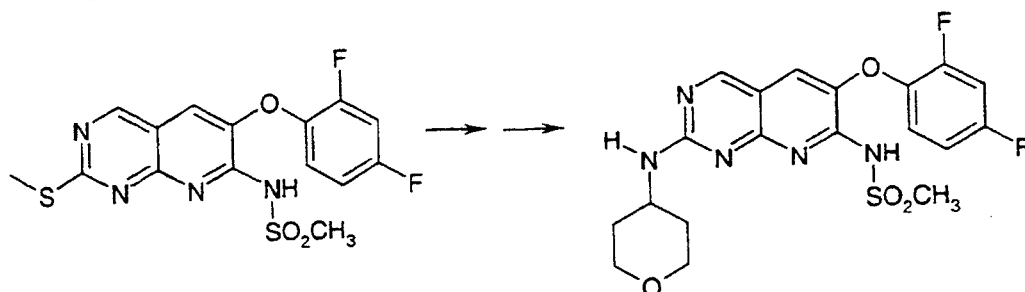
步骤 A：制备 N-(6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-甲基硫烷基-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)-甲磺酰胺



5°C下，向胺 IIIe (如实施例 82 所述，以类似的方式制备) (0.32 g, 1.0 mmol)的 10 mL 二氯甲烷混悬液中逐滴加入三甲基铝试剂(2M 的甲苯溶液, 0.5 mL, 1.0 mmol)。环境温度下，将深色溶液搅拌 30 分钟。加入甲磺酸酐(0.174 g, 1.0 mmol)，并将溶液加热至回流。反应过程再加上 TLC，并需要加入更多的甲磺酸酐直至反应完成。加入了总量为 3.6 当量的酸酐，回流 5 小时后，将反应混合物倒入含水 1M HCl(50 mL)中，并用乙酸乙酯(2X, 50 mL)萃取。干燥(盐水, MgSO₄)溶剂，蒸发后，通过柱层析

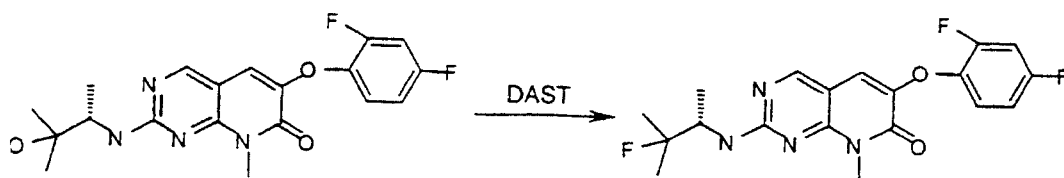
(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-97/3)纯化化合物, 提供了 0.164 g 磺酰胺-硫化物(质谱 M+1 = 399)。

步骤 B: N-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-基]-甲磺酰胺



向磺酰胺-硫化物(0.164 g, 0.4 mmol)的 20 mL 二氯甲烷溶液中加入间-氯过苯甲酸(0.2 g, 0.9 mmol)。室温下将反应混合物搅拌 15 小时, 并用 10% 含水 NaHSO₃ 洗涤, 干燥(盐水和 MgSO₄)。(注意: 不用 NaHCO₃ 洗涤, 砜是对碱性敏感的)。减压下蒸发溶剂, 并将该磺酰胺-砜(0.4 mmol)和 4-氨基-四氢吡喃(0.5 g)的 1.0 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮溶液加热至 100°C, 保持 12 小时, 然后在高真空下蒸发溶剂, 通过柱层析(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-97/3)纯化化合物, 提供了 90 mg 所需的产品(质谱 M+H= 452, MP = 199-204°C)。

实施例 86: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-2-[[*(1S)*-2-氟-1,2-二甲基丙基]氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

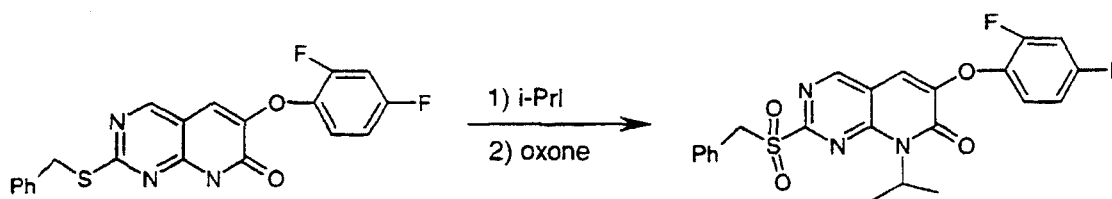


向-78°C、实施例 53 中获得的化合物(游离碱, 0.28 g)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入 DAST (Aldrich, 0.14 mL)。将反应混合物缓慢加热至室温。它在二氯甲烷和水之间进行分配。分离有机层, 并用饱和含水碳酸钠洗涤, 干燥, 并浓缩, 以提供粗产品。制备性 TLC (硅胶, 45% EtOAc/己

烷)提供了纯的产品(0.16 g)。通过用 1M HCl 的醚溶液处理, 其转变成盐酸盐, 以提供 RO3310297-001(质谱 $M+1 = 393$, $MP = 196-197.2^{\circ}C$)。

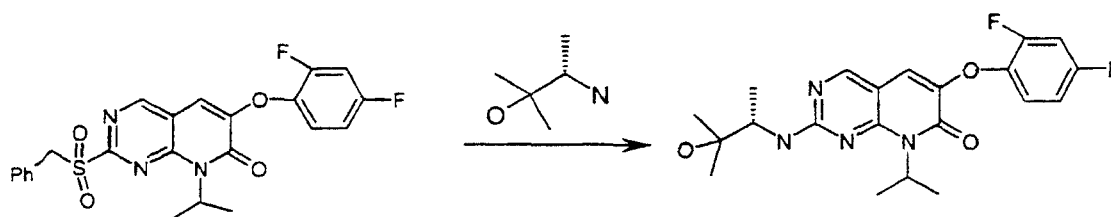
实施例 87: 制备 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-[[*(1S)*-2-羟基-1,2-二甲基丙基]氨基]-8-异丙基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

步骤 A: 制备 6-(2,3-二氟-苯氧基)-8-异丙基-2-苯基甲磺酰基-8*H*-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮



室温下, 将上述硫化物(2.2 g, 5.5 mmol), 碳酸钾(0.84g, 6.1 mmol), 和 2-碘丙烷(0.58 mL, 5.8 mmol)的纯 DMF (5 mL)溶液搅拌过夜。水性处理(work up)提供了粗硫化物。将其溶解在 THF (50 mL)中, 并在 0-5 $^{\circ}C$ 下用过硫酸氢钾制剂TM(8 g)的水(50 mL)溶液处理。然后将混合物缓慢加热至室温, 并额外搅拌 5 小时。水性处理提供了粗磺。

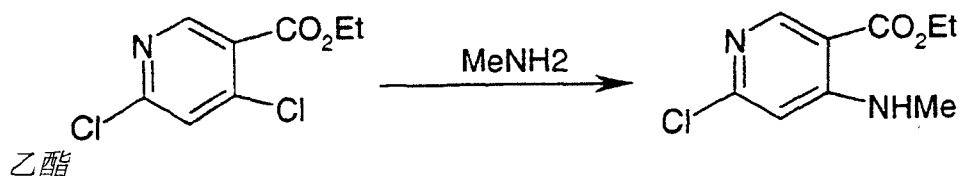
步骤 B: 制备 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-[[*(1S)*-2-羟基-1,2-二甲基丙基]氨基]-8-异丙基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将上述磺(0.93 g, 2.05 mmol), (*(1S)*)-3-氨基-2-甲基丁-2-醇盐酸盐(0.54g, 4 mmol)和三乙胺(1 mL)的异丙醇(10 mL)溶液回流 10 小时。水性处理提供了粗产品。柱层析(硅胶, 35%-45% EtOAc/己烷)后, 获得了纯产品(0.386 g)。通过用 1M HCl (醚溶液)处理, 它转变成它的盐酸盐, 并从异丙醇再结晶, 以提供 RO3310294-001 (0.29 g) (质谱 $M+1 = 419$, $MP = 200-202^{\circ}C$)。

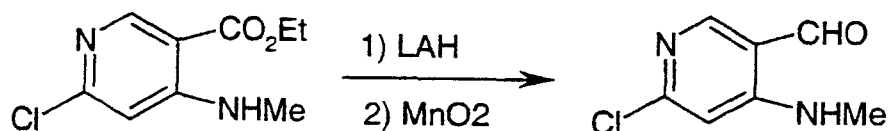
实施例 88: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啉并[2,3-*d*]吡啶-7(8*H*)-酮

步骤 A: 制备 6-氯-4-甲氨基-烟酸



在 0–5°C, 然后在室温下, 将 4,6-二氯-3-烟酸乙酯(规格, 7.37 g, 33.5 mmol)与含水甲胺(40%, 14.5 mL)的乙腈(50 mL)溶液一起搅拌 6 小时。浓缩混合物, 并加入 EtOAc。用盐水(2X)洗涤有机层, 干燥, 并蒸发, 以提供所需的产品(7.12 g; MP = 61.4-63.1°C)。

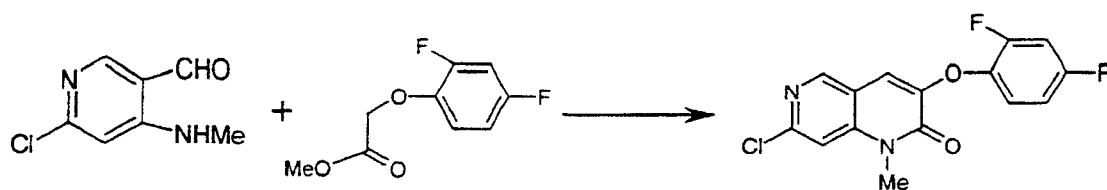
步骤 B: 制备 6-氯-4-甲氨基-吡啶-3-甲醛



步骤 b: 向上述酯(7.1 g, 33.2 mmol)的 THF (100 mL)溶液中缓慢加入-78°C 的 LAH(1.0 M 的 THF 溶液, 70 mL), 并搅拌 3 小时。温度缓慢升至-10°C, 并且 TLC 指示酯被消耗。加入 MeOH/EtOAc (每种 5 ml)以消除过量的 LAH, 并将混合物加热至室温。加入水(50 mL)和 EtOAc (500 mL), 并通过硅藻土垫板过滤。分离并干燥滤出物。通过柱层析(硅胶, 40-75% EtOAc/己烷, 然后 5% MeOH/CH₂Cl₂)进一步纯化粗产品, 以提供 3.3 g 固体(质谱 M+1 = 173.1, MP = 168.8-169.6°C)。

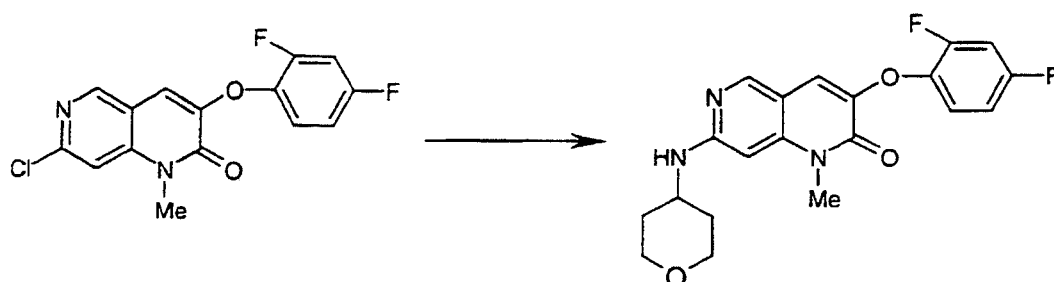
室温下, 将获得的醇(3.2 g)与 MnO₂(16.2 g)的二氯甲烷溶液一起搅拌 2 小时。通过硅藻土垫板过滤混合物, 并用 EtOAc 洗涤。浓缩滤出物, 以提供醛(2.8 g, MP = 77.2-80.8°C)。

步骤 C: 制备 7-氯-3-(2,4-二氟-苯氧基)-1-甲基-1H-[1,6]1,5-二氮杂萘-2-酮



将上述获得的醛(1.8 g)与 2,4-二氟苯氧基乙酸甲酯(4.1 g)和碳酸钾(4.1 g)的 NMP(20 mL)溶液一起在 70°C 加热 2 天。加入 EtOAc (200mL), 并用盐水(3x)洗涤, 干燥, 并浓缩, 以提供粗产品。用己烷研制(Tituration)提供了 3.07 g 白色固体(质谱 $M+1 = 323$, $MP = 168-170.5^\circ\text{C}$)

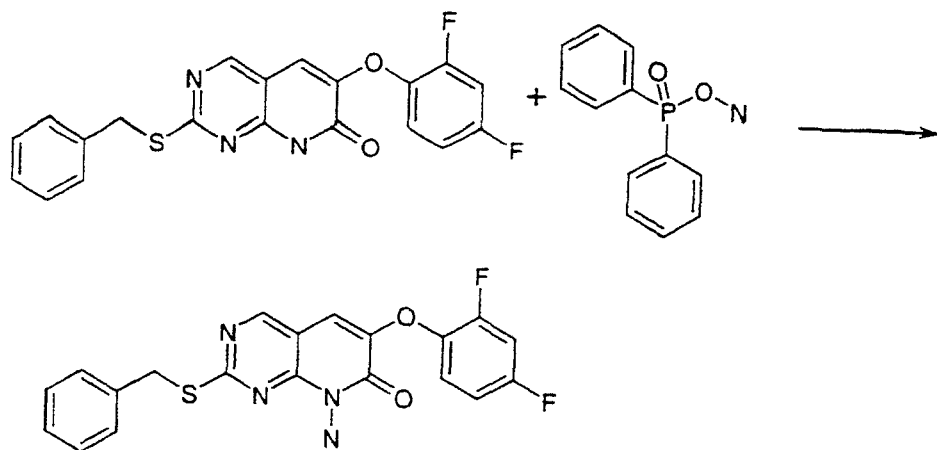
步骤 D: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-d]吡啶-7(8H)-酮



将上述获得的产品(2.06 g, 6.4 mmol)与 4-氨基四氢吡喃 (3.4 g, 33.6mmol)在 150-160°C 下加热 3 天。将混合物冷却至室温, 并与 EtOAc(200 mL)和盐水(50 mL)一起搅拌。分离有机层, 干燥并浓缩。将获得的粗产品通过柱层析(40-60%EtOAc/己烷)纯化, 得到 1.65 g 固体。将它们溶解在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (每种 5 mL)中, 并用 4.5 mL 1M HCl 的醚溶液处理。去除溶剂, 并将得到的固体从异丙醇中再结晶, 得到 1.3 g 白色晶体(质谱 $M+1 = 388.2$, $MP = 237.5-239^\circ\text{C}$)。

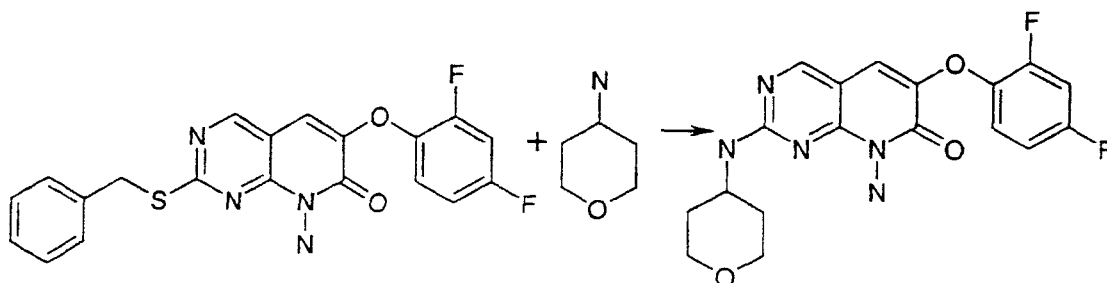
实施例 89: 制备 8-氨基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

步骤 A: 制备 8-氨基-2-苄基硫烷基-6-(2,4-二氟苯氧基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮:



向 0℃ 硫化物(制备参见实施例 83) (2.67g, 6.72mmol) 的 DMF (120mL) 溶液中以一份的形式搅拌加入 60% NaH (375mg, 1.4 当量)。将得到的混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。然后, 以一份的形式加入二苯基氧磷基-O-羟胺 (Tet. Let., 23 卷, No. 37, 3835-3836, 1982) (2.34g, 1.5 当量)。约 1 分钟后, 混合物变得非常稠密, 并且难以搅拌。TLC 分析指出消耗了所有起始 NH 硫化物。向反应中添加乙酸乙酯(650mL)和水(250mL), 分配并分离各层。用水(4X200mL)进一步洗涤乙酸乙酯层, 然后用盐水(1X200mL)最后洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 并浓缩。在高真空下抽真空, 以提供作为暗褐色粉末的酰肼硫化物(hydrazido sulfide) (2.683g, (M+H)⁺=413, m.p.=179.3-182.3℃)。

步骤 B: 制备 8-氨基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮:

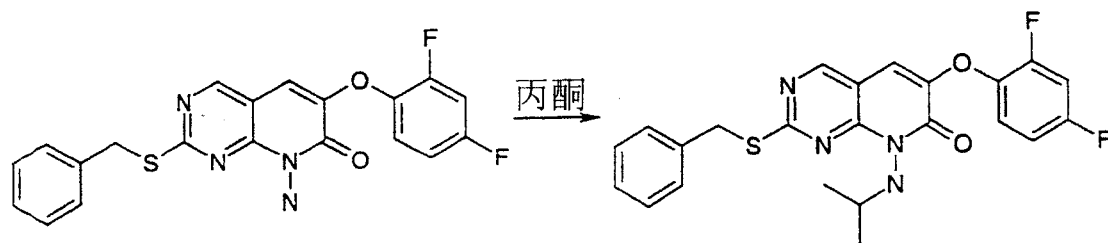


向该硫化物(820mg, 1.99mmol)和 4-氨基四氢吡喃(500mg, 2.5 当量)中加入 NMP (0.8mL), 并将得到的混合物在 150℃ 下搅拌加热 24 小时。

通过 TLC, 起始酰肼硫化物被消耗。加入乙酸乙酯(175mL)和水 (50 mL), 进行层分配, 然后分离。用乙酸乙酯(100 mL)进一步萃取含水层, 并用水(2X200mL)洗涤合并的乙酸乙酯层。最后, 用盐水(1X150mL)洗涤有机层, 然后用硫酸镁干燥乙酸乙酯层, 过滤, 并浓缩, 以提供 882 mg 的粗产品。通过制备性薄层色谱纯化, 提供了作为暗褐色粉末的游离胺(44mg), 所述制备性薄层色谱用 6% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱。将游离胺溶解在二氯甲烷(15mL)中, 然后搅拌加入 1M HCl 的乙醚(0.17mL, 1.5 当量)溶液。搅拌 5 分钟, 然后在 50°C 下, 在减压下去除溶剂。在 56°C 高真空条件下干燥 24 小时, 以提供作为褐色粉末的所需产品(43mg, $(M+H)^+=390$)。

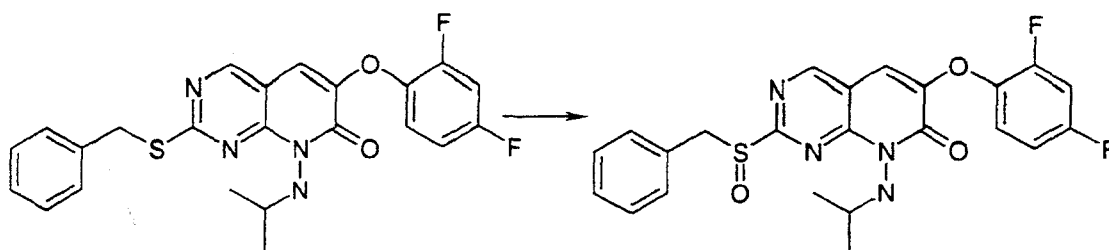
实施例 90: 制备 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-异丙基氨基-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮

步骤 A: 制备 2-苄基硫烷基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-异丙基氨基-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮:



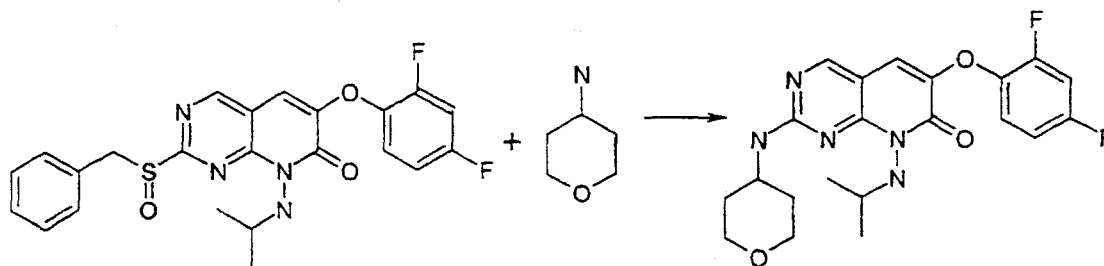
向酰肼硫化物(300mg, 0.73mmol)的甲醇(70mL)和乙酸(16mL)溶液中加入丙酮(0.16mL), 然后加入氰基硼氢钠(55mg, 1.2 当量)。室温下搅拌反应混合物 24 小时。次日, 将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠(100mL)中, 然后用乙酸乙酯(2X100mL)萃取。用盐水(1X50mL)洗涤乙酸乙酯萃取物, 然后用硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 以提供 323mg 粗产品。用制备性薄层层析纯化, 提供所需的化合物(64mg, $(M+H)^+=455$), 所述层析用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。

步骤 B: 制备 2-苄基亚硫酰基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-异丙基氨基-8H-吡

吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮

0°C下，向 N-异丙基酰肼硫化物(64mg, 0.141mmol)的 THF (10mL)溶液中搅拌逐滴加入过硫酸氢钾制剂(130mg, 1.5 当量)的水(10mL)溶液。完成加入后，将得到的混合物从 0°C 一室温搅拌过夜。次日，通过 TLC 完成反应。加入乙酸乙酯(75mL)和水(25mL)，然后分配并分离层。用水(2X25mL)进一步洗涤，最后用盐水 (1X75mL)洗涤。用硫酸镁干燥有机层，过滤，浓缩，并抽真空，提供 N-异丙基酰肼亚砷(74mg, (M+H)⁺=471)。

步骤 C: 制备 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-异丙基氨基-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮:

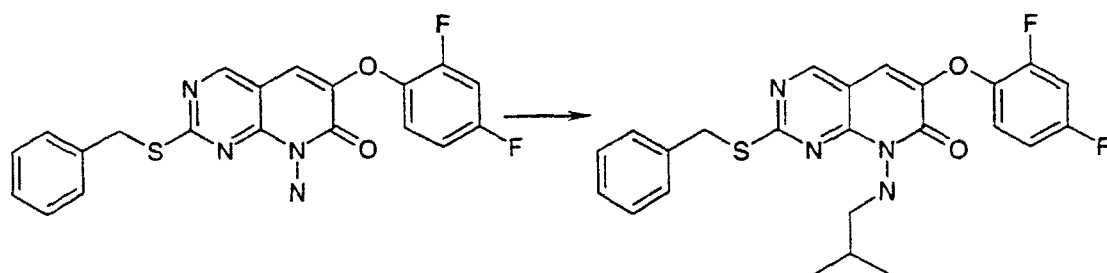


将亚砷(74mg, 0.157mmol)，4-氨基四氢吡喃(80mg, 5 当量)和 NMP (0.1mL)混合在一起，然后在 80°C 搅拌加热 30 分钟。通过 TLC 完成反应，并将反应冷却至室温。加入乙酸乙酯(35mL)和水(25mL)，然后分配，并分离层。用水(2X25mL)进一步洗涤有机层，最后用盐水(1X25mL)洗涤。然后用硫酸镁干燥乙酸乙酯层，过滤并浓缩。在高度真空下抽真空，以提供 75mg 粗产品。通过制备性薄层层析纯化提供作为游离胺的所需化合物(39mg)，所述层析用 75% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。将游离胺溶解在二氯甲烷(5mL)中，并搅拌加入 1M HCl 的乙醚(0.14mL, 1.2 当量)溶液，将得到的混合物搅拌 5 分钟。然后在 50°C，减压去除溶剂。在 56°C 高度

真空条件下干燥 24 小时，提供作为灰白色粉末的标题化合物(39mg, $(M+H)^+=432$)。

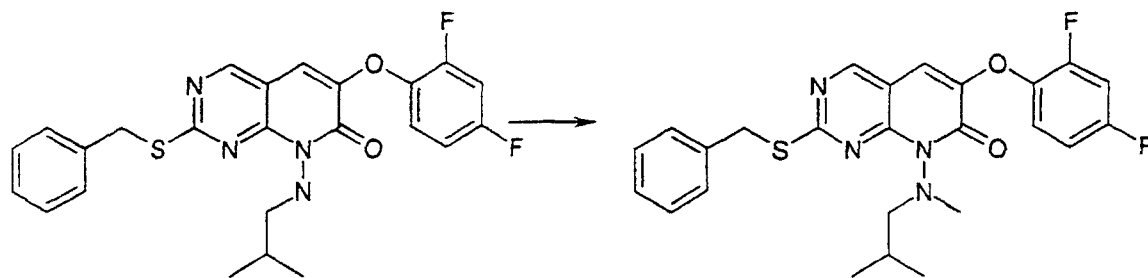
实施例 91：制备 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-[N-甲基-(N-3-甲基-丁基)-氨基]-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮

步骤 A：制备 2-苄基硫烷基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-N-异丁基氨基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮



向酰肼硫化物(1g, 2.52mmol)的甲醇(200ml)溶液和乙酸的混合物中加入异丁醛(0.3mL, 1.3 当量)，然后加入氰基硼氢钠(159mg, 1 当量)。室温下搅拌得到的混合物 3.5 小时。然后加入乙酸乙酯(500mL)，并用饱和碳酸氢钠(5X200mL)洗涤直至微碱性。最后，用盐水(1X150mL)洗涤，并用硫酸镁干燥有机层，过滤，浓缩，并抽真空，以提供褐色固体的粗产品(1.083g)。通过在硅胶上快速柱层析纯化提供泡沫状固体的所需产品(487mg, $(M+H)^+=469$, m.p.=132.1-133.9°C)，所述层析用 15% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。

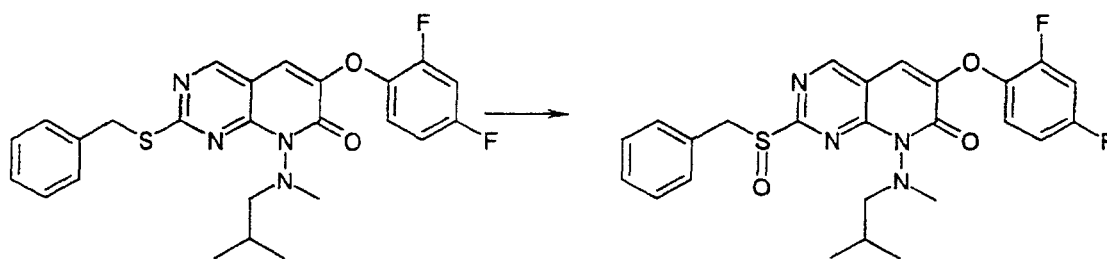
步骤 B：制备 2-苄基硫烷基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-(N-异丁基-N-甲基-氨基)-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮



0°C下，向 N-异丁基酰肼硫化物(100mg, 0.213mmol)的甲醇 (10.5mL) 溶液中加入乙酸(3mL)，然后加入 37% 甲醛_(aq)(25μL, 1.6 当量)，随后加入

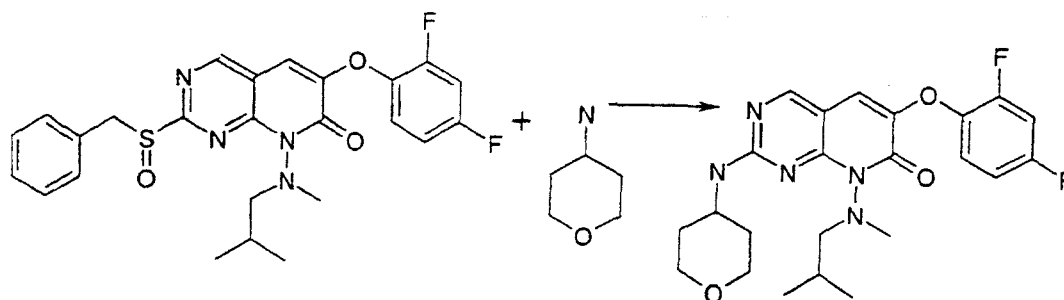
氰基硼氢钠(20mg, 1.4 当量)。将得到的混合物从 0°C—室温搅拌过夜。次日, 通过 TLC 检测仅存在微量的起始物质。将反应倒入饱和碳酸氢钠(150mL)中, 然后用乙酸乙酯(3X75mL)萃取。用盐水(1X50mL)洗涤合并的乙酸乙酯层, 然后用硫酸镁干燥, 过滤并浓缩。通过制备性薄层层析纯化该粗物质, 提供作为白色泡沫状固体的所需化合物(96mg, (M+H)⁺=483), 所述层析用 20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。

步骤 C: 制备 2-苄基亚硫酸基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-(N-异丁基-N-甲基-氨基)-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮



0°C下, 向硫化物(96mg, 0.199mmol)的 THF(10mL)溶液中搅拌逐滴加入过硫酸氢钾制剂(185mg, 1.5 当量)的水(10mL)溶液。完成加入后, 将得到的混合物从 0°C—室温搅拌过夜。通过 TLC 次日完成反应。加入乙酸乙酯(75mL)并用水(4X30mL)洗涤, 最后用盐水(1X30mL)洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 并浓缩, 以提供作为白色泡沫状固体的所需化合物(95mg, (M+H)⁺=499)。

步骤 D: 制备 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-[N-甲基-(N-3-甲基-丁基)-氨基]-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮:

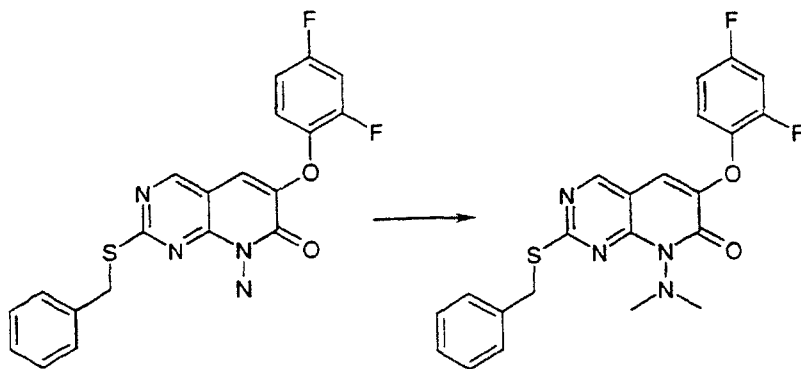


将 N-异丁基, N-甲基酰肼亚砷(95mg, 0.191mmol), 4-氨基四氢吡喃

(97mg, 5 当量)和 NMP(0.1mL)混合在一起, 并在 80°C 搅拌加热 30 分钟。通过 TLC, 耗费了所有的起始亚砷。冷却至室温, 并加入乙酸乙酯(35mL)和水(25mL)。分配并分离层, 随后用水(2X25mL)洗涤, 然后用盐水(1X25mL)洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 浓缩并抽真空。通过制备性薄层层析纯化提供了作为游离胺(82mg)的所需产品, 所述层析用 40% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。将游离胺(82mg)溶解在二氯甲烷(5mL)中, 然后加入 1M HCl 的乙醚(0.2mL, 1.2 当量)溶液。将得到的混合物搅拌 5 分钟, 然后在 50°C 下减压去除溶剂。在 56°C 高度真空下干燥 24 小时, 以提供作为灰白色粉末的标题化合物(60mg, $(M+H)^+=460$)。

实施例 92: 制备 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-N,N-二甲基氨基-2-(四氢-吡喃-4-氨基)-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮:

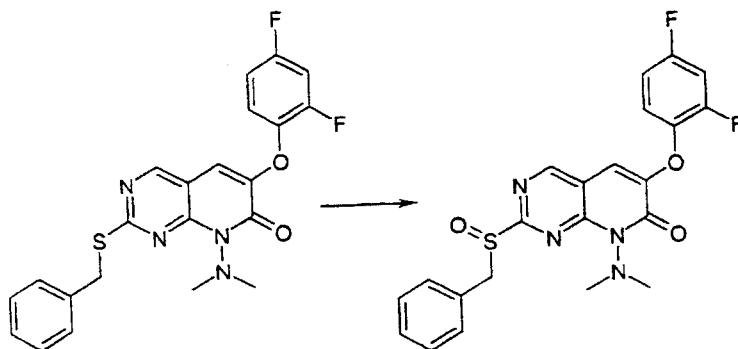
步骤 A: 制备 2-苄基硫烷基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-N,N-二甲基氨基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮:



将酰肼硫化物 (1.5g, 3.64mmol)溶解在甲醇(200mL)和乙酸(60mL)中, 然后加入 37% 甲醛_(aq)(0.5mL, 4 当量), 接着加入氰基硼氢钠(458mg, 2 当量)。室温下将得到的混合物搅拌过夜。次日, 仍残留了一些起始硫化物, 因此, 加入额外的 37% 甲醛_(aq)(0.5mL, 4 当量), 并将反应在室温下搅拌一天以上。在第二天, 通过 TLC 完成反应。加入乙酸乙酯(300mL)和饱和的碳酸氢钠(150mL), 并分配。然后分离层, 并用较多的饱和碳酸氢钠(3X150mL)洗涤, 直至微碱性。最后, 用盐水 (1X150mL)洗涤, 用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 浓缩, 并抽真空, 以提供粗产品(1.93g)。通过在硅胶上进行快速柱层析纯化, 提供作为泡沫状灰白色固体的所需产品

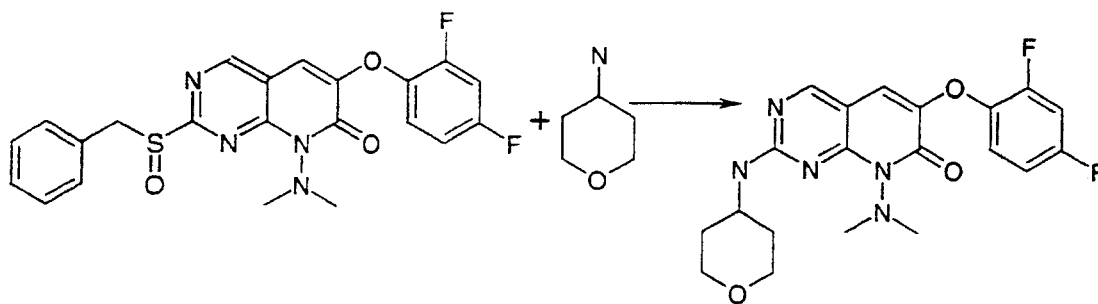
(740mg, $(M+H)^+=441$, m.p.= 63.0-66.0°C), 所述层析用 15% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。

步骤 B: 制备 2-苄基亚硫酸基-6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-N,N-二甲基氨基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮:



0°C 下, 向硫化物(725mg, 1.65mmol)的 THF(30mL)溶液中搅拌逐滴加入过硫酸氢钾制剂(1.01g, 1 当量)的水溶液(20mL)。完成加入后, 将得到的混合物从 0°C 一室温搅拌 6 小时。然后加入乙酸乙酯(100ml), 用水(3X50mL)洗涤, 然后用盐水(1X50mL)洗涤。用硫酸镁干燥有机层, 过滤, 浓缩, 并抽真空, 提供了作为泡沫状白色固体的所需化合物(727mg, $(M+H)^+=457$, m.p.=80.5-89.9°C)。

步骤 C: 制备 6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-N,N-二甲氨基-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮:

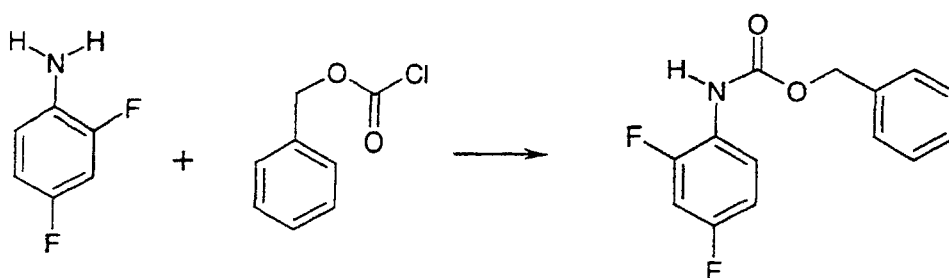


将亚砷(308mg, 0.675mmol), 4-氨基四氢吡喃(205mg, 3 当量)和 NMP(0.3mL)混合在一起, 并在 80°C 下搅拌加热 30 分钟。通过 TLC, 反应完成。加入乙酸乙酯(35mL)和水(25ml), 分配和分离层。用水(2X25mL)洗涤有机层, 最后用盐水(1X25mL)洗涤。用硫酸镁干燥乙酸乙酯层, 过滤, 浓缩, 并抽真空, 以提供粗产品(571mg)。用制备性薄层层析纯化,

提供作为游离胺的产品(185mg), 所述层析用 70% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。将游离胺溶解在二氯甲烷(20mL)中, 然后加入 1M HCl 的乙醚(1.2 当量, 0.5mL)溶液。将得到的混合物搅拌 5 分钟, 然后在 50°C 下减压去除溶剂。在 56°C 高度真空下干燥 24 小时, 以提供作为灰白色粉末的标题化合物(195mg, $(M+H)^+=418$, m.p.= 126.4-131.0°C)。

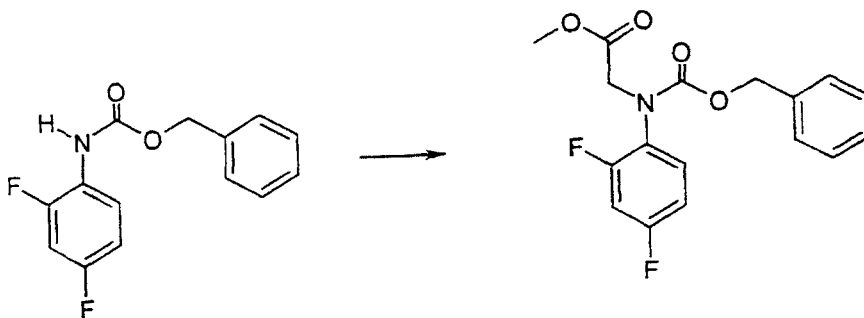
实施例 93: 制备 6-(2,4-二氟-苯基氨基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮:

步骤 A: 制备(2,4-二氟-苯基)-氨基甲酸苄基酯



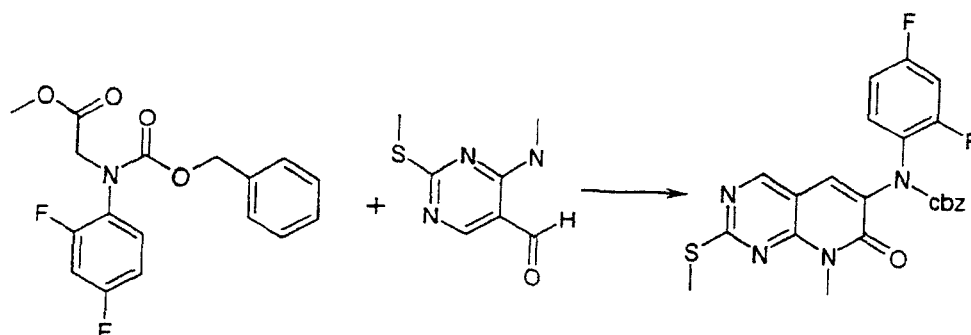
将 2,4-二氟苯胺(5.06 ml, 49.6mmole)加入到 10%NaOH (76 ml)溶液中。在冰浴中冷却, 并加入氯甲酸苄酯(7.85 ml, 55mmole)。搅拌 2 小时后, 将产品过滤, 与己烷一起搅拌, 干燥。产率 9.4 g。

步骤 B: 制备[苄氧基羰基-(2,4-二氟-苯基)-氨基]-乙酸甲酯



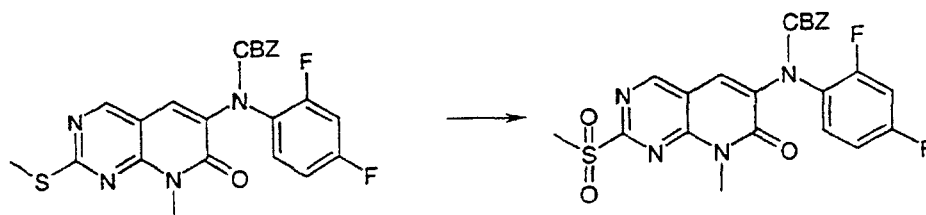
将 CBZ 保护的苯胺(7.89 g 30 mmole)溶解在 1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中, 并在冰浴中冷却至 0°。向该溶液中加入氢化钠(1.3 g 60%油分散体, 32.5mmole), 将其搅拌 30 分钟。向该溶液中加入溴乙酸甲酯(3.0 ml, 31 mmole), 将该溶液加热至室温, 并搅拌 12 小时。加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 用水洗涤 5 遍, 干燥(硫酸镁), 并蒸发至干燥。通过柱层析(80:20 己烷:乙酸乙酯)纯化产品, 以提供产品。产率 8.2 g。

步骤 C: 制备(2,4-二氟-苯基)-(8-甲基-2-甲基硫烷基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-氨基甲酸苄基酯



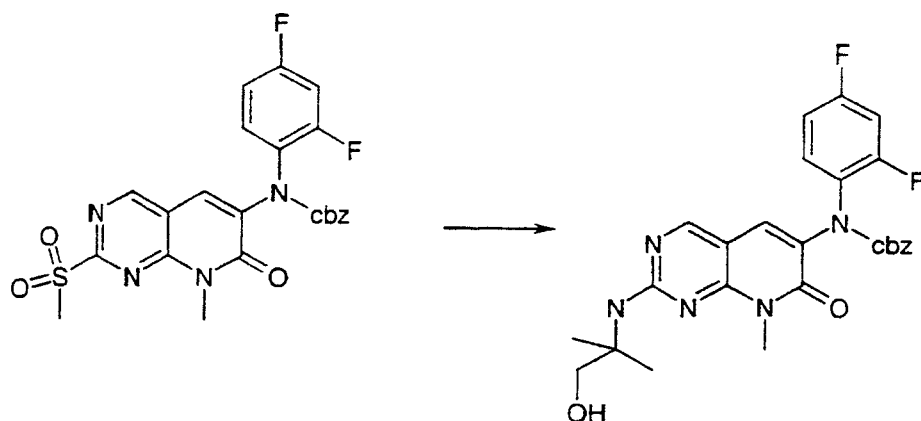
向醛(1.69g, 10mmole)的 NMP 和 CBZ 保护的苯胺(3.5g, 10.5 mmole)的溶液中加入碳酸钾(2.0g, 14.5 mmole), 并在 120℃加热 12 小时。将反应混合物冷却至室温, 并加入水。用乙酸乙酯萃取, 并用水洗涤 5 遍, 干燥(MgSO₄), 蒸发至干燥。通过柱层析(75:25 EtOAc:己烷)纯化产品。产率 1.9 g(M+H)⁺ 469

步骤 D: 制备(2,4-二氟-苯基)-(8-甲基-2-甲磺酰基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基)-氨基甲酸苄基酯



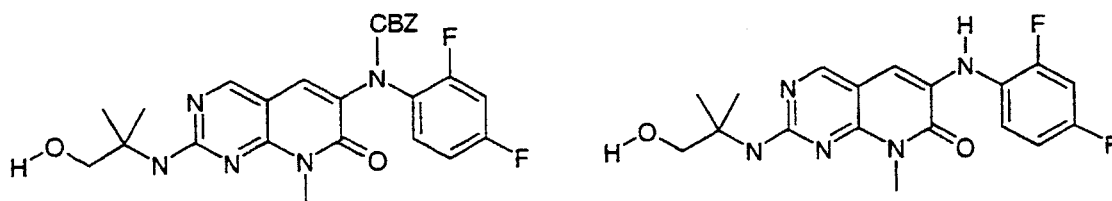
向硫化物(8.5g, 18mmole)的 CH₂Cl₂(100ml)溶液中加入间氯过苯甲酸(9.0g-75%, 39 mmole), 室温下搅拌 12 小时。用 10%NaSO₃ 溶液洗涤反应溶液, 然后用 10%NaHCO₃ 溶液洗涤三遍, 干燥(MgSO₄), 蒸发至干燥。将粗产品与乙醚(100 mL)一起搅拌 1 小时, 过滤, 并干燥。产率 7.9 g。

步骤 E: 制备(2,4-二氟-苯基)-[2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙氨基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-6-基]-氨基甲酸苄基酯



将砒(0.5g 1 mmole)与2-氨基-2-甲基-1-丙醇(0.5 g, 5.5 mmole)和0.5 ml NMP 合并, 将该溶液在 80℃加热 1 小时。冷却至室温, 加入 MeOH (2 ml) 和水(4 ml), 搅拌 1 小时, 过滤, 以提供作为固体的产品。产率 450mg, (M+H)⁺ 510

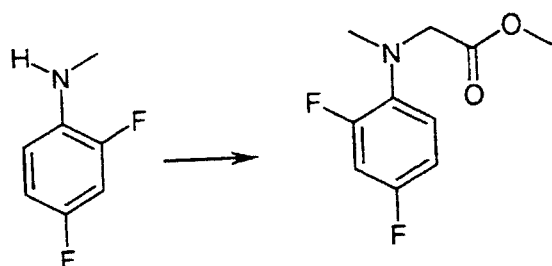
步骤 F: 制备 6-(2,4-二氟-苯基氨基)-2-(2-羟基-1,1-二甲基-乙氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮



将 CBZ 保护的胺(450mg, 0.8 mmole)溶解在 EtOH(20 ml), 向其中加入 5% 钨/碳(50mg), 并在大气压下氢化(hydrogenated)。通过硅藻土过滤 12 小时后, 蒸发至干燥。将该物质悬浮于 MeOH 中, 并用盐酸(1.0M/Et₂O, 1 当量)酸化, 搅拌 20 分钟, 减压下蒸发, 与 Et₂O/MeOH 的混合物一起搅拌 2 小时, 过滤, 以提供盐酸盐。产率 140mg MP216-217.9°。MS (M+H)⁺ 376。

实施例 94: 制备 6-[(2,4-二氟-苯基)-甲基-氨基]-8-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮:

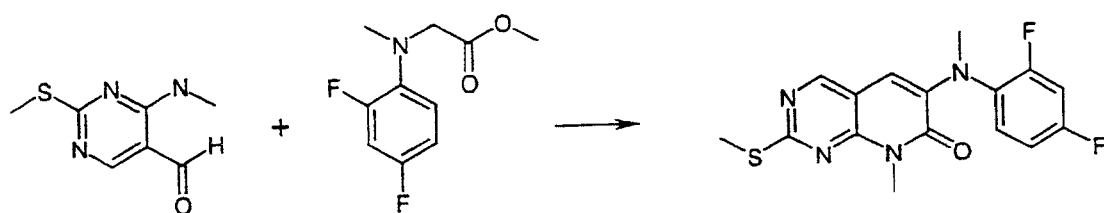
步骤 A: 制备[(2,4-二氟-苯基)-甲基-氨基]-乙酸甲酯



向 2,4-二氟-N-甲基苯胺(Avacado Research Chemical, Heysham 英国)(1.43g, 10 mmole)的 NMP 溶液, 和 K_2CO_3 的混合物中加入溴乙酸甲酯(0.945 ml, 10 mmole), 并在室温下搅拌 24 小时。将反应混合物加入到水中, 并用乙酸乙酯(3X50ml)萃取, 用水洗涤有机萃取物 6 遍, 干燥($MgSO_4$)并蒸发, 以提供作为油状的产品。

产率 2.0 g

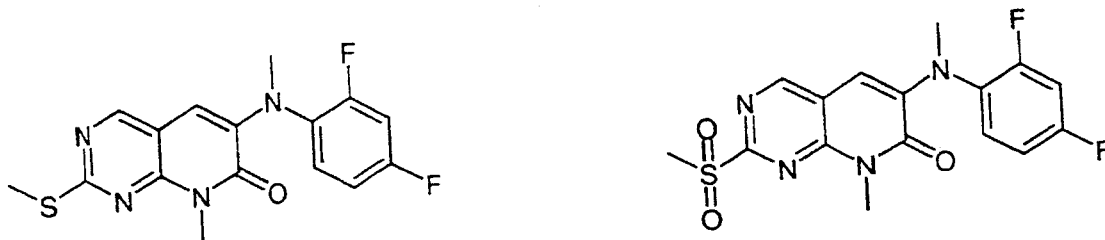
步骤 B: 制备 6-[(2,4-二氟-苯基)-甲基-氨基]-8-甲基-2-甲基硫烷基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮



将 4-甲氨基-2 甲硫基嘧啶(methylthymirimidine)-5 -甲醛(915 mg, 5 mmole)和苯胺(1.1g, 5.1mmole)和 K_2CO_3 (1.5g, 10.8 mmole)的 10ml NMP 混合物在 120 $^{\circ}$ 下加热。12 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 并加入到 100 ml 水中。用 EtOAc (3X, 100 ml)萃取得到的混合物, 并用水洗涤有机层 6X(the organic layer was with water 6X), 干燥($MgSO_4$)并在减压下蒸发。将产品残余物与醚(50 ml)一起搅拌 1 小时, 过滤, 以产生作为固体的产

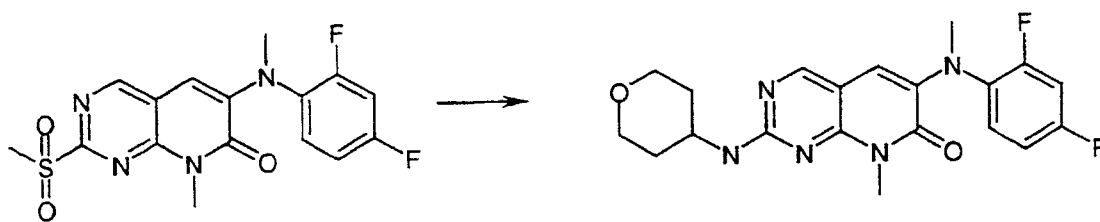
品。产率 1.07g MS (M+H)⁺ 349

步骤 C: 制备 6-[(2,4-二氟-苯基)-甲基-氨基]-8-甲基-2-甲磺酰基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮



将硫化物(1.0g, 2.8 mmole)溶解在 25 ml 二氯甲烷中, 向该溶液中加入 3-氯过苯甲酸(77%, 1.4g, 6.2 mmole)。将该溶液在室温下搅拌 6 小时, 然后用含水亚硫酸钠溶液(2X, 10 ml)洗涤, 接着用饱和碳酸氢钠溶液(3X, 10 ml)洗涤。然后干燥(MgSO₄)并蒸发该有机溶液至固体残余物。将该残余物与醚(25 ml)一起搅拌, 过滤并干燥, 以提供作为固体的砒。产率 870 mg MS (M+H)₊ 381

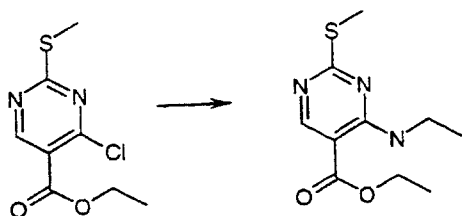
步骤 D: 制备 6-[(2,4-二氟-苯基)-甲基-氨基]-8-甲基-2-(四氢-吡喃-4-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮



将砒(0.4 g, 1.05 mmole)和 4-氨基-四氢吡喃(0.35g, 3.47 mmole)和 0.3 ml 的 NMP 混合物在 80°C 加热 1 小时。冷却至室温, 加入 1.0 ml MeOH, 和 2.0 ml 水, 室温下搅拌 1 小时, 并过滤, 用水洗涤并干燥, 以提供作为固体的产品。将该产品悬浮于 MeOH 中, 并用盐酸(1.0M/Et₂O 1 当量)将之酸化, 搅拌 1 小时。蒸发有机层, 将残余物与 MeOH/Et₂O 的混合物一起搅拌 1 小时, 过滤, 以提供作为盐酸盐的产品。产率 0.358g MP 197-198.5° MS (M+H)⁺ 402

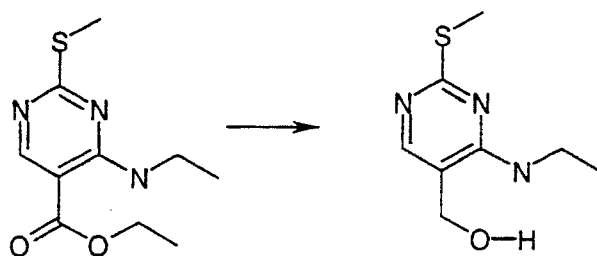
实施例 95: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-乙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基) 吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:

步骤 A: 制备 4-乙氨基-2-甲硫基嘧啶-5-羧酸乙酯



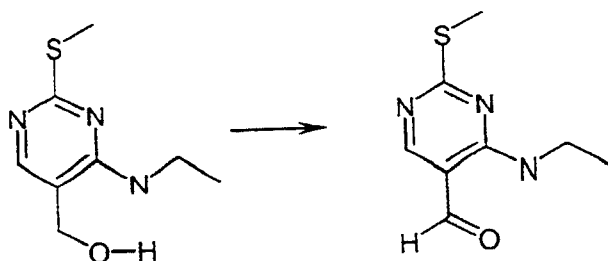
向 25 g(107 mmole)4-氯-2-甲硫基-5-嘧啶(pyrimidine)羧酸乙酯的 250 ml 四氢呋喃溶液中加入 47 ml (337 mmole)和 43 ml 70%乙胺溶液(668 mmole)。室温下将混合物搅拌 4 小时。蒸发至干燥,将该物质溶解在乙酸乙酯/水的混合物中,用 10%NaHCO₃ 溶液洗涤两遍,干燥(MgSO₄),蒸发至干燥,以提供作为固体的产品。产率 24.1 g

步骤 B: 制备 4-乙氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醇



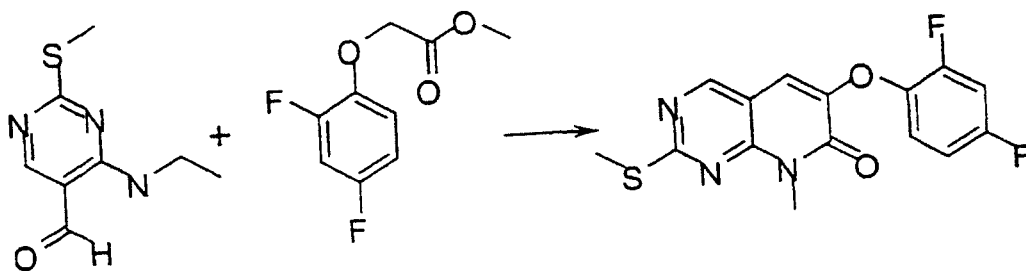
在冰浴中,将 4-乙氨基-2-甲硫基-嘧啶羧酸乙酯(24.1g, 100mmole)的四氢呋喃(250 ml)溶液冷却至 0^o。1 小时内,向该溶液中小心加入 I 小部分氢化铝锂(4.3g, 113mmole),完成加入 1 小时后,缓慢加入水(4.3 ml),然后加入 NaOH 溶液(4.3 ml, 15%),然后加入额外的 13 ml 水,搅拌 1 小时。过滤得到的混悬液,用 100 ml 四氢呋喃洗涤滤渣两遍。减压下蒸发该溶液。将残余物与 150 ml Et₂O 一起搅拌,过滤,干燥。产率 19.1 g

步骤 C: 制备 4-乙氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛



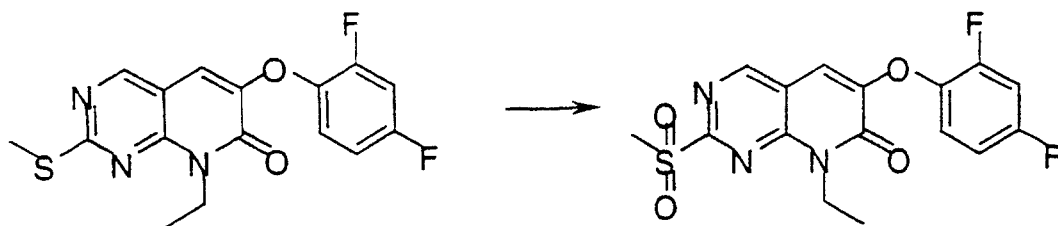
向 4-乙氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醇(19.1g,, 96 mmole)的 1000ml 二氯甲烷溶液中加入 87g 二氧化锰。将得到的混悬液搅拌 20 小时, 通过硅藻土过滤。用 100ml 二氯甲烷洗涤残余物两遍, 减压下蒸发合并的滤液和洗涤物, 以提供作为固体的产品。产率 12.8 g。

步骤 D: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-乙基-2-甲硫基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



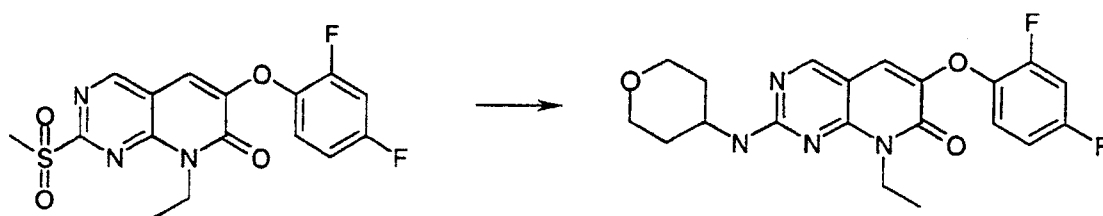
向 4-乙氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(5.0g, 25.5 mmole)和乙酸苯氧酯(6.0g, 29.7 mmole)在 50 ml NMP 的混合物中 K_2CO_3 (6.0g, 43.4 mmole), 并在 120 $^{\circ}$ 加热。2 小时后, 加入额外的 1.5 g 酯, 并额外加热 2 小时。这时, 向反应中加入额外的 1.5 g 酯和 2.0 g K_2CO_3 , 在额外的 2 小时后, 将反应冷却至室温。将反应混合物加入到水(300ml)中, 并搅拌 2 小时。过滤, 并用乙醚洗涤, 干燥。产率 8.7 g MP 122-127.9 $^{\circ}$ MS (M+H) $^{+}$ 350

步骤 E: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-乙基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



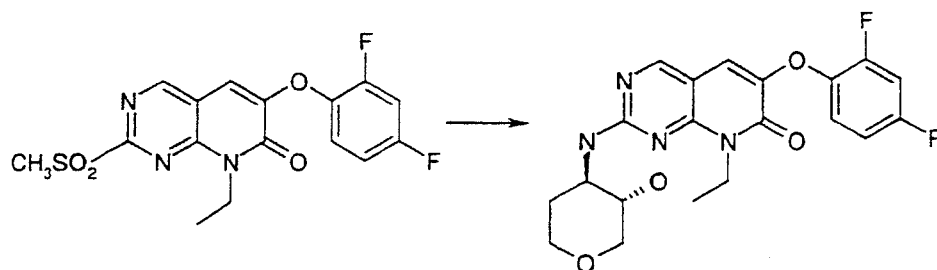
将硫化物(8.7g, 24.9 mmole)溶解在 100 ml 二氯甲烷中, 并加入 3-氯过苯甲酸(77% 11.5g 50 mmole)。将混合物室温下搅拌 8 小时, 然后用亚硫酸钠溶液(2X, 75 ml)洗涤, 接着用饱和含水碳酸氢钠(3X, 75 ml)洗涤。然后干燥(MgSO₄)并蒸发有机溶液。将得到的固体与醚一起搅拌 1 小时, 并过滤, 以产生作为白色固体的砒。产率 6.9g MP 128-129.1° MS (M+H)⁺ 381

步骤 F: 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-乙基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒(6.0g, 15.7 mmole)和 4-氨基-四氢吡喃(5.0g, 49.5 mmole)和 6.0 ml NMP 的混合物在 80°C 下加热。1 小时后, 冷却至室温, 加入 12ml MeOH 和 24ml 水, 搅拌 1 小时。过滤混悬液, 用水洗涤, 并干燥。将固体残余物悬浮于 MeOH (60 ml), 并加入盐酸(1.0M/Et₂O 1 当量), 将混合物搅拌 1 小时, 并蒸发。将固体残余物与 MeOH/Et₂O 的混合物一起搅拌 1 小时, 过滤, 用醚洗涤, 并干燥。产率 5.9g MP199.1-205.9° MS (M+H)⁺ 403

实施例 96: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-乙基-2-(3-羟基-四氢-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

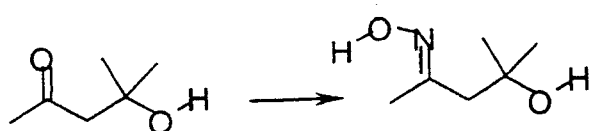


将砒(参见实施例 95 制备)(0.50 g, 1.31 mmol)和反式-4-氨基-3-羟基-

四氢吡喃(0.23g, 1.97mmol) (参见下述关于制备的参考文献: (a) Marquis, Robert W 等 J. Med. Chem. (2001), 44 (5), 725-736. (b) Gribble, Andrew D 等 PCT Int. Appl. (1998), 74 页. (c) Mochalin, V. B 等 Zh. Org. Khim. (1971), 7(4), 825-8)在 2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物在 100°C 加热 12 小时。将反应混合物冷却, 加入乙酸乙酯(15 mL), 用水(3X, 15 mL), 盐水洗涤有机溶液, 然后干燥(MgSO₄)。减压下蒸发溶剂和柱层析(CH₂Cl₂/甲醇- 97/3)提供了 120mg 产品(mpt. 174.9-176.3°C, MS (M+H)=419)

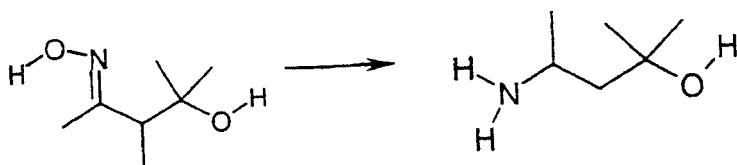
实施例 97: 制备 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羟基-1,3-二甲基-丁氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮:

步骤 A: 制备 4-羟基-4-甲基-戊-2-酮肟



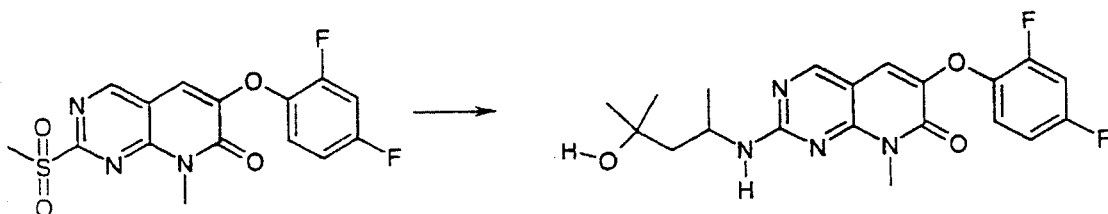
室温下, 将 4-羟基-4-甲基-2-戊酮(10.0g, 85.7 mmole)和盐酸胍(22.17 g, 343 mmole)在 90 ml 水中的混合物剧烈搅拌。1 小时内, 向该溶液中缓慢加入固体碳酸氢钠(26.8g, 343 mmole)。3 小时后, 用乙酸乙酯(3X, 100ml)萃取反应混合物, 干燥(MgSO₄)并在减压下蒸发, 以提供作为油状的产品。产率 11.2g

步骤 B: 制备 4-氨基-2-甲基-戊-2-醇



将肟(11.2g, 85 mmole)溶解在 150 ml 乙醇中, 向其中加入 20ml 50% 阮内镍/水的淤浆, 并提供以 50 磅/英寸² 的帕尔氢化器。6 小时后, 通过硅藻土过滤反应混合物, 并蒸发以提供作为油状的胺。产率 9.9g

步骤 C: 制备 6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羟基-1,3-二甲基-丁氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮



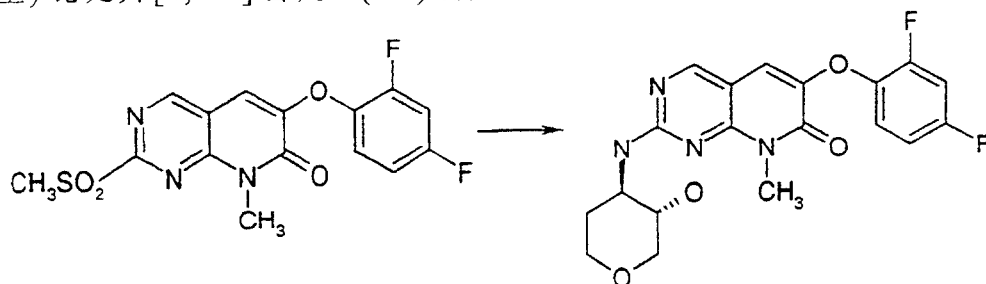
将砒(1.0g, 2.7 mmole), 4-氨基-2-羟基-2-甲基戊烷(1.0g, 8.5 mmole)和 1.0 ml NMP 的混合物在 80°C 加热 2 小时。将反应混合物冷却, 并加入到水中, 用乙酸乙酯(3X, 75 ml)萃取, 用水(6X, 75 ml)洗涤, 干燥(MgSO₄), 并蒸发。通过柱层析(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH- 95/5)纯化残余物, 以提供纯产品。将残余物悬浮于 MeOH 中, 并用盐酸酸化(Et₂O/HCl, 1.0M, 1 当量), 搅拌 30 分钟, 然后干燥。将残余物在甲醇/醚的混合物中搅拌 1 小时, 过滤, 并干燥, 以提供作为白色固体的产品。产率 818 mg MP 158.9-161°, Ms (M+H)⁺ 405

然后用上述程序和在先于步骤 C 使用前, 在步骤 B 中解析氨基醇, 也可制备:

6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羟基-1(S), 3-二甲基-丁氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮, 和

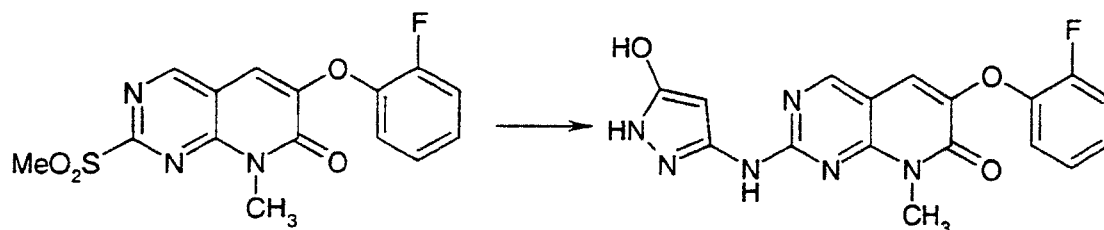
6-(2,4-二氟-苯氧基)-2-(3-羟基-1(R), 3-二甲基-丁氨基)-8-甲基-8H-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7-酮。

实施例 98: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(3-羟基-四氢-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8H)-酮:



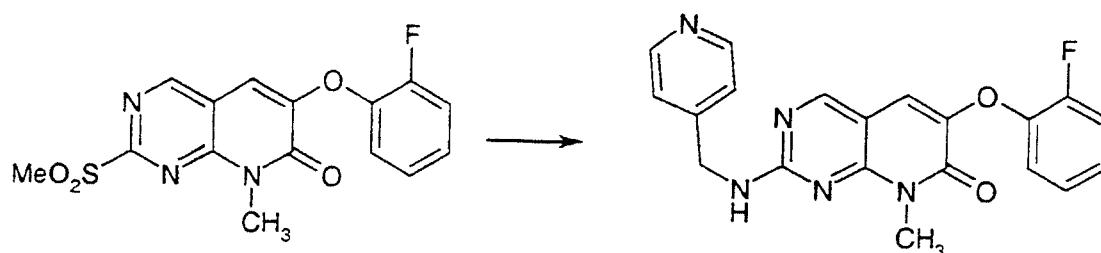
将砒 5(0.70 g, 1.4 mmol)和反式-4-氨基-3-羟基四氢吡喃(0.33g, 2.85mmol) (参见下述关于制备的参考文献: (a) Marquis, Robert W 等 J. Med. Chem. (2001), 44(5), 725-736. (b) Gribble, Andrew D 等 PCT Int. Appl. (1998), 74 页. (c) Mochalin, V. B 等 Zh. Org. Khim. (1971), 7(4), 825-8)在 2 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物在 100°C加热 12 小时。将反应混合物冷却, 加入乙酸乙酯(20 mL)。然后用水(3X, 30 mL)洗涤有机溶液, 并干燥(MgSO₄)。蒸发溶剂和薄层层析(CH₂Cl₂/EtOAc-95/5)提供 0.25 g 产品。加入盐酸(1.0M/Et₂O, 1.2 当量)提供了盐, 将其过滤, 并干燥, 以提供 185mg 所需产品(mpt. 226.4-227.7°C, MS (M+H) = 405)

实施例 99: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(5-羟基吡唑-3-基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



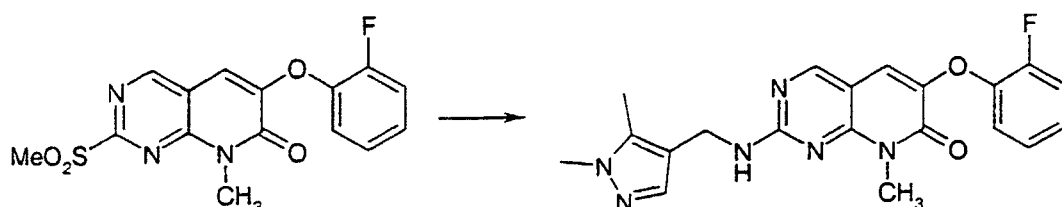
砒 2(0.05 g, 0.142 mmol), 3-氨基-5-羟基吡唑(0.017 g, 0.0172 mmol) 在 1.0 ml DMF 中的混合物加热至 65°C, 保持 42 小时, 并冷却蒸发溶剂产生一种残余物, 将其通过层析(Supelco Supelclean™ LC-Si SPE 管, 6 mL/1g - CH₂Cl₂-4 % MeOH/CH₂Cl₂)和 MS/HPLC-纯化(0.0013 g, 质谱 M+1=369)

实施例 100: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-[(吡啶-2-基-甲基)氨基]-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



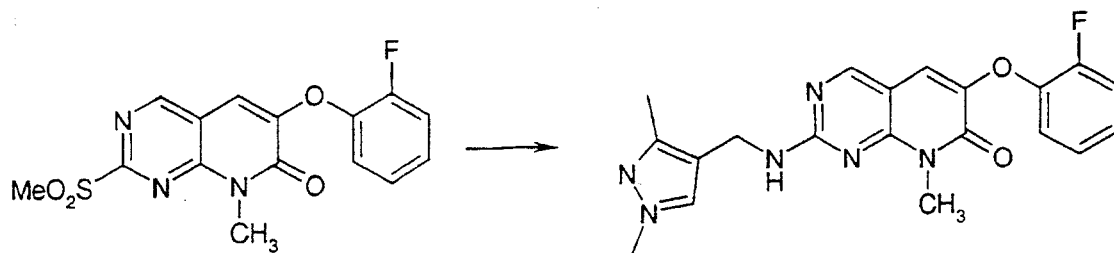
将砒 2(0.05 g, 0.142 mmol), 4-(氨甲基)吡啶(0.019 g, 0.0172 mmol) 在 1 ml DMF 中的混合物加热至 65°C, 保持 18 小时。用 H₂O 和 EtOAc 每个 2 mL 稀释冷却的反应混合物, 并在两相之间进行分配。通过 0.5 g MgSO₄ 的柱塞过滤 EtOAc, 蒸发, 并通过 Supelco Supelclean™ LC-Si SPE 管, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂-2%MeOH/CH₂Cl₂)和 MS/HPLC 纯化(0.0068 g, 质谱 M + 1 = 378)。

实施例 101: 制备 2-[[[(1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-氨基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



用 0.0172 ml 1M KOH/MeOH 处理(1,5-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲胺的 HCl 盐 · H₂O(0.031 g, 0.172 mmol), 并蒸发。将胺与 65°C 砒 2(0.05 g, 0.142 mmol)的 1ml DMF 溶液混合 18 小时。用 H₂O 和 EtOAc 每个 2 mL 稀释冷却的反应混合物, 并在两相之间进行分配。通过 0.5 g MgSO₄ 的柱塞过滤 EtOAc, 蒸发, 并通过 Supelco Supelclean™ LC-Si SPE 管, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂-2%MeOH/CH₂Cl₂)层析得到的混合物(0.005 g, 质谱 M+1= 395)

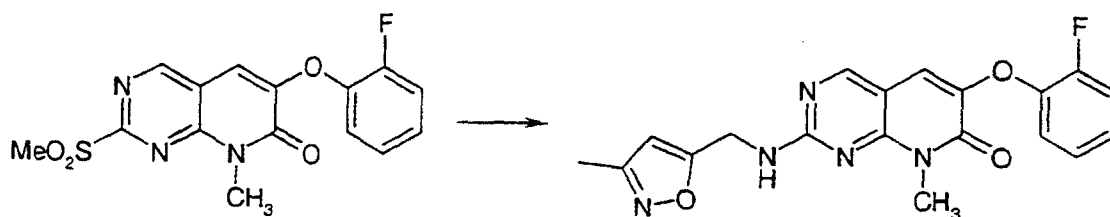
实施例 102: 制备 2-[[[(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]氨基]-6-(2-氟苯氧基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



用 0.0172 ml 1M KOH/MeOH 处理(1,3-二甲基-1*H*-吡啶-4-基)甲胺的 1.8HCl 盐 · 1.5H₂O(0.037 g, 0.172 mmol), 并蒸发。将游离胺与 65°C 砒 2(0.05

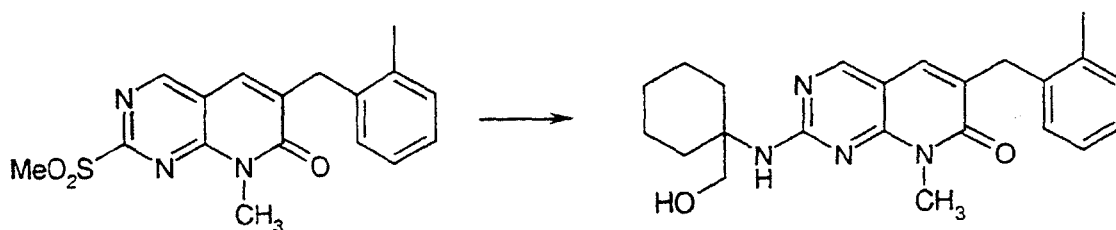
g, 0.142 mmol)的 1ml DMF 溶液混合 18 小时。用 H₂O 和 EtOAc 每个 2 mL 稀释冷却的反应混合物，并在两相之间进行分配。通过 0.5 g MgSO₄ 的柱塞过滤有机相，并蒸发。通过 Supelco Supelclean™ LC-Si SPE 管, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂-2%MeOH/CH₂Cl₂)层析得到的混合物。(0.0266g 质谱 M+1= 395)

实施例 103: 制备 6-(2-氟苯氧基)-2-{[(3-甲基-异噁唑-5-基)甲基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



用 0.0172 ml 1M KOH/MeOH 处理(3-甲基-异噁唑-5-基)甲胺的 HCl 盐(0.026 g, 0.172 mmol), 并蒸发。将游离胺与 65°C 砒 2(0.05 g, 0.142 mmol) 的 1ml DMF 溶液混合 18 小时。用 H₂O 和 EtOAc 每个 2 mL 稀释冷却的反应混合物，并在两相之间进行分配。蒸发 EtOAc，并通过 Supelco Supelclean™ LC-Si SPE 管, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂-2%MeOH/CH₂Cl₂)层析得到的混合物。(0.0094g 质谱 M+1= 382)

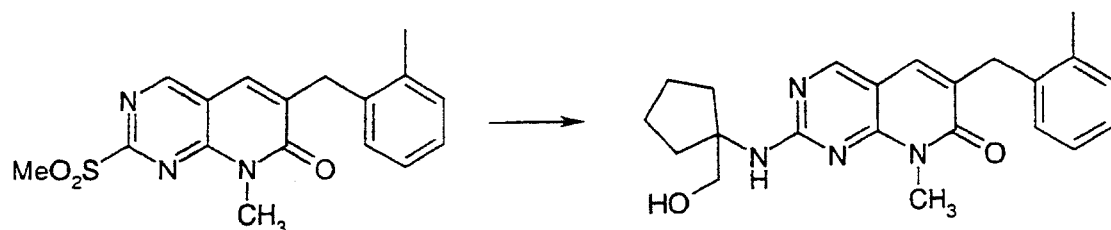
实施例 104: 2-{[1-(羟甲基)环己基]氨基}-6-(2-甲基苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将砒(以与砒 8 类似的方式制备) (0.05 g, 0.146 mmol), (1-氨基环己基) 甲醇(0.038 g, 0.291 mmol)在 2 ml CHCl₃ 中的混合物加热至 65°C，保持 18 小时。蒸发冷却的反应混合物，然后加入 1mL MeOH。收集得到的沉淀，并通过 Supelco Supelclean™ LC-Si SPE 管, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂-4%

MeOH/CH₂Cl₂)和 MS/HPLC 纯化(0.0249 g, 质谱 M+1= 393)。

实施例 105: 2-{{[1-(羟甲基)环戊基]氨基}-6-(2-甲基苄基)-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



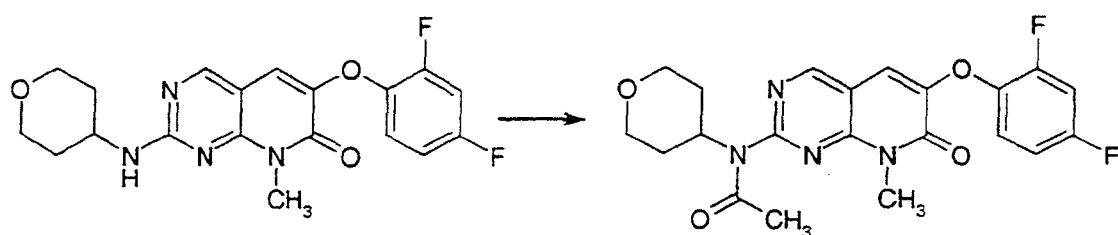
将砒(以与砒 8 类似的方式制备) (0.05 g, 0.146 mmol), (1-氨基环戊基)甲醇(0.033 g, 0.291 mmol)在 2 ml CHCl₃ 中的混合物加热至 65°C, 保持 18 小时。蒸发冷却的反应混合物, 然后加入 1mL MeOH。收集得到的沉淀, 并通过 Supelco Supelclean™ LC-Si SPE 管, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂—4% MeOH/CH₂Cl₂)和 MS/HPLC 纯化(0.0155 g, 质谱 M+1= 379)。

实施例 106: 6-苄基-2-{{[1-(羟甲基)环戊基]氨基}-8-甲基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



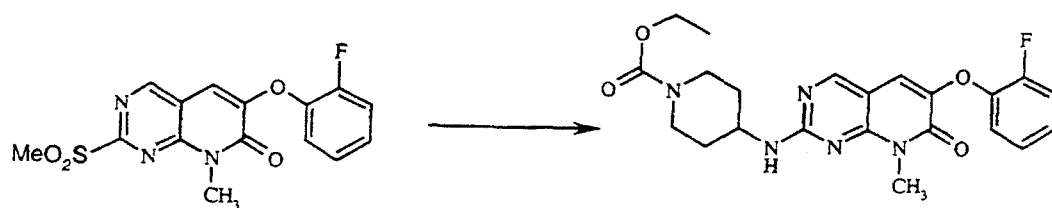
将砒(以与砒 8 类似的方式制备) (0.05 g, 0.152 mmol), (1-氨基环戊基)甲醇(0.033 g, 0.291 mmol)在 1 ml CHCl₃ 中的混合物加热至 65°C, 保持 18 小时。加入另外的 0.020 g (1-氨基环戊基)甲醇, 然后在 65°C 下将混合物加热 18 小时。蒸发冷却的反应混合物, 然后加入 1mL MeOH。收集得到的沉淀, 并通过 Supelco Supelclean™ LC-Si SPE 管, 6 mL (1g) (CH₂Cl₂—1%MeOH/CH₂Cl₂)和 MS/HPLC 纯化(0.0345g, 质谱 M+1= 365)。

实施例 107: N-[6-(2,4-二氟-苯氧基)-8-甲基-7-氧代-4a,7,8,8a-四氢-吡啶并[2,3*d*]嘧啶-2-基]-N-(四氢-吡喃-4-基)-乙酰胺



将 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(实施例 23) (1.0 g, 2.57 mmol), *N,N*-二异丙基乙胺(0.498 g, 0.67 mL, 3.86 mmol)在乙酐(1.42 g, 1.02 mL, 13.9 mmol)中的混合物加热至 123-127°C, 保持 2 小时。在 60°C 下蒸发挥发物, 以提供稠密的残余物, 将其溶解在 4 mL 67-70°C 的丙酮中。向得到的溶液中加入 5 mL 己烷, 温度保持在 53-55°C。在 18 小时内, 允许将混合物冷却至环境温度。过滤得到的固体, 并用 3 X 3 mL 的 1:2 丙酮:己烷洗涤。将漂洗的固体溶解在 5 mL 己烷中, 并加热至回流, 保持 45 分钟。冷却至环境温度后, 过滤淤浆, 用己烷洗涤固体, 并在真空下干燥(0.903 g, 质谱 $M+1=431$, $MP = 185.3-186.9^\circ\text{C}$)。

实施例 108: 制备 4-{{[6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]氨基}哌啶-1-羧酸乙酯



在 120°C 下, 将 砒 2(1.0 g, 2.86 mmol)和 4-氨基-1-哌啶羧酸乙酯(0.98 mL, 5.73 mmol)在 5 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮中的混合物加热 2 小时, 然后倒入水(200 mL)中, 并在室温下搅拌 1 小时。过滤, 然后干燥, 提供了游离胺。将一部分该产品(0.050 g, 0.113 mmol)溶解在甲醇(1-2 mL)中, 并加入盐酸的醚溶液(1M, 1 当量)。通过过滤分离固体, 然后用醚漂洗, 干燥, 提供 0.038 g 作为盐酸盐的所需产品($MP = 171.2-183.5^\circ\text{C}$)。

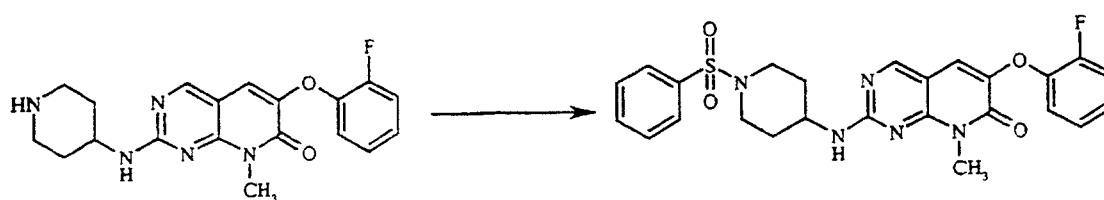
实施例 109: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[(1-苄基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:

步骤 A: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-(4-哌啶基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将 4-[[6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]氨基}哌啶-1-羧酸乙酯的游离碱(0.500 g, 1.13 mmol)和碘代三甲基硅烷(0.32 mL, 2.27 mmol)在 5 mL 二氯甲烷中的混合物回流。4 小时后, 加入另外的碘代三甲基硅烷(0.32 mL, 2.27 mmol), 并在室温下搅拌反应 3 天。用甲醇稀释反应, 并蒸发, 将残余物溶解在甲醇钠的甲醇溶液(0.5 M, 9.1 mL)中, 并再度蒸发。用二氯甲烷洗涤得到的固体, 并在真空中干燥, 以产生 540 mg 所需的游离氨基哌啶。

步骤 B: 制备 6-(2-氟苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(苄基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

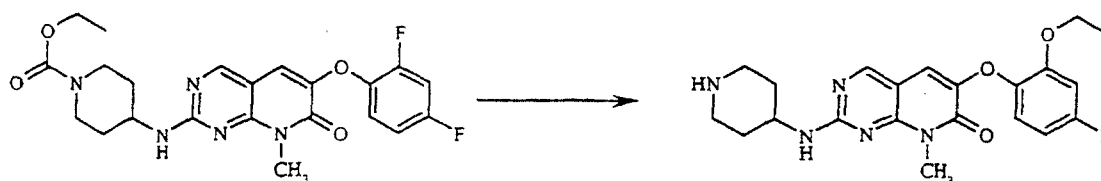


在室温下, 将氨基哌啶(0.125 g, 0.338 mmol), 碳酸钠(0.072 g, 0.677 mmol), 和苯磺酰氯(0.052 mL, 0.406 mmol)在 4 ml 二氯甲烷中的混合物搅拌 4 天。通过柱层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3\text{OH}$ -95/4/1)纯化反应混合物。合并柱馏分, 并在减压下浓缩, 以提供游离胺。将该游离胺(0.040 g, 0.078 mmol)溶解在乙酸乙酯(1-2 mL)中, 并加入盐酸的醚溶液(1M, 1 当量)。通过过滤分离固体, 然后用醚漂洗, 干燥, 提供了 0.032 g 作为盐

酸盐的所需产品(MP = 130.0-135.0°C)。

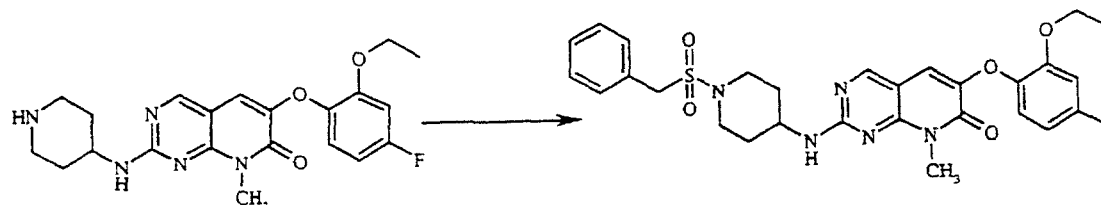
实施例 110: 制备 6-(2-乙氧基-4-氟苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(苄基磺酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:

步骤 A: 制备 6-(2-乙氧基-4-氟苯氧基)-8-甲基-2-(4-哌啶基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:



将 4-[[6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-7-氧代-7,8-二氢吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2-基]氨基]哌啶-1-羧酸乙酯(实施例 70, 1.0 g, 2.16 mmol)和氢氧化钾(2.43 g, 43.2 mmol)在 20 mL 乙醇中的混合物回流 17 小时, 在加入 0.5 mL 水之后, 在减压下蒸发反应体积前, 将回流持续另外的 20 小时。将残余物溶解在 100 mL 水中, 并在用滴加浓 HCl 酸化前, 在冰浴中冷却。在用氢氧化钠再度碱化和用二氯甲烷(2X)再度萃取前, 用二氯甲烷(2X)萃取酸性含水溶液。合并来自碱性含水溶液的有机萃取物, 用硫酸镁干燥, 并在真空中干燥, 以产生氨基哌啶(M+1= 414.1)。

步骤 B: 制备 6-(2-乙氧基-4-氟苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(苄基磺酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

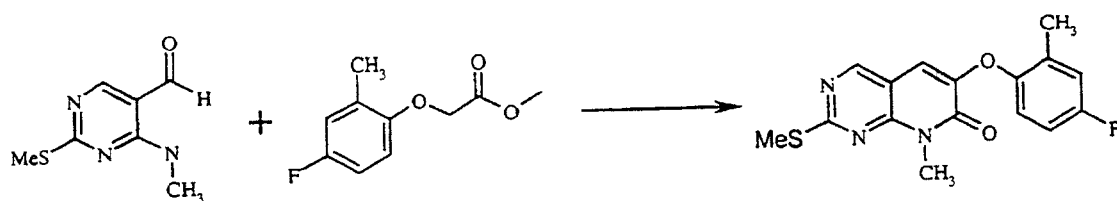


将一部分上述哌啶(0.150 g, 0.387 mmol)与碳酸钠(0.082 g, 0.774 mmol)和 α -甲苯磺酰氯(0.085 mL, 0.465 mmol)溶解在 2 mL 二氯甲烷中, 并在室温下搅拌 17 小时。通过柱层析(SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -95/5)纯化反应混合物。合并柱馏分, 并在减压下浓缩, 以提供游离胺。将该游离胺(0.076

g, 0.140 mmol)溶解在甲醇(1-2 mL)中,并在减压蒸发前加入盐酸的醚溶液(1M, 1 当量)。通过用醚漂洗分离固体,过滤,并在真空中干燥,提供了 0.031 g of 作为盐酸盐的所需产品(MP = 134.6-187.3°C)。

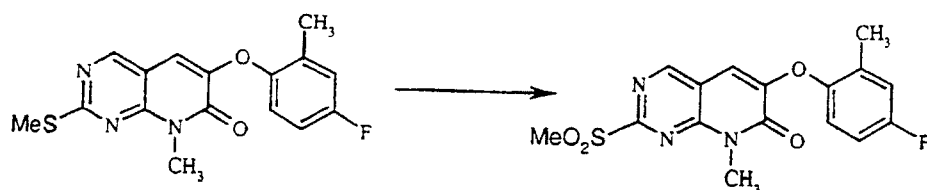
实施例 111: 制备 6-(2-甲基-4-氟苯氧基)-8-甲基-2-[[1-(苄基磺酰基)哌啶-4-基]氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

步骤 A: 制备 6-(2-甲基-4-氟苯氧基)-8-甲基-2-甲硫基吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



向 4-甲氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(如实施例 1 所述制备)(7.3 g, 39.6 mmol)和 2-甲基-4-氟苯氧基乙酸甲酯(用 2-甲基-4-氟苯酚代替 2-氟苯酚,如实施例 4 制备), (11.8 g, 59.4 mmol)在 80 mL 1-甲基-2-吡咯烷酮的混合物中加入碳酸钾(11.0 g, 79.3 mmol)。将反应混合物加热至 120°C, 3 天后,加入另外的乙酸苯氧酯(15.0 g, 75.7 mmol)。在 120°C 搅拌 18 小时后,将反应冷却至室温,并加入水(1 L)。将混悬液搅拌 2 小时,然后用乙酸乙酯(2X)萃取。用水(3X)和饱和的盐水洗涤合并的萃取物,用硫酸镁干燥,并在真空中蒸发。用乙醚和乙酸乙酯洗涤粗固体(10.1 g),然后在真空中干燥,产生 2.3 g 纯硫化物(质谱 M+1= 332)。

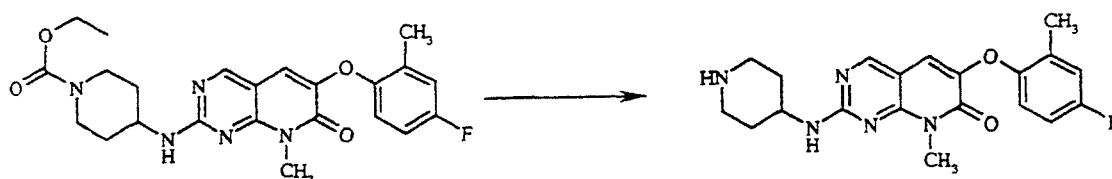
步骤 B: 制备 6-(2-甲基-4-氟苯氧基)-8-甲基-2-(甲磺酰基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



将硫化物 (2.3 g, 6.9 mmol)溶解在 100 mL 二氯甲烷中,并加入 3-氯

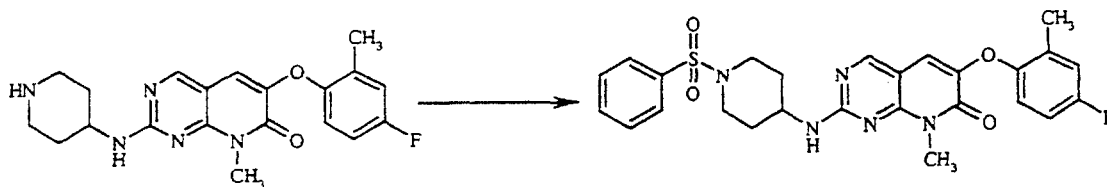
过苯甲酸(77%, 3.6 g, 20.6 mmol)。室温下, 将混合物搅拌 2 小时, 然后倒入到含水亚硫酸钠溶液(10%, 100 mL)中, 并在分配前于室温下搅拌 2 小时。用半饱和的含水碳酸氢钠溶液(3X, 100 mL)洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 并蒸发。将得到的固体与醚一起搅拌 1 小时, 并过滤, 以产生砒。

步骤 C: 制备 6-(2-甲基-4-氟苯氧基)-8-甲基-2-(4-哌啶基氨基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮:



将羧酸哌啶乙酯(以与实施例 70 中所述相似的方式, 从步骤 B 描述的砒和 4-氨基-1-哌啶羧酸乙酯来制备)作为盐酸盐来分离(mp 184.0-210.3 °C)。将 1.03 g 该氨基甲酸乙酯(2.26 mmol)和氢氧化钾(4.81 g, 85.7 mmol)的 60 ml 乙醇溶液回流 3 天, 并在真空中蒸发。将残余物溶解在含水盐酸(2M)中, 并用二氯甲烷(2X)萃取, 然后在冰浴中冷却, 并用固体氢氧化钠再度碱化。滗析得到的油状沉淀, 并用甲醇和二氯甲烷洗涤, 用碳酸钠干燥, 并在真空中蒸发, 以产生 0.550 g 所需哌啶。

步骤 D: 制备 6-(2-甲基-4-氟苯氧基)-8-甲基-2-[[[1-苄基磺酰基]哌啶-4-基]氨基]吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

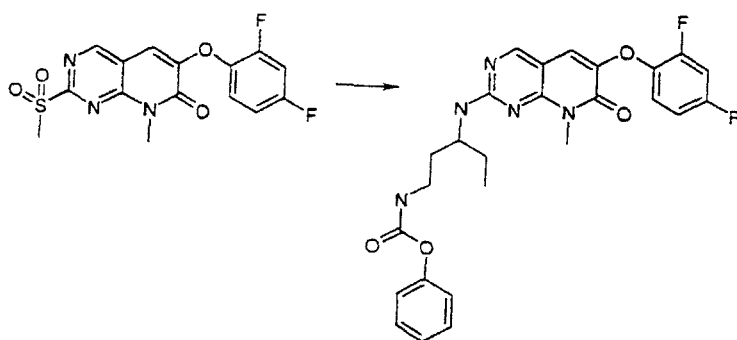


室温下, 将哌啶(0.125 g, 0.326 mmol), 碳酸钠(0.069 g, 0.652 mmol)和苯磺酰氯(0.050 ml, 0.391 mmol)在 2 ml 二氯甲烷中的混合物搅拌 5 天, 并通过柱层析(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH-95/5)纯化。合并柱馏分, 并在减压下浓缩, 以提供游离胺。将该游离胺(0.185 g, 0.353 mmol)溶解在乙酸乙酯

(1-2 mL)中，并加入盐酸的醚溶液(1M, 1 当量)。通过过滤分离固体，用醚漂洗，并在真空中干燥，提供了 0.156 g 盐酸盐(MP = 115.2-122.9°C)。

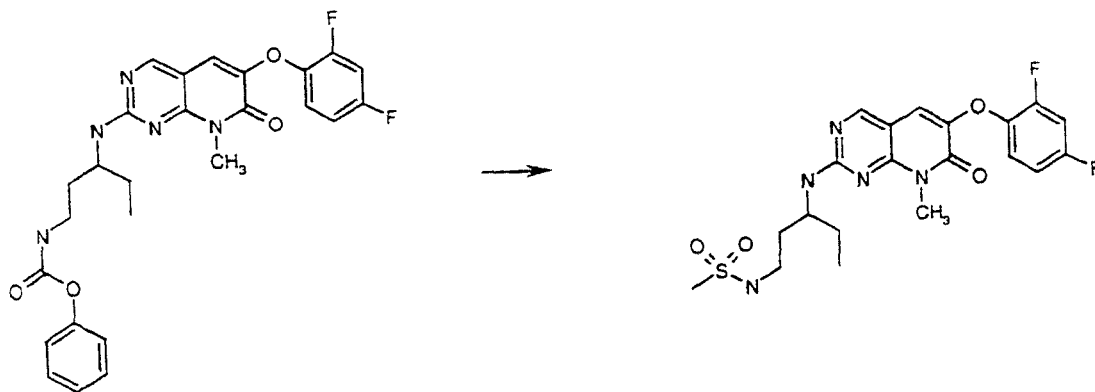
实施例 112: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(N¹-甲磺酰基)-1,3-二氨基戊烷吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮

步骤 A: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(N¹-(苄酯基)-1,3-二氨基戊烷)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



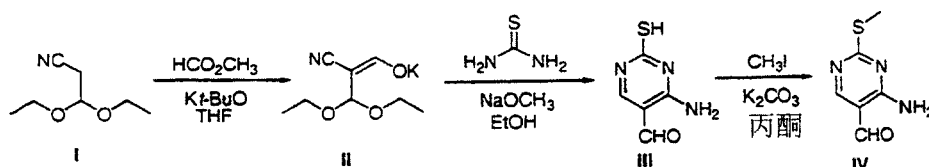
将矾 5 (0.47 g, 6.4 mmol)溶解在无水 THF 中，所述无水 THF 中加入 N¹-(羰基苄氧基)-1,3-二氨基戊烷(Org. Prep. 和 Proceed. Int., 30(3), 339-348 (1998)), (1.52 g, 6.4 mmol)，并在 23°C 氮气气氛下过夜搅拌。真空下浓缩以提供原油，将其用二氯甲烷溶解，用饱和碳酸氢钠洗涤，用盐水洗涤，并干燥(MgSO₄)。过滤并浓缩，以提供原油，将其在硅胶上层析，所述硅胶用 2% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱，以提供 0.657 g 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(N¹-(苄酯基)-1,3-二氨基戊烷)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(质谱 M+1=524)

步骤 B: 制备 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(N¹-甲磺酰基)-1,3-二氨基戊烷)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮



向 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(羰基苄氧基)-1,3-二氨基戊烷)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮(0.65 g, 1.2 mmol)的 THF 溶液中加入 10%Pd-C (0.13 g), 并在 23°C 氢气气氛下搅拌 4 小时。过滤并在真空下浓缩。用 10 ml 二氯甲烷溶解残余物, 并冷却至 -10°C; 加入吡啶(5 ml, 62 mmol)和甲磺酰氯(0.070 ml, 0.86 mmol), 并搅拌。真空下浓缩, 并在硅胶上层析, 所述硅胶用 1% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱, 以提供 0.121 g 6-(2,4-二氟苯氧基)-8-甲基-2-(*N*¹-甲磺酰基)-1,3-二氨基戊烷)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-7(8*H*)-酮, 将其溶解在无水醚中, 并转变成盐酸盐(质谱 $M+1=468$, m.p. 178.6-181.2°C)

实施例 113: 制备 4-氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛



制备 3,3-二乙氧基-2-甲酰丙腈钾盐(II)

向 10°C 搅拌的 3,3-二乙氧基丙烷-腈(I, 283.80 g, 1.98 moles)和甲酸甲酯(148.80 g, 2.48 moles)的无水 THF (1.1 L)溶液中加入 1.0 M 叔丁醇钾的 THF(2.2 L, 2.2 moles)溶液。在 45 分钟的添加过程中, 将温度保持在 10°C - 15°C。添加后, 在环境温度下, 将得到的淤浆搅拌 2 小时。然后加入己烷(400 mL), 并持续搅拌另外的 20 分钟。过滤淤浆, 用 1/1 己烷/THF 洗涤滤饼, 并在真空炉内 60°C 过夜干燥。浅褐色粉末的产率为 302.5 克 (73.0%)。¹H-NMR (CD₃OD)与所需的结构 II 相一致。

制备 4-氨基-2-硫烷基嘧啶-5-甲醛(III)

将硫脲(92.8 g, 1.22 moles)的乙醇(90 mL)淤浆在回流下加热, 并剧烈搅拌。在 10 分钟内, 以 5 等份的形式向该淤浆中加入 3,3-二乙氧基-2-甲酰丙腈钾盐 II (222.20 g, 1.06 moles)在 25% 甲醇钠/甲醇(85.5 mL, 0.37 mole)和乙醇(285 mL)的混悬液, 同时保持回流条件 (备选地, 可将后面

的淤浆加热至 50°C, 以提供适于添加的均匀溶液)。加入另一部分的乙醇(150 mL)以促进搅拌。添加后, 稠密的淤浆变成亮黄色, 并将其回流下保持另外的 1 小时。然后将混合物冷却, 并在旋转蒸发器上蒸发至近于干燥。在水(940 mL)中溶解残余物。通过加入 30%乙酸(280 mL)从溶液中沉淀粗产品, 并通过使用中级玻璃料烧结的玻璃过滤漏斗过滤来分离。用水(800 mL)洗涤滤饼。在 60°C 真空炉过夜干燥后, 通过在热水(1 L)研制 30 分钟, 然后冷却并过滤来纯化, 提供了 118.9 克(72.3%)作为亮黄色固体的产品(随后的制剂已证实研制不是必需的)。HPLC 提供 98.67%纯度。¹H-NMR(DMSO-d₆)与所需的结构 III 相一致。

制备 4-氨基-2-甲硫基嘧啶-5-甲醛(IV)

在 20 分钟内, 伴随着适度冷却, 向 4-氨基-2-硫烷基-嘧啶-5-甲醛 III(100.00 g, 644.4 mmols)和 325 目碳酸钾 (178.10 g, 1.29 moles)的丙酮(1.5 L)溶液中逐滴加入甲基碘(128.10 g, 902.2 mmols)。在周围室温下, 将混合物搅拌过夜。TLC 显示了残余的 III, 加入另外等分的甲基碘(8 mL), 并持续过夜搅拌。TLC 又显示了一些 III 残留, 加入另外等分的甲基碘(8 mL), 并再持续搅拌 24 小时。HPLC 显示了 95.9% S-烷基化的产品和 3.7%的化合物 III。在旋转蒸发器上将反应混合物汽提至近于干燥。向残余物中加入水(1 L), 通过过滤收集产品, 并用水(200 mL)洗涤。在 60°C 真空炉中过夜干燥产品。产率为 103.37 克(94.8%)。HPLC 显示 95.8% IV 和 4.2% III。

实施例 114

本实施例举例说明用于评估本发明化合物的 p38 (MAP)激酶体外试验。

使用稍作修改的描述于 Ahn, 等., *J. Biol. Chem.* 266: 4220-4227 (1991)的方法, 通过测量在 p-38 激酶作用下, γ -磷酸酯从 γ -³³P-ATP 到髓磷脂碱性蛋白 (MBP) 的转移, 来确定本发明化合物的体外 p-38 MAP 激酶抑制活性。

在大肠杆菌中, 将磷酸化形式的重组 p38 MAP 激酶与 SEK-1 和

MEKK 共表达(参见, Khokhlatchev, 等., *J. Biol. Chem.* 272: 11057-11062 (1997)), 然后, 使用镍柱, 通过亲和层析来纯化。

在激酶缓冲液(20 mM 3-(N-吗啉基)丙磺酸, pH 7.2, 25 mM β -甘油磷酸酯, 5 mM 乙二醇-二(β -氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸, 1 mM 原钒酸钠, 1 mM 二硫苏糖醇, 40 mM 氯化镁)中稀释磷酸化的 p38 MAP 激酶。加入溶解在 DMSO 的测试化合物或仅加入 DMSO(对照), 并将样品在 30 °C 孵育 10 分钟。通过加入含 MBP 和 γ -³³P-ATP 的底物混合物启动激酶反应。在 30 °C 另外孵育 20 分钟后, 通过加入 0.75% 磷酸终止反应。然后, 利用磷酸纤维素膜(Millipore, Bedford, 马萨诸塞, 美国)从残余的 γ -³³P-ATP 分离磷酸化的 MBP, 并使用闪烁计数器(Packard, Meriden, 康涅狄格, 美国)来定量。

实施例 115

本实施例举例说明一种体外试验, 以评估在 THP1 细胞中的 LPS-诱导的 TNF- α 生产的抑制。

使用稍作修改的描述于 Blifeld 等, 移植(*Transplantation*), 51: 498-503 (1991)的方法, 确定本发明化合物抑制 TNF- α 释放的能力。

(a) TNF 生物合成的诱导:

将 THP-1 细胞以 2.5×10^6 细胞/mL 的浓度悬浮于培养基 [RPMI(Gibco-BRL, Gaithersburg, 马里兰州, 美国), 其含 15% 胎牛血清, 0.02 mM 2-巯基乙醇]中, 然后接种到 96 孔培养板(每孔 0.2 mL 等分试样)。将测试化合物溶解在 DMSO 中, 然后用培养基稀释, 使得最终 DMSO 浓度为 5%。向每孔中加入 25 μ L 等分试样的测试溶液或仅加入含 DMSO(对照)的培养基。将细胞在 37 °C 孵育 30 分钟。以 0.5 μ g/ml 终浓度的量向培养孔中加入 LPS(Sigma, St. Louis, 密苏里州, 美国), 并将细胞另外孵育 2 小时, 在孵育末期, 收集培养上清液, 并如下所述, 利用 ELISA 试验确定 TNF- α 存在的量。

(b) ELISA 试验:

使用描述于 Reimund, J. M 等. *GUT*. 39 卷(5), 684-689 (1996)的两种抗

-TNF- α 抗体(2TNF-H12 和 2TNF-H34), 通过特异捕获 ELISA 试验确定人 TNF- α 存在的量。

用每孔 50 μ l 抗体 2TNF-H12 的 PBS 溶液(10 μ g/mL)包被聚苯乙烯 96-孔培养板, 并在 4 $^{\circ}$ C 的湿润隔室中过夜孵育。用 PBS 洗涤培养板, 然后用 5%脱脂奶粉的 PBS 溶液室温下封闭 1 小时, 用 0.1%BSA(牛血清白蛋白)的 PBS 溶液洗涤。

TNF 标准物从人重组 TNF- α (R&D Systems, 明尼阿波利斯, 明尼苏达州)的储液来制备。试验中标准物的浓度开始为 10 ng/mL, 然后进行 6 次半对数连续稀释。

将 25 μ l 等分试样的上述培养上清液或 TNF 标准物或仅培养基(对照)与 25 μ l 等分试样的生物素化的单克隆抗体 2TNF-H34 (在含 0.1%BSA 的 PBS 溶液中 2 μ g/mL)混合, 然后加到每孔中。室温下, 缓慢摇动孵育样品 2 小时, 然后用 0.1%BSA 的 PBS 溶液洗涤 3 遍。向每孔中加入 50 μ l 过氧化物酶-链霉抗生物素(Zymed, S. 旧金山, 加利福尼亚, 美国)溶液, 其包含 0.416 μ g/mL 过氧化物酶-链霉抗生物素和 0.1%BSA 的 PBS 溶液。将样品在室温下另外孵育 1 小时, 然后用 0.1%BSA 的 PBS 溶液洗涤 4 遍。向每孔中加入 50 μ l 邻-苯二胺溶液(1 μ g/mL 邻-苯二胺和 0.03%过氧化氢的 0.2M pH 4.5 的柠檬酸盐缓冲液), 然后在室温下, 于黑暗中孵育样品 30 分钟。分别在 450 nm 和 650 nm 处读数样品和参照物的光密度。从 450 nm 光密度对使用浓度的曲线来确定 TNF- α 水平。

将 IC₅₀ 值定义为相应于在 450 nm 吸光度半数-最大减少的测试化合物的浓度。

实施例 116

本实施例举例说明一种体内试验, 以评估在小鼠(或大鼠)中的 LPS-诱导的 TNF- α 生产的抑制。

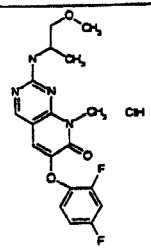
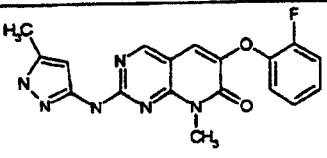
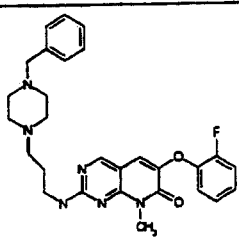
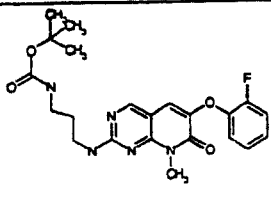
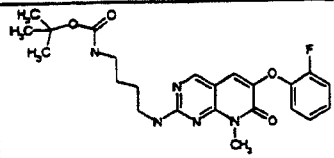
试验描述于 Zanetti, 等., *J. Immunol.*, 148: 1890(1992)和 Sekut,等., *J. Lab. Clin. Med.*, 124: 813(1994)的稍作修改的方法, 来确定本发明化合物在体内抑制 TNF- α 释放的能力。

将重 18-21 克的雌性 BALB/c 小鼠(Charles River, Hollister, 加利福尼

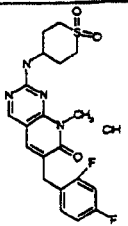
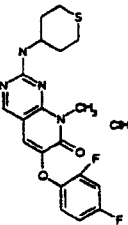
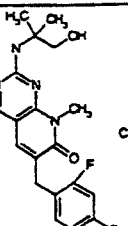
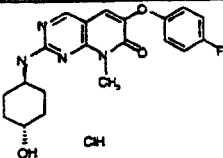
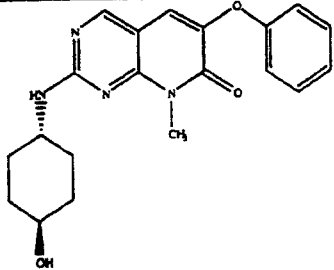
亚, 美国)适应环境 1 周。对每组合 8 只小鼠的各组口服给药悬浮或溶解于含水载体的测试化合物或仅给药载体(对照组), 所述含水载体包含 0.9%氯化钠, 0.5%羧甲基纤维素钠, 0.4%多乙氧基醚, 0.9%苜醇(CMC 媒介物)。30 分钟后, 给小鼠腹膜内注射 20 μg LPS (Sigma, St. Louis, 密苏里州)。1.5 小时后, 通过吸入 CO_2 处死小鼠, 并通过心穿刺术收获血液。通过在 $15,600 \times g$ 离心 5 分钟使血液澄清, 并将血清转移至干净的管中, 在 -20°C 冷冻, 直至用于通过 ELISA 试验(Biosource International, Camarillo, 加利福尼亚, 美国), 按照制造商的方案分析 $\text{TNF-}\alpha$ 。

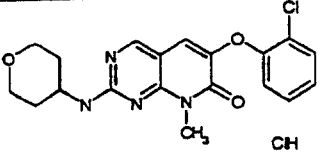
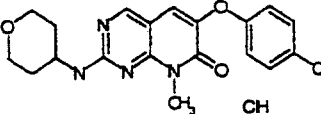
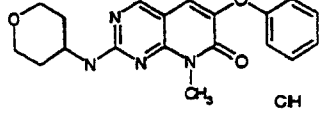
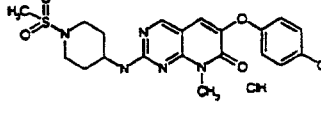
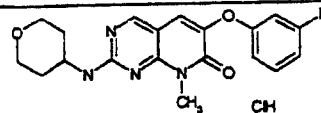
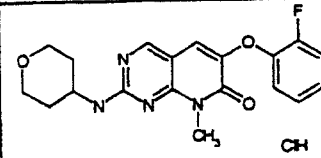
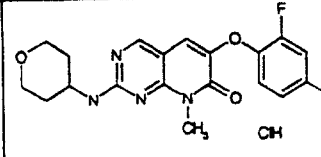
本发明的代表性化合物示于下表 1 和表 2 中。表 1 和 2 的化合物具有约 0.1-5000 nM、大多数在 1-1000 nM 的对 p38 激酶的 IC_{50} 活性, 并且相对于依赖细胞周期蛋白的激酶和酪氨酸激酶, 它们对 p38 激酶是令人惊讶地选择性的。以单位的形式提供具体化合物的 IC_{50} 数据, 而表格中“0.01”单位(微摩尔)相应于 10 nM。

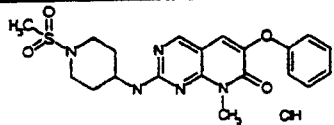
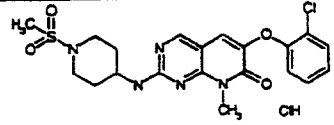
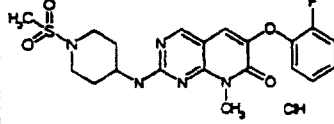
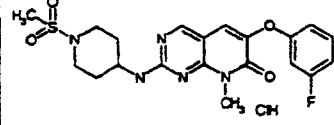
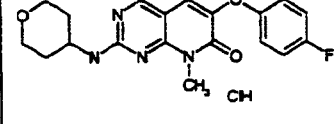
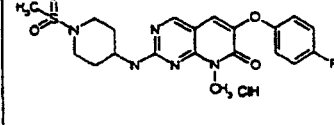
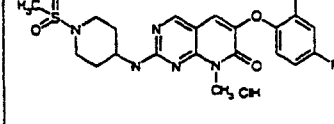
表 1. 式 I 的代表性化合物

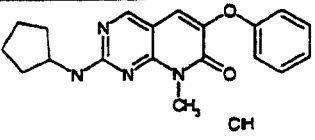
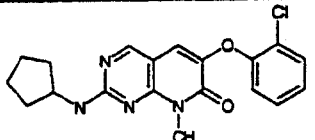
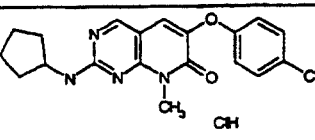
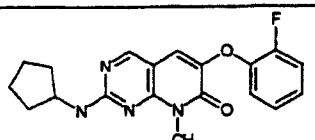
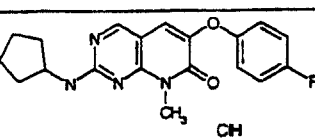
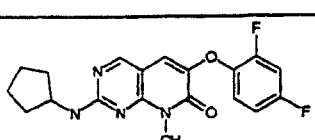
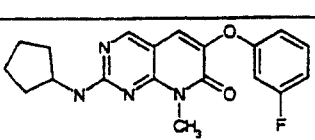
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-1		182.1-183.8			0.014
I-2					> 10
I-3					0.163
I-4					0.175
I-5					0.053

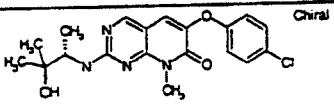
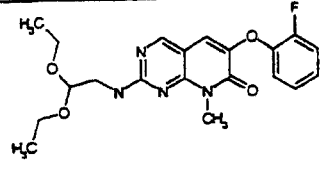
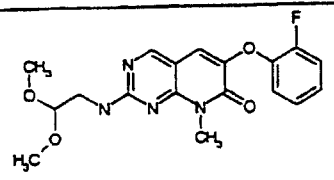
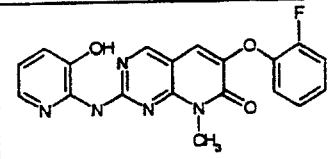
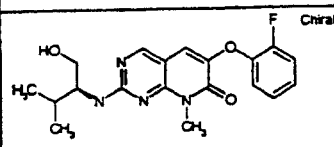
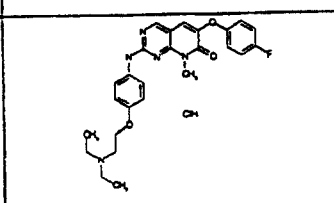
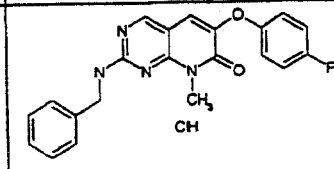
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-6		200.9 to 201.6			0.074
I-7		197-197.4			
I-8					
I-9					0.321
I-10		210.4-231.5			0.149

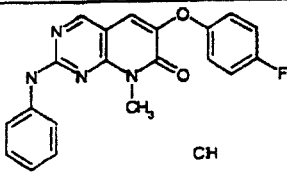
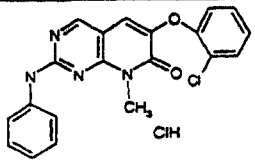
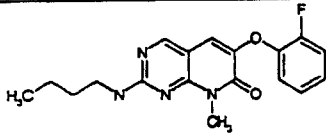
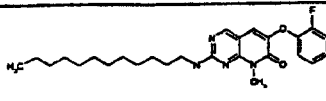
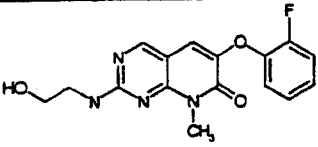
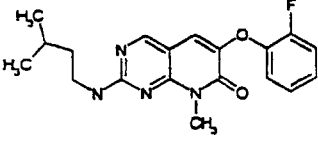
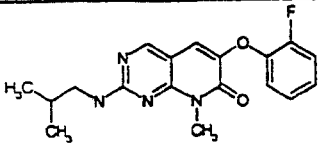
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-11		235-253			0.121
I-12		230.7-232.8		57	0.008
I-13		224.2-225			0.145
I-14		253.2-253.9	M+1=385	26	0.003
I-15		253.8-254.7			0.393

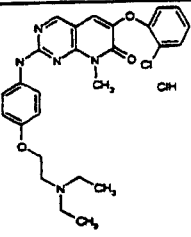
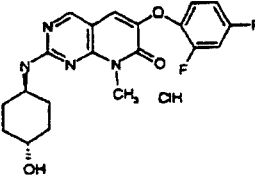
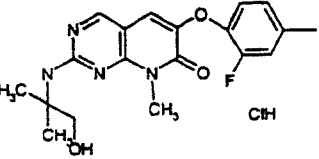
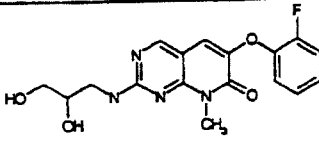
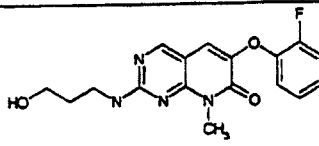
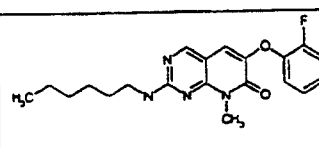
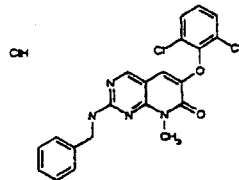
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-16			M+1=387		
I-17			M+1=387		
I-18			M+1=353	21	0.232
I-19			M+1=465	33	0.224
I-20			M+1=371	22	
I-21		183-191	M+1=370		0.024
I-22		208-211	M+1=389	23	0.010

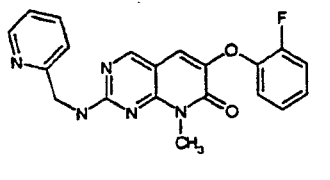
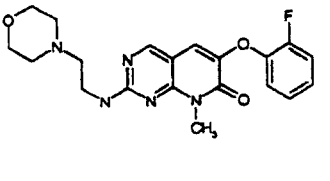
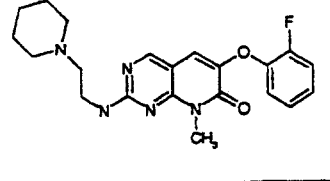
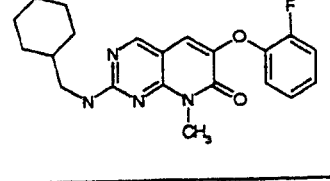
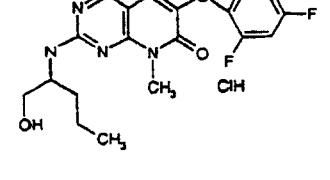
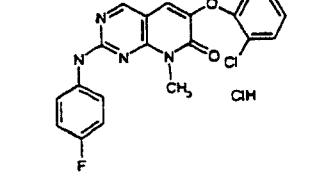
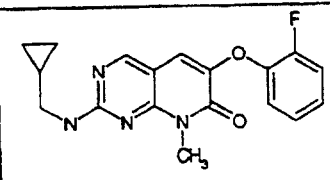
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-23			M+1=430		0.011
I-24			M+1=465	32	0.006
I-25			M+1=448	29	0.001
I-26			M+1=448		0.028
I-27			M+1=371		0.003
I-28			M+1=448		0.01
I-29			M+1=466		0.001

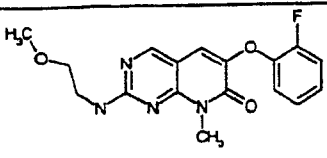
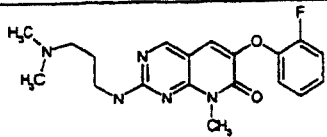
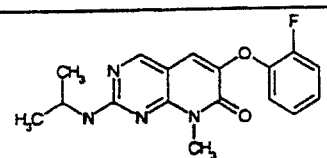
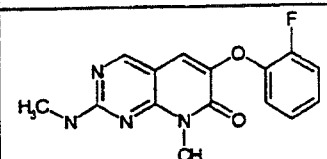
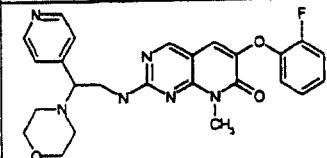
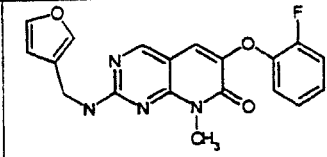
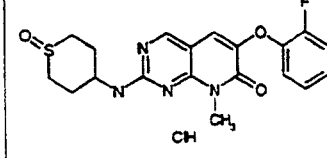
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-30			M+1=337		0.039
I-31			M+1=371		0.129
I-32			M+1=371		0.119
I-33			M+1=355		0.018
I-34			M+1=355	35	0.080
I-35			M+1=373		0.002
I-36			M+1=355	36	0.958

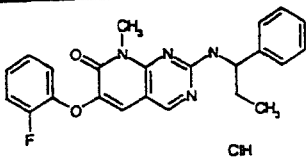
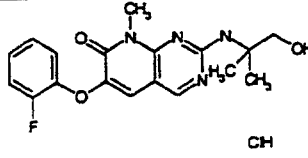
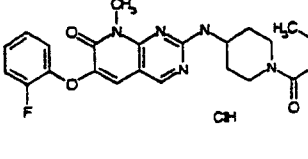
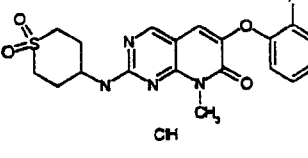
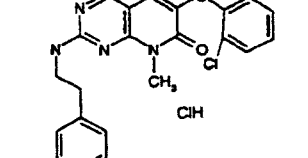
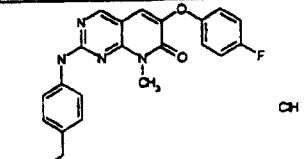
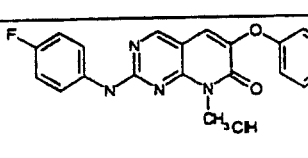
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-37	 <chem>C[C@H](O)CN1C=NC2=C(N1C)C(=O)N(C)C2Oc3ccc(Cl)cc3</chem> Chiral		M+1=389	52	3.93
I-38	 <chem>COCOCN1C=NC2=C(N1C)C(=O)N(C)C2Oc3cc(F)ccc3</chem>		M+1=403		0.621
I-39	 <chem>COCOCN1C=NC2=C(N1C)C(=O)N(C)C2Oc3cc(F)ccc3</chem>		M+1=375		1.07
I-40	 <chem>CN1C=NC2=C(N1C)C(=O)N(C)C2Oc3cc(F)ccc3O</chem>		M+1=380	80	10.77
I-41	 <chem>C[C@H](O)CN1C=NC2=C(N1C)C(=O)N(C)C2Oc3cc(F)ccc3</chem> Chiral		M+1=373	40	0.220
I-42	 <chem>CN1C=NC2=C(N1C)C(=O)N(C)C2Oc3cc(F)ccc3OCCO</chem>	245.2-246.1	M+1=478	79	0.254
I-43	 <chem>CN1C=NC2=C(N1C)C(=O)N(C)C2Oc3ccc(F)cc3CNc4ccccc4</chem>	203.2-204	M+1=377	63	0.356

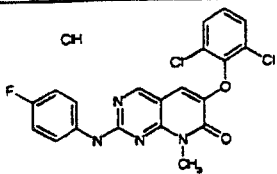
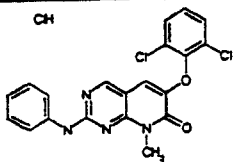
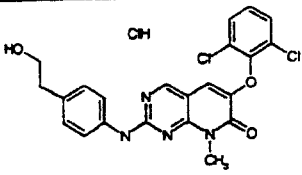
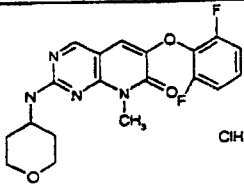
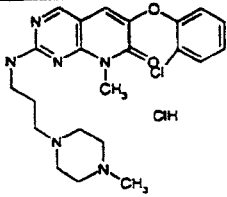
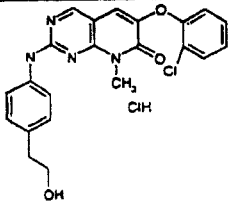
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-44		245.2-246.1			
I-45		214.7-226.8			0.273
I-46			M+1=343	37	0.066
I-47			M+1=456		0.648
I-48			M+1=331	38	0.372
I-49			M+1=356		0.066
I-50			M+1=343	39	0.028

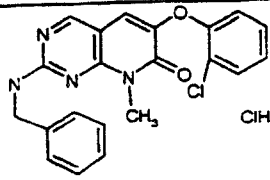
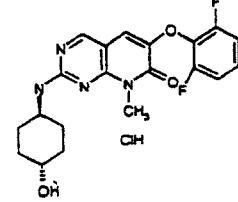
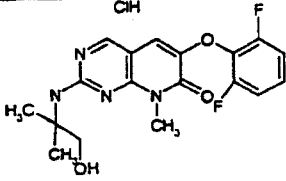
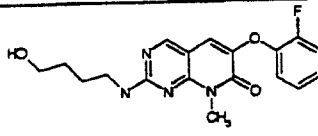
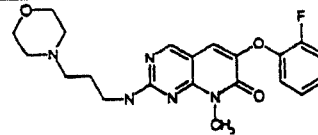
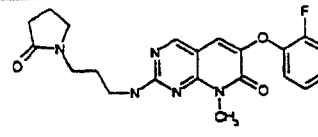
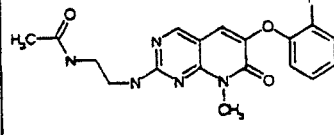
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-51		255.5-261.4	M+1=494	78	0.246
I-52		249.4- 251.2			0.011
I-53		215.2-218.1			0.073
I-54			M+1=361	41	1.09
I-55			M+1=345		0.263
I-56			M+1=371		0.038
I-57		122.1-161.2			0.181

	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-58			M+1=378	66	0.309
I-59			M+1=400		2.42
I-60			M+1=398	42	5.45
I-61			M+1=383	43	0.171
I-62		210.4-211.2			0.017
I-63		207.2-207.5			0.203
I-64			M+1=341	44	0.113

	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-65			M+1=345	45	0.475
I-66			M+1=372	46	1.14
I-67			M+1=329		0.018
I-68			M+1=301		1.13
I-69			M+1=477		0.410
I-70			M+1=367	67	0.095
I-71		188.8-189.7	M+1=403	55	0.130

	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-72		109.4-111.3	M+1=405	65	0.014
I-73		180.2-183.9	M+1=359		0.060
I-74			M+1=442		0.002
I-75			M+1=419	56	0.095
I-76		210-211	M+1=407	69	0.410
I-77		222.7-224.8	M+ =407		0.019
I-78		242.3-242.6	M+1=381	74	0.017

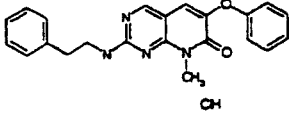
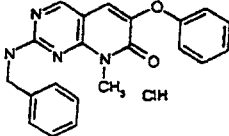
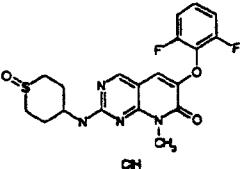
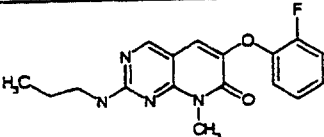
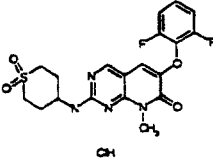
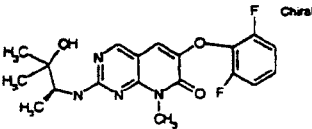
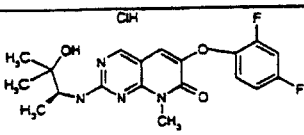
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-79		248.2-249.1	M+1=430	75	0.029
I-80		239.3-240.5			0.135
I-81		266-268	M+ =457		0.724
I-82		234.9-236.1			0.029
I-83		233.9-235.5	M+1=443	72	0.341
I-84		239.7-240.4			0.054

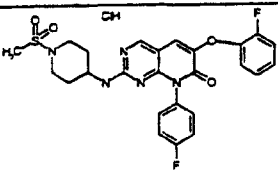
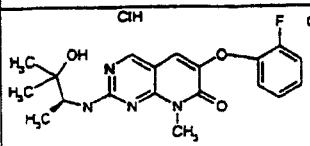
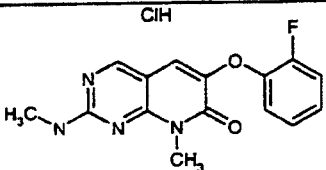
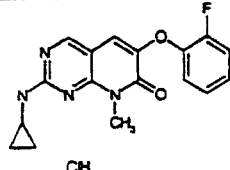
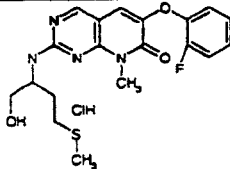
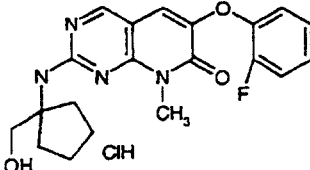
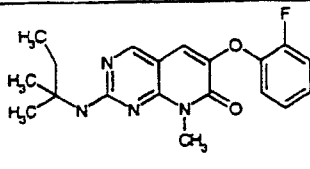
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-85		188-196			0.085
I-86		243.6-244.7			0.051
I-87		212.8-213.5	M+1=377	60	0.162
I-88			M+1=359		0.113
I-89			M+1=414		1.81
I-90			M+1=412	47	0.045
I-91			M+1=373	48	0.613

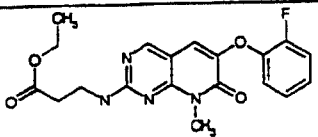
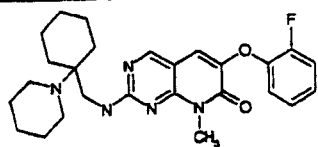
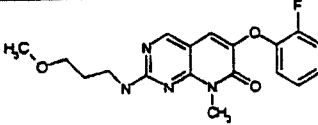
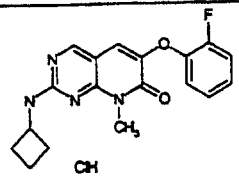
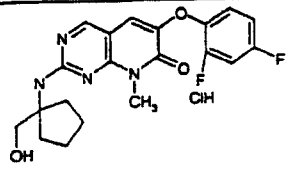
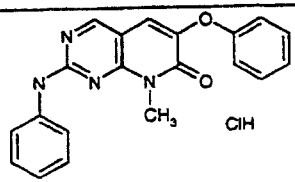
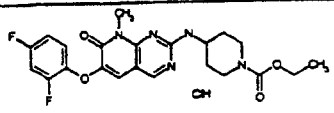
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-92			M+1=392		0.003
I-93			M+1=392	49	0.006
I-94			M+1=357		0.006
I-95		201.8-202.5	M+1=421	57	0.027
I-96		251.7-254.9	M+1=437	58	0.031
I-97		216.3-218.1	M+ =441		0.056
I-98		253.4-257.8	M+ =363		0.113

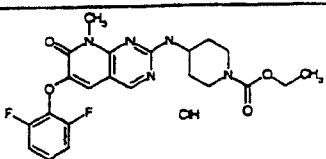
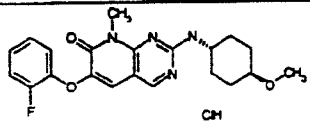
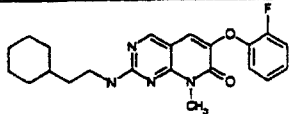
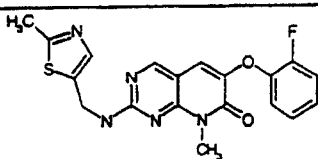
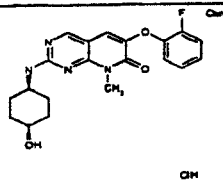
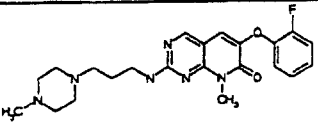
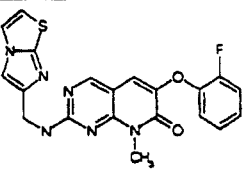
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-99					
I-100		227.9-228.8	M+1=389	77	0.030
I-101					
I-102		210.8-211.8	M+1=391		0.025
I-103			M+1=474	31	0.001
I-104			M+1=358		>10
I-105			M+1=384		>10

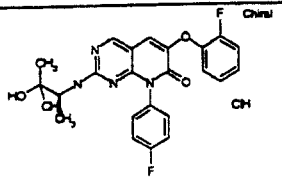
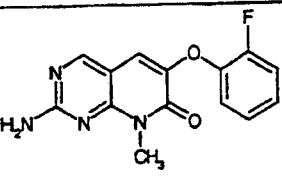
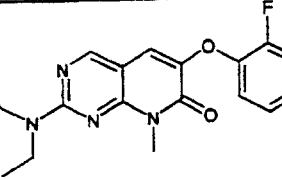
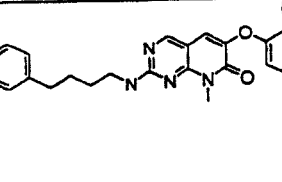
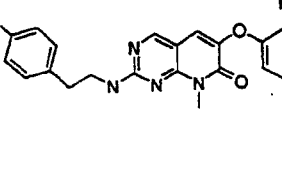
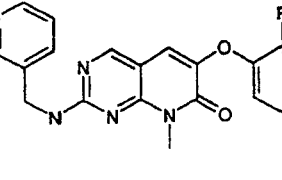
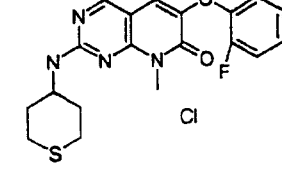
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-106			M+1=398		0.345
I-107			M+1=315		0.074
I-108			M+1=378	81	1.07
I-109		180.2-182.2	M+1=409	71	0.368
I-110		176.7-177.7	M+1=391	59	0.121
I-111		208.7-212.4			4.88
I-112		242.7-243.1			0.993

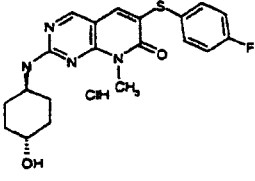
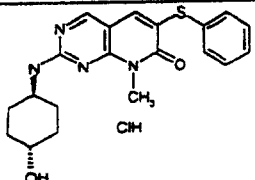
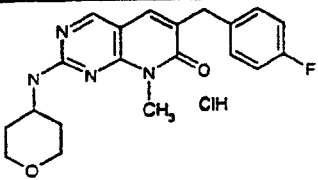
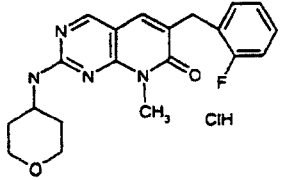
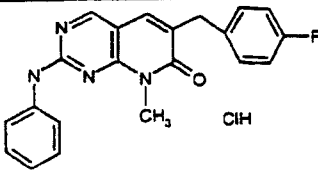
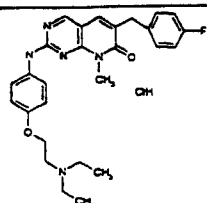
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-113		211.8-213	M+1=373	68	0.020
I-114		193.7-194.3			0.147
I-115		207.3-207.6	M+1=421		0.699
I-116			M+1=329		0.145
I-117		222.1-222.8	M+1=437		0.823
I-118		174.6-175.2	M+1=391		0.643
I-119		104.3-107.5	M+1=391	53	0.045

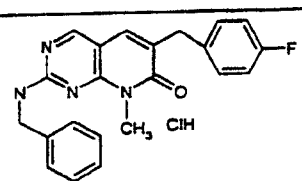
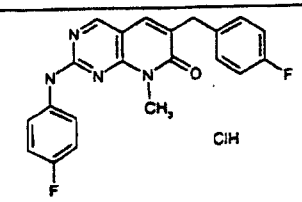
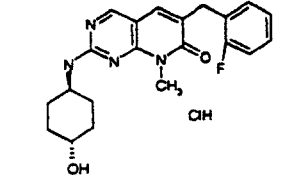
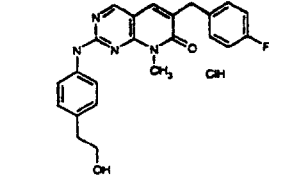
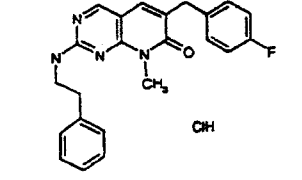
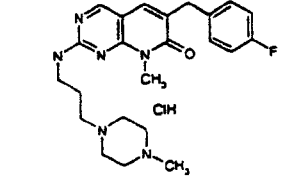
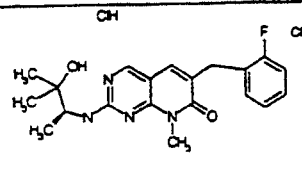
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-120		223.4-225	M+1=528	30	0.001
I-121		107.2-111.4	M+1=373		0.107
I-122		250.5-253.7			1.13
I-123		178.2-179.6	M+1=327	34	0.092
I-124		130.6-132.2	M+1=405	62	0.031
I-125		198.6-200.3	M+1=385	61	0.110
I-126			M+1=357		0.008

	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-127			M+1=387	50	0.080
I-128			M+1=466		2.54
I-129			M+1=359	51	0.046
I-130		203.6-207.5			0.035
I-131		224-224.9			0.073
I-132		232.4-233.7			0.260
I-133		197-204	M+1=462	70	0.002

	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-134		197.0-204.0			0.034
I-135		mp=135-145	M+1=399	28	2.0
I-136			M+1=397		0.101
I-137			M+1=398		0.567
I-138		205.0-207.0			0.099
I-139			M+1=427		0.200
I-140			M+1=423		1.41

	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-141		149-180	M+1=453		0.073
I-142		240.8-242.6	M+1=287	20	1.83
I-143					> 10
I-144					0.066
I-145					0.026
I-146					0.266
I-147		60.3-61.4	(M+H)+=3 87	55	0.008

	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-148		246-247.5	M+1=401	25	0.489
I-149		233-235.7			1.22
I-150		209-211.2			0.219
I-151		198.4-201.6	M+1=369	24	0.057
I-152		243.1-246.3	M+1=361	73	0.189
I-153		254.5-256.1			0.958

	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-154		154-175	M+1=375	64	0.621
I-155		246-250	M+1=379	76	0.410
I-156		229.5-230.2	M+1=383	27	0.054
I-157		243.2-243.8			0.163
I-158		179.6-182.7			0.060
I-159		254.4-255.7			0.364
I-160		162.9-170.5	M+1=371	54	0.448

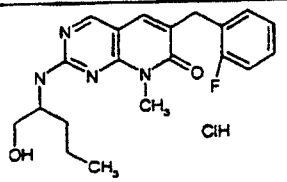
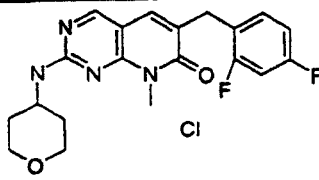
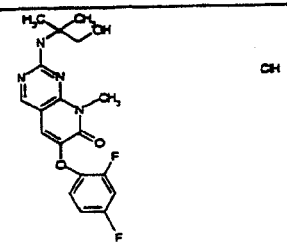
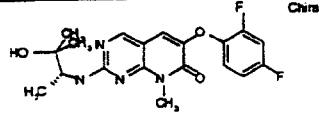
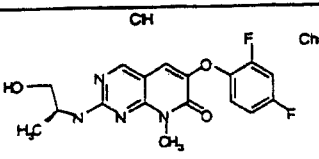
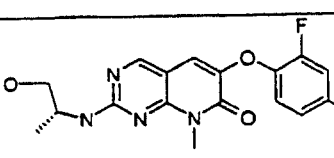
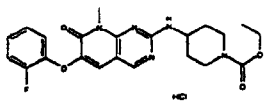
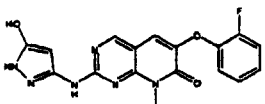
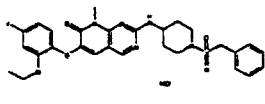
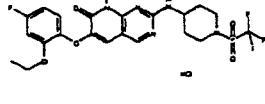
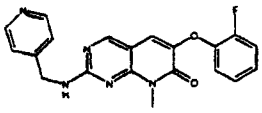
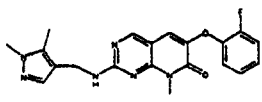
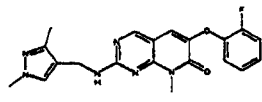
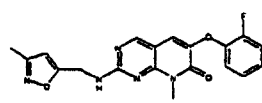
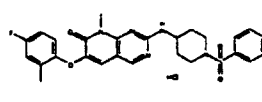
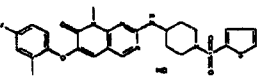
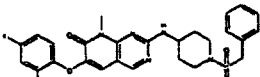
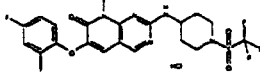
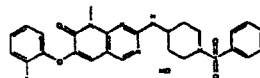
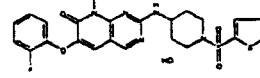
	分子结构	M. Pt.	质谱	实施例	IC50
I-161	 OH CH ₃	178.3-179.3			0.118
I-162	 Cl	233.8-234.6			0.054
I-163	 OH CH ₃ CH	215.2-218.1			0.073
I-164	 OH H ₃ C CH ₃ F Chiral	85.0-89.0			0.009
I-165	 OH H ₃ C CH ₃ F Chiral	201.5-203.0			0.055
I-166	 F		363		0.011

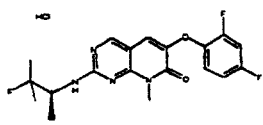
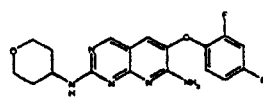
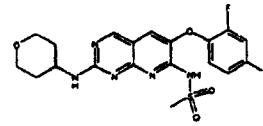
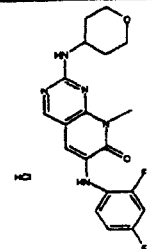
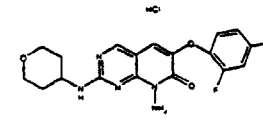
表 2. 式 I 的另外代表性化合物和式 II 的代表性化合物

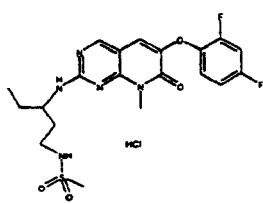
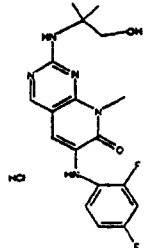
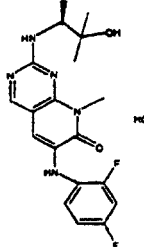
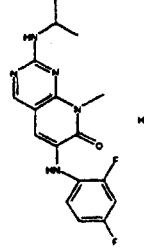
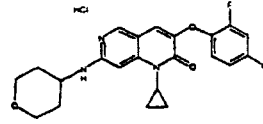
	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-1			171.2 – 183.5	108	0.016
2-2		M+1=369		99	> 10
2-3			134.6- 187.3	110	0.081
2-4			155.0- 185.8		1.15

	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-5		M+1=378		100	0.246
2-6		M+1=395		101	0.719
2-7		M+1=395		102	0.213
2-8		M+1=382		103	0.571
2-9			115.2- 122.9	111	0.008

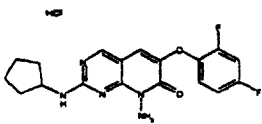
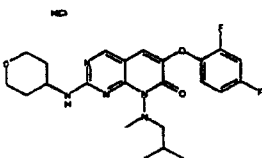
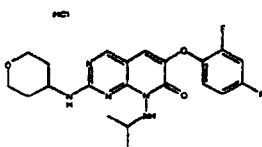
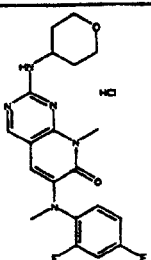
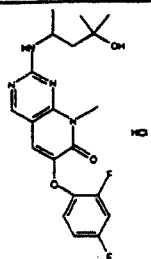
	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-10			136.0- 140.0		0.004
2-11			194.0- 197.0		0.001
2-12			150.5- 153.0		0.034
2-13			130.0- 135.0	109	> 0.001
2-14			130.0- 135.0		> 0.001

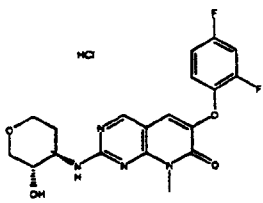
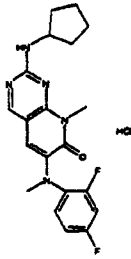
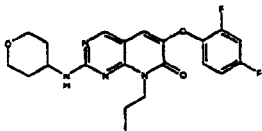
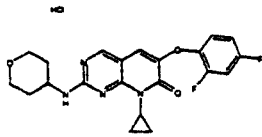
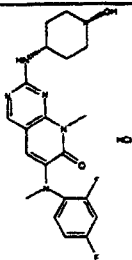
	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-15		M+1=393		104	3.74
2-16		M+1=379		105	> 10
2-17		M+1=365		106	7.19
2-18		(M+H)+416	195-201	84	0.005
2-19		419.1MH+	200-202	87	

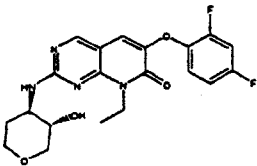
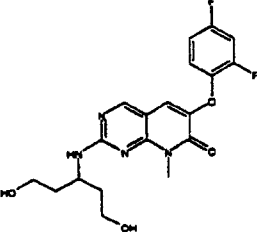
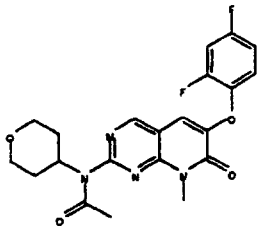
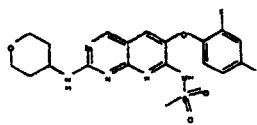
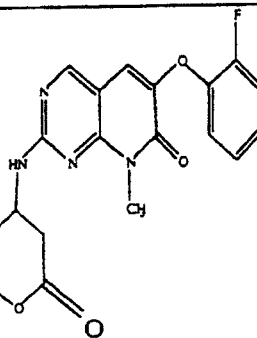
	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-20		393MH+	196-197.2	86	0.005
2-21		(M+H)+374			0.073
2-22		(M+H)+452	199-204		0.037
2-23		(M+H)+388	257.1- 257.8		0.002
2-24		(M+H)=390		89	0.116

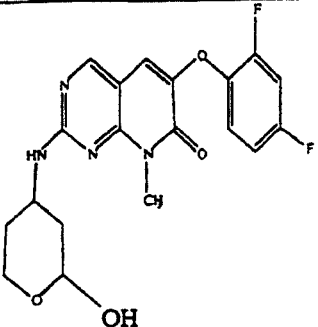
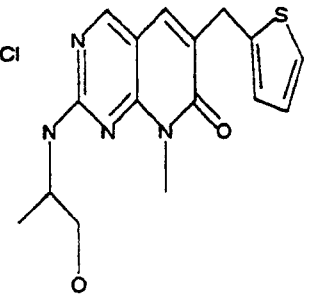
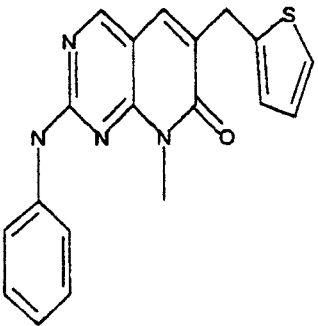
	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-25		467	178.6- 181.2	112	0.002
2-26		(M+H)+376	216-217.9	93	0.051
2-27		(M+H)+389	200.9- 206.7		0.092
2-28		(M+H)+346	222-230.6		0.003
2-29		414.43MH	239-244		0.004

	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-30		(M+H)+403	199.1- 205.9	95	0.001
2-31		388MH	237.5-239	88	0.006
2-32		402MH	151-164.8		0.043
2-33		(M+H)=418	136.4- 131.0	92	0.004
2-34		(M+H)=402	198.1- 199.7		0.002

	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-35		(M+H)=374	212.2- 214.0		0.507
2-36		(M+H)=460		91	0.008
2-37		(M+H)=432		90	0.003
2-38		(M+H)+402	197-198.5	94	0.125
2-39		(M+H)+405	154.5- 156.0	97	0.003

	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-40		M+H=405	226.4- 227.7	98	0.014
2-41		(M+H)+386	210.3- 219.8		0.227
2-42		M+1=417	175.3°- 176.9°		< 0.001
2-43					0.001
2-44			239.5 to 249.7		0.052

	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-45		(M+H) = 419	174.9- 176.3	96	0.010
2-46			148-152		0.006
2-47			185.3- 186.9	107	0.001
2-48		(M+H)=452	199-204	85	0.037
2-49					

	结构	MS	MP	实施例	IC50
2-50					
2-51					6.93
2-52					1.29