



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103347866 B

(45) 授权公告日 2016.05.18

(21) 申请号 201180066258.6

(22) 申请日 2011.11.29

(30) 优先权数据

61/417,777 2010.11.29 US

61/494,268 2011.06.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.07.29

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/062386 2011.11.29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/074999 EN 2012.06.07

(73) 专利权人 加林制药公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 S·L·达克斯 R·伍德瓦德 S·彭

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 赵蓉民 张全信

(51) Int. Cl.

C07D 251/54(2006.01)

A61K 31/53(2006.01)

(56) 对比文件

W0 2008105968 A1, 2008.09.04, 说明书第7页第3、17、20—26、29—31行, 第8页第1—20行, 第12页第19行, 第16页第8—10行, 第

41页第21行, 第42页第7—8行, 第57页化合物52, 第68页化合物61, 第73页第23行.

W0 2008105968 A1, 2008.09.04, 说明书第7页第3、17、20—26、29—31行, 第8页第1—20行, 第12页第19行, 第16页第8—10行, 第41页第21行, 第42页第7—8行, 第57页化合物52, 第68页化合物61, 第73页第23行.

W0 2007136638 A2, 2007.11.29, 说明书第9页, 第10页第9—10行, 第14页第5和9行, 第15页第13行.

W0 2007136638 A2, 2007.11.29, 说明书第9页, 第10页第9—10行, 第14页第5和9行, 第15页第13行.

US 2008/0269225 A1, 2008.10.30, 全文.

US 2010/0105708 A1, 2010.04.29, 说明书第4页第41、45、46段, 第5页第53—54段, 第7页第92段, 第7—8页第95段, 第8页第108段, 第10页第123和129段.

US 2007/0270588 A1, 2007.11.22, 说明书第1页第5、7、11段, 第2页第18段, 第3页第56和58段.

审查员 何锦辉

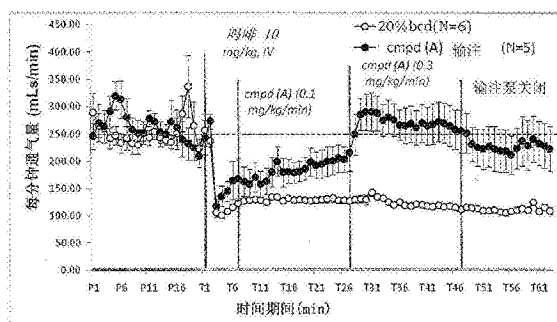
权利要求书6页 说明书97页 附图25页

(54) 发明名称

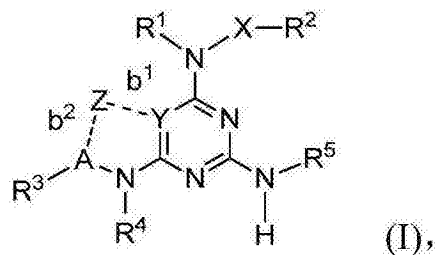
作为治疗呼吸控制不适或疾病的呼吸兴奋剂的新化合物

(57) 摘要

本发明包括可用于在有需要的对象中治疗呼吸控制疾病或不适的组合物。本发明也包括在有需要的对象中治疗呼吸疾病或不适的方法, 包括向对象施用治疗有效量的本发明的药物制剂。本发明进一步包括在有需要的对象中预防脱稳定化或稳定呼吸节奏的方法, 包括向对象施用治疗有效量的本发明的药物制剂。

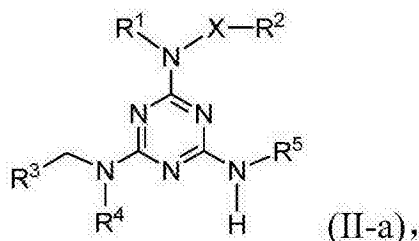


1. 一种式 (I) 的化合物：

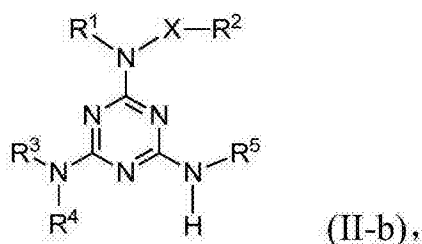


其中所述式 (I) 的化合物选自：

(i) Y 是 N, 键  $b^1$  不存在, Z 是 H, 键  $b^2$  是单键, A 是 CH, 并且所述化合物是式 (II-a) 的化合物或其盐：



(ii) Y 是 N, 键  $b^1$  不存在, Z 不存在, 键  $b^2$  不存在, 和 A 是键, 并且所述化合物是式 (II-b) 的化合物或其盐：



其中：

$R^1$  选自  $C_1$ - $C_6$  烷基；

$R^2$  选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、苄基、噻吩基- $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基和环丙基甲基；

(II-a) 中的  $R^3$  选自甲氧基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、H、 $C_1$ - $C_6$  烷基和  $C_3$ - $C_6$  环烷基, 并且 (II-b) 中的  $R^3$  选自甲氧基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、四氢-2-H-吡喃基- $C_1$ - $C_6$  烷基和环丙基甲基；

$R^4$  是 H；

$R^5$  选自甲氧基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、四氢-2-H-吡喃基- $C_1$ - $C_6$  烷基和环丙基甲基；

或  $R^3$  和  $R^5$  组合以形成双基 3,6,9-三氧-十一烷-1,11-二基；

X 是 O, 或其盐。

2. 权利要求 1 所述的化合物, 其中所述式 (I) 的化合物选自

N-(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XX),

N-(4,6-双-乙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXII),

N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺 (XXV),

N-(4-乙氨基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺 (XXVII),

N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺 (XXIX),  
 N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基-0,N-二甲基-羟胺 (XXXI),  
 N-(双-4,6-(环丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基-0,N-二甲基-羟胺 (XXXIII),  
 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0,N-二甲基-羟胺 (XXXV),  
 0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺 (LIII),  
 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-N-甲基-羟胺 (LXIV),  
 0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺 (LXVIII),  
 6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N<sup>2</sup>,N<sup>4</sup>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (LXXII),  
 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-0-异丙基-羟胺 (LXXVI),  
 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丁基-N-甲基-羟胺 (LXXXII),  
 6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (LXXXIV),

N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-环丙基甲基-N-甲基-羟胺 (XCI),

N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-乙基-N-甲基-羟胺 (XCVI),

4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺 (CXIII),

4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺 (CXV),

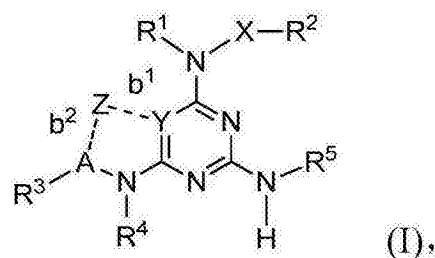
N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺 (CXVII),

或其盐。

3. 权利要求 2 所述的化合物,其中所述盐是硫酸氢盐或盐酸盐。

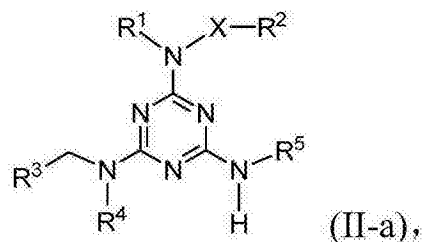
4. 包括至少一种权利要求 1 所述的化合物的药物组合物,所述药物组合物进一步包括至少一种药学上可接受的载体。

5. 式 (I) 的化合物用于制备在有需要的对象中预防或治疗呼吸控制不适或疾病的药物制剂的用途,该预防或治疗是通过向所述对象施用有效量的所述药物制剂,所述药物制剂包括至少一种药学上可接受的载体和至少一种式 (I) 的化合物:

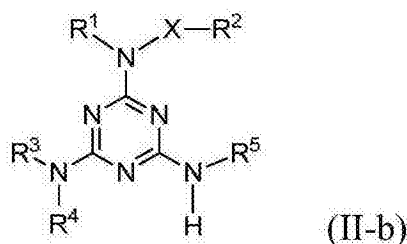


其中所述式 (I) 的化合物选自:

(i) Y 是 N, 键 b<sup>1</sup>不存在, Z 是 H, 键 b<sup>2</sup>是单键, A 是 CH, 并且所述化合物是式 (II-a) 的化合物或其盐:



(ii) Y 是 N, 键  $b^1$  不存在, Z 不存在, 键  $b^2$  不存在, 和 A 是键, 并且所述化合物是式 (II-b) 的化合物或其盐:



其中:

$R^1$  选自  $C_1$ - $C_6$  烷基;

$R^2$  选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、苄基、噻吩基- $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基和环丙基甲基;

(II-a) 中的  $R^3$  选自甲氧基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、H、 $C_1$ - $C_6$  烷基和  $C_3$ - $C_6$  环烷基, 并且 (II-b) 中的  $R^3$  选自甲氧基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、四氢-2-H-吡喃基- $C_1$ - $C_6$  烷基和环丙基甲基;

$R^4$  是 H;

$R^5$  选自甲氧基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、四氢-2-H-吡喃基- $C_1$ - $C_6$  烷基和环丙基甲基;

或  $R^3$  和  $R^5$  组合以形成双基 3, 6, 9-三氧-十一烷-1, 11-二基;

X 是 O, 或其盐。

6. 权利要求 5 所述的用途, 其中所述呼吸控制不适或疾病选自: 呼吸抑制、睡眠呼吸暂停、早产儿呼吸暂停、肥胖-通气不足综合征、原发性肺泡通气不足综合征、呼吸困难、高空病、低氧症、高碳酸血和慢性阻塞性肺部疾病 (COPD),

其中所述呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、抗焦虑剂、安眠剂、醇或麻醉药引起。

7. 权利要求 5 所述的用途, 其中所述对象进一步被施用可用于治疗所述呼吸不适或疾病的至少一种另外的化合物。

8. 权利要求 7 所述的用途, 其中所述至少一种另外的化合物选自乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮、5-羟色胺能调节剂、大麻素和安帕金。

9. 权利要求 5 所述的用途, 其中所述药物制剂结合在所述对象上使用机械通气设备或正压通气设备施用。

10. 权利要求 5 所述的用途, 其中所述对象是哺乳动物。

11. 权利要求 10 所述的用途, 其中所述哺乳动物是人。

12. 权利要求 5 所述的用途, 其中所述药物制剂通过下述途径施用至所述对象: 吸入、局部、口服、含服、直肠、阴道、肌肉内、皮下、经皮、鞘内或静脉内途径。

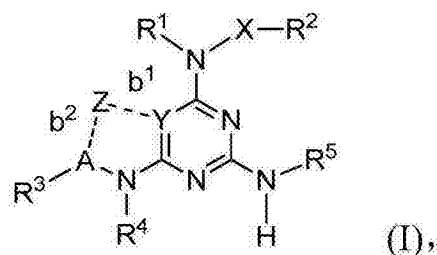
13. 权利要求 5 所述的用途, 其中所述化合物选自:



N-(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(4,6-双-乙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(4-乙氨基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(双-4,6-(环丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基-0,N-二甲基-羟胺,  
N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺,  
0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺,  
N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-N-甲基-羟胺,  
0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺,  
6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,  
N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-0-异丙基-羟胺,  
N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丁基-N-甲基-羟胺,  
6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,  
N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-环丙基甲基-N-甲基-羟胺,  
N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-乙基-N-甲基-羟胺,  
4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,  
4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,

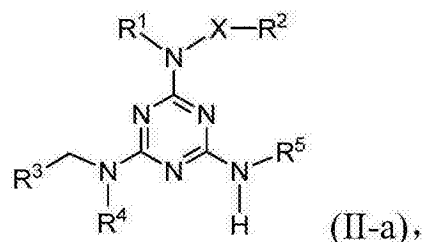
N-(5, 8, 11- 三 氧 -2, 14, 16, 18, 19- 五 氮 杂 双 环 并 [13. 3. 1] 十 九 碳 -1 (18), 15 (19), 16 (17)- 三 烯 -17- 基 )-N, 0- 二 甲 基 羟 胺,  
或其盐。

14. 式 (I) 的化合物用于制备在有需要的对象中预防脱稳定化或稳定呼吸节奏的药物制剂的用途, 该预防脱稳定化或稳定呼吸节奏通过向所述对象施用有效量的所述药物制剂, 所述药物制剂包括至少一种药学上可接受的载体和至少一种式 (I) 的化合物:

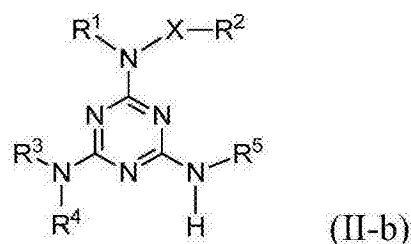


其中所述式(I)的化合物选自：

(i) Y 是 N, 键 b<sup>1</sup> 不存在, Z 是 H, 键 b<sup>2</sup> 是单键, A 是 CH, 并且所述化合物是式 (II-a) 的化合物或其盐:



(ii) Y 是 N, 键  $b^1$  不存在, Z 不存在, 键  $b^2$  不存在, 和 A 是键, 并且所述化合物是式 (II-b) 的化合物或其盐:



其中

$R^1$  选自  $C_1$ - $C_6$  烷基;

$R^2$  选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、苄基、噻吩基- $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基和环丙基甲基;

(II-a) 中的  $R^3$  选自甲氧基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、H、 $C_1$ - $C_6$  烷基和  $C_3$ - $C_6$  环烷基, 并且 (II-b) 中的  $R^3$  选自甲氧基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、四氢-2-H-吡喃基- $C_1$ - $C_6$  烷基和环丙基甲基;

$R^4$  是 H;

$R^5$  选自甲氧基取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、四氢-2-H-吡喃基- $C_1$ - $C_6$  烷基和环丙基甲基;

或  $R^3$  和  $R^5$  组合以形成双基 3, 6, 9-三氧-十一烷-1, 11-二基;

X 是 O, 或其盐。

15. 权利要求 14 所述的用途, 其中所述脱稳定化与选自下述的呼吸控制不适或疾病相关: 呼吸抑制、睡眠呼吸暂停、早产儿呼吸暂停、肥胖-通气不足综合征、原发性肺泡通气不足综合征、呼吸困难、高空病、低氧症、高碳酸血和慢性阻塞性肺部疾病 (COPD),

其中所述呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、抗焦虑剂、安眠剂、醇或麻醉药引起。

16. 权利要求 14 所述的用途, 其中所述对象进一步被施用可用于治疗所述呼吸不适或疾病的至少一种另外的化合物。

17. 权利要求 16 所述的用途, 其中所述至少一种另外的化合物选自乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮、5-羟色胺能调节剂、大麻素和安帕金。

18. 权利要求 14 所述的用途, 其中所述制剂结合在所述对象上使用机械通气设备或正压通气设备施用。

19. 权利要求 14 所述的用途, 其中所述对象是哺乳动物。

20. 权利要求 19 所述的用途, 其中所述哺乳动物是人。

21. 权利要求 14 所述的用途, 其中所述制剂通过下述途径施用至所述对象: 吸入、局部、口服、含服、直肠、阴道、肌肉内、皮下、经皮、鞘内或静脉内途径。

22. 权利要求 14 所述的用途, 其中所述化合物选自:

N-(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(4,6-双-乙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(4-乙氨基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,  
N-(双-4,6-(环丙氨基))-[1,3,5]三嗪-2-基-0,N-二甲基-羟胺,  
N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺,  
0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺,  
N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-N-甲基-羟胺,  
0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺,  
6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,  
N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-0-异丙基-羟胺,  
N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丁基-N-甲基-羟胺,  
6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,  
N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-环丙基甲基-N-甲基-羟胺,  
N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-乙基-N-甲基-羟胺,  
4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,  
4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基-N,0-二甲基-羟胺,

N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺,和其盐。

## 作为治疗呼吸控制不适或疾病的呼吸兴奋剂的新化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据 35U.S.C. § 119(e), 本申请要求 2010 年 11 月 29 日提交的美国临时专利申请号 61/417, 777 和 2011 年 6 月 7 日提交的 61/494, 268 的优先权, 其每一篇通过引用以它们的整体并入本文。

### 背景技术

[0003] 呼吸的正常控制是复杂过程, 其涉及身体对化学刺激物比如血液、组织和大脑中的二氧化碳、pH 和氧水平的解释和响应。呼吸控制也受觉醒状态 (即患者是醒着还是睡着) 的影响。在脑髓质中, 存在呼吸控制中枢, 其解释影响呼吸的各种信号并且向进行呼吸工作的肌肉发出指令。关键的肌肉群位于腹部、膈、咽和喉。位于中心和外周的传感蛋白然后为脑的中枢呼吸控制区域提供输入, 其能够对改变的氧需要作出响应。

[0004] 主要通过身体对二氧化碳水平 ( $\text{CO}_2$ ) 的改变的快速响应保持正常呼吸节奏。增加的  $\text{CO}_2$  水平向身体发出信号以增加呼吸速度和深度, 产生更高的氧水平和随后更低的  $\text{CO}_2$  水平。相反, 低的  $\text{CO}_2$  水平可导致呼吸暂停 (没有呼吸) 的期间, 因为没有对呼吸的刺激。这在人过度呼吸时发生。

[0005] 除了大脑的作用, 呼吸控制也是来自外周和中枢化学感受器二者的反馈结果, 但是每一种的精确贡献是未知的。

[0006] 许多疾病中正常呼吸节奏的丧失是疾病的原发性或继发性特征。具有呼吸节奏控制原发性丧失的疾病的例子是呼吸暂停 (中枢的、混合的或阻塞性; 其中呼吸重复停止 10-60 秒) 和先天性中枢通气不足综合征。呼吸节奏的继发性丧失可能是由于慢性心肺疾病 (例如心脏衰竭、慢性支气管炎、气肿和临近呼吸衰竭)、超重 (例如肥胖-通气不足综合征)、某些药物 (例如麻醉剂、镇静剂、抗焦虑剂、安眠药、醇和麻醉镇痛药) 和 / 或影响神经系统的因素 (例如, 中风、肿瘤、创伤、辐射损伤和 ALS)。在身体长期暴露于低水平氧的慢性阻塞性肺部疾病中, 通过肾脏介导的碳酸氢盐保持——其具有部分抑制  $\text{CO}_2$ /pH 呼吸刺激的作用, 身体适应更低的 pH。因此, 患者必须依赖于较不敏感的基于氧的系统。

[0007] 具体地, 睡眠期间正常呼吸节奏的丧失是常见的症状。睡眠呼吸暂停特征在于没有呼吸或部分呼吸的频繁周期。造成这些呼吸暂停的关键因素包括  $\text{CO}_2$  感受器敏感性的降低、缺氧通气反应敏感性的降低 (例如, 对低氧水平降低的反应) 和“觉醒状态”的丧失。正常呼吸节奏被呼吸暂停事件扰乱, 导致低氧症 (和相关的氧化应激) 和最终严重的心血管后果 (高血压、中风、心脏病发作)。打鼾具有结合睡眠呼吸暂停的一些特点。上呼吸道肌肉丧失它们的健康状态 (tone), 导致与打鼾相关的声音但也导致不足的气流, 其可导致低氧症。

[0008] 哺乳动物呼吸以及根据可用的氧量和身体的需要调整呼吸的能力对于存活是必要的。存在多种呼吸受损的状况, 其特征在于或其由于原发性原因或继发性原因。对遭受存在受损呼吸控制的疾病折磨的美国个体的估计包括睡眠呼吸暂停 (1500-2000 万); 肥胖-通气不足综合征 (500-1000 万); 慢性心脏病 (500 万); 慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)/

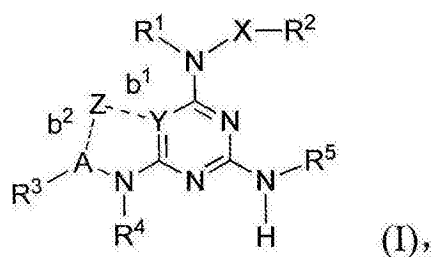
慢性支气管炎(1000 万);药物诱导的通气不足(200-500 万);和机械通气撤机(50 万)。

[0009] 本领域对新的化合物存在需要,其可用于响应 CO<sub>2</sub>和 / 或氧的改变以最小的副作用恢复所有或部分的身体的正常呼吸控制系统。这种化合物具有减少呼吸控制扰乱的发生和严重性的益处。本发明解决和满足了这些需要。

## 发明内容

[0010] 本发明包括组合物,其包括至少一种式 (I) 的化合物:

[0011]



[0012] 其中:

[0013] R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>独立地为 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、苯基、取代的苯基、苯烷基、取代的苯烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳烷基、取代的杂芳烷基、杂芳基或取代的杂芳基;或 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>组合以形成选自下述的双基: 3-羟基-戊烷-1,5-二基、6-羟基-环庚烷-1,4-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基;

[0014] R<sup>3</sup>是 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-C(O)OR<sup>1</sup>、酰基或芳基;

[0015] R<sup>4</sup>是 H、烷基或取代的烷基;

[0016] R<sup>5</sup>是 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、-OR<sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>、-C(O)OR<sup>1</sup>、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环;或 R<sup>3</sup>和 R<sup>5</sup>组合以形成选自下述的双基: 3,6,9-三氧-十一烷-1,11-二基和 3,6-二氧-辛烷-1,8-二基;

[0017] R<sup>6</sup>是 H、烷基、取代的烷基或链烯基;

[0018] X 是键、O 或 NR<sup>4</sup>;和

[0019] Y 是 N、CR<sup>6</sup>或 C;其中:

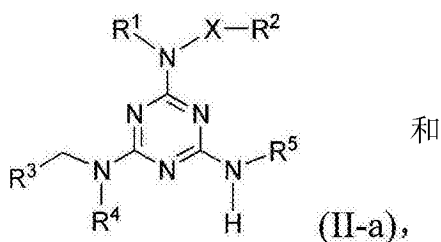
[0020] 如果 Y 是 N 或 CR<sup>6</sup>,那么键 b<sup>1</sup>不存在并且:(i)Z 是 H,键 b<sup>2</sup>是单键,和 A 是 CH;或,(ii)Z 不存在,键 b<sup>2</sup>不存在,和 A 是单键;和

[0021] 如果 Y 是 C,那么键 b<sup>1</sup>是单键,并且:(i)Z 是 CH<sub>2</sub>,键 b<sup>2</sup>是单键,和 A 是 CH;或,(ii)Z 是 CH,键 b<sup>2</sup>是双键,和 A 是 C;或其盐。

[0022] 在一种实施方式中,R<sup>3</sup>是 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、或取代的链烯基。在另一种实施方式中,R<sup>5</sup>是 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、或酰基。

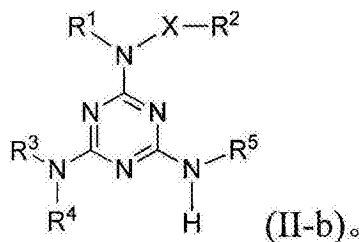
[0023] 在一种实施方式中,至少一种式 (I) 的化合物选自:(i)Y 是 N,键 b<sup>1</sup>不存在,Z 是 H,键 b<sup>2</sup>是单键,A 是 CH,和至少一种化合物是式 (II-a) 的化合物或其盐:

[0024]



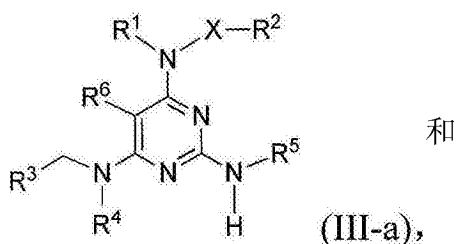
[0025] (ii) Y 是 N, 键  $b^1$  不存在, Z 不存在, 键  $b^2$  不存在, 和 A 是键, 和本发明的化合物是式 (II-b) 的 1,3,5-三嗪或其盐:

[0026]



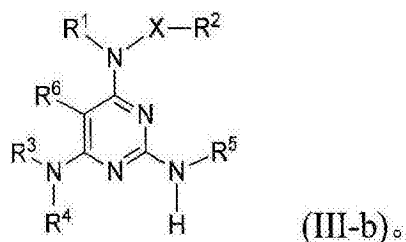
[0027] 在一种实施方式中, 至少一种式 (I) 的化合物选自: (i) Y 是  $CR^6$ , 键  $b^1$  不存在, Z 是 H, 键  $b^2$  是单键, A 是 CH, 和至少一种化合物是式 (III-a) 的化合物或其盐:

[0028]



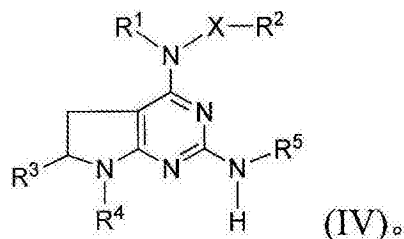
[0029] (ii) Y 是  $CR^6$ , 键  $b^1$  不存在, Z 不存在, 键  $b^2$  不存在, 和 A 是键, 和本发明的化合物是式 (III-b) 的嘧啶或其盐:

[0030]



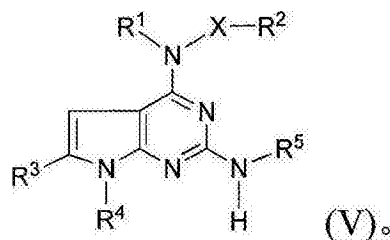
[0031] 在一种实施方式中, Y 是 C, 键  $b^1$  是单键, Z 是  $CH_2$ , 键  $b^2$  是单键, A 是 CH, 并且所述至少一种化合物是式 (IV) 的化合物或其盐:

[0032]



[0033] 在一种实施方式中, Y 是 C, 键  $b^1$  是单键, Z 是 CH, 键  $b^2$  是双键, A 是 C, 并且所述至少一种化合物是式 (V) 的化合物或其盐:

[0034]



[0035] 在一种实施方式中,至少一种化合物选自:N-(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XX)、N-(4,6-双-乙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XXII)、N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XXV)、N-(4-乙氨基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XXVII)、N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XXIX)、N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XXXI)、盐酸4,6-双-N-环丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XXXIII)、N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XXXV)、N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺(XL)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-甲基-羟胺(XLI)、O-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺(XLIII)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺(XLV)、6-(甲氧基(甲基)氨基)-N2-丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(XLVII)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺(XLVIII)、O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺(LIII)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺(LV)、6-[1,2]氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺(LVII)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丙基-N-甲基-羟胺(LXIV)、O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺(LXVIII)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丙基-羟胺(LXX)、6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(LXXII)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-O-异丙基-羟胺(LXXVI)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丁基-N-甲基-羟胺(LXXXII)、6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺(LXXXIV)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-环丙基甲基-N-甲基-羟胺(XCI)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-乙基-N-甲基-羟胺(XCVI)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-(2,2-二氟-乙基)-羟胺(C)、4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CIII)、4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CV)、4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O,N-二甲基-羟胺(CVII)、4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CIX)、4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXI)、4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXIII)、4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXV)、N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双

环并 [13.3.1]-十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺 (CXVII)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N',N'-二甲基肼 (XLVI)、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-N'-甲基肼 (XLIX),其盐和其混合物。在另一种实施方式中,盐是硫酸氢盐或盐酸盐。

[0036] 在一种实施方式中,至少一种化合物是 2,6-双-(N-正丙氨基)-[1,3]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺或其盐。在另一种实施方式中,盐是硫酸氢盐或盐酸盐。

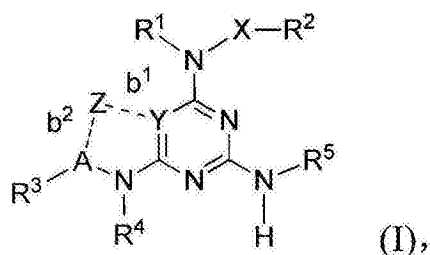
[0037] 在一种实施方式中,至少一种化合物选自:2-(正丙基)氨基-4-(异丙氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXVI)、2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXVIII)、2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXI)、2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-异丙基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXVI)、2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLIX)、2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CLII)、8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并 [3.2.1] 辛-3-醇 (CLV),其盐和其混合物。在另一种实施方式中,盐是硫酸氢盐或盐酸盐。

[0038] 在一种实施方式中,至少一种化合物选自:N-(2-丙氨基-7H-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-0,N-二甲基-羟胺 (CXLI)、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CLVIII)、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺 (CLX)、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-0,N-二甲基-羟胺 (CLXII)、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺 (CLXIV)、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXVI)、N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXVIII)、N,N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXX),其盐和其混合物。在另一种实施方式中,盐是硫酸氢盐或盐酸盐。

[0039] 在一种实施方式中,组合物进一步包括至少一种药学上可接受的载体。

[0040] 本发明也包括在有需要的对象中预防或治疗呼吸控制不适或疾病的方法。该方法包括向对象施用有效量的包括至少一种药学上可接受的载体和至少一种式 (I) 的化合物的药物制剂的步骤:

[0041]



[0042] 其中

[0043]  $R^1$ 和 $R^2$ 独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、苯基、取代的苯基、苯烷基、取代的苯烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳烷基、取代的杂芳烷基、杂芳基或取代的杂芳基;或 $R^1$ 和 $R^2$ 组合以形成选自下述的双基:3-羟基-戊烷-1,5-二基、6-羟基-环庚烷-1,4-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基;



[0044]  $R^3$  是 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、酰基或芳基；

[0045]  $R^4$  是 H、烷基或取代的烷基；

[0046]  $R^5$  是 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环；或  $R^3$  和  $R^5$  组合以形成选自下述的双基：3,6,9-三氧-十一烷-1,11-二基和 3,6-二氧-辛烷-1,8-二基；

[0047]  $R^6$  是 H、烷基、取代的烷基或链烯基；

[0048] X 是键、O 或  $NR^4$ ；和，

[0049] Y 是 N、 $CR^6$  或 C；其中：

[0050] 如果 Y 是 N 或  $CR^6$ ，那么键  $b^1$  不存在并且：(i) Z 是 H，键  $b^2$  是单键，和 A 是 CH；或，(ii) Z 不存在，键  $b^2$  不存在，和 A 是单键；和，

[0051] 如果 Y 是 C，那么键  $b^1$  是单键，并且：(i) Z 是  $CH_2$ ，键  $b^2$  是单键，和 A 是 CH；或，(ii) Z 是 CH，键  $b^2$  是双键，和 A 是 C；

[0052] 或其盐。

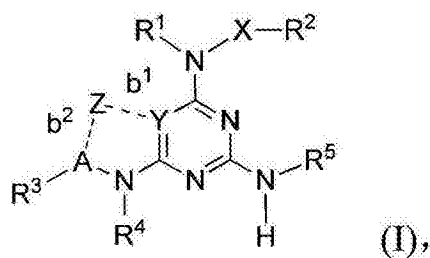
[0053] 在一种实施方式中，呼吸控制不适或疾病选自呼吸抑制 (respiratory depression)、睡眠呼吸暂停、早产儿呼吸暂停、肥胖-通气不足综合征、原发性肺泡通气不足综合征、呼吸困难、高空病、低氧症、高碳酸血和慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)，其中呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、抗焦虑剂、安眠剂、醇或麻醉药引起。在另一种实施方式中，对象被进一步施用包括可用于治疗所述呼吸不适或疾病的至少一种另外的化合物的组合物。在仍另一实施方式中，至少一种另外的化合物选自乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮、5-羟色胺能调节剂、大麻素和安帕金。在仍另一实施方式中，结合在对象上使用机械通气设备或正压通气设备施用所述制剂。在仍另一实施方式中，对象是哺乳动物。在仍另一实施方式中，哺乳动物是人。在仍另一实施方式中，通过下述途径施用制剂至对象：吸入、局部、口服、含服、直肠、阴道、肌肉内、皮下、经皮、鞘内或静脉内。

[0054] 在一种实施方式中，至少一种化合物选自：N-(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-乙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4-乙氨基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-甲基-羟胺、O-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺、6-(甲氧基(甲基)氨基)-N2-丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺、O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺、6-[1,2]氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙

氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丙基-N-甲基-羟胺、O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丙基-羟胺、6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-O-异丙基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丁基-N-甲基-羟胺、6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N<sub>2</sub>,N<sub>4</sub>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-环丙基甲基-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-乙基-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-(2,2-二氟-乙基)-羟胺、4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺、2,6-双-(正丙氨基)-[1,3]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N',N'-二甲基肼、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-N'-甲基肼、2-(正丙基)氨基-4-(异丙氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-异丙基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并[3.2.1]辛-3-醇、N-(2-丙氨基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]-嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼、N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼、N,N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼、其盐和其混合物。

[0055] 本发明也包括在有需要的对象中预防脱稳定化或稳定呼吸节奏的方法。该方法包括向对象施用有效量的包括至少一种药学上可接受的载体和至少一种式(I)的化合物的药物制剂的步骤：

[0056]



[0057] 其中

[0058]  $R^1$ 和 $R^2$ 独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、苯基、取代的苯基、苯烷基、取代的苯烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳烷基、取代的杂芳烷基、杂芳基或取代的杂芳基；或 $R^1$ 和 $R^2$ 组合以形成选自下述的双基：3-羟基-戊烷-1,5-二基、6-羟基-环庚烷-1,4-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基；

[0059]  $R^3$ 是H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、酰基或芳基；

[0060]  $R^4$ 是H、烷基或取代的烷基；

[0061]  $R^5$ 是H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环；或 $R^3$ 和 $R^5$ 组合以形成选自下述的双基：3,6,9-三氧-十一烷-1,11-二基和3,6-二氧-辛烷-1,8-二基；

[0062]  $R^6$ 是H、烷基、取代的烷基或链烯基；

[0063] X是键、O或 $NR^4$ ；和，

[0064] Y是N、 $CR^6$ 或C；其中：

[0065] 如果Y是N或 $CR^6$ ，那么键 $b^1$ 不存在并且：(i) Z是H，键 $b^2$ 是单键，和A是CH；或，(ii) Z不存在，键 $b^2$ 不存在，和A是单键；和，

[0066] 如果Y是C，那么键 $b^1$ 是单键，并且：(i) Z是 $CH_2$ ，键 $b^2$ 是单键，和A是CH；或，(ii) Z是CH，键 $b^2$ 是双键，和A是C；

[0067] 或其盐。

[0068] 在一种实施方式中，脱稳定化与选自下述的呼吸控制不适或疾病相关：呼吸抑制、睡眠呼吸暂停、早产儿呼吸暂停、肥胖-通气不足综合征、原发性肺泡通气不足综合征、呼吸困难、高空病、低氧症、高碳酸血和慢性阻塞性肺部疾病(COPD)，其中呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、抗焦虑剂、安眠剂、醇或麻醉药引起。在另一种实施方式中，对象进一步施用包括可用于治疗所述呼吸不适或疾病的至少一种另外的化合物的组合物。在仍另一实施方式中，至少一种另外的化合物选自：乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮、5-羟色胺能调节剂、大麻素和安帕金。在仍另一实施方式中，结合在对象上使用机械通气设备或正压通气设备施用所述制剂。在仍另一实施方式中，对象是哺乳动物。在仍另一实施方式中，哺乳动物是人。在仍另一实施方式中，制剂通过下列途径施用至对象：吸入、局部、口服、含服、直肠、阴道、肌肉内、皮下、经皮、鞘内或静脉内。在仍另一实施方式中，至少一种化合物选自： $N$ -(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)- $N$ , 0-二甲基-羟胺、 $N$ -(4,6-双-乙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)- $N$ , 0-二甲基-羟胺、 $N$ -(4-环丙基甲基)- $N$ -(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)- $N$ , 0-二甲基-羟胺、 $N$ -(4-乙氨基)- $N$ -(6-正丙氨基)-[1,3,5]三

噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙氨基)-1,3,5-三噻-2-基)丙酰胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-0-甲基-羟胺、0-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-羟胺、6-(甲氧基(甲基)氨基)-N2-丙基-1,3,5-三噻-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N-甲基-羟胺、0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N-异丙基-羟胺、6-[1,2]氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三噻-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-0-异丙基-N-甲基-羟胺、0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N-乙基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-0-异丙基-羟胺、6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三噻-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N-乙基-0-异丙基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-0-异丁基-N-甲基-羟胺、6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三噻-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-0-环丙基甲基-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-0-乙基-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-0-(2,2-二氟-乙基)-羟胺、4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三噻-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]-十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺、2,6-双-(正丙氨基)-[1,3]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N',N'-二甲基肼、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三噻-2-基)-N-甲基-N'-甲基肼、2-(正丙基)氨基-4-(异丙氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-异丙基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并[3.2.1]辛-3-醇、N-(2-丙氨基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺、

N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-胍、N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-胍、N,N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-胍、其盐和其混合物。

#### 附图说明

[0069] 为了说明本发明的目的,附图中描绘了本发明的某些实施方式。然而,本发明不限于附图中描绘的实施方式的精确布置和手段。

[0070] 图1是图解体积描记术实验结果的图,其监测当施用化合物(XXXVI)[标记为cmpd(A)]时阿片样物质-治疗的大鼠中每分钟通气量。

[0071] 图2,包括图2A-2B,图解阿片样物质-治疗的大鼠中施用化合物(XXXVI)[标记为cmpd(A)]的动脉血气分析结果。图2A-PaCO<sub>2</sub>(mmHg);图2B-SaO<sub>2</sub>(%)。

[0072] 图3是图解体积描记术实验结果的图,其监测在低氧症病况下当施用化合物(XXXVI)[标记为cmpd(A)]时大鼠中每分钟通气量。

[0073] 图4是图解当施用化合物(XXXVI)[标记为cmpd(A)]时阿片样物质-治疗的猴中潮气末CO<sub>2</sub>和每分钟通气量的图。

[0074] 图5是图解大鼠中根据最大峰反应,化合物(XXXVI)[标记为cmpd(A)]和化合物(L)[标记为cmpd(B)]对每分钟通气量的剂量依赖性效应的图。

[0075] 图6是图解大鼠中根据最大峰反应,化合物(XXXVI)[标记为cmpd(A)]和化合物(CXXI)[标记为cmpd(C)]对每分钟通气量的剂量依赖性效应的图。

[0076] 图7,包括图7A-7D,图解化合物(L)[标记为cmpd(B)]对阿片样物质-治疗的大鼠中血气和pH的剂量依赖性效应。图7A-pH;图7B-SaO<sub>2</sub>;图7C-pO<sub>2</sub>;图7D-pCO<sub>2</sub>。

[0077] 图8,包括图8A-8D,图解化合物(CXLII)[标记为cmpd(D)]对阿片样物质-治疗的大鼠中血气和pH的剂量依赖性效应。图8A-pO<sub>2</sub>;图8B-SaO<sub>2</sub>;图8C-pCO<sub>2</sub>;图8D-pH。

[0078] 图9是图解化合物(CXLII)[标记为cmpd(D)]对阿片样物质-治疗的大鼠中每分钟通气量的作用的图。

[0079] 图10图解DMSO-d<sub>6</sub>中在25℃下化合物(XXXVI)的<sup>1</sup>H-NMR图谱。

[0080] 图11图解DMSO-d<sub>6</sub>中在25℃下化合物(XXXVI)的<sup>13</sup>C-NMR图谱。

[0081] 图12图解化合物(XXXVI)的FTIR图谱。

[0082] 图13图解N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐(XXXVI)通过DSC的热分析。

[0083] 图14图解化合物(XXXVI)的X射线衍射图谱。

[0084] 图15是图解化合物(XXXVI)对逆转咪达唑仑对大鼠中每分钟通气量(MV)作用的效果的图。

[0085] 图16是图解化合物(XXXVI)对逆转咪达唑仑对大鼠中潮气量(TV)作用的效果的图。

[0086] 图17是图解化合物(XXXVI)对逆转咪达唑仑对大鼠中呼吸频率(f)作用的效果的图。

[0087] 图18是图解化合物(XXXVI)输注对急性高碳酸血(3% CO<sub>2</sub>)的每分钟体积响应的效果的图。

[0088] 发明详述

[0089] 本发明在一个方面中涉及出人意料的发现：本发明的化合物是呼吸兴奋剂并且可用于呼吸控制不适或疾病的治疗。

[0090] 定义

[0091] 如本文所使用，下列术语的每一个具有与该章节相关的意思。

[0092] 除非另外定义，本文使用的所有的技术和科技术语通常具有本发明所属领域普通技术人员通常理解相同含义。通常，本文使用的命名法和动物药理学、药学科学、分离科学和有机化学中的实验室方法是熟知的并且通常在本领域采用。

[0093] 如本文所使用，冠词“一个 (a、an)”指一个或多个 (即至少一个) 的冠词语法对象。例如，“一个要素”意思是一个要素或多个要素。

[0094] 如本文所使用，本领域普通技术人员将理解术语“约”并且在其使用的背景中在某种程度上变化。如本文所使用，当指可测定数值比如量、持续时间等时，术语“约”意思是包括从给定值  $\pm 20\%$  或  $\pm 10\%$ ，更优选地  $\pm 5\%$ ，甚至更优选地  $\pm 1\%$ ，和仍更优选地  $\pm 0.1\%$  的变化，因为这些变化对于进行公开的方法是合适的。

[0095] 如本文所使用，“对象”可以是人或非人哺乳动物。非人哺乳动物包括，例如，家畜类和宠物，比如羊、牛、猪、犬、猫和鼠科哺乳动物。优选地，对象是人。

[0096] 在非限制性实施方式中，用于报告血气测量的下列术语是本领域技术人员熟知的并且可这样定义：每分钟通气量 (MV) 是每单位时间的呼吸体积的量度并且本文以 mL/min 给出； $p\text{CO}_2$  是以 mm Hg (毫米 Hg) 测量的二氧化碳 (气体) 在 (动脉) 血液中的分压； $p\text{O}_2$  是以 mm Hg (毫米 Hg) 测量的氧 (气体) 在 (动脉) 血液中的分压； $\text{saO}_2$  是与血流中被氧占据的血红蛋白结合位点的百分数相关的氧饱和度 (溶解的氧气) 的百分数；潮气末  $\text{CO}_2$  是呼出的二氧化碳气体的量度，如使用比色法、二氧化碳测定法或二氧化碳检测技术测定。

[0097] 如本文所使用，术语  $\text{ED}_{50}$  指制剂的有效剂量，其在施用该制剂的 50% 对象中产生给定的效果。

[0098] 如本文所使用，“疾病”是动物的下述健康状况，其中动物不能维持体内平衡，并且其中如果疾病未改善，那么动物的健康继续恶化。

[0099] 如本文所使用，动物中的“不适”是动物的下述健康状况，其中动物能够维持体内平衡，但是其中动物的健康状态比在其没有不适的情况下较不理想。如果不治疗，不适不一定引起动物健康状态的进一步下降。

[0100] 如本文所使用，化合物的“有效量”、“治疗有效量”或“药学上有效量”是足以为施用该化合物的对象提供有益效果的化合物的量。如本文所使用，术语“治疗”意思是降低患者或对象遭受症状的频率或施用药剂或化合物以降低遭受症状的严重性。

[0101] 如本文所使用，术语“药学上可接受的”指材料比如载体或稀释剂，其不破坏本发明中可用化合物的生物活性或性质，并且是相对无毒的，即，材料可施用至个体而不引起不期望的生物影响或者不以有害的方式与任何包含它的组合物的组分相互作用。

[0102] 如本文所使用，术语“药学上可接受的盐”指由药学上可接受的无毒性酸和碱包括无机酸、无机碱、有机酸、无机碱、溶剂化物、水合物和其包合物制备的施用化合物的盐。

[0103] 如本文所使用，术语“组合物”或“药物组合物”指本发明中可用的至少一种化合物与药学上可接受的载体的混合物。该药物组合物促进施用化合物至对象。

[0104] 如本文所使用,术语“药学上可接受的载体”意思是药学上可接受的材料、组合物或载体,比如液体或固体填料、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或封装材料,其参与在对象中携带或输送本发明中可用的化合物或至对象,从而其可执行其期望的功能。典型地,这种构造从身体的一种器官或一部分携带或输送至身体的另一器官或身体的一部分。每种载体在与制剂的其他成分——包括本发明中可用的化合物——相容的意义上必须是“可接受的”,并且不伤害对象。可用作药学上可接受的载体的材料的一些例子包括:糖,比如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,比如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和其衍生物,比如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸钠;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,比如可可脂和栓剂蜡;油类,比如花生油,棉籽油,红花油,芝麻油,橄榄油,玉米油和大豆油;二醇类,比如丙二醇;多元醇,比如丙三醇,山梨糖醇,甘露醇和聚乙二醇;酯类,比如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,比如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;海藻酸;无热原水;生理盐水;林格溶液;乙醇;磷酸盐缓冲液;和药物制剂中采用的其他无毒的相容物质。如本文所使用,“药学上可接受的载体”也包括与本发明中可用的化合物的活性相容并且对象生理学上可接受的任何和所有的包衣、抗菌剂和抗真菌剂和吸收延迟剂等。补充性活性化合物也可并入组合物。“药学上可接受的载体”可进一步包括本发明中可用化合物的药学上可接受的盐。可包括在本发明实践使用的药物组合物中的其它附加成分是本领域熟知的并且在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA) 中描述,其通过引用并入本文。

[0105] 如本文所使用,“治疗疾病或不适”意思是减少对象遭受的疾病或不适的症状的频率。疾病和不适在本文中交替使用。

[0106] 如本文所使用,术语“特异性结合”意思是第一分子优先结合第二分子(例如,特定受体或酶),但没必要仅仅结合该第二分子。

[0107] 如本文所使用,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分,除非另外指出,意思是具有指定碳原子数的直链或支链烃(即  $C_1-C_{10}$  意思是 1 个至 10 个碳原子)并且包括直链、支链或环状取代基基团。例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基和环丙基甲基。最优选的是 ( $C_1-C_6$ ) 烷基,比如,但不限于乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基、正己基和环丙基甲基。

[0108] 如本文所使用,术语“环烷基”本身或作为另一取代基的一部分,除非另外指出,意思是具有指定碳原子数的环状链烃(即  $C_3-C_6$  意思是包括由 3-6 个碳原子组成的环基团的环状基团)并且包括直连、支链或环状取代基基团。例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、和环辛基。最优选的是 ( $C_3-C_6$ ) 环烷基,比如,但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0109] 如本文所使用,单独或结合其他术语使用的术语“链烯基”,除非另外指出,意思是具有所述碳原子数的稳定的单不饱和的或双不饱和的直链或支链烃基团。例子包括乙烯基、丙烯基(或烯丙基)、丁烯基、异戊烯基、丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基、和更高级同系物和异构体。表示链烯的官能团的例子是  $-CH_2-CH=CH_2$ 。

[0110] 如本文所使用,单独或结合其他术语使用的术语“炔基”,除非另外指出,意思是具有所述碳原子数的带有碳-碳三键的稳定直链或支链烃基团。例子包括乙炔基和丙炔基以及更高级同系物和异构体。

[0111] 如本文所使用,术语“取代的烷基”、“取代的环烷基”、“取代的链烯基”或“取代的炔基”意思是被 1 个、2 个或 3 个选自下述的取代基取代的如上面定义的烷基、环烷基、链烯基或炔基:卤基、-OH、烷氧基、四氢-2-H-吡喃基、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、(1-甲基-咪唑-2-基)、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、三氟甲基、-C=N、-C(=O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基、-C(=O)N((C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(=NH)NH<sub>2</sub>和-NO<sub>2</sub>,优选地包含 1 个或 2 个选自下述的取代基:卤基、-OH、烷氧基、-NH<sub>2</sub>、三氟甲基、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和-C(=O)OH,更优选地选自下述的取代基:卤基、烷氧基和-OH。取代烷基的例子包括但不限于 2,2-二氟丙基、2-羧基环戊基和 3-氯丙基。

[0112] 如本文所使用,单独或结合其他术语使用的术语“烷氧基”,除非另外指出,意思是如上面定义的具有指定碳原子数的经氧原子连接至分子剩余部分的烷基基团,比如,例如,甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(异丙氧基)和更高级同系物和异构体。优选的是(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷氧基,比如,但不限于乙氧基和甲氧基。

[0113] 如本文所使用,术语“卤基”或“卤素”单独或作为另一取代基的一部分,除非另外指出,意思是氟、氯、溴或碘原子,优选氟、氯或溴,更优选氟或氯。

[0114] 如本文所使用,术语“杂烷基”本身或结合另一术语,除非另外指出,意思是由指定数量的碳原子和 1 个或 2 个选自 O、N 和 S 的杂原子组成的稳定的直链或支链烷基基团,并且其中氮和硫原子可任选地被氧化以及氮杂原子可任选地被季胺化。杂原子(一个或多个)可放置在杂烷基基团的任何位置,包括在杂烷基基团的剩余部分和其连接的片段之间,以及连接至杂烷基基团中的最远端碳原子。例子包括:-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OH、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S(=O)-CH<sub>3</sub>。至多两个杂原子可以是连续的,比如,例如,-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>或-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>3</sub>。

[0115] 如本文所使用,术语“杂链烯基”本身或结合另一术语,除非另外指出,意思是稳定的直链或支链单不饱和的或双不饱和的烃基团,其由指定数量的碳原子和选自 O、N 和 S 的 1 个或 2 个杂原子组成,并且其中氮和硫原子可任选地被氧化和氮杂原子可任选地被季胺化。至多两个杂原子可连续放置。例子包括-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-CH<sub>2</sub>-OH、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>、-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-SH。

[0116] 如本文所使用,术语“芳族”指具有一个或多个多不饱和的环并且具有芳香性即具有(4n+2)非定域 π(pi)电子,其中 n 是整数的碳环或杂环。

[0117] 如本文所使用,单独或结合其他术语使用的术语“芳基”,除非另外指出,意思是碳环芳族体系,其包含一个或多个环(通常 1 个、2 个或 3 个环),其中这些环可以悬挂方式连接在一起,比如联苯,或可被稠和,比如萘。例子包括苯基、萘基和蒽基。优选的是苯基和蒽基,最优选的是苯基。

[0118] 如本文所使用,术语“芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基”意思是其中 1-3 个碳亚烷基链连接至芳基基团的官能团,例如,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-苯基或-CH<sub>2</sub>-苯基(苄基)。优选的是芳基-CH<sub>2</sub>-和芳基-CH(CH<sub>3</sub>)-。术语“取代的芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基”意思是其中芳基基团被取代的芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基官能团。优选的是取代的芳基(CH<sub>2</sub>)-。类似地,术语“杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基”意思是其中 1-3 个碳亚烷基链连接至杂芳基基团的官能团,例如,-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-吡啶基。优选的是杂芳基-(CH<sub>2</sub>)-。术语“取代的杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基”意思是其中杂芳基基团被取代的杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基官能团。优选的是取代的杂芳基-(CH<sub>2</sub>)-。



[0119] 如本文所使用,术语“杂环”或“杂环基”或“杂环的”本身或作为另一取代基的一部分,除非另外指出,意思是非取代的或取代的、稳定的单或多环状杂环体系,其由碳原子和选自 N、O 和 S 的至少 1 个杂原子组成,并且其中氮和硫杂原子可任选地被氧化,氮原子可任选地被季胺化。除非另外指出,杂环体系可连接在提供稳定结构的任何杂原子或碳原子处。杂环本质上可以是芳族的或非芳族的。在一种实施方式中,杂环是杂芳基。

[0120] 如本文所使用,术语“杂芳基”或“杂芳族的”指具有芳香性的杂环。多环杂芳基可包括部分饱和的一个或多个环。例子包括四氢喹啉和 2,3-二氢苯并呋喃基。

[0121] 非芳族杂环的例子包括单环基团,比如氮丙啶、环氧乙烷、硫杂丙环、氮杂环丁烷、环氧丙烷、硫杂环丁烷(thietane)、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、吡唑烷、二氧戊环、环丁砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、1,2,3,6-四氢吡啶、1,4-二氢吡啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、高哌嗪、高哌啶、1,3-二氧杂环庚烷、4,7-二氢-1,3-二氧杂环庚烷和环氧己烷。

[0122] 杂芳基基团的例子包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基(比如,但不限于 2- 和 4- 嘧啶基)、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、𫫇唑基、吡唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,3-𫫇二唑基、1,3,4-噁二唑基和 1,3,4-𫫇二唑基。

[0123] 多环杂环的例子包括吡啶基(比如,但不限于 3-、4-、5-、6- 和 7- 吡啶基)、二氢吡啶基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基(比如,但不限于 1- 和 5- 异喹啉基)、1,2,3,4-四氢异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基(比如,但不限于 2- 和 5- 喹喔啉基)、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、1,8-二氮杂萘基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素、二氢香豆素、1,5-二氮杂萘基、苯并呋喃基(比如,但不限于 3-、4-、5-、6- 和 7- 苯并呋喃基)、2,3-二氢苯并呋喃基、1,2-苯并𫫇唑基、苯并噻吩基(比如,但不限于 3-、4-、5-、6-、和 7- 苯并噻吩基)、苯并𫫇唑基、苯并噻唑基(比如,但不限于 2- 苯并噻唑基和 5- 苯并噻唑基)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黄嘌呤基、咪唑基、咪啉基、吡啶基、双吡咯烷基、和噻嗪基。

[0124] 前面提到的杂环基和杂芳基部分的列举意欲是代表性的而非限制性的。

[0125] 如本文所使用,术语“取代的”意思是原子或原子团已经替换氢为连接另一基团的取代基。

[0126] 对于芳基、芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)烷基和杂环基基团,当应用于这些基团的环时,术语“取代的”指任何水平的取代,即单、双、三、四或五取代,只要这种取代是允许的。独立地选择取代基,并且取代可在任何化学可及的位置。在一种实施方式中,取代基数量在 1 和 4 之间变化。在另一种实施方式中,取代基数量在 1 和 3 之间变化。在仍另一实施方式中,取代基数量在 1 和 2 之间变化。在仍另一实施方式中,取代基独立地选自 C<sub>1</sub>烷基、-OH、C<sub>1</sub>烷氧基、卤基、氨基、乙酰氨基和硝基。如本文所使用,在取代基是烷基或烷氧基基团的情况下,碳链可以是支链的、直链的或环状的,直链是优选的。

[0127] 如本文所使用,术语“AcOH”指乙酸;术语“nBuOH”指正丁醇;术语“CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>”指二氯甲烷(也称为二氯甲烷(methylene dichloride));术语“DMSO”指二甲亚砜;术语“EtOAc”指乙酸乙酯;术语“EtOH”指乙醇;术语“HCl”指盐酸或盐酸盐;术语“HPLC”指高压液相色谱法;术语“H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>”指硫酸;术语“LCMS”指液相色谱法-质谱;术语“MS”指质谱;术语“MeOH”指甲醇;术语“NaCl”指氯化钠;术语“NaHCO<sub>3</sub>”指碳酸氢钠;术语“NaOH”指氢氧化

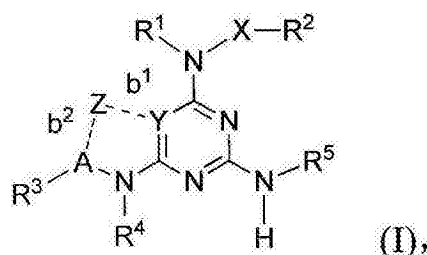
钠；术语“ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ”指硫酸钠；术语“mpk”指 mg/kg；术语“NMR”指核磁共振；术语“PE”或“pet 醚”指石油醚；术语“ $\text{POCl}_3$ ”指三氯化磷；术语“ppm”指百万分之一；术语“xphos”指 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯；术语“dba”指反式,反式二亚苄基丙酮。

[0128] 如本文使用的术语“指导材料”包括出版物、记录、图或任何其他表达介质,其可用于传达试剂盒中本发明的组合物和/或化合物的效用。试剂盒的指导材料可以例如贴在包含本发明化合物和/或组合物的容器上或与包含化合物和/或组合物的容器一起运输。可选地,指导材料可与容器分开输送,目的是接受人员协调使用指导材料和化合物。指导材料的输送可通过例如出版物或表达传达试剂盒效用的其他介质的实际输送,或可选地可通过电子传输,例如通过计算机,比如通过电子邮件,或从网站下载实现。

[0129] 本发明的化合物

[0130] 本发明包括式 (I) 的化合物或其盐：

[0131]



[0132] 其中

[0133]  $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、苯基、取代的苯基、苯烷基、取代的苯烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳烷基、取代的杂芳烷基、杂芳基或取代的杂芳基；或 $\text{R}^1$ 和 $\text{R}^2$ 组合以形成选自下述的双基：3-羟基-戊烷-1,5-二基、6-羟基-环庚烷-1,4-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基；

[0134]  $\text{R}^3$ 是H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、酰基或芳基；

[0135]  $\text{R}^4$ 是H、烷基或取代的烷基；

[0136]  $\text{R}^5$ 是H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、 $-\text{OR}^1$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环；或 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^5$ 组合以形成选自下述的双基：3,6,9-三氧-十一烷-1,11-二基和3,6-二氧-辛烷-1,8-二基；

[0137]  $\text{R}^6$ 是H、烷基、取代的烷基或链烯基；

[0138] X是键、O或 $\text{NR}^4$ ；和，

[0139] Y是N、 $\text{CR}^6$ 或C；其中：

[0140] 如果Y是N或 $\text{CR}^6$ ,那么键 $\text{b}^1$ 不存在并且：

[0141] (i)Z是H,键 $\text{b}^2$ 是单键,和A是CH；或,(ii)Z不存在,键 $\text{b}^2$ 不存在,和A是单键；和，

[0142] 如果Y是C,那么键 $\text{b}^1$ 是单键,并且：

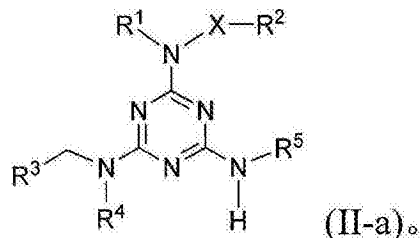
[0143] (i)Z是 $\text{CH}_2$ ,键 $\text{b}^2$ 是单键,和A是CH；或,(ii)Z是CH,键 $\text{b}^2$ 是双键,和A是C。

[0144] 在一种实施方式中, $\text{R}^3$ 是H、烷基、取代的烷基、链烯基、环烷基、取代的环烷基、或

取代的链烯基。在另一种实施方式中,  $R^5$  是 H、烷基、取代的烷基、链烯基、取代的链烯基、酰基、环烷基或取代的环烷基。

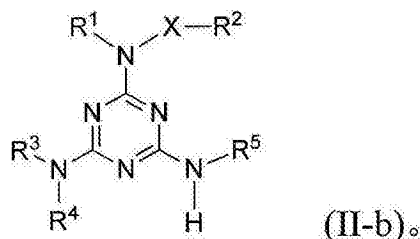
[0145] 在一种实施方式中, Y 是 N, 键  $b^1$  不存在, Z 是 H, 键  $b^2$  是单键, A 是 CH, 并且本发明的化合物是式 (II-a) 的 1,3,5-三嗪或其盐:

[0146]



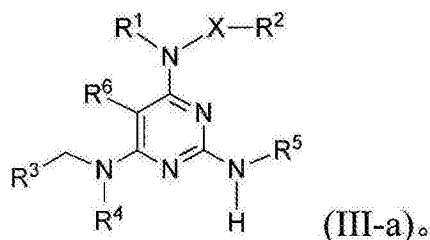
[0147] 在一种实施方式中, Y 是 N, 键  $b^1$  不存在, Z 不存在, 键  $b^2$  不存在, 和 A 是键, 并且本发明的化合物是式 (II-b) 的 1,3,5-三嗪或其盐:

[0148]



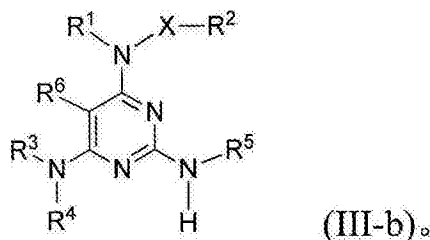
[0149] 在一种实施方式中, Y 是  $CR^6$ , 键  $b^1$  不存在, Z 是 H, 键  $b^2$  是单键, A 是 CH, 并且本发明的化合物是式 (III-a) 的嘧啶或其盐:

[0150]



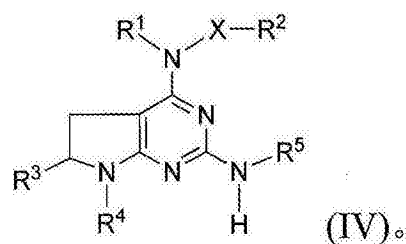
[0151] 在一种实施方式中, Y 是  $CR^6$ , 键  $b^1$  不存在, Z 不存在, 键  $b^2$  不存在, 和 A 是键, 并且本发明的化合物是式 (III-b) 的嘧啶或其盐:

[0152]



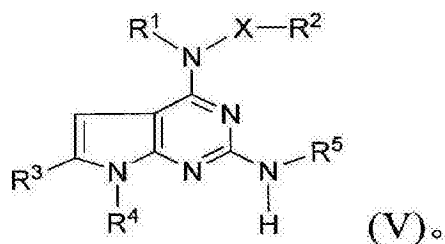
[0153] 在一种实施方式中, Y 是 C, 键  $b^1$  是单键, Z 是  $CH_2$ , 键  $b^2$  是单键, A 是 CH, 并且本发明的化合物是式 (IV) 的吡咯烷基嘧啶或其盐:

[0154]



[0155] 在一种实施方式中, Y 是 C, 键  $b^1$  是单键, Z 是 CH, 键  $b^2$  是双键, A 是 C, 并且本发明的化合物是式 (V) 的吡咯并嘧啶或其盐:

[0156]



[0157] 在一种实施方式中, 式 (I) 的化合物选自: N-(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-乙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、N-(4-乙氨基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-甲基-羟胺、0-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺、6-(甲氧基(甲基)氨基)-N2-丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺、0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺、6-[1,2]氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-N-甲基-羟胺、0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-羟胺、6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-0-异丙基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丁基-N-甲基-羟胺、6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-环丙基甲基-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-乙基-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-(2,2-二氟-乙基)-羟胺、4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, 0-二甲基-羟胺、4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙

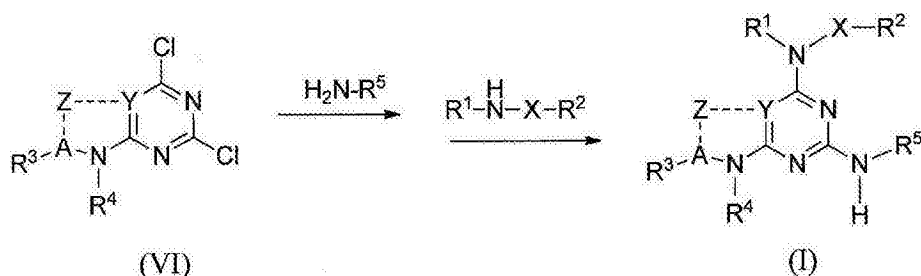
基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺、2,6-双-(正丙氨基)-[1,3]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-N'-甲基肼、2-(正丙基)氨基-4-(异丙氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-异丙基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并[3.2.1]辛-3-醇、N-(2-丙氨基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼、N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼、N,N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼,其盐和其混合物。

#### [0158] 本发明化合物的制备

[0159] 可根据下述合成方案中说明的一般方法制备本发明的化合物。可改变本文描述的试剂和条件以允许制备本发明的化合物,并且这些改变是本领域技术人员已知的。本文包括的方案意欲用于说明而非限制本领域技术人员可用于制造本发明化合物的化学和方法。

[0160] 在一个方面中,可通过连续添加 (i) 伯胺, (ii) N-烷氧基-N-烷基胺或 (iii) 适当取代的肼 ( $H_2N-NHR^2$  或  $R^1HN-NHR^2$ ) 至适当氯化的中间体 (VI), 制备式 (I) 的化合物, 如下面方案 1 中说明。

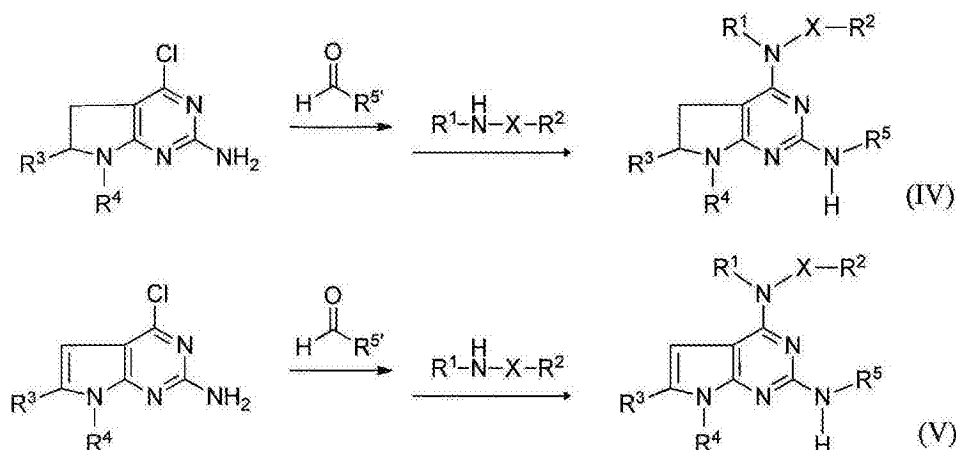
[0161]



#### [0162] 方案 1

[0163] 在另一方面中,可分别通过适当氯化的氨基-吡咯烷基-嘧啶或氨基-吡咯并-嘧啶的还原烷基化,制备式 (IV) 或 (V) 的化合物 (方案 2)。

[0164]



## [0165] 方案 2

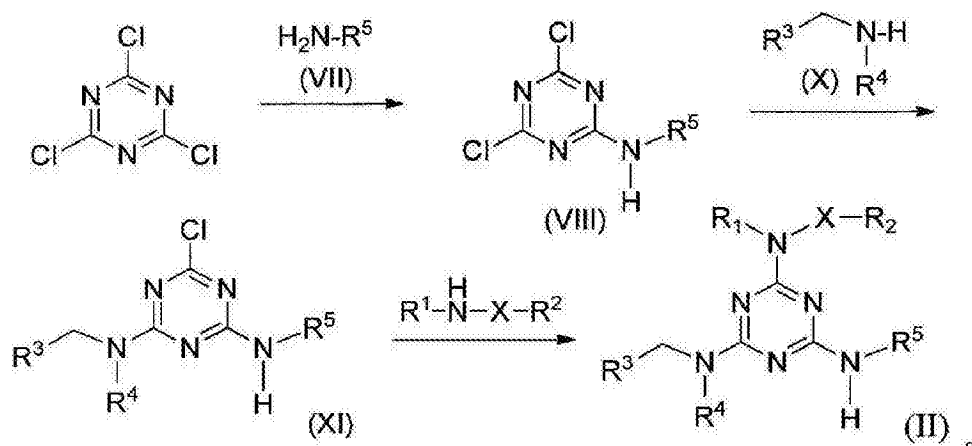
[0166] 在仍另一方面, 可通过连续添加伯胺和 (i) N-烷氧基-N-烷基胺, (ii) 肼  $\text{H}_2\text{N}-\text{NHR}^2$ , 或 (iii) 肼  $\text{R}^1\text{HN}-\text{NHR}^2$  至适当氯化的三嗪, 制备式 (II) 的三嗪化合物。在适当的条件下, 反应可允许添加 1 个或 2 个胺取代基至三嗪环。可选地, 首先可添加 N-烷氧基-N-烷基胺、肼  $\text{H}_2\text{N}-\text{NHR}^2$  或肼  $\text{R}^1\text{HN}-\text{NHR}^2$  至三嗪, 随后添加胺。

[0167] 在非限制性实施例中, 向包含无机或有机碱的适当的非质子或质子溶剂中的 2,4,6-三氯三嗪溶液添加伯胺 (VII) 的溶液并且允许反应在环境温度或加热下进行, 以分离单胺加合物 (VIII) 或双胺加合物 (IX)。

[0168] 在随后的反应中, 单胺加合物 (VIII) 与另一伯胺或仲胺 (X) 反应以产生非对称单氯-双-氨基-三嗪加合物 (XI)。在随后的反应中, 单氯-双-氨基-三嗪加合物 (XI) 与 (i) N-烷氧基-N-烷基胺, (ii) 肼  $\text{H}_2\text{N}-\text{NHR}^2$  或 (iii) 肼  $\text{R}^1\text{HN}-\text{NHR}^2$  在包含无机或有机碱的适当的非质子或质子溶剂中反应, 以产生期望的式 (II) 的化合物 (方案 3)。

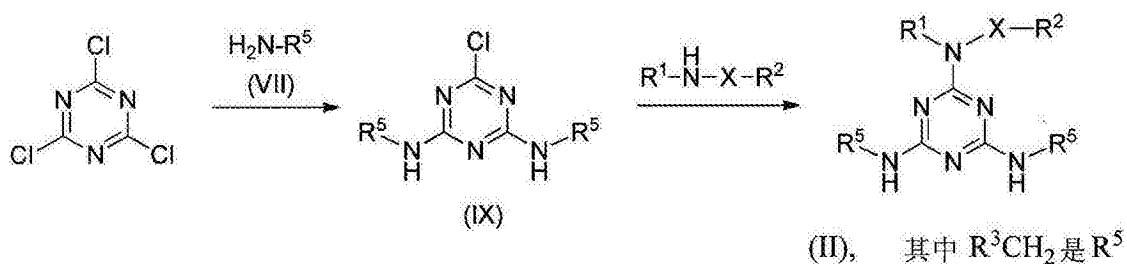
[0169] 可选地, 在随后的反应中, 双胺加合物 (IX) 与 (i) N-烷氧基-N-烷基胺, (ii) 肼  $\text{H}_2\text{N}-\text{NHR}^2$  或 (iii) 肼  $\text{R}^1\text{HN}-\text{NHR}^2$  在包含无机或有机碱的适当的非质子或质子溶剂中反应以产生期望的式 (II) 的化合物, 其中  $\text{R}^3\text{CH}_2$  是  $\text{R}^5$  (方案 4)。

[0170]



## [0171] 方案 3

[0172]

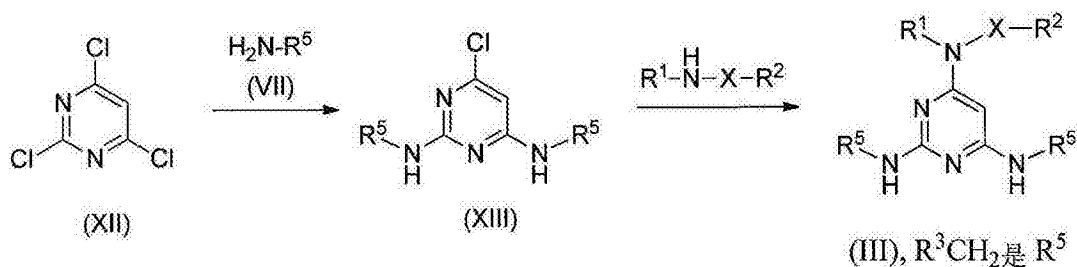


## [0173] 方案 4

[0174] 在仍另一方面, 可通过连续添加伯胺和 (i) N- 烷氧基 -N- 烷基胺, (ii) 肼  $H_2N-NHR^2$  或 (iii) 肼  $R^1HN-NHR^2$  至适当氯化的嘧啶, 制备式 (III) 的嘧啶化合物。

[0175] 在非限制性实施例中, 向包含无机或有机碱的适当的非质子或质子溶剂中的 2,4,6-三氯嘧啶 (XII) 的溶液添加伯胺 (VII) 的溶液, 并且允许反应在环境温度或加热下进行, 产生双胺加合物 (XIII)。在随后的反应中, 双胺加合物 (XIII) 与 (i) N- 烷氧基 -N- 烷基胺, (ii) 肼  $H_2N-NHR^2$ , 或 (iii) 肼  $R^1HN-NHR^2$  在包含无机或有机碱的适当的非质子或质子溶剂中反应以产生期望的式 (III) 的化合物 (方案 5)。

[0176]

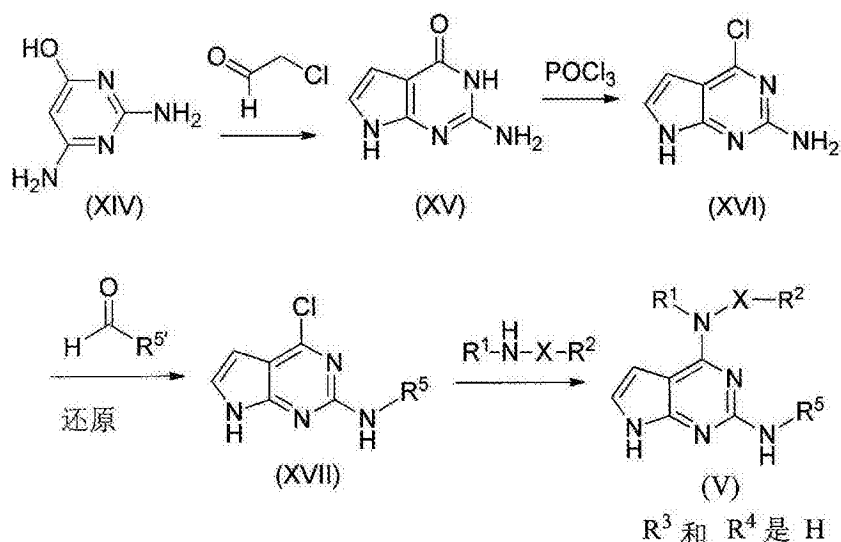


## [0177] 方案 5

[0178] 在仍另一方面, 可分别由适当氯化的氨基吡咯烷基嘧啶或氨基吡咯并嘧啶中间体制备式 (IV) 的吡咯烷基 - 嘧啶或式 (V) 的吡咯并 - 嘧啶化合物。

[0179] 在非限制性实施例中, 在环境温度下或在加热下, 2- 氯乙醛可添加至极性质子溶剂中的 2,6- 二氨基 -4- 羟基 -1,3- 嘧啶 (XIV) 溶液, 以产生环化的加合物 (XV)。随后用氯化剂比如但不限于三氯化磷处理, 产生氯代中间体 (XVI)。中间体 (XVI) 可在还原剂比如氢化硼 (在非限制性实施例中, 氰基氢化硼) 存在下, 在质子溶剂中, 在环境温度下或升高的温度下用醛进行还原烷基化, 以产生氨基取代的加合物 (XVII)。在随后的反应中, 氨基取代的加合物 (XVII) 与 (i) N- 烷氧基 -N- 烷基胺, (ii) 肼  $H_2N-NHR^2$ , 或 (iii) 肼  $R^1HN-NHR^2$  在包含无机或有机碱的适当的非质子或质子溶剂中反应, 以产生期望的式 (V) 的化合物, 其中  $R^3$  和  $R^4$  是 H (方案 6)。

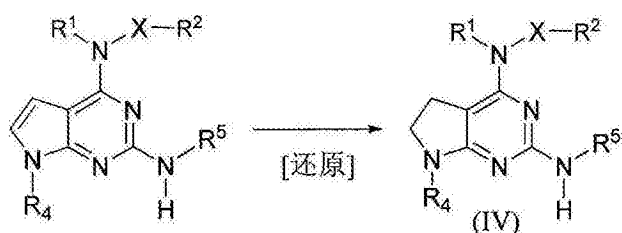
[0180]



## [0181] 方案 6

[0182] 在非限制性实施例中,可由相应的吡咯并嘧啶类似物经还原制备式 (IV) 的吡咯烷基嘧啶化合物 (方案 7)。

## [0183]



## [0184] 方案 7

## [0185] 盐

[0186] 本文所述的化合物可与酸形成盐,并且这种盐包括在本发明中。在一种实施方式中,盐是药学上可接受的盐。术语“盐”包括本发明方法中可用的游离酸的加成盐。术语“药学上可接受的盐”指具有在提供药学应用中效用的范围内的毒性特征的盐。但是,药学上不可接受的盐可具有一些性质比如高结晶度,其在本发明的实践中,比如例如在本发明方法中可用的化合物的合成、纯化或配制过程中具有效用。

[0187] 合适的药学上可接受的酸加成盐可由无机酸或由有机酸制备。无机酸的例子包括硫酸盐、硫酸氢盐、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸 (包括磷酸氢盐和磷酸二氢盐)。适当的有机酸可选自脂肪族、脂环族、芳族、芳基脂肪族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸,其例子包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、羟乙酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、反丁烯二酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、苦杏仁酸、双羧酸 (扑酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、三氟甲磺酸、2-羟基乙磺酸、对甲苯磺酸、对氨基苯磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、褐藻酸、 $\beta$ -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸和半乳糖醛酸。

[0188] 本发明化合物合适的药学上可接受的碱加成盐包括,例如,金属盐,包括碱金属、碱土金属和过渡金属盐,比如,例如,钙盐、镁盐、钾盐、钠盐和锌盐。药学上可接受的碱加成盐也包括由碱性胺,比如,例如,N,N'-二苄基亚乙基-二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺 (N-甲基葡糖胺) 和普鲁卡因制得的有机盐。所有这些盐可由相应的化合



物通过例如使适当的酸或碱与化合物反应制备。

#### [0189] 联合疗法

[0190] 在一种实施方式中,本发明的化合物可联合可用于治疗呼吸控制不适的至少一种另外的化合物用于本发明的方法中。这些另外的化合物可包括本发明的化合物或已知治疗、预防或减轻呼吸不适症状的其他化合物,比如商业上可获得的化合物。在实施方式中,本发明的至少一种化合物或其盐和可用于治疗呼吸不适的至少一种另外的化合物的联合具有治疗不适呼吸和治疗睡眠相关的呼吸不适的加和效应、互补效应或协同效应。

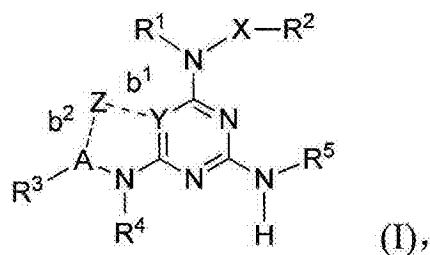
[0191] 在非限制性实施例中,本发明的化合物或其盐可用于联合一种或多种下列药物:乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮和相关的化合物、5-羟色胺能调节剂、大麻酚类(比如但不限于屈大麻酚)和称为安帕金的化合物。安帕金的非限制性例子是吡咯烷衍生的乐舒坦(racetam)药物,比如吡拉西坦(piracetam)和茴拉西坦(aniracetam);包括一系列苯甲酰基哌啶和苯甲酰基吡咯烷结构的“CX-”系列药物,比如CX-516(6-(哌啶-1-基-羰基)喹啉),CX-546(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-7-基-(1-哌啶基)-甲酮),CX-614(2H,3H,6aH-吡咯烷基(2,1-3',2')-1,3-噻嗪基-(6',5'-5,4)苯并(e)1,4-二噁烷-10-酮),CX-691(2,1,3-苯并噻二唑-6-基-哌啶-1-基-甲酮),CX-717, CX-701, CX-1739, CX-1763, 和 CX-1837;苯噻嗪(benzothiazide)衍生物比如环噻嗪类和IDRA-21(7-氯-3-甲基-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻二唑1,1-二氧化物);联芳基丙磺酰胺比如LY-392,098, LY-404, 187(N-[2-(4'-氰联苯-4-基)丙基]丙烷-2-磺酰胺), LY-451,646 和 LY-503,430(4'-{(1S)-1-氟-2-[(异丙基磺酰基)氨基]-1-甲基乙基}-N-甲基联苯-4-甲酰胺)。

[0192] 例如,可使用合适的方法,比如,例如, S 形  $-E_{\max}$  方程(Holford&Scheiner, 19981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453)、Loewe 相加方程(Loewe&Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326)和中效方程(median-effect equation)(Chou&Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55)计算协同作用。上面提到的每个方程可应用于实验数据,以产生相应的图,帮助评估药物联合的效果。与上面提到的方程相关的相应的图分别是浓度-效果曲线、等效曲线(isobologram curve)和联合指数曲线。

#### [0193] 本发明的方法

[0194] 在一个方面中,本发明包括在有需要的对象中预防或治疗呼吸控制不适或疾病的方法。该方法包括向对象施用有效量的包括至少药学上可接受的载体和至少一种式(I)的化合物的药物制剂的步骤:

[0195]



[0196]  $R^1$ 和 $R^2$ 独立地为H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、苯基、取代的苯基、苯烷基、取代的苯烷基、芳基、取代的芳基、芳烷基、取代的芳烷基、杂芳烷基、取代的杂芳烷基、杂芳基或取代的杂芳基;或 $R^1$ 和 $R^2$ 组合以形成选自下述的双基:

3-羟基-戊烷-1,5-二基、6-羟基-环庚烷-1,4-二基、丙烷-1,3-二基、丁烷-1,4-二基和戊烷-1,5-二基；

[0197]  $R^3$  是 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、酰基或芳基；

[0198]  $R^4$  是 H、烷基或取代的烷基；

[0199]  $R^5$  是 H、烷基、取代的烷基、环烷基、取代的环烷基、链烯基、取代的链烯基、 $-OR^1$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-C(O)OR^1$ 、酰基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环或取代的杂环；或  $R^3$  和  $R^5$  组合以形成选自下述的双基：3,6,9-三氧-十一烷-1,11-二基和 3,6-二氧-辛烷-1,8-二基；

[0200]  $R^6$  是 H、烷基、取代的烷基或链烯基；

[0201] X 是键、O 或  $NR^4$ ；和，

[0202] Y 是 N、 $CR^6$  或 C；其中：

[0203] 如果 Y 是 N 或  $CR^6$ ，那么键  $b^1$  不存在并且：

[0204] (i) Z 是 H，键  $b^2$  是单键，和 A 是 CH；或，(ii) Z 不存在，键  $b^2$  不存在，和 A 是单键；和，

[0205] 如果 Y 是 C，那么键  $b^1$  是单键，并且：

[0206] (i) Z 是  $CH_2$ ，键  $b^2$  是单键，和 A 是 CH；或，(ii) Z 是 CH，键  $b^2$  是双键，和 A 是 C；

[0207] 或其盐。

[0208] 在另一方面中，本发明包括在有需要的对象中预防呼吸节奏脱稳定化或稳定呼吸节奏的方法。该方法包括向对象施用有效量的包括至少药学上可接受的载体和至少一种式 (I) 的化合物或其盐的药物制剂的步骤。

[0209] 在一种实施方式中，施用本发明的制剂稳定了对象的呼吸节奏。在另一种实施方式中，施用本发明的制剂增加对象的每分钟通气量。

[0210] 在一种实施方式中，脱稳定化与呼吸控制不适或疾病相关。

[0211] 在一种实施方式中，呼吸不适或疾病选自：麻醉药诱导的呼吸抑制、麻醉剂诱导的呼吸抑制、镇静剂诱导的呼吸抑制、抗焦虑剂诱导的呼吸抑制、安眠药诱导的呼吸抑制、醇诱导的呼吸抑制、镇痛药诱导的呼吸抑制、睡眠呼吸暂停、早产儿呼吸暂停、肥胖-通气不足综合征、原发性肺泡通气不足综合征、呼吸困难、高空病、低氧症、高碳酸血和慢性阻塞性肺部疾病 (COPD)。在另一种实施方式中，呼吸抑制由麻醉剂、镇静剂、抗焦虑剂、安眠剂、醇或麻醉药引起。

[0212] 在一种实施方式中，对象进一步施用用于治疗呼吸不适或疾病的至少一种另外的化合物。在另一种实施方式中，至少一种另外的化合物选自：乙酰唑胺、阿米三嗪、茶碱、咖啡因、甲基孕酮和相关的化合物、5-羟色胺能调节剂、大麻素和安帕金。在仍另一实施方式中，结合机械通气设备或正压通气设备的使用，施用制剂至对象。在一种实施方式中，制剂通过下列途径施用至对象：吸入、局部、口服、含服、直肠、阴道、肌肉内、皮下、经皮、鞘内或静脉内。在另一种实施方式中，对象是哺乳动物，其包括但不限于小鼠、大鼠、雪貂、荷兰猪、猴、狗、猫、马、母牛、猪和其他农场动物。

[0213] 在一种实施方式中，对象是人。在另一种实施方式中，至少一种式 (I) 的化合物选自：N-(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-乙

氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4-乙氨基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-甲基-羟胺、0-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺、6-(甲氧基(甲基)氨基)-N2-丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺、0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺、6-[1,2]氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-N-甲基-羟胺、0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-羟胺、6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-0-异丙基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丁基-N-甲基-羟胺、6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N2,N4-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-环丙基甲基-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-乙基-N-甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-(2,2-二氟-乙基)-羟胺、4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺、2,6-双-(正丙氨基)-[1,3]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N',N'-二甲基肼、N-(4,6-双-丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-N'-甲基肼、2-(正丙基)氨基-4-(异丙氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-异丙基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶、8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并[3.2.1]辛-3-醇、N-(2-丙氨基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺、N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]

嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N, O-二甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺、N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼、N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼、N, N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼, 其盐和其混合物。

#### [0214] 药物组合物和制剂

[0215] 本发明也包括使用本发明的至少一种化合物或其盐的药物组合物以实施本发明的方法。

[0216] 这种药物组合物可由本发明的至少一种化合物或其盐组成, 以适合施用至对象的形式, 或药物组合物可包括本发明的至少一种化合物或其盐和一种或多种药学上可接受的载体、一种或多种另外的成分或这些的一些组合。本发明的至少一种化合物可以以生理学上可接受的盐的形式存在于药物组合物中, 比如结合生理学上可接受的阳离子或阴离子, 如本领域熟知的。

[0217] 在一种实施方式中, 可施用用于实施本发明方法的药物组合物以递送 1ng/kg/天和 100mg/kg/天之间的剂量。在另一种实施方式中, 可施用用于实施本发明的药物组合物以递送 1ng/kg/天和 500mg/kg/天之间的剂量。

[0218] 取决于治疗对象的身份、体积和状况以及进一步取决于组合物施用的途径, 本发明药物组合物中有效成分、药学上可接受的载体和任何另外的成分的相对量将不同。例如, 组合物可包括 0.1% 和 100% (w/w) 之间的有效成分。

[0219] 可用于本发明方法的药物组合物可适合研发用于吸入、口服、直肠、阴道、肠胃外、局部、经皮、肺部、鼻内、含服、眼睛、鞘内、静脉内或另一施用途。本发明方法中可用的组合物可直接施用至哺乳动物的大脑、脑干、或中枢神经系统的任何其他部分。其他考虑的制剂包括喷射的纳米颗粒、脂质体制剂、包含有效成分的释放的红血球和基于免疫学的制剂。施用的途径(一种或多种)对于技术人员是容易明白的并且取决于许多因素, 包括治疗的疾病的类型和严重性、治疗的兽医患者或人患者的类型和年龄等等。

[0220] 可通过药理学领域已知的或此后研发的任何方法制备本文描述的药物组合物的制剂。一般而言, 这种制备方法包括使有效成分与载体或一种或多种其他附属成分联合, 并且接着, 如果必要或希望, 将产物成形或包装成期望的单剂量单位或多剂量单位的步骤。

[0221] 如本文所使用, “单位剂量”是包括预定量有效成分的药物组合物的单独量。有效成分的量通常等于将施用至对象的有效成分的剂量或这种剂量的方便的分数, 比如, 例如, 这种剂量的一半或三分之一。单位剂型可以用于单个日剂量或多个日剂量(例如, 每天约 1-4 次或更多次)之一。当使用多个日剂量时, 每个剂量的单位剂型可相同或不同。

[0222] 尽管本文提供的药物组合物的描述原则上涉及适于伦理上施用至人的药物组合物, 但是本领域技术人员理解这种组合物通常适于施用至各种动物。改变适于施用至人的药物组合物以使组合物适于施用至各种动物是完全理解的, 并且普通兽医药理学家可仅仅用普通的实验——如果有的话——可设计和进行这种改变。考虑施用本发明药物组合物的对象包括但不限于人和其他灵长类, 哺乳动物, 其包括商业上相关的哺乳动物, 比如牛、猪、马、羊、猫和狗。

[0223] 在一种实施方式中, 使用一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体配制本发明的

组合物。在一种实施方式中,本发明药物组合物包括治疗有效量的本发明的至少一种化合物和药学上可接受的载体。有用的药学上可接受的载体包括但不限于甘油、水、盐水、乙醇和其他药学上可接受的盐溶液,比如磷酸盐和有机酸的盐。这些和其他药学上可接受的载体的例子描述在 Remington's Pharmaceutical Sciences(1991, Mack Publication Co., New Jersey) 中。

[0224] 载体可以是溶剂或分散介质,其包含,例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液态聚乙二醇等),其合适的混合物,和植物油。例如,可通过使用包衣,比如卵磷脂,通过在分散的情况下保持需要的颗粒大小和通过使用表面活性剂,维持适当的流动性。通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等,可实现预防微生物作用。在许多情况下,组合物中优选包括等渗剂,例如,糖、氯化钠、或多元醇,比如甘露醇和山梨糖醇。可通过在组合物中包括延迟吸收的试剂,例如,单硬脂酸铝或明胶,实现延长的可注射组合物的吸收。在一种实施方式中,药学上可接受的载体不仅仅是 DMSO。

[0225] 制剂可用在与传统赋形剂,即,适于口服、肠胃外、鼻、吸入、静脉内、皮下、经皮、肠或本领域熟知的任何其他合适的施用模式的药学上可接受的有机或无机载体物质的混合物中。药物制剂可被灭菌的并且如果期望,与助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、影响渗透压缓冲液的盐、颜料、调味剂和/或芳香物质等混合。需要时,它们也可结合其他活性剂,例如,其他镇痛剂。如本文所使用,“另外的成分”包括但不限于可用作药学载体的一种或多种成分。

[0226] 本发明的组合物可包括按组合物总重量计约 0.005%至 2.0%的防腐剂。防腐剂用于在暴露于环境中污染物的情况下预防腐败。根据本发明可用的防腐剂的例子包括但不限于选自下述的那些:苯甲醇、山梨酸、对羟基苯甲酸、咪唑和其组合。尤其优选的防腐剂是约 0.5%至 2.0%苯甲醇和 0.05%至 0.5%山梨酸的组合。

[0227] 组合物优选地包括抑制化合物降解的抗氧化剂和螯合剂。对于一些化合物,优选的抗氧化剂是优选的范围为按组合物的总重量计约 0.01%至 0.3%的 BHT、BHA、 $\alpha$ -生育酚和抗坏血酸,更优选地,范围为 0.03%至 0.1%的 BHT。优选地,螯合剂存在的量为按组合物的总重量计为按重量计 0.01%至 0.5%。尤其优选的螯合剂包括乙二胺四乙酸盐(例如乙二胺四乙酸二钠)和柠檬酸,按组合物的总重量计,其重量范围为约 0.01%至 0.20%和更优选地范围为 0.02%至 0.10%。螯合剂可用于螯合组合物中可能对制剂储存寿命有害的金属离子。尽管 BHT 和乙二胺四乙酸二钠对于一些化合物分别是尤其优选的抗氧化剂和螯合剂,但是其他合适的和等价的抗氧化剂和螯合剂可代替它们,如本领域技术人员已知的。

[0228] 可使用传统的方法制备液体悬液,以实现有效成分在水性或油性媒介中的悬浮。水性媒介包括,例如,水和生理盐水。油性媒介包括,例如,杏仁油、油性酯、乙醇、植物油比如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分流的植物油,和矿物质油,比如液态石蜡。液体悬液可进一步包括一种或多种另外的成分,其包括,但不限于悬浮剂、分散剂或湿润剂、乳化剂、缓和剂、防腐剂、缓冲液、盐、调味剂、着色剂和甜味剂。油性悬液可进一步包括增稠剂。已知的悬浮剂包括但不限于山梨糖醇糖浆、氢化食用脂肪、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍树胶、金合欢树胶和纤维素衍生物比如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素。已知的分散剂或湿润剂包括但不限于天然存在的磷脂如卵磷脂,烯化氧与下述的缩合产物:脂肪酸、长链脂肪醇、源自脂肪酸和己糖醇的偏酯,或源自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯(例如,分

别为聚氧乙烯硬脂酸酯、十七亚乙氧基鲸蜡醇 (heptadecaethyleneoxycetanol)、聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯、和聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯)。已知的乳化剂包括但不限于卵磷脂和合金欢。已知的防腐剂包括但不限于对羟苯甲酸甲酯、乙酯或正丙酯 ; 抗坏血酸和山梨酸。已知的甜味剂包括, 例如, 甘油、丙二醇、山梨糖醇、蔗糖和糖精。已知的油性悬液的增稠剂包括, 例如, 蜂蜡、硬石蜡和鲸蜡醇。

[0229] 可以与液态悬液基本上相同的方式制备有效成分在水性或油性溶剂中的液态溶液, 主要不同在于有效成分溶解, 而不是悬浮在溶剂中。如本文所使用, “油性” 液体是包括含碳液态分子并且展现比水较差极性特征的液体。本发明药物组合物的液态溶液可包括关于液态悬液描述的每种组分, 应理解悬浮剂不一定帮助有效成分溶解在溶剂中。水性溶剂包括, 例如, 水和生理盐水。油性溶剂包括, 例如, 杏仁油、油性酯、乙醇、植物油, 比如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油, 分馏的植物油, 和矿物油比如液体石蜡。

[0230] 可使用已知的方法制备本发明药物制剂的粉末状和颗粒状制剂。这种制剂可直接施用至对象, 用于例如形成片剂, 填充胶囊, 或通过向其添加水性或油性媒介制备水性或油性悬液或溶液。这些制剂的每一种可进一步包括分散剂或湿润剂、悬浮剂和防腐剂的一种或多种。另外的赋形剂, 比如填料和甜味剂、调味剂或着色剂也可包括在这些制剂中。

[0231] 本发明药物组合物也可以油包水乳液或水包油乳液的形式制备、包装或销售。油相可以是植物油比如橄榄油或花生油, 矿物油比如液体石蜡, 或这些的组合。这种组合物可进一步包括一种或多种乳化剂, 比如天然存在的树胶, 比如金合欢树胶或黄蓍树胶, 天然存在的磷脂, 比如大豆磷脂或卵磷脂, 源自脂肪酸和己糖醇酐的组合的酯或偏酯, 比如山梨聚糖单油酸酯, 和这些偏酯与烯化氧的缩合产物, 比如聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯。这些乳液也可包含另外的成分, 包括, 例如, 甜味剂或调味剂。

[0232] 用化学组合物浸渍或包覆材料的方法是本领域熟知的, 并且包括, 但不限于, 将化学组合物沉积或结合在表面上的方法、在材料合成期间将化学组合物并入材料结构的方法 (即, 比如用生理学可降解的材料), 和将水性或油性溶液或悬液吸收至吸收剂材料, 随后干燥或不干燥的方法。

#### [0233] 施用 / 给药

[0234] 施用的方案可影响有效量构成。治疗性制剂可在呼吸不适事件出现之前或之后施用至患者。进一步, 数个分开的剂量, 以及交错的剂量, 可每天或相继施用, 或剂量可连续灌注, 或可以是弹丸注射。进一步, 按照治疗性或预防性情况的紧迫性所指示, 治疗性制剂的剂量可成比例增加或下降。

[0235] 施用本发明的组合物至患者, 优选地哺乳动物, 更优选地人, 可使用已知的程序, 以有效治疗患者中呼吸控制不适的剂量和时间期间进行。实现治疗效果的治疗性化合物的有效量可根据下列因素变化: 比如使用的具体化合物的活性; 施用的时间; 化合物的排泄速度; 治疗的持续时间; 结合该化合物使用的其他药物、化合物或材料; 被治疗患者的疾病或不适的状况、年龄、性别、体重、病况、一般健康和之前的医疗史, 和医学人员熟知的类似因素。可调整剂量方案以提供最佳的治疗反应。例如, 数个分开的剂量可每天施用或根据治疗条件的紧迫性的指示, 剂量可成比例降低。本发明治疗性化合物的有效剂量范围的非限制性例子为约 0.01mg/kg 和 50mg/kg 体重 / 每天。本领域普通技术人员能够研究相关的因素并且就治疗性化合物的有效量作出决定而不用过多的实验。

[0236] 化合物可如每天数次频繁地施用至动物,或其可较不频繁地施用,比如一天一次、一周一次、两周一次、每月一次,或甚至更不频繁地施用,比如数月一次或甚至每年一次或更少。应理解,每天给药的化合物的量,在非限制性例子中,可每天、隔一天、每2天、每3天、每4天、或每5天施用。例如,就隔一天施用,5mg 每天剂量可在周一开始,第一个随后 5mg 每天剂量在周三施用,第二个随后 5mg 每天剂量在周五施用,以此类推。给药的频率对本领域技术人员是容易明白的,并且取决于许多因素,比如,但不限于被治疗疾病的类型和严重性、动物的类型和年龄等。

[0237] 可改变本发明药物组合物中有效成分的实际剂量水平,以获得对于具体的患者、组合物和施用模式实现期望的治疗反应有效而对患者无毒的有效成分的量。

[0238] 具有本领域普通技能的医生,例如,医师或兽医,可容易地确定和开出有效量的需要的药物组合物。例如,医师或兽医可以低于实现期望治疗效果所需的水平开始在药物组合物中使用的本发明化合物的剂量,并且逐渐增加剂量直到实现期望的效果。

[0239] 在具体的实施方式中,以剂量单位形式配制化合物尤其有利,以便施用方便和剂量均匀。如本文所使用,剂量单位形式指适合于作为被治疗患者的单一剂量的物理分离的单位;每个单位包含计算为结合需要的药学媒介产生期望的治疗效果的预定量的治疗性化合物。本发明的剂量单位形式由下述决定并且直接依赖于下述:(a) 治疗性化合物的独特性质和要实现的具体治疗效果,和 (b) 混合/配制用于治疗患者中呼吸不适的这种治疗性化合物的领域中的固有限制。

[0240] 在一种实施方式中,本发明的组合物以范围为每天1次至5次或更多的剂量施用至患者。在另一种实施方式中,本发明的组合物以包括但不限于每天一次、每2天一次、每3天一次至每周一次和每2周一次的剂量范围施用至患者。本领域技术人员容易明白,取决于许多因素,包括但不限于年龄、待治疗的疾病或不适、性别、总体健康和其他因素,本发明各种组合的组合物施用频率在对象之间是不同的。因此,本发明不应解释为限于任何具体的剂量方案以及精确的剂量,并且施用至任何患者的组合物将通过主治医师考虑关于患者的所有其他因素确定。

[0241] 施用的本发明化合物的范围可在约1 $\mu$ g至约7,500mg、约20 $\mu$ g至约7,000mg、约40 $\mu$ g至约6,500mg、约80 $\mu$ g至约6,000mg、约100 $\mu$ g至约5,500mg、约200 $\mu$ g至约5,000mg、约400 $\mu$ g至约4,000mg、约800 $\mu$ g至约3,000mg、约1mg至约2,500mg、约2mg至约2,000mg、约5mg至约1,000mg、约10mg至约750mg、约20mg至约600mg、约30mg至约500mg、约40mg至约400mg、约50mg至约300mg、约60mg至约250mg、约70mg至约200mg、约80mg至约150mg,以及之间的任何和所有的完整增量或部分增量。

[0242] 在一些实施方式中,本发明化合物的剂量为从约0.5 $\mu$ g至约5,000mg。在一些实施方式中,在本文描述的组合物中使用的本发明化合物的剂量小于约5,000mg,或小于约4,000mg,或小于约3,000mg,或小于约2,000mg,或小于约1,000mg,或小于约800mg,或小于约600mg,或小于约500mg,或小于约200mg,或小于约50mg。类似地,在一些实施方式中,如本文描述的第二化合物的剂量小于约1,000mg,或小于约800mg,或小于约600mg,或小于约500mg,或小于约400mg,或小于约300mg,或小于约200mg,或小于约100mg,或小于约50mg,或小于约40mg,或小于约30mg,或小于约25mg,或小于约20mg,或小于约15mg,或小于约10mg,或小于约5mg,或小于约2mg,或小于约1mg,或小于约0.5mg,及其任何和所有的完整

增量或部分增量。

[0243] 在一种实施方式中,本发明涉及包装的药物组合物,其包括容纳单独或结合第二药剂的治疗有效量的本发明化合物的容器;和使用该化合物治疗、预防或减轻患者中呼吸不适的一种或多种症状的说明书。

[0244] 术语“容器”包括容纳药物组合物的任何接收器。例如,在一种实施方式中,容器是包含药物组合物的包装。在其他实施方式中,容器不是包含药物组合物的包装,即,容器是接收器,比如箱子或小瓶,其包含包装的药物组合物或未包装的药物组合物和使用药物组合物的说明书。而且,包装技术是本领域熟知的。应理解,使用药物组合物的说明书可包括在包含药物组合物的包装上,并且这样说明书形成包装的产品的增加的功能关系。然而,应理解,说明书可包含涉及化合物进行其预期功能例如治疗、预防或减轻患者呼吸不适的能力的信息。

#### [0245] 施用的途径

[0246] 本发明的任何组合物的施用途包括吸入、口服、鼻、直肠、肠胃外、舌下、经皮、经黏膜(例如舌下、舌、(经)含服、(经)尿道、阴道(例如经阴道和阴道周围)、鼻(内)和(经)直肠)、膀胱内、肺内、十二指肠内、胃内、鞘内、皮下、肌肉内、皮肤内、动脉内、静脉内、支气管内、吸入和局部施用。

[0247] 合适的组合物和剂型包括,例如,片剂、胶囊、囊片(caplet)、丸剂、凝胶胶囊(gel cap)、糖锭、分散剂、悬液、溶液、糖浆、颗粒剂、小珠、经皮贴片、凝胶、粉末、小球、乳浆剂、锭剂、乳霜、糊剂、石膏、洗液、圆片、栓剂、鼻或口服施用的液体喷雾剂、吸入的干燥粉末或气溶胶制剂、膀胱内施用的组合物和制剂等。应理解可用于本发明的制剂和组合物不限于本文所述的具体制剂和组合物。

#### [0248] 口服施用

[0249] 对于口服应用,尤其合适的是片剂、锭剂、液体、滴剂、栓剂、或胶囊、囊片和凝胶胶囊。适于口服施用的其他制剂包括但不限于粉末状或颗粒状制剂、水性或油性悬液、水性或油性溶液、糊剂、凝胶、牙膏、漱口水、糖衣、口服冲洗剂、或乳液。可根据本领域已知的任何方法制备旨在口服的组合物并且这种组合物可包含选自适于制造片剂的惰性、无毒的药学赋形剂的一种或多种试剂。这种赋形剂包括例如惰性稀释剂,比如乳糖;成粒剂和崩裂剂比如玉米淀粉;粘合剂比如淀粉;和润滑剂比如硬脂酸镁。

[0250] 片剂可以是非包衣的或它们可使用已知的方法包衣以实现在对象胃肠道中延迟的崩裂,从而提供有效成分的持续释放和吸收。例如,材料比如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯可用于包衣片剂。进一步例如,片剂可使用美国专利号 4,256,108;4,160,452;和 4,265,874 中描述的方法包衣以形成渗透控释片剂。片剂可进一步包括甜味剂、调味剂、着色剂、防腐剂或这些的一些组合,以便提供药学上精致和美味的制剂。

[0251] 包括有效成分的硬胶囊可使用生理上可降解的组分比如明胶制造。这种硬胶囊包括有效成分,并且可进一步包括另外的成分,包括,例如,惰性固体稀释剂,比如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。

[0252] 包括有效成分的软明胶胶囊可使用生理上可降解的组分比如明胶制造。这种软胶囊包括有效成分,其可与水或油性介质比如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0253] 对于口服施用,本发明的化合物可为片剂或胶囊形式,其通过传统方式用药学上



可接受的赋形剂,比如粘合剂;填料;润滑剂;崩裂剂;或湿润剂制备。如果期望,片剂可使用合适的方法和包衣材料包衣,比如从 Colorcon, West Point, Pa. 获得的 OPADRY™ 薄膜包衣系统(例如, OPADRY™ OY 型, OYC 型, Organic Enteric OY-P 型, Aqueous Enteric OY-A 型, OY-PM 型和 OPADRY™ White, 32K18400)。

[0254] 口服施用的液体制剂可为溶液、糖浆或悬液的形式。液体制剂可通过传统方式药学上可接受的添加剂比如悬浮剂(例如,山梨糖醇糖浆、甲基纤维素或氢化食用脂肪);乳化剂(例如,卵磷脂或金合欢);非水性媒介(例如,杏仁油、油性酯或乙醇);和防腐剂(例如,对羟基苯甲酸甲基或丙基酯或山梨酸)制备。适于口服施用的本发明药物组合物的液体制剂可以以液体形式或以旨在在使用之前用水或另一合适的媒介重构的干燥产品的形式制备、包装和销售。

[0255] 包括有效成分的片剂可通过例如压缩或模制有效成分制造,任选地与一种或多种另外的成分一起。可通过在合适的设备中压缩自由流动形式的有效成分比如粉末或粒状制剂,任选地与粘合剂、润滑剂、赋形剂、表面活性剂和分散剂的一种或多种混合,制备压缩的片剂。模制的片剂可通过在合适的设备中模制有效成分、药学上可接受的载体的混合物和至少足够湿润混合物的液体制备。制造片剂中使用的药学上可接受的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂、成粒剂和崩裂剂、粘合剂和润滑剂。已知的分散剂包括但不限于马铃薯淀粉和淀粉乙醇酸钠。已知的表面活性剂包括但不限于十二烷基硫酸钠。已知的稀释剂包括但不限于碳酸钙、碳酸钠、乳糖、微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙和磷酸钠。已知的成粒剂和崩裂剂包括但不限于玉米淀粉和海藻酸。已知的粘合剂包括但不限于明胶、金合欢、预成胶玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素。已知的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅和滑石。

[0256] 成粒技术是药学领域熟知的,用于改变有效成分的开始粉末或其他微粒材料。粉末通常与粘合剂材料混合成更大的永久自由流动的团块或颗粒,称为“成粒”。例如,使用溶剂的“湿”成粒方法一般的特征在于粉末与粘合剂材料结合,并且用水或有机溶剂在导致形成湿润颗粒状物质的条件下湿润,然后溶剂必须从中蒸发。

[0257] 熔融成粒通常包括使用在室温下是固体或半固体(即具有相对低的软化点或熔点范围)的材料,以在基本上在不添加水或其他液体溶剂的情况下促进粉末状或其他材料成粒。低熔融固体当加热至熔点范围的温度时液化以用作粘合剂或成粒介质。液化的固体本身分散在其接触的粉末状材料表面上,并且当冷却时,形成其中初始材料结合在一起的固体颗粒块。所得熔融成粒可接着提供至压片机或被包封,用于制备口服剂型。熔融成粒通过形成固体分散液或固溶体改善了活性物质(即药物)的溶解速度和生物利用率。

[0258] 美国专利号 5,169,645 公开了可直接压缩的含蜡颗粒剂,其具有改进的流动性质。当蜡在熔化物中与具有某些流动改进的添加剂中混合,随后混合物冷却和成粒时,获得该颗粒剂。在某些实施方式中,仅仅石蜡本身熔化在石蜡(一种或多种)和添加剂(一种或多种)的熔化组合物中,并且在其他情况下石蜡(一种或多种)和添加剂(一种或多种)都将熔化。

[0259] 本发明也包括多层片剂,其包括提供本发明的方法中可用的一种或多种化合物的延迟释放的层,和提供本发明的方法中可用的一种或多种化合物的立即释放的另外层。使用石蜡/pH 敏感的聚合物混合物,可获得其中包夹有效成分的胃不可溶组合物,确保其延

迟释放。

#### [0260] 肠胃外施用

[0261] 如本文所使用,药物组合物的“肠胃外施用”包括任何特点在于物理破坏对象的组织并且通过组织中的裂口施用药物组合物的施用途径。因此,肠胃外施用包括但不限于通过注射组合物、通过外科切割施加组合物、通过渗透组织的非外科创伤施加组合物等施用药物组合物。具体地,肠胃外施用考虑包括但不限于皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内、胸骨内注射和肾透析输注技术。

[0262] 适于肠胃外施用的药物组合物制剂包括与药学上可接受的载体比如无菌水或无菌生理盐水结合的有效成分。这种制剂可以适于弹丸施用或连续施用的形式制备、包装或销售。可注射的制剂可以单位剂型比如以包含防腐剂的安瓿或多剂量容器的形式制备、包装或销售。肠胃外施用的制剂包括但不限于悬液、溶液、油性或水性媒介中的乳液、糊剂和可植入的持续释放的或生物可降解的制剂。这种制剂可进一步包括一种或多种另外的成分,包括但不限于悬浮剂、稳定剂或分散剂。在肠胃外施用制剂的一种实施方式中,以干燥形式(即,粉末或颗粒)提供有效成分,用于在肠胃外施用重构的组合物之前用合适的媒介(例如无菌无热原水)重构。

[0263] 药物组合物可以无菌可注射的水性或油性悬液或溶液的形式制备、包装或销售。该悬液或溶液可根据已知的技术配制,并且除了有效成分,还可包括另外的成分,比如本文所述的分散剂、湿润剂或悬浮剂。这种无菌可注射的制剂例如可使用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂比如水或1,3-丁二醇制备。其他可接受的稀释剂和溶剂包括但不限于林格溶液、等渗氯化钠溶液和不挥发油,比如合成的单或双甘油酯。有用的其他肠胃外可施用的制剂包括包含有效成分为微晶形式的、脂质体制剂中的或作为生物可降解的聚合物体系的组分的那些。持续释放或输注的组合物可包括药学上可接受的聚合物材料或疏水材料,比如乳液、离子交换树脂、微溶的聚合物或微溶的盐。

#### [0264] 局部施用

[0265] 药物的局部施用的障碍是皮肤的角质层。角质层是高抗性层,其由蛋白质、胆固醇、鞘脂类、游离脂肪酸和各种其他脂类组成,并且包括角质化和活的细胞。限制化合物通过角质层的渗透速度(通量)的因素之一是可装载或施加在皮肤表面上的活性物质的量。每单位皮肤面积施加的活性物质的量越大,皮肤表面和皮肤下层之间的浓度梯度越大,并且又活性物质通过皮肤的扩散力越大。所以,在所有其他因素相同的情况下,相比于具有较低浓度的制剂,包含较大浓度的活性物质的制剂更可能导致活性物质渗透通过皮肤,以及通过得更多,并且以更恒定的速度。

[0266] 适于局部施用的制剂包括但不限于液态或半液态制剂,比如搽剂、洗液、水包油或油包水乳液,比如乳霜、软膏剂或糊剂和溶液或悬液。局部可施用的制剂可包括,例如约1%至约10%(w/w)的有效成分,尽管有效成分的浓度可高至有效成分在溶剂中的溶解限度。局部施用的制剂可进一步包括一种或多种本文所述的另外成分。

[0267] 可使用渗透促进剂。这些材料增加药物穿过皮肤的渗透速度。本领域典型的促进剂包括乙醇、单月桂酸甘油酯、PGML(聚乙二醇单月桂酸酯)、二甲亚砜等。其他促进剂包括油酸、油醇、乙氧基二甘醇、月桂氮杂酮、烷羧酸、二甲亚砜、极性脂或N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0268] 用于局部递送一些本发明组合物的一种可接受的媒介可包含脂质体。脂质体的组

成和它们的使用是本领域已知的（例如，见 Constanza，美国专利号 6,323,219）。

[0269] 在可选的实施方式中，局部活性药物组合物可任选地结合其他成分，比如佐剂、抗氧化剂、螯合剂、表面活性剂、起泡剂、湿润剂、乳化剂、增粘剂、缓冲剂、防腐剂等。在另一种实施方式中，渗入或渗透促进剂包括在组合物中并且相比缺乏渗透促进剂的组合物，有效改善有效成分经皮渗透入并且穿过角质层。各种渗透促进剂，包括油酸、油醇、乙氧基二甘醇、月桂氮杂酮、烷羧酸、二甲亚砜、极性脂或 N-甲基-2-吡咯烷酮，是本领域技术人员已知的。在另一方面中，组合物可进一步包括水溶助剂，其用于增加角质层结构的无序性，并因此使得改善穿过角质层的运输。各种水溶助剂，比如异丙醇、丙二醇或二甲苯磺酸钠，是本领域技术人员已知的。

[0270] 局部活性药物组合物应以影响期望改变的有效量施用。如本文所使用，“有效量”应意味着足以覆盖期望改变的皮肤表面的量。活性化合物应以按组合物的重量计约 0.0001% 至约 15% 的量存在。更优选地，其应以组合物的约 0.0005% 至约 5% 存在；最优选地，其应以组合物的约 0.001% 至约 1% 存在。这种化合物可以是合成的或天然来源的。

[0271] 含服施用

[0272] 本发明药物组合物可以适于含服施用的制剂制备、包装或销售。这种制剂可为例如使用传统的方法制造的片剂或锭剂形式，并且可包含，例如，0.1 至 20% (w/w) 的有效成分，余量包括口服可溶的或降解的组分，和任选地，一种或多种本文所述的另外成分。可选地，适于含服施用的制剂可包括含有效成分的粉末或气溶胶或雾化溶液或悬液。这种粉末状、气溶胶状、或气溶胶制剂，当分散时，优选地具有范围为约 0.1 至约 200 纳米的平均颗粒或液滴大小，并且可进一步包括一种或多种本文所述的另外成分。本文所述制剂的例子不是穷举的并且应理解本发明包括这些制剂和本文未描述但是为本领域技术人员已知的制剂的另外改型。

[0273] 直肠施用

[0274] 本发明药物组合物可以适于直肠施用的制剂制备、包装或销售。这种组合物可为例如，栓剂、保留灌肠制剂以及用于直肠或结肠灌洗的溶液。

[0275] 可通过结合有效成分与无刺激的药学上可接受的赋形剂制造栓剂制剂，所述赋形剂在常见室温（即，约 20℃）下为固体并且在对象的直肠温度（即，健康人的约 37℃）下为液体。合适的药学上可接受的赋形剂包括但不限于可可脂、聚乙二醇和各种甘油酯。栓剂制剂可进一步包括各种另外的成分，包括但不限于抗氧化剂和防腐剂。

[0276] 可通过结合有效成分与药学上可接受的液体载体制造保留灌肠制剂或用于直肠或结肠灌洗的溶液。如本领域熟知的，灌肠制剂可使用适于对象直肠解剖结构的递送设备施用，并且可包装在该设备中。灌肠制剂可进一步包括各种另外的成分，包括但不限于抗氧化剂和防腐剂。

[0277] 另外的施用形式

[0278] 本发明另外的剂型包括美国专利 6,340,475、6,488,962、6,451,808、5,972,389、5,582,837 和 5,007,790 中描述的剂型。本发明另外的剂型也包括美国专利申请 20030147952、20030104062、20030104053、20030044466、20030039688 和 20020051820 中描述的剂型。本发明另外的剂型也包括 PCT 申请 W003/35041、W003/35040、W003/35029、W003/35177、W003/35039、W002/96404、W002/32416、W001/97783、W001/56544、W001/32217、

W098/55107、W098/11879、W097/47285、W093/18755 和 W090/11757 中描述的剂型。

#### [0279] 控释制剂和药物递送系统

[0280] 可使用传统技术制造本发明药物组合物的控释或持续释放的制剂。在一些情况下,使用的剂型可提供为缓慢释放或控释其中的一种或多种有效成分,其以不同比例使用例如羟丙甲基纤维素、其他聚合物基质、凝胶、透性膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体或微球或其组合,以提供期望的释放特征。本领域普通技术人员已知的合适控释制剂,包括本文所述的那些,可容易被选择与本发明药物组合物一起使用。因此,本发明包括适于口服施用的单个单位剂型,比如适于控释的片剂、胶囊、凝胶胶囊和囊片。

[0281] 大部分控释药品的共同目标是比它们非控释的对应物改进药物疗效。理想地,医学治疗中使用最佳设计控释制剂的特征在于在最少时间量内治疗或控制病况使用的药物物质最少。控释制剂的优势包括延长药物的活性、减小给药频率和增加患者依从性。另外,控释制剂可用于影响作用开始时间或其他特征,比如药物的血液水平,并因此可影响副作用的出现。

[0282] 大部分控释制剂设计为初始释放促进产生期望的治疗效果的药物量,并且逐渐和连续释放其他量的药物以在延长时间段内保持该水平的治疗效果。为了保持身体中该恒定水平的药物,药物必须从剂型以代替被代谢和从身体排泄的药物量的速度释放。

[0283] 有效成分的控释可通过各种诱导因素刺激,例如 pH、温度、酶、水、或其他生理条件或化合物。术语“控释组分”在本发明的上下文中这里定义为,包括但不限于利于有效成分控释的聚合物、聚合物基质、凝胶、透性膜、脂质体或微球或其组合的一种或多种化合物。

[0284] 在某些实施方式中,本发明的制剂可以是但不限于短期、快速起效(rapid-offset),以及控释,例如,持续释放、延迟释放和脉冲式释放的制剂。

[0285] 术语持续释放以其常规意思使用,指这样的药物制剂,其在延长时间段内提供逐渐释放的药物,并且尽管不是必须的,可在延长时间段内产生基本上恒定的药物血液水平。该时间段可长至一个月或更长并且应该是比以弹丸形式施用相同量的药剂更长的释放。

[0286] 对于持续的释放,可用为化合物提供持续释放性质的合适聚合物或疏水材料配制化合物。这样,用于本发明方法的化合物可以微粒的形式施用,例如,通过注射,或以薄圆片或圆片通过植入施用。

[0287] 在本发明优选的实施方式中,本发明的化合物使用持续的释放制剂单独或结合另一药剂施用至患者。

[0288] 本文以其常规意思使用术语延迟释放,指这样的药物制剂,其在药物施用之后一些延迟后提供药物的初始释放,并且其尽管不是必须的,可包括约 10 分钟多至约 12 小时的延迟。

[0289] 本文以其常规意思使用术语脉冲式释放,指以在药物施用之后产生脉冲血浆特征的方式提供药物释放的药物制剂。

[0290] 术语立即释放以其常规意思使用,指在药物施用之后立即提供药物释放的药物制剂。

[0291] 如本文所使用,短期指药物施用之后至多并且包括约 8 小时、约 7 小时、约 6 小时、约 5 小时、约 4 小时、约 3 小时、约 2 小时、约 1 小时、约 40 分钟、约 20 分钟或约 10 分钟及其任何或所有的完整增量和部分增量的任何时间段。

[0292] 如本文所使用,快速起效指药物施用之后至多和包括约 8 小时、约 7 小时、约 6 小时、约 5 小时、约 4 小时、约 3 小时、约 2 小时、约 1 小时、约 40 分钟、约 20 分钟或约 10 分钟及其任何和所有的完整增量或部分增量的任何时间段。

#### [0293] 机械设备

[0294] 在本发明的一个方面中,治疗缺少正常呼吸和正常呼吸控制的患者的方法包括施用本文所述的本发明中可用的组合物,和另外使用治疗缺少正常呼吸的设备治疗患者。这种设备包括但不限于通气设备、CPAP 和 BiPAP 设备。

[0295] 机械通气是机械辅助或代替自然呼吸的方法。机械通气通常在入侵式插管之后使用,所述入侵式插管是其中气管内或气管造口术管被插入气道的过程。其经常用于紧急情况下,比如在 ICU,在严重疾病期间短时间段使用。如果患者具有需要长期通气帮助的慢性疾病,其也可用于家庭或护理或康复机构。机械通气的主要形式是正压通气,其通过增加患者气道中的压力并且从而迫使空气进入肺起作用。今天较不常见的是负压通气设备(例如,“人工呼吸器”),其在患者胸腔周围产生负压环境从而将空气吸入肺。机械通气通常是救生干预,但是带来许多潜在的并发症,包括气胸、气道损伤、肺泡损害以及和通气设备相关的肺炎。由于该原因,严格控制使用的气体的压力和体积,并且尽可能减小。机械通气的类型是:传统通气、高频率通气、无创通气(无创正压机械通气或 NIPPV)、成比例辅助通气(PAV)、适应性支持通气(ASV)和神经调节辅助通气(NAVA)。

[0296] 无创通气指所有帮助通气而不使用气管内管的形式。无创通气主要目标在于使患者不舒服与侵入式通气相关的并发症最小化,并且通常用于心脏疾病、慢性肺部疾病的恶化、睡眠呼吸暂停和神经肌肉疾病。无创通气仅仅指患者接触面而不是使用的通气模式;模式可包括自发或控制模式和可以是压力或体积模式。一些常用的 NIPPV 模式包括:

[0297] (a) 持续正气道压(CPAP):该类型的机器已经主要被患者使用在家治疗睡眠呼吸暂停,但是现在作为通气的形式广泛在加护病房中使用。CPAP 机器如下停止上气道阻塞:通过经软管输送压缩空气流至鼻枕、鼻罩或全罩式面罩,夹住气道(在空气压力下保持其打开)从而无障碍呼吸变得可能,减轻和/或预防呼吸暂停和呼吸不足。当机器打开时,但是在面罩放置在头上之前,气流通过面罩。在面罩放置在头上后,其密封至面部并且空气停止流动。在该点,仅仅是气压实现期望的结果。这具有减轻或消除有时伴随睡眠呼吸暂停的非常响打鼾的另外好处。

[0298] (b) 双水平正压通气(BIPAP):通过患者努力触发,压力在气道正压吸气(IPAP)和低气道正压呼气(EPAP)之间交替。在许多这种设备上,可设置备用速度,其即使患者不能开始呼吸时也递送 IPAP 压力。

[0299] (c) 经喉舌或面罩的间歇正压通气(IPPV)。

[0300] 本领域技术人员仅仅使用常规实验将认识到或能够确定本文所述具体程序、实施方式、权利要求和实施例的许多等价物。这类等价物被考虑在本发明的范围内并且被本文所附权利要求覆盖。例如,应理解,利用本领域公认的替代方案并且仅仅使用常规实验,实验反应条件包括但不限于反应时间、反应大小/体积和实验试剂比如溶剂、催化剂、压力、气氛条件例如氮气氛和还原/氧化试剂的改变在本申请的范围。

[0301] 应理解,无论本文提供的数值和范围,范围形式的描述仅仅为了方便和简单,而不应解释为对本发明范围的硬性限制。所以,这些数值和范围包括的所有数值和范围意味着

包括在本发明的范围内。而且,落在这些范围内的所有的值,以及这些值的范围的上限和下限也被本申请考虑。范围的描述应被认为已经具体公开了该范围内的所有可能的子范围以及各个数值,并且适当时,该范围内数值的部分整数。例如,比如 1 至 6 范围的描述应考虑已经具体公开了比如 1 至 3、1 至 4、1 至 5、2 至 4、2 至 6、3 至 6 等的子范围,以及该范围的各个数值,例如,1、2、2.7、3、4、5、5.3 和 6。无论范围的宽度如何这都适用。

[0302] 下列实施例进一步阐明本发明的各个方面。然而,它们绝不限限制如本文阐释的本发明的教导和公开。

## 实施例

[0303] 现在参考下列实施例描述本发明。提供这些实施例仅仅用于阐明目的,并且本发明不限于这些实施例,而是包括作为本文提供教导的结果显而易见的所有变型。

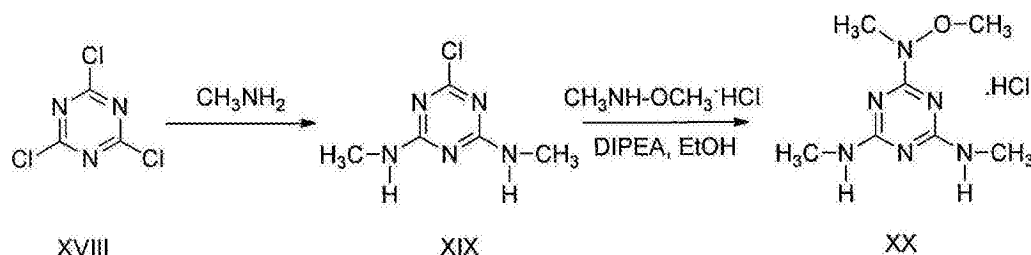
[0304] 材料:

[0305] 除非另外说明,从商业供应商获得所有其他起始材料并且不用纯化即使用。除非另外说明,最终产物通常分离为盐酸加成盐。

[0306] 实施例 1:

[0307] 盐酸 N-(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XX)

[0308]



[0309] 方案 8

[0310] 2-氯-N-(4,6-双-甲基氨基)-[1,3,5]三嗪 (XIX)

[0311] 将 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (XVIII) (5.0g, 27mmol) 溶解在丙酮 (35mL) 中并且倒入冰水 (50mL) 中以形成非常细的悬液。添加水 (20mL) 中的盐酸 N-甲基胺溶液 (3.66g, 54mmol) 并且保持温度在约 0℃。向该混合物,以逐滴方式添加 2N NaOH (54mL, 108mmol) 以保持温度在 0℃ 和 5℃ 之间。在环境温度下搅拌混合物 30min, 在 50℃ 下搅拌另外的 60min。过滤和用水 (3x25mL) 洗涤沉淀。在高真空中用无水氯化钙干燥之后,2-氯-N-(4,6-双-甲基氨基)-[1,3,5]三嗪 (XIX) 被分离,为白色粉末 (4.2g, 89% 产率)。LCMS (ESI) m/z = 174 (M+H)<sup>+</sup>。

[0312] 盐酸 N-(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XX)

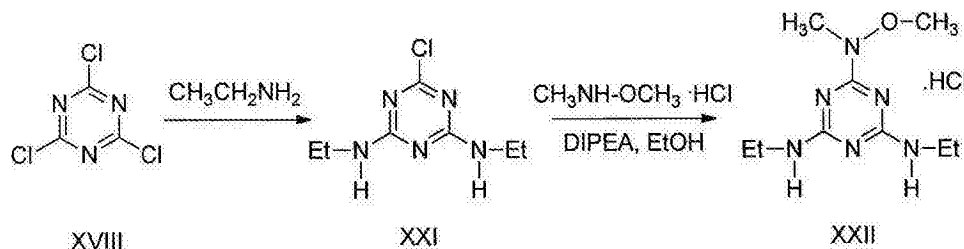
[0313] 将 2-氯-N-(4,6-双-甲基氨基)-[1,3,5]三嗪 (XIX) (1.74g, 10mmol)、盐酸 N,0-二甲基羟胺 (3.88g, 40mmol) 和 DIPEA (7.74g, 60mmol) 在 EtOH (200mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 16h, 其后在减压下去除溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (150mL) 中,用水 (100mL) 和盐水溶液 (100mL) 洗涤,并且接着用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在减压下去除溶剂。通过快速柱层析 (pet 醚 / 乙酸乙酯 = 5/1 至 5/3) 纯化粗产物,以产生 899mg (23%) 的期望产物。分离的游离胺 (380mg, 2mmol) 被放入 H<sub>2</sub>O (10mL) 中并且添加 0.5M HCl 水溶液 (6mL)。所得溶液进行冷冻干燥,以产生期望产物,盐酸 N-(4,6-双-甲氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,

O-二甲基-羟胺 (XX), 为白色固体 (468mg)。LCMS (ESI)  $m/z = 199 (M+H)^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO) : (ppm) 12.20-12.50 (br, 1H), 8.48-8.62 (m, 2H), 3.76-3.86 (m, 3H), 3.29-3.39 (m, 3H), 2.76-2.93 (m, 6H)。

[0314] 实施例 2:

[0315] 盐酸 N-(4,6-双-乙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXII)

[0316]



[0317] 方案 9

[0318] 2-氯-N-(4,6-双-乙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXI)

[0319] 将 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (XVIII) (5.0g, 27mmol) 溶解在丙酮 (35mL) 中并且倒入冰水 (50mL) 中以形成非常细的悬液。添加水 (20mL) 中的乙胺 (2.43g, 54mmol) 溶液并将温度保持在约 0°C。向该混合物, 以逐滴方式添加 2N NaOH (27mL, 54mmol) 以保持温度在 0°C 和 5°C 之间。在环境温度下搅拌混合物 30min, 并且在 50°C 下搅拌另外的 60min。过滤沉淀, 用水 (3x25mL) 洗涤。在高真空下用无水氯化钙干燥之后, 2-氯-N-(4,6-双-乙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXI) 被分离, 为白色粉末 (5.0g, 92% 产率)。LCMS (ESI)  $m/z = 202 (M+H)^+$ 。

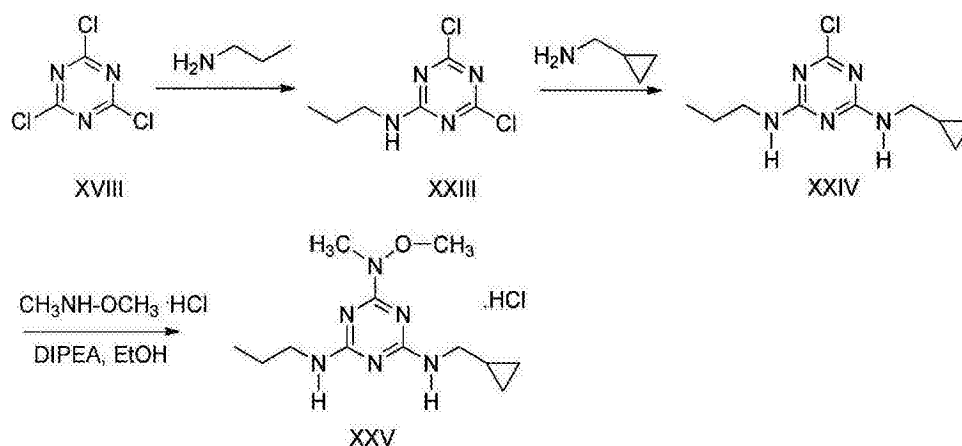
[0320] 盐酸 N-(4,6-双-乙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXII)

[0321] 将 2-氯-N-(4,6-双-乙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXI) (4.03g, 20mmol)、盐酸 N,0-二甲基羟胺 (9.7g, 100mmol) 和 DIPEA (1.806g, 140mmol) 在 EtOH (200mL) 中的混合物在 100°C 下加热 16h。该时间之后, 在减压下去除溶剂。将残余物溶解在 EtOAc (400mL) 中, 用水 (100mL) 和盐水溶液 (100mL) 洗涤, 接着用  $Na_2SO_4$  干燥并且浓缩。通过快速柱层析 (pet 醚 / 乙酸乙酯 = 5/1 至 5/2) 纯化粗产物, 以产生 811mg (18%) 的期望产物。将分离的游离胺 (811mg, 3.58mmol) 溶解在  $H_2O$  (10mL) 中并且添加  $H_2O$  (7.2mL) 中的 0.5M HCl 溶液。冻干所得溶液, 以产生期望产物, 盐酸 N-(4,6-双-乙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXII), 为白色固体 (938mg)。LCMS (ESI)  $m/z = 227 (M+H)^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO) : (ppm) 12.40-12.80 (br, 1H), 8.58-8.87 (m, 2H), 3.76-3.78 (m, 4H), 3.34-3.37 (m, 6H), 1.10-1.16 (m, 6H)。

[0322] 实施例 3:

[0323] N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXV)

[0324]



## [0325] 方案 10

[0326] 2,4-二氯-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXIII)

[0327] 将 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (XVIII) (20g, 109mmol) 溶解在丙酮 (100mL) 中并且倒入冰水 (50mL) 中以形成非常细的悬液。添加水 (20mL) 中的丙-1-胺 (7.1g, 120mmol) 溶液并且将温度保持在约 0℃。向该混合物, 以逐滴方式添加 2N NaOH (60mL, 120mmol) 以保持温度在 -5℃ 和 0℃ 之间。在 0℃ 下搅拌混合物 60min。过滤沉淀并且用水 (3x25mL) 洗涤。在高真空下用氯化钙干燥之后, 2,4-二氯-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXIII) 被分离, 为白色粉末 (18g, 80% 产率)。LCMS (ESI)  $m/z = 208 (M+H)^+$ 。

[0328] 2-氯-N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXIV)

[0329] 将 2,4-二氯-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXIII) (18g, 87mmol) 溶解在丙酮 (100mL) 中并且倒入冰水 (50mL) 中以形成非常细的悬液。添加丙酮 (30mL) 中的环丙基甲基胺 (6.7g, 95mmol) 溶液并且将温度保持在约 0℃。向该混合物, 以逐滴方式添加 2N NaOH (44mL, 88mmol) 以保持温度在 0℃ 和 5℃ 之间。在环境温度下搅拌混合物 30min 和在 50℃ 下搅拌另外的 60min。过滤沉淀, 用水 (3x25mL) 洗涤。在高真空下用无水氯化钙干燥之后, 2-氯-N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXIV) 被分离, 为白色粉末 (12g, 57% 产率)。LCMS (ESI)  $m/z = 242 (M+H)^+$ 。

[0330] 盐酸 N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXV)

[0331] 在减压下去除溶剂之后, 2-氯-N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXIV) (1.5g, 6.2mmol)、盐酸 N,0-二甲基羟胺 (3.0g, 31.0mmol) 和 DIPEA (6.5g, 49.6mmol) 在 EtOH (50mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 16h。将残留物溶解在 EtOAc (400mL) 中, 用水 (100mL) 洗涤, 接着用盐水溶液 (100mL) 洗涤并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。通过快速柱层析 (pet 醚 / 乙酸乙酯 = 5/1 至 5/2) 纯化粗产物。在减压下去除溶剂, 以产生 500mg (26%) 的期望产物。将分离的游离胺 (500mg, 1.88mmol) 溶解在  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 中并且添加 0.5M HCl 水溶液 (4.0mL)。所得溶液进行冷冻干燥, 以产生期望产物, 盐酸 N-(4-环丙基甲基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXV, 520mg), 为棕色油。LCMS (ESI)  $m/z = 267 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO) : (ppm) 11.80-12.10 (br, 1H), 8.68-8.85 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.15-3.36 (m, 7H), 1.49-1.55 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.85-0.93 (m, 3H), 0.43-0.49 (m, 2H), 0.22-0.25 (m, 2H)。

## [0332] 实施例 4:



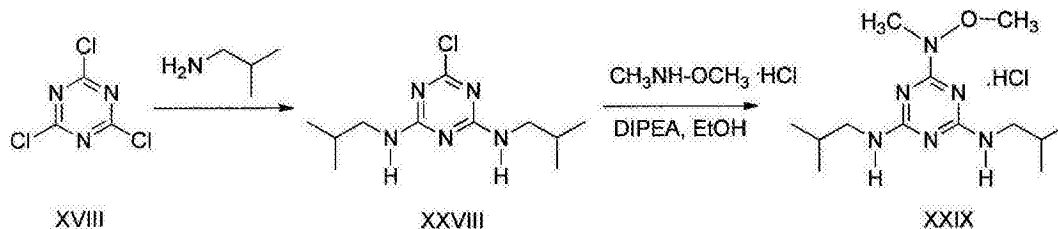
[0333] N-(4-乙氨基)-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺  
(XXVII)

$m/z = 241 (M+H)^+$ .  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO) : (ppm) 12.25-12.75 (br, 1H), 8.71-8.75 (m, 2H), 3.75-3.92 (m, 6H), 3.25-3.37 (m, 4H), 1.50-1.55 (m, 2H), 1.09-1.16 (m, 3H), 0.87-0.94 (m, 3H)。

[0342] 实施例 5:

[0343] N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXIX)

[0344]



[0345] 方案 12

[0346] 2-氯-N-(4,6-双-(2-甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪 (XXVIII)

[0347] 将 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (XVIII) (5.0g, 27mmol) 溶解在丙酮 (35mL) 中并且倒入冰水 (50mL) 中以形成非常细的悬液。添加丙酮 (20mL) 中的 2-甲基丙-1-胺 (4.0g, 54mmol) 溶液并且将温度保持在约 0℃。向该混合物, 以逐滴方式添加 2N NaOH (27mL, 54mmol) 以保持温度在 0℃ 和 5℃ 之间。在环境温度下搅拌混合物 30min 并且在 50℃ 下搅拌另外的 60min。过滤沉淀, 用水 (3x25mL) 洗涤。在高真空下用氯化钙干燥之后, 将 2-氯-N-(4,6-双-(2-甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪 (XXVIII) 被分离, 为白色粉末 (6.0g, 87% 产率)。LCMS (ESI)  $m/z = 258 (M+H)^+$ 。

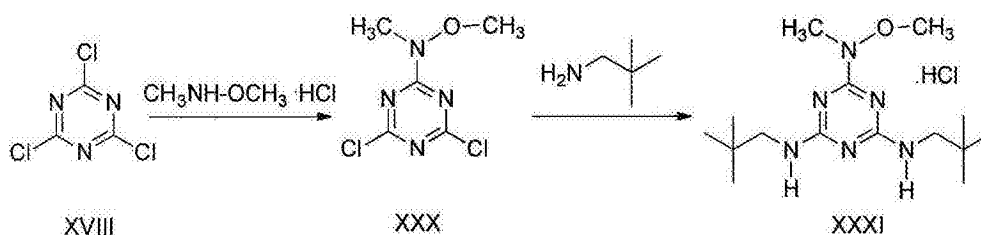
[0348] 盐酸 N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXIX)

[0349] 将 2-氯-N-(4,6-双-(2-甲基丙氨基))-[1,3,5]三嗪 (XXVIII) (2.57g, 10mmol)、盐酸 N,0-二甲基羟胺 (1.94g, 20mmol) 和 DIPEA (5.16g, 40mmol) 在 EtOH (100mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 16h, 在该时间之后, 在减压下去除溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (200mL) 中, 用水 (2x100mL) 洗涤, 用盐水溶液 (100mL) 洗涤并且接着用  $Na_2SO_4$  干燥。在减压下去除溶剂。通过快速柱层析 (pet 醚 / 乙酸乙酯 = 5/1) 纯化残留物, 以产生期望产物 (920mg, 33%)。将分离的游离胺 (920mg, 3.3mmol) 溶解在  $H_2O$  (10mL) 中并且添加 0.5M HCl 水溶液 (6.6mL)。所得溶液进行冷冻干燥, 以产生期望产物, 盐酸 N-(双-4,6-(2-甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXIX), 为白色固体 (1.0g)。LCMS (ESI)  $m/z = 283 (M+H)^+$ .  $^1H$  NMR (500MHz, DMSO) : (ppm) 12.55-12.60 (br, 1H), 8.57-8.77 (br, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.40-3.45 (m, 3H), 3.11-3.19 (m, 4H), 1.80-1.86 (m, 2H), 0.89-0.94 (m, 12H)。

[0350] 实施例 6:

[0351] 盐酸 N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXXI)

[0352]



## [0353] 方案 13

[0354] N-(4,6-二氯 [1,3,5] 三嗪-2-基)-N,O-二甲基-羟胺 (XXX)

[0355] 将 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (XVIII) (30g, 163mmol) 溶解在丙酮 (300mL) 中, 并且添加盐酸 N,O-二甲基羟胺 (15.8g, 163mmol) 和 DIPEA (42g, 326mmol) 并且接着在 0℃ 下搅拌混合物 1h。浓缩溶液并且用 EtOAc (750mL) 处理残留物, 用水 (100mL) 洗涤, 并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥有机层。在真空中去除挥发物和通过快速柱层析 (pet 醚 / 乙酸乙酯 = 50/1 至 10/1) 纯化残留物, 以产生期望产物, N-(4,6-二氯 [1,3,5] 三嗪-2-基)-N,O-二甲基-羟胺 (XXX), 为白色固体 (25g, 73% 产率)。LCMS (ESI) m/z = 210 (M+H)<sup>+</sup>。

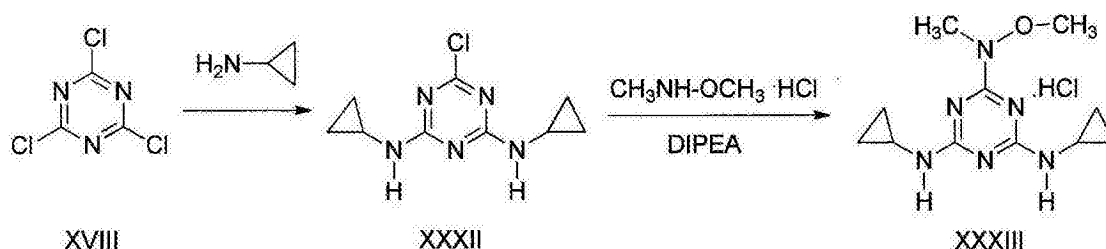
[0356] N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N,O-二甲基-羟胺 (XXXI)

[0357] 将 N-(4,6-二氯 [1,3,5] 三嗪-2-基)-N,O-二甲基-羟胺 (XXX) (1g, 4.78mmol)、2,2-二甲基丙-1-胺 (832.5mg, 9.57mmol) 和 DIPEA (1.85g, 14.34mmol) 在 EtOH (20mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 16h, 在该时间之后在减压下去除溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (40mL) 中, 用水 (20mL) 并且用盐水溶液 (20mL) 洗涤, 用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 并且接着浓缩。通过快速柱层析 (pet 醚 / 乙酸乙酯 = 20/1 至 5/1) 纯化粗产物, 以产生期望产物 (1.4g, 95%)。将分离的游离胺 (1.4g, 4.52mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 中并且添加 H<sub>2</sub>O (14.5mL) 中的 0.5M HCl 溶液, 并且所得溶液进行冷冻干燥, 以产生期望产物, 盐酸 N-(双-4,6-(2,2-二甲基丙氨基))[1,3,5]三嗪-2-基)-N,O-二甲基-羟胺, 为白色固体 (1.67g)。LCMS (ESI) m/z = 311 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) : (ppm) 12.40-12.70 (br, 1H), 8.52-8.81 (m, 2H), 3.75-3.79 (m, 3H), 3.33-3.36 (m, 3H), 3.14-3.21 (m, 4H), 0.89-0.96 (m, 18H)。

## [0358] 实施例 7:

[0359] 盐酸 4,6-双-N-环丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,O-二甲基-羟胺 (XXXIII)

[0360]



## [0361] 方案 14

[0362] 2-氯-N-(4,6-双-(环丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXII)

[0363] 将 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (XVIII) (40g, 217mmol) 溶解在 200mL 的丙酮中并且倒入冰水 (250mL) 中, 以形成非常细的悬液。伴随在 0℃ 下搅拌, 添加环丙胺 (24.8g, 435mmol) 的溶液。向该混合物, 以保持温度在 0℃ 和 5℃ 之间的速度逐滴添加 2N NaOH (218mL, 435mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物 30min, 并且接着在 50℃ 下搅拌另外

的 60min。过滤沉淀,用水 (3×100mL) 洗涤。在高真空下用氯化钙干燥之后,将氯 -N-(4,6-双-(环丙氨基)-[1,3,5] 三嗪 (XXXII) 分离,为白色粉末 (46g,93% 产率)。LCMS (ESI)  $m/z = 226 (M+H)^+$ 。

[0364] 4,6-双-N-环丙氨基-[1,3,5] 三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXXIII)

[0365] 将氯 -N-(4,6-双-(环丙氨基)-[1,3,5] 三嗪 (XXXII) (2.25g,10mmol)、盐酸 N,0-二甲基羟胺 (1.94g,20mmol) 和 DIPEA (5.16g,40mmol) 在 EtOH (100mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 16h,并且接着在减压下去除溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (200mL) 中,用水 (2×100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,接着用  $Na_2SO_4$  干燥。在减压下去除溶剂。通过快速柱层析 (pet 醚 / 乙酸乙酯 = 3/1) 纯化残留物,以产生 1.0g (40%) 的期望产物。将分离的游离胺 (1.0g,4.0mmol) 溶解在  $H_2O$  (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (8mL) 中并且接着冻干溶液,以产生盐酸 N-(4,6-双-(环丙氨基)-[1,3,5] 三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXXIII),为白色固体 (1.05g)。LCMS (ESI)  $m/z = 251 (M+H)^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO) : (ppm) 12.00-12.80 (br, 1H), 8.70-9.50 (br, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.28-3.38 (m, 3H), 2.69-2.89 (m, 2H), 0.59-0.81 (m, 8H)。

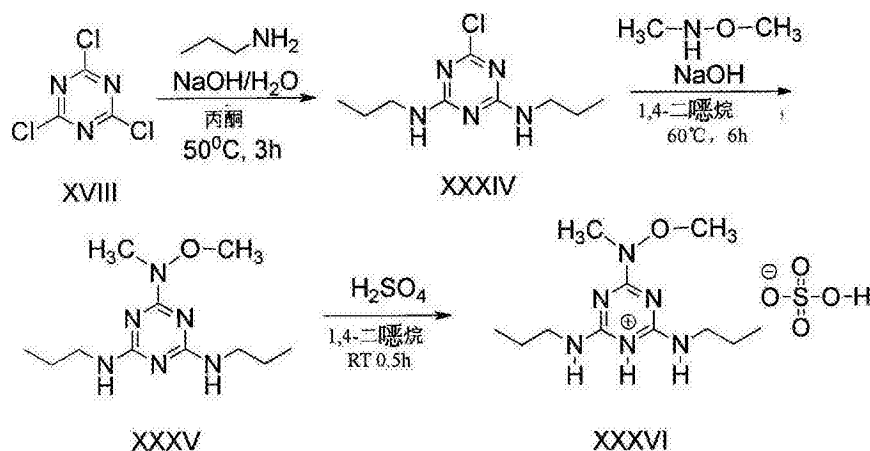
[0366] 实施例 8A:

[0367] N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5] 三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXXV)

[0368] 实施例 9A:

[0369] N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5] 三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI)

[0370]



[0371] 方案 15A

[0372] 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5] 三嗪 (XXXIV)

[0373] 在 0℃ 下,以逐滴方式添加 2M NaOH 溶液 (82mL,162.68mmol) 至丙酮 (300mL) 和水 (15mL) 中的 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (XVIII) (15.00g,81.34mmol) 和正丙胺 (13.4mL,162.68mmol) 的悬液。反应混合物在 50℃ 下被加热 3h 并且接着冷却。将水 (100mL) 添加至反应混合物;过滤所得沉淀,用水、乙醚洗涤并且干燥,以产生 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5] 三嗪 (XXXIV) (15.88g,85% 产率)。

[0374] N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5] 三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXXV)

[0375] 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5] 三嗪 (XXXIV) (10.00g,43.53mmol)、盐酸 N,0-二甲基羟胺 (8.49g,87.06mmol) 和 NaOH (3.13g,78.35mmol) 在 1,4-二噁烷

(120mL) 和水 (30mL) 中的混合物在 60℃ 下加热 6h, 其后在减压下去除挥发物。将饱和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (500mL) 添加至残留物并且用  $\text{EtOAc}$  (3x200mL) 萃取混合物。用水 (300mL) 洗涤结合的有机萃取物, 接着用盐水溶液 (300mL) 洗涤并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在减压下去除溶剂并且通过硅胶、使用洗脱剂  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  (9/1v/v) 过滤所得残留物, 以产生 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXXV) (9.96g, 90% 产率)。

[0376] N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXXI)

[0377] 在 0℃ 下, 以逐滴方式添加浓的 (95%)  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.72mL, 12.74mmol) 至 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXXV, 3.24g, 12.74mmol) 在 1,4-二噁烷 (100mL) 的溶液中。在室温下搅拌混合物 0.5h, 在减压下去除挥发物。用无水甲苯 (3x25mL) 共蒸发残留物。将所得白色残留物从乙醇/乙醚结晶以产生 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI, 3.86g, 86% 产率), 为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO): (ppm) 12.0-11.2 (1H, br s), 8.7-8.3 (0.7H, br s), 8.10 (0.3H, br s), 7.8-7.3 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.40-3.20 (7H, m), 1.61-1.45 (4H, m), 0.93-0.84 (6H, m)。ESI-MS (m/z) 255  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; 熔点: 134-135℃。

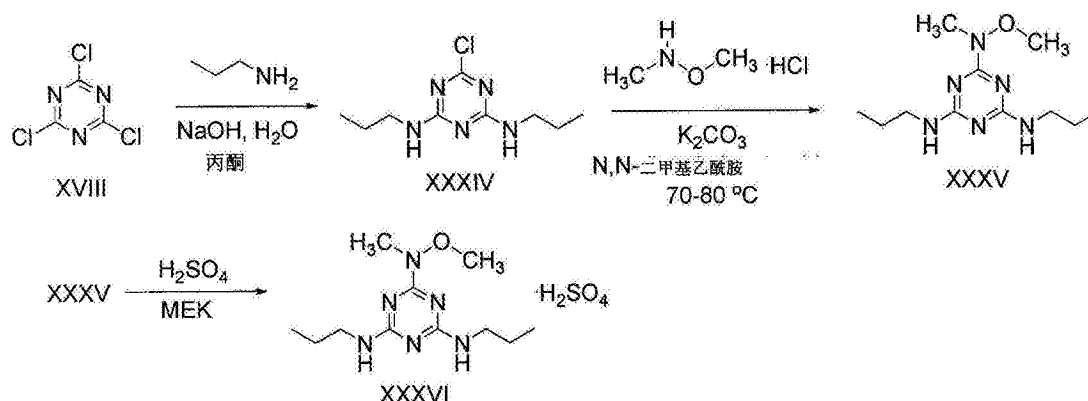
[0378] 实施例 8b:

[0379] N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXXV)

[0380] 实施例 9b:

[0381] N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI)

[0382]



[0383] 方案 15B

[0384] 阶段 1: 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV)

[0385] 概要: 由 2 当量的正丙胺替换双氯。在一种实施方式中, 2 或更多当量的正丙胺仅仅产生起始材料的双丙胺衍生物。通过 HPLC 监测反应进程并且沉淀期望的中间体 (2-氯-4,6-双丙氨基-s-三嗪)。进行过程中 QC 测试。

[0386] 将配备有机械搅拌器、热电偶、冷凝器、加料漏斗和温度控制套的合适的玻璃反应容器中装入 8L 的丙酮, 随后是 1kg (5.42 摩尔) 的氰尿酸氯。将搅拌的混合物预冷却至 15℃ 并且经加料漏斗缓慢添加正丙胺 (在环境温度下), 以维持低于 45℃ 的温度。制备 2M  $\text{NaOH}$  溶液并且以保持温度低于 45℃ 的速度添加至混合物。混合物的 pH 是酸性的 (大约 pH = 4) 并且添加 6N  $\text{NaOH}$  以调整 pH 至 8-9。在 40-50℃ 下搅拌混合物 0.5h 并且通过 IPC HPLC 分析监测反应的结束。当检测氰尿酸氯 < 2% 时认为反应结束。每小时重复分析, 直到反应

结束。

[0387] 反应结束之后,缓慢添加 WFI(无菌水)以维持温度低于 50℃。使所得悬液冷却至室温同时搅拌过夜。通过聚丙烯滤布过滤固体并且用丙酮/水(1:2)随后是 1.5L 的 MTBE 进行洗涤。在过滤器上干燥固体(通过真空帮助),接着放置在真空干燥箱(45±5℃, > 29" Hg)中最少 6h,以给出< 0.5%的失重变化。收集样品用于分析测试(QC HPLC 分析和卡尔·费歇尔分析);收集 2g 用于 QA 保留。阶段 1 产生的产物是白色固体。将该粉末从干燥盘转移至具有尼龙扎带的塑料袋、双套袋并且放入纤维筒中;标记并且提交至 QA 用于隔离存储。

[0388] 阶段 2:N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XXXV)

[0389] 概要:由 1 当量的 N-甲氧基甲胺替换氯。通过 HPLC 监测反应进程并且通过添加水和冷却完成期望产物游离碱的沉淀。进行过程中 QC 测试。通过结晶将游离碱转化成相应的硫酸盐并且终产物进行真空干燥箱干燥。进行过程中 QC 测试以及最终产物 QC 测试。

[0390] 将配备有机械搅拌器、热电偶、冷凝器和加热套的合适圆底烧瓶中装入 6L 的 N,N-二甲基乙酰胺(DMA),随后是 1kg(4.35 摩尔)的 6-氯-N,N-二丙基-[1,3,5]-三嗪-2,4-二胺(阶段 1 产物)。将 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.2kg,6.53 摩尔,2 当量)在室温下添加至该搅拌混合物,用少量的另外 DMA 冲洗。向此在~ 5-10 分钟内多份添加盐酸 N,0 二甲基羟胺(0.637kg, 8.71 摩尔,1.5 当量),以减少起泡(并且同时保持温度低于 60℃),使用少量的另外 DMA 冲洗。将混合物加热至 75-80℃并且搅拌最少 0.5 小时。一旦在 75-80℃,通过 HPLC 监测反应的结束。将混合物冷却至低于 65℃并且添加水(12L)。使所得悬液冷却至室温同时搅拌过夜(18h)。过滤所得固体并且用 1.2L 水洗涤。风干滤饼 1 小时并且获得 OVI 胺 GC 分析的样品。残留固体在真空干燥箱中干燥(45℃, > 29" Hg)最少 6 小时(NMT1%重量改变)。期望产物(游离碱)是致密白色固体。获得用于测试的 IPC 样品。

[0391] 将 MEK(14.3L)添加至 1kg(3.93 摩尔)上面获得的游离碱中。搅拌并且加热混合物至 45℃,接着通过 5 μ 在管线中的过滤器过滤进入合适的反应器中。经加料漏斗缓慢添加浓的 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(4.13 摩尔,基于过滤前的重量 1.05 当量)以维持温度低于 50℃。接着将混合物冷却至 20℃过夜。混合物接着进一步冷却至 10℃,搅拌 0.5h 并且接着过滤。用 MEK(2L)洗涤固体产物滤饼,在过滤器上风干(真空辅助)最少 2h,接着放置在真空干燥箱(> 29" Hg, 45℃)中并且干燥最少 6h,以产生 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐(XXXVI),为白色固体。

[0392] 阶段 1:

[0393] IPC 测试 1:添加期间的温度图记录 -

[0394] 维持工艺步骤中指定的温度控制

[0395] IPC 测试 2:IPC HPLC 分析 -

[0396] 当检测到< 2%的氰尿酸氯时,反应结束。

[0397] 每小时重复分析直到反应结束。

[0398] 如果反应在第三个样品之后未结束,联系监督人。

[0399] 阶段 1 产物 QC 测试:

[0400] QC HPLC 分析 -

[0401] 记录氰尿酸氯和 2-氯-4,6-双丙氨基-s-三嗪分析的结果

- [0402] 卡尔·费歇尔 -
- [0403] 记录结果
- [0404] 阶段 2:
- [0405] 步骤 1:反应:
- [0406] IPC 测试 1:添加期间的温度图记录 -
- [0407] 维持工艺步骤中指定的温度控制
- [0408] IPC 测试 2:IPC HPLC 分析 -
- [0409] 当检测到< 2%的 2- 氯 -4,6- 双丙氨基 -s- 三嗪时,反应结束。
- [0410] 每小时重复分析,直到反应结束。
- [0411] 如果反应在第三个样品之后未结束,联系监督人。
- [0412] IPC 测试 3:残留胺分析(通过 GC)-
- [0413] 正丙胺和 N, O- 二甲基羟胺水平 NMT0.1%
- [0414] IPC 测试 4:干燥期间的重量变化 -
- [0415] NMT1%
- [0416] IPC 测试 5:IPC HPLC 分析 -
- [0417] HPLC(AUC) 纯化记录结果
- [0418] 步骤 2:盐形成和结晶
- [0419] IPC 测试 1:浓硫酸添加期间的温度图记录 -
- [0420] 维持工艺步骤中指定的温度控制
- [0421] IPC 测试 2:MEK 的 OVI 和通过 GC 的 DMAc-
- [0422] 每个 NMT800ppm
- [0423] IPC 测试 4:干燥期间的重量变化 -
- [0424] NMT1%
- [0425] 质子核磁共振(NMR) 谱
- [0426] 获得作为 DMSO-d<sub>6</sub>中的溶液在 400MHz 的 N-(4,6- 双 - 正丙氨基 -[1,3,5] 三嗪 -2- 基)-N, O- 二甲基 - 羟胺硫酸氢盐 (XXXVI) 的 <sup>1</sup>H NMR 数据并且呈现在图 10 中以及位移分配呈现在表 1 中。
- [0427] 表 1:
- [0428] 在 25℃下 (XXXVI) 在 DMSO-d<sub>6</sub> 中的 <sup>1</sup>H 化学位移分配
- [0429]

| 共振峰 | $\delta$ <sup>1</sup> H(ppm) | 分配     |
|-----|------------------------------|--------|
| 1   | 0.88                         | 13, 17 |
| 2   | 1.53                         | 12, 16 |
| 3   | 3.30                         | 11, 15 |
| 4   | 3.35                         | 18     |

|   |              |        |
|---|--------------|--------|
| 5 | 3.77         | 9      |
| 6 | [7.42, 8.70] | 10, 14 |

[0430] 碳-13NMR 图谱

[0431] 获得作为 DMSO-d<sub>6</sub> 中的溶液在 100MHz 的 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI) 的 <sup>13</sup>C NMR 数据并且呈现在图 11 中以及位移分配呈现在表 2 中。

[0432] 表 2:

[0433] 在 25℃ 下 DMSO-d<sub>6</sub> 中 (XXXVI) 的 <sup>13</sup>C 化学位移分配。

[0434]

| 共振峰 | $\delta$ 13C (ppm) | 分配     |
|-----|--------------------|--------|
| 1   | 11.25              | 13, 17 |
| 2   | 21.88              | 12, 16 |
| 3   | 34.08              | 18     |
| 4   | 42.24              | 11, 15 |
| 5   | 61.86              | 9      |
| 6   | 154.63             | 2      |
| 7   | 155.79             | 4, 6   |

[0435] 傅里叶变换红外 (FTIR) 谱

[0436] N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI) 的 FTIR 图谱呈现在表 3 和图 12 中。

[0437] 表 3:

[0438] (XXXVI) 的 FTIR 图谱

[0439]

| 波数 (cm <sup>-1</sup> ) | 分配       |
|------------------------|----------|
| 3284                   | N-H 伸长   |
| 2850-2960              | C-H 伸长   |
| 1615-1700              | C = N 弯曲 |
| 1536-1656              | N-H 弯曲   |
| 1020-1340              | C-N 伸长   |



[0440] 高和低分辨率质谱

[0441] 从液相色谱-质谱 (LCMS) 获得的质量是 254amu, 其与 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI) 的理论质量一致。通过直接注射获得的高分辨率结果呈现在表 4 中。

[0442] 表 4:

[0443] (XXXVI) 的质谱结果

[0444]

| 计算的分子量   | 理论精确质量   | 分子式                                              |
|----------|----------|--------------------------------------------------|
| 254.1863 | 254.1855 | C <sub>11</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> O |

[0445] 色谱纯度

[0446] RS 的 HPLC 色谱纯度确定为按面积计 100.0%, 没有检测到相关的物质。

[0447] 测定的水

[0448] 卡尔·费歇尔滴定测定水含量是 0.04%。

[0449] 元素分析

[0450] 获得 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI) 的元素分析并且呈现在表 5 中。

[0451] 表 5:

[0452] (XXXVI) 的元素分析

[0453]

| 元素 | 理论的 (%) | 结果 (%) |
|----|---------|--------|
| C  | 37.49   | 37.64  |
| H  | 6.86    | 6.83   |
| N  | 23.85   | 23.73  |

[0454] 通过示差扫描量热法 (DSC) 的热分析

[0455] 从 25℃ 至 250℃ 以每分钟 10℃ 的速率按照 cUSP<891>/EP2.2.34 分析 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI), 并且在图 13 的 90.19℃、126.38℃ 和 138.30℃ 发现具有吸热。

[0456] X 射线粉末衍射

[0457] 获得 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI) 的 XRPD 衍射图并且与晶型 (Form)A 一致; 呈现在图 14 中。

[0458] 抗衡离子含量

[0459] 通过滴定发现 N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI) 包含 27.13% 的硫酸根含量。

[0460] 水溶液的 pH

[0461] N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐

(XXXVI) 的 1% 水溶液产生 1.89 的 pH。

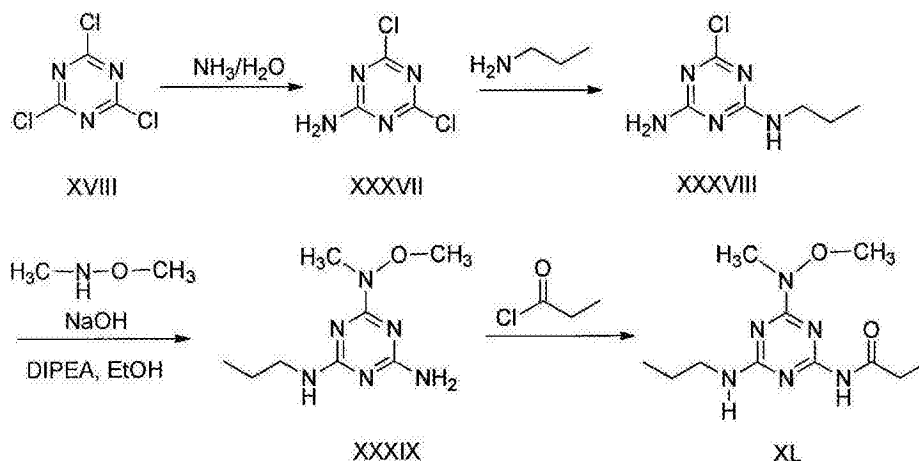
[0462] 物理描述

[0463] N-(4,6-双-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (XXXVI) 确定为白色固体。

[0464] 实施例 10:

[0465] N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺 (XL)

[0466]



[0467] 方案 16

[0468] 6-氨基-2,4-二氯-[1,3,5]三嗪 (XXXVII)

[0469] 将 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (XVIII) (10.0g, 55mmol) 溶解在丙酮 (80mL) 中并倒入冰水 (80mL) 中, 以形成非常细的悬液。在 0℃ 向该混合物添加 1N 氨水溶液 (108mL, 109.4mmol)。在环境温度下搅拌反应 30min 并且在 25℃ 下搅拌另外的 60min。过滤沉淀, 用水 (3x25mL) 洗涤。在高真空下用氯化钙干燥之后, 将 6-氨基-2,4-二氯-[1,3,5]三嗪 (XXXVII) 分离, 为白色粉末 (7.4g, 82% 产率)。LCMS (ESI)  $m/z = 165 (M+H)^+$ 。

[0470] 6-氨基-2-氯-4-正丙氨基-[1,3,5]三嗪 (XXXVIII)

[0471] 将 6-氨基-2,4-二氯-[1,3,5]三嗪 (XXXVII) (30.0g, 187mmol) 溶解在丙酮 (100mL) 中并倒入冰水 (100mL) 中, 以形成非常细的悬液。在 0℃ 向该混合物添加丙酮 (20mL) 中的丙-1-胺 (11.0g, 187mmol) 溶液。向该混合物, 以保持温度在 0℃ 和 5℃ 之间的速度逐滴添加 2N NaOH (94mL, 187mmol)。在环境温度下搅拌混合物 30min 并且在 50℃ 下搅拌另外的 60min。浓缩混合物并且接着过滤沉淀并且用水 (3x100mL) 洗涤。在高真空下用氯化钙干燥之后, 将 6-氨基-2-氯-4-正丙氨基-[1,3,5]三嗪 (XXXVIII) 分离, 为白色粉末 (35g, 100% 产率)。LCMS (ESI)  $m/z = 188 (M+H)^+$ 。

[0472] N-(6-氨基-4-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基羟胺 (XXXIX)

[0473] 将 EtOH (100mL) 中的 6-氨基-2-氯-4-正丙氨基-[1,3,5]三嗪 (XXXVIII) (5g, 26.65mmol)、盐酸 N,0-二甲基羟胺 (13g, 133.24mmol) 和 DIPEA (27.5g, 213.2mmol) 的混合物在 100℃ 下加热 16h, 在该时间之后在减压下去除溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (400mL) 中, 其用水 (200mL) 洗涤并且接着用盐水溶液 (200mL) 洗涤, 最后用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在减压下去除溶剂, 以产生 N-(6-氨基-4-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基羟胺 (XXXIX), 为白色固体 (5g, 89% 产率)。LCMS (ESI)  $m/z = 213 (M+H)^+$ 。

[0474] N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺 (XL)

[0475] 将 N-(6-氨基-4-正丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXXIX) (5g, 23.58mmol) 溶解在 THF (50mL) 中。在 0℃ 添加丙酰氯 (3.25g, 35.38mmol) 和 DIPEA (5.47g, 42.44mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物 10min, 接着在 70℃ 下搅拌 16h, 在该时间之后, 在减压下去除溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (250mL) 中, 并且用水 (80mL) 洗涤该提取物并且接着用盐水溶液 (80mL) 洗涤, 最后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在减压下去除溶剂, 通过快速柱层析 (pet 醚/乙酸乙酯 = 5/1 至 2/1) 纯化粗产物, 产生 930mg (15%) 的期望产物。将分离的游离胺 (930mg, 3.47mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 中并且添加 H<sub>2</sub>O (10.4mL) 中的 0.5M HCl 溶液并且接着冻干溶液, 以产生 N-(4-(甲氧基(甲基)氨基)-6-(丙氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)丙酰胺 (XL), 为无色油 (1.06g)。LCMS: (ESI)m/z = 269 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO): (ppm) 12.23 (s, 1H), 8.25-9.45 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 3H), 3.30-3.44 (m, 5H), 2.55-2.56 (m, 1H), 2.21-2.22 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 2H), 0.88-1.08 (m, 6H)。

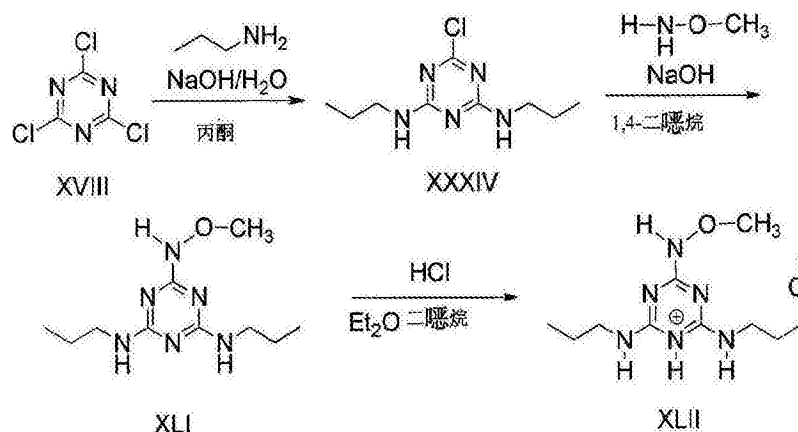
[0476] 实施例 11:

[0477] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-甲基-羟胺 (XLI)

[0478] 实施例 12:

[0479] 盐酸 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-甲基-羟胺 (XLII)

[0480]



[0481] 方案 17

[0482] 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV)

[0483] 在 0℃ (水-冰/NaCl 浴) 下, 将 2M NaOH 溶液 (163mL, 325.36mmol) 以逐滴方式添加至 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪 (XVIII) (30.0g, 162.68mmol) 和正丙胺 (26.8mL, 325.36mmol) 在丙酮 (600mL) 和水 (30mL) 中的悬液中。去除冰浴并且反应混合物在 50℃ 下被加热 3h, 接着冷却。添加水 (200mL) 至反应混合物; 过滤沉淀, 用水 (200mL) 洗涤并且用 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 在 40℃ 干燥 20h, 产生 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV, 33.6g, 90% 产率)。400MHz <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 7.80 (0.85H, t, J = 5.5Hz), 7.76-7.66 (1H, m), 7.49 (0.15H, t, J = 5.5Hz), 3.22-3.11 (4H, m), 1.55-1.42 (4H, m), 0.88-0.82 (6H, m)。ESI-MS (m/z): 230, 232 [M+H]<sup>+</sup>。

[0484] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-甲基-羟胺 (XLI)

[0485] 将 6-氯-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺 (XXXIV) (2.30g, 10.01mmol)、盐酸 0-甲基-羟胺 (1.67g, 20.02mmol) 和 NaOH (0.72g, 18.00mmol) 在 1,4-二噁烷 (30mL)

和水 (6mL) 中的混合物在 60℃ 下加热 3h。该时间之后, 添加 NaOH (0.72g, 18.00mmol) 并且加热反应混合物另一 3h。在减压下去除挥发物。将饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (100mL) 添加至残留物, 用 EtOAc (3x25mL) 萃取混合物。用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤结合的有机萃取物, 并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在减压下去除溶剂, 通过快速柱层析, 使用从 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (99 : 1) 至 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (95 : 5) 的梯度洗脱, 纯化粗产物, 产生 2.17g (90%) N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-甲基-羟胺 (XLI)。ESI-MS(m/z) : 241 [M+H]<sup>+</sup>

[0486] 盐酸 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-甲基-羟胺 (XLII)

[0487] 在 0℃ 下, 将 2M HCl/乙醚 (4.5mL, 9.00mmol) 添加至 1,4-二噁烷 (5mL) 中的 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-甲基-羟胺 (XLI) (2.17g, 9.03mmol) 溶液中。在 0℃ 下搅拌混合物 0.5h, 在减压下去除挥发物, 以定量的产率产生盐酸 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-甲基-羟胺 (XLII)。400MHz<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 12.5-11.5 (2H, br s), 8.49 (1H, br s), 8.34 (1H, br s), 3.71 (3H, s), 3.34-3.16 (4H, m), 1.59-1.46 (4H, m), 0.94-0.83 (6H, m)。ESI-MS(m/z) 241 [M+H]<sup>+</sup>。

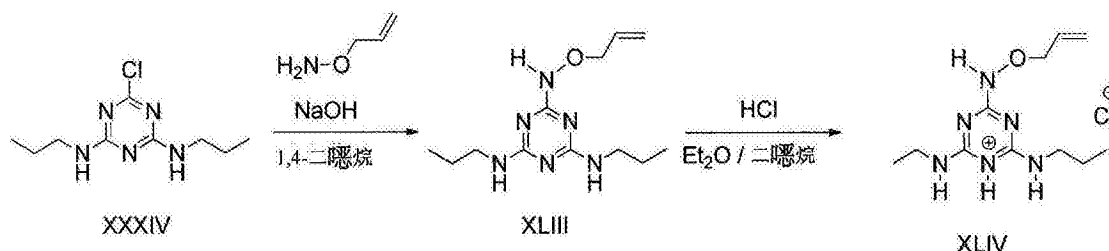
[0488] 实施例 13:

[0489] O-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺 (XLIII)

[0490] 实施例 14:

[0491] 盐酸 O-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺盐 (XLIV)

[0492]



[0493] 方案 18

[0494] O-烯/丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺

[0495] 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) (2.00g, 8.71mmol)、盐酸 O-烯丙基-羟胺 (1.91g, 17.42mmol) 和 NaOH (0.70g, 17.42mmol) 在 1,4-二噁烷 (25mL) 和水 (5mL) 中的混合物在 60℃ 下加热 4h。在减压下去除挥发物。将饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (100mL) 添加至残留物并且用 EtOAc (3x25mL) 萃取混合物。用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤结合的有机萃取物并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在减压下去除溶剂并且通过快速柱层析, 使用从 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (99 : 1) 至 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH (95 : 5) 的梯度洗脱, 纯化粗产物, 产生 O-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺 (XLIII, 2.05g, 88% 产率)。ESI-MS(m/z) 267 [M+H]<sup>+</sup>。

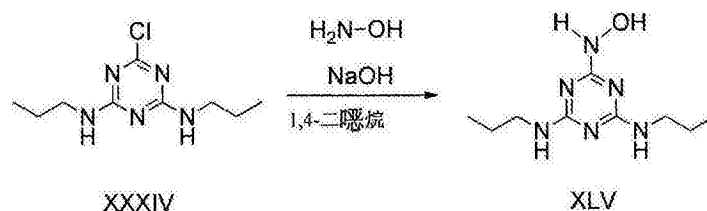
[0496] 盐酸 O-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺

[0497] 如实施例 12 所描述, 由 O-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺 (XLIII) 和 2M HCl/乙醚制备盐酸 O-烯丙基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺 (XLIV)。400MHz<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 11.7-10.0 (1H, m), 7.9-7.1 (2H, m), 6.09-5.92 (1H, m), 5.39-5.18 (2H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0Hz), 3.28-3.11 (4H, m), 1.56-1.42 (4H, m), 0.91-0.81 (6H, m)。ESI-MS(m/z) : 267 [M+H]<sup>+</sup>。MP : 130-132℃。

[0498] 实施例 15:

[0499] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺 (XLV)

[0500]



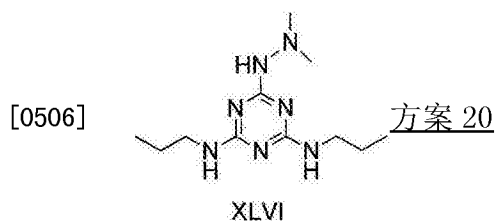
[0501] 方案 19

[0502] 如实施例 13 描述,由 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 和盐酸羟胺制备 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-羟胺 (XLV) (99%产率)。400MHz<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.0-8.6 (1H, brs), 8.39-8.14 (1H, s), 6.89-6.55 (2H, m), 3.23-3.06 (4H, m), 1.54-1.40 (4H, m), 0.84 (6H, t, J = 7.4Hz)。ESI-MS(m/z): 227 [M+H]<sup>+</sup>。MP: 138-141°C。

[0503] 实施例 16

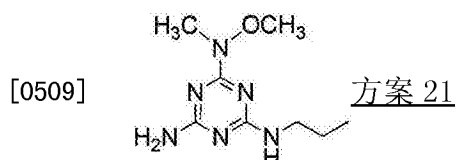
[0504] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N',N'-二甲基肼 (XLVI)

[0505] 如实施例 19 中描述,可由 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 和 N,N-二甲基肼制备 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N',N'-二甲基肼 (XLVI)。



[0507] 实施例 17

[0508] 6-(甲氧基(甲基)氨基)-N2-丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (XLVII)

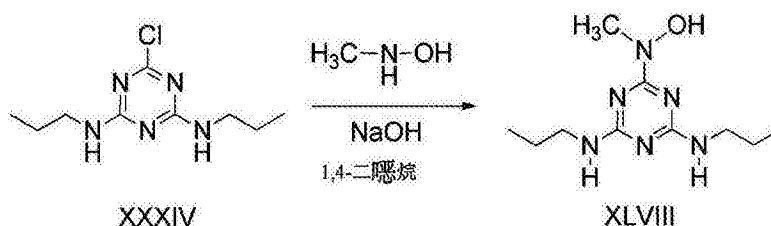


[0510] 如实施例 10 中描述,可由 6-氨基-2-氯-4-正丙氨基-[1,3,5]三嗪 (XXXVIII) 和 N, O-二甲基羟胺制备 6-(甲氧基(甲基)氨基)-N2-丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (XLVII)。

[0511] 实施例 18:

[0512] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺 (XLVIII)

[0513]



[0514] 方案 22

[0515] 如实施例 13 中描述,由 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 和

盐酸N-甲基-羟胺制备N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺 (XLVIII) (90%产率)。400MHz<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 8.93(1H, s), 6.92-6.43(2H, m), 3.23-3.07(7H, m), 1.55-1.38(4H, m), 0.84(6H, t, J = 7.4Hz)。ESI-MS(m/z) 241 [M+H]<sup>+</sup>。

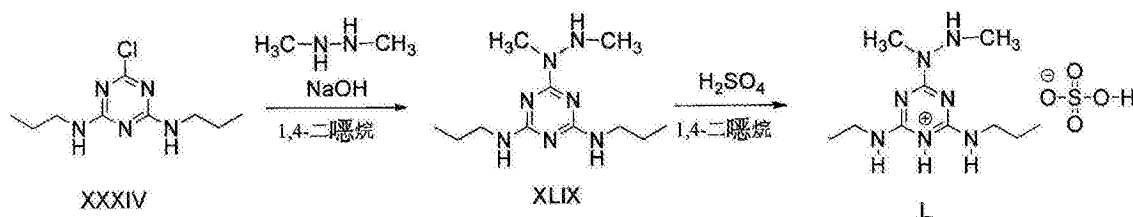
[0516] 实施例 19:

[0517] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,N'-二甲基-胍 (XLIX)

[0518] 实施例 20:

[0519] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,N'-二甲基-胍硫酸氢盐 (L)

[0520]



[0521] 方案 23

[0522] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,N'-二甲基-胍 (XLIX)

[0523] 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) (2.50g, 10.88mmol)、二盐酸N,N'-二甲基-胍 (2.89g, 21.76mmol) 和 NaOH(2.18g, 54.40mmol) 在 1,4-二噁烷 (40mL) 和水 (20mL) 中的混合物在 60℃下加热 18h。在减压下去除挥发物。将饱和的 NaHCO<sub>3</sub>溶液 (100mL) 添加至残留物,用 EtOAc (3x50mL) 萃取混合物。用水 (75mL)、盐水 (75mL) 洗涤结合的有机萃取物并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下去除溶剂并且通过快速柱层析,使用从 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH(99 : 1) 到 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH(95 : 5)) 的梯度洗脱,纯化粗产物,以产生 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,N'-二甲基-胍 (1.17g, 42%)。200MHz<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) :6.81-6.44(2H, m), 5.31(1H, br s), 3.24-3.08(4H, m), 3.05(3H, s), 2.47-2.40(3H, m), 1.57-1.37(4H, m), 0.84(6H, t, J = 7.4Hz)。ESI-MS(m/z) :254 [M+H]<sup>+</sup>。

[0524] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,N'-二甲基-胍硫酸氢盐 (L)

[0525] 在 0℃下,将 95% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.26mL, 4.62mmol) 逐滴添加至 6-(N,N'-二甲基-胍基)-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺 (XLIX) (1.17g, 4.62mmol) 在 1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液中。在室温下搅拌混合物 0.5h;在减压下去除挥发物。用无水甲苯 (3x25mL) 共蒸发残留物,以定量的产率产生 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,N'-二甲基-胍硫酸氢盐 (L)。400MHz<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 8.48-8.32(1H, m), 7.9-7.7(0.5H, br s), 7.70-7.61(0.5H, m), 3.34-3.20(4H, m), 3.21(1.5H, s), 3.17(1.5H, s), 2.52(1.5H, s), 2.51(1.5H, s, 与 DMSO 重叠), 1.59-1.46(4H, m), 0.93-0.82(6H, m)。ESI-MS(m/z) :254 [M+H]<sup>+</sup>。

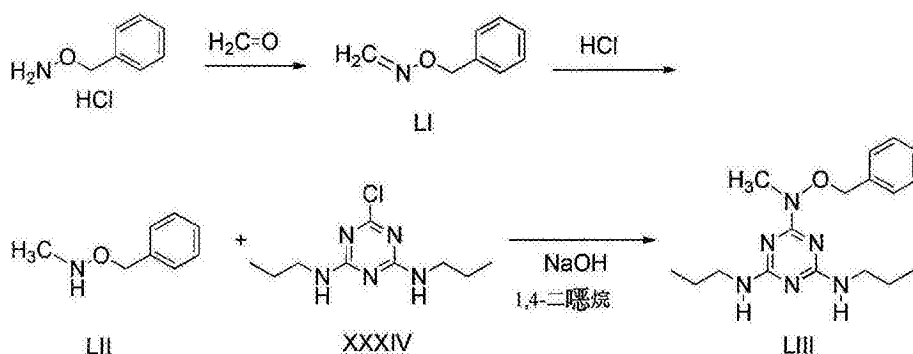
[0526] 实施例 21:

[0527] O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺 (LIII)

[0528] 实施例 22:

[0529] O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (LIV)

[0530]



## [0531] 方案 24

## [0532] 甲醛 O-苄基-肟 (LI)

[0533] 将水 (6mL) 中的 NaOH (1.25g, 31.32mmol) 溶液添加至盐酸 O-苄基-羟胺 (5.00g, 31.32mmol) 和甲醛 (~37wt. % 在 H<sub>2</sub>O 中) (2.3mL, 31.32mmol) 在甲苯 (40mL) 中的混合物中。在室温下搅拌反应混合物 1h。该时间之后, 分离有机相并且用二氯甲烷 (3x30mL) 萃取水相。用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥结合的有机相, 并且在真空中浓缩, 产生甲醛 O-苄基-肟 (LI, 4.15g, 98%)。400MHz<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 7.40-7.29 (5H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.2Hz), 6.47 (1H, d, J = 8.2Hz), 5.14 (2H, s)。

## [0534] O-苄基-N-甲基-羟胺 (LII)

[0535] 在 0°C, 逐滴添加 1M HCl/EtOH 溶液 (50mL) 至甲醛 O-苄基-肟 (3.85g, 28.48mmol) 在 EtOH 中的溶液中。在室温下搅拌混合物 1 小时, 在真空中去除挥发物。将残留物溶解在二氯甲烷 (100mL) 中, 用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 溶液 (75mL)、水 (75mL) 洗涤, 并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。通过快速柱层析, 使用从石油醚/EtOAc (9 : 1) 至石油醚/EtOAc (7 : 1) 的梯度洗脱, 纯化产物, 产生 O-苄基-N-甲基-羟胺 (1.72g, 44%)。200MHz<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, ppm) 7.40-7.27 (5H, m), 5.53 (1H, br s), 4.71 (2H, s), 2.73 (3H, s)。

## [0536] O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺 (LIII)

[0537] 如实施例 13 中描述, 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪) (XXXIV) 和 O-苄基-N-甲基-羟胺 (LII) 反应, 产生 O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺 (LIII) (29% 产率)。200MHz<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 7.52-7.28 (5H, m), 7.07-6.67 (2H, m), 4.93 (2H, s), 3.26-3.03 (7H, m), 1.58-1.39 (4H, m), 0.85 (6H, t, J = 7.2Hz)。ESI-MS (m/z) : 331 [M+H]<sup>+</sup>。

## [0538] O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (LIV)

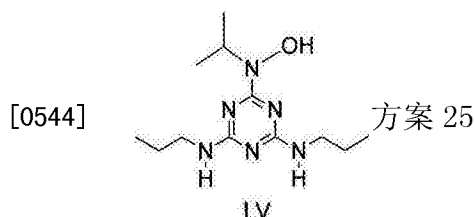
[0539] 如实施例 20 中描述, 将 O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺 (LIII) 与 95% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 反应, 以定量产率产生 O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (LIV)。400MHz<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 12.0-10.9 (1H, br s), 8.7-8.3 (1H, br s), 7.56-7.46 (2H, m), 7.46-7.37 (2.5H, m), 7.36-7.30 (0.5H, m), 5.07-4.95 (2H, m), 3.44-3.16 (7H, m), 1.61-1.45 (4H, m), 0.94-0.82 (6H, m)。ESI-MS (m/z) : 331 [M+H]<sup>+</sup>。

## [0540] 实施例 23:

## [0541] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺 (LV)

## [0542] 实施例 24:

[0543] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺硫酸氢盐 (LVI)



[0545] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺 (LV)

[0546] 如实施例 13 中描述,将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 和盐酸 N-异丙基-羟胺反应,产生 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺 (LV) (61%产率)。ESI-MS(m/z):269[M+H]<sup>+</sup>。

[0547] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺硫酸氢盐 (LVI)

[0548] 如实施例 20 中描述,由 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺 (LV) 和 95% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>制备 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-异丙基-羟胺硫酸氢盐 (LVI) (95%产率)。200MHz<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 11.5-11.1(1H, br s), 10.66-10.40(1H, m), 8.45(1H, s), 7.75-7.36(1H, m), 4.77-4.55(1H, m), 3.30-3.16(4H, m), 1.61-1.44(4H, m), 1.17(6H, t, J = 7.0Hz), 0.89(3H, t, J = 7.3Hz), 0.86(3H, t, J = 7.3Hz)。ESI-MS(m/z) 269[M+H]<sup>+</sup>。M.P.:154-156°C。

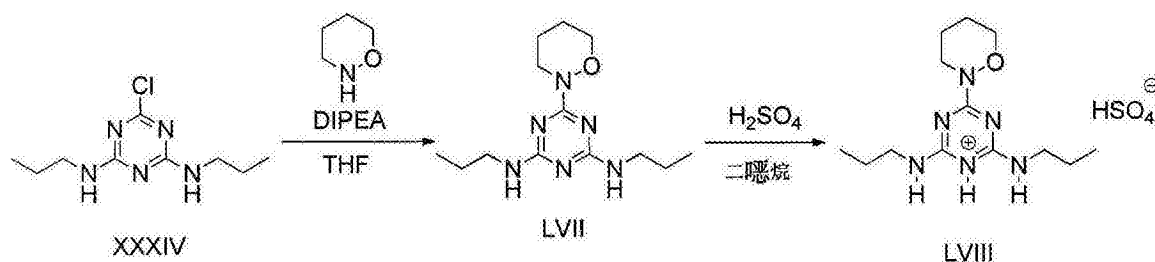
[0549] 实施例 25:

[0550] 6-[1,2]氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺 (LVII)

[0551] 实施例 26:

[0552] 6-[1,2]氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺硫酸氢盐 (LVIII)

[0553]



[0554] 方案 26

[0555] 6-[1,2]氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺 (LVII)

[0556] 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) (1.50g, 6.53mmol)、N-乙基二异丙胺 (19.59mmol)、盐酸 1,2-氧氮杂己环 (1.61g, 13.06mmol) 和四氢呋喃装入 ACE<sup>®</sup>压力管。反应混合物在 100°C 下被加热 2h,接着冷却和倒入饱和的 NaHCO<sub>3</sub>溶液 (50mL)。用 EtOAc (3x25mL) 萃取悬液。用水 (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤结合的有机萃取物并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下去除溶剂,通过快速柱层析,使用从 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH(99 : 1) 至 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH(95 : 5) 的梯度洗脱,纯化粗产物,以产生 6-[1,2]氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺 (LVII) (1.63g, 89%)。ESI-MS(m/z):281[M+H]<sup>+</sup>。

[0557] 6-[1,2]氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5]三嗪-2,4-二胺硫酸氢盐 (LVIII)



[0558] 如实施例 20 中描述, 由 6-[1,2] 氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5] 三嗪-2,4-二胺 (LVII) 和 95%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  制备 6-[1,2] 氧氮杂己环-2-基-N,N'-二丙基-[1,3,5] 三嗪-2,4-二胺硫酸氢盐 (LVIII)。分离定量产率。400MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 11.6-11.3 (1H, br s), 8.61-8.41 (0.8H, m), 8.18-8.03 (0.2H, m), 7.63-7.28 (1H, m), 4.14-4.08 (2H, m), 3.92-3.81 (2H, m, 与水重叠), 3.36-3.19 (4H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.77-1.68 (2H, m), 1.6-1.45 (4H, m), 1.60-1.45 (6H, m)。ESI-MS ( $m/z$ ): 281  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。M.P.: 134-137°C。

[0559] 实施例 27:

[0560] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5] 三嗪-2-基)-O-异丙基-N-甲基-羟胺 (LXIV)

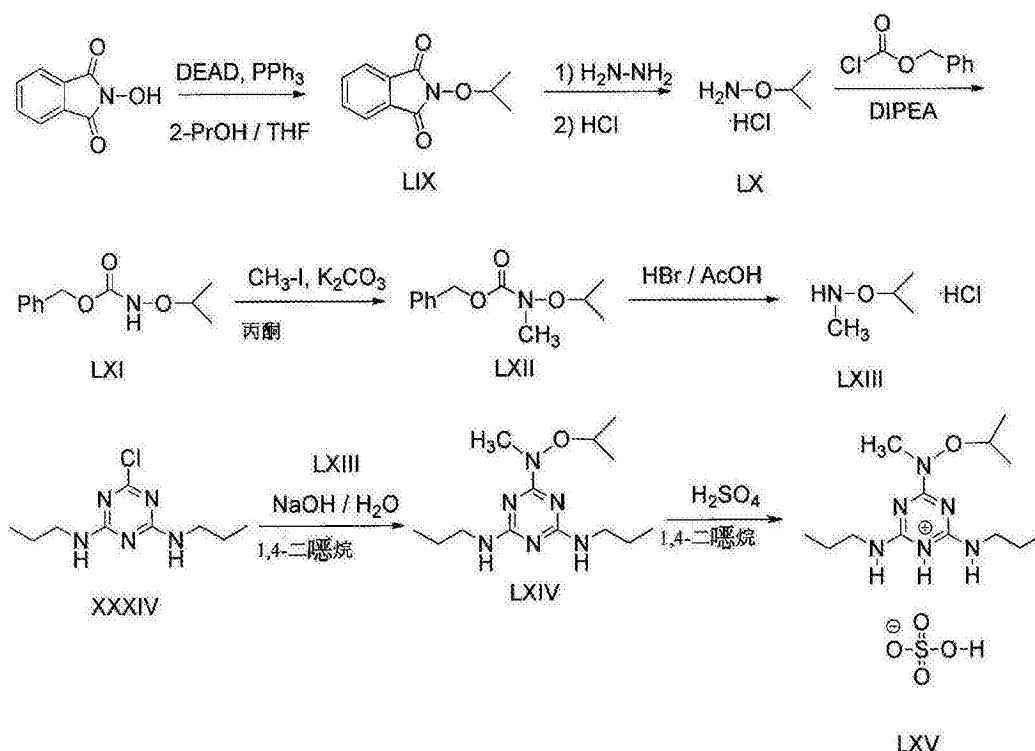
[0561] 实施例 28:

[0562] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5] 三嗪-2-基)-O-异丙基-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (LXV)

[0563] 2-异丙氧基-异吲哚-1,3-二酮 (LIX)

[0564] 将偶氮二羧酸二乙酯 (14.5mL, 73.56mmol) 在 0°C 添加逐滴至丙-2-醇 (4.7mL, 61.30mmol)、三苯基膦 (19.30g, 73.56mmol) 和 N-羟基邻苯二甲酰亚胺 (10.00g, 61.30mmol) 在 THF (50mL) 中的搅拌悬液中。将混合物在室温下搅拌 20h 并且蒸发至干燥。通过快速柱层析, 使用从石油醚/EtOAc (9:1) 至石油醚/EtOAc (5:1) 的梯度洗脱, 纯化产物, 以产生 2-异丙氧基-异吲哚-1,3-二酮 (LIX, 10.92g, 87%)。400MHz  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm): 7.86 (4H, s), 4.44 (1H, 七重峰,  $J = 6.2\text{Hz}$ ), 1.28 (6H, d,  $J = 6.2\text{Hz}$ )。

[0565]



[0566] 方案 27

[0567] 盐酸 O-异丙基-羟胺 (LX)

[0568] 在室温下搅拌 2-异丙氧基-异吲哚-1,3-二酮 (LIX, 10.78g, 52.50mmol) 和一水

合肼 (5.1 mL, 105.00 mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 mL) 中的混合物 20 h。过滤反应混合物。用水 (70 mL)、盐水 (70 mL) 洗涤滤液并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在经过滤去除干燥剂之后, 添加 4M  $\text{HCl}$ /1,4-二噁烷 (13.8 mL, 55.00 mmol) 并且在减压下去除挥发物, 以产生盐酸 O-异丙基-羟胺 (LX, 3.91 g, 67% 产率)。400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 11.04 (3H, br s), 4.35 (1H, 七重峰,  $J = 6.2$  Hz), 1.21 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz)。

[0569] O-苄基-N-异丙氧基氨基甲酸酯 (LXI)

[0570] 向盐酸 O-异丙基-羟胺 (3.89 g, 34.87 mmol) 在  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) 中的预冷却 ( $0^\circ\text{C}$ ) 溶液添加 N,N-二异丙基-乙基胺 (14.4 mL, 87.18 mmol) 和氯甲酸苄酯 (5.0 mL, 34.87 mmol)。所得溶液在室温下搅拌 5 h。此时, 用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  (30 mL) 洗涤溶液两次并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。通过快速柱层析, 使用从石油醚/EtOAc (95 : 5) 至石油醚/EtOAc (6 : 1) 的梯度洗脱, 纯化产物, 以产生 O-苄基-N-异丙氧基氨基甲酸酯 (LXI, 4.98 g, 68%)。400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 10.22 (1H, s), 7.42-7.29 (5H, m), 5.07 (2H, s), 3.89 (1H, 七重峰,  $J = 6.2$  Hz), 1.11 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz)。

[0571] O-苄基-N-甲基-N-异丙氧基氨基甲酸酯 (LXII)

[0572] 将苄基异丙氧基氨基甲酸酯 (4.98 g, 23.80 mmol)、无水  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (4.94 g, 35.70 mmol)、甲基碘 (6.7 mL, 107.10) 和无水丙酮 (30 mL) 装入 ACE<sup>®</sup> 压力管。将反应混合物在  $70^\circ\text{C}$  下加热 24 h。过滤反应混合物, 并且蒸发丙酮。将所得淤浆溶解在 EtOAc 中, 用水 (3x50 mL) 洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), 和过滤。去除溶剂, 以产生苄基异丙氧基(甲基)氨基甲酸酯 (4.96 g, 93%)。400 MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 7.41-7.30 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.08 (1H, 七重峰,  $J = 6.2$  Hz), 3.08 (3H, s), 1.12 (6H, d,  $J = 6.2$  Hz)。

[0573] 盐酸 O-异丙基-N-甲基-羟胺 (LXIII)

[0574] 将 O-苄基-N-甲基-N-异丙氧基氨基甲酸酯 (4.96 g, 22.22 mmol) 和 33%  $\text{HBr}/\text{AcOH}$  (45 mL) 在室温下搅拌 20 min。添加  $\text{NaHCO}_3$  (400 mL) 的饱和溶液, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x150 mL) 萃取悬液。用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥结合的有机萃取物。在经过滤去除干燥剂之后, 添加 4M  $\text{HCl}$ /1,4-二噁烷 (6.7 mL, 26.65 mmol), 和在减压下去除挥发物, 以产生盐酸 O-异丙基-N-甲基-羟胺 (2.09 g, 75%)。400 MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 12.3-11.7 (2H, br s), 4.49 (1H, 七重峰,  $J = 6.1$  Hz), 2.77 (3H, s), 1.12 (6H, d,  $J = 6.1$  Hz)。

[0575] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丙基-N-甲基-羟胺 (LXIV)

[0576] 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) (1.65 g, 16.61 mmol)、盐酸 O-异丙基-N-甲基-羟胺 (LXIII, 2.09 g, 16.61 mmol) 和  $\text{NaOH}$  (0.66 g, 16.61 mmol) 在 1,4-二噁烷 (50 mL) 和水 (5 mL) 中的混合物在  $100^\circ\text{C}$  下加热 16 h。接着在减压下去除挥发物。将饱和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (50 mL) 添加至残留物并且用 EtOAc (3x50 mL) 萃取混合物。用水 (50 mL)、盐水 (50 mL) 洗涤结合的有机萃取物并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在减压下去除溶剂, 并且通过快速柱层析, 使用从  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  (99 : 1) 至  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  (95 : 5) 的梯度洗脱, 纯化粗产物, 以产生 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丙基-N-甲基-羟胺 (LXIV, 1.93 g, 95%)。ESI-MS ( $m/z$ ): 283  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0577] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丙基-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (LXV)

[0578] 以逐滴方式向溶液 1,4-二噁烷 (6 mL) 中的 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]

三嗪-2-基)-O-异丙基-N-甲基-羟胺 (LXIV, 1.93g, 6.83mmol), 在 0℃ 添加 95%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.36mL, 6.83mmol)。在室温下搅拌混合物 0.5h 并且接着在减压下去除挥发物。用无水甲苯 (3x25mL) 共蒸发残留物, 以产生 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丙基-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (~定量产率)。400MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 11.3-10.7 (1H, br s), 8.8-8.4 (1H, br s), 8.2-8.0 (0.3H, br s), 8.04-7.65 (0.7H, m), 4.43-4.28 (1H, m), 3.42-3.18 (7H, m), 1.64-1.44 (4H, m), 1.25 (6H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 0.94-0.82 (6H, m)。ESI-MS( $m/z$ ): 283 [ $M+H$ ] $^+$ 。

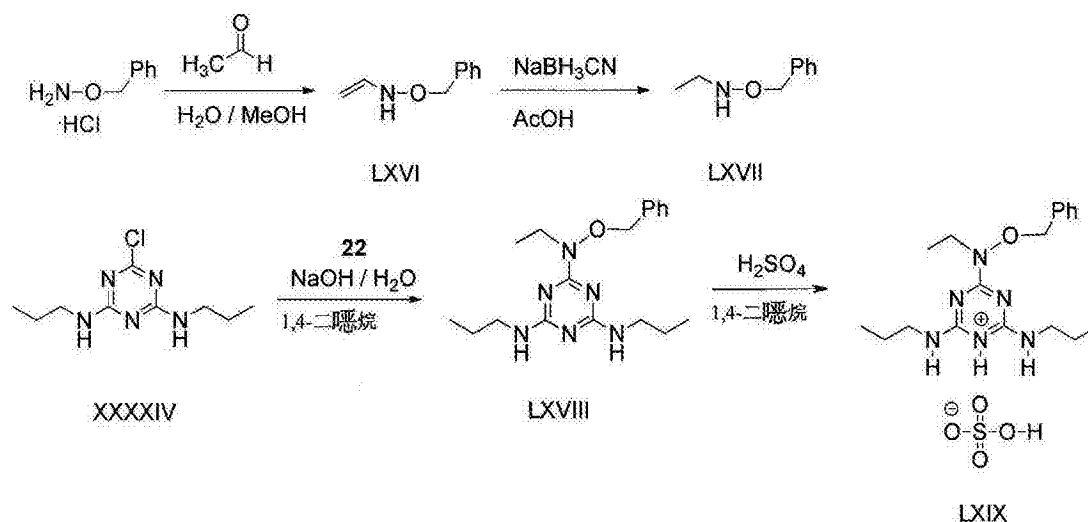
[0579] 实施例 29:

[0580] O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺 (LXVIII)

[0581] 实施例 30:

[0582] O-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺硫酸氢盐 (LXIX)

[0583]



[0584] 方案 28

[0585] O-苄基-N-乙烯基-羟胺 (LXVI)

[0586] 逐滴添加乙醛 (24.7mL, 44.2mmol) 至盐酸 O-苄基-羟胺 (7.00g, 43.85mmol) 在水 (100mL) 和 MeOH (20mL) 中的冷却溶液 (0℃) 中。搅拌反应混合物 16h。在减压下去除挥发物, 并且用 EtOAc (2x75mL) 萃取水悬液。用盐水洗涤结合的有机萃取物, 并且接着用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥和蒸发, 以定量的产率产生 O-苄基-N-乙烯基-羟胺 (LXVI)。400MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 7.48 (0.5H, q,  $J = 5.8\text{Hz}$ ), 7.39-7.26 (5H, m), 6.86 (0.5H, q,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 5.06 (1H, s), 4.97 (1H, s), 1.78 (1.5H, d,  $J = 5.5\text{Hz}$ ), 1.76 (1.5H, d,  $J = 5.8\text{Hz}$ )。

[0587] O-苄基-N-乙基-羟胺 (LXVII)

[0588] 向 O-苄基-N-乙烯基-羟胺 (LXVI, 6.52g, 43.70mmol) 在 AcOH (10mL) 中的溶液多份添加  $\text{NaCNBH}_3$  (11.00g, 175.05mmol)。反应混合物在室温下被搅拌 1h。用 1N NaOH 中和 (pH7) 混合物并且用 EtOAc (3x75mL) 萃取。用饱和的  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (2x100mL) 洗涤结合的有机萃取物, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并且通过快速柱层析 (洗脱剂: 石油醚/EtOAc (9:1) 至石油醚/EtOAc (1:4)) 纯化, 以产生 O-苄基-N-乙基-羟胺 (LXVII, 2.10g, 32%)。400MHz  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 7.36-7.24 (5H, m), 6.50 (1H, t,  $J = 6.4\text{Hz}$ ), 4.60 (2H, s), 2.81 (2H, qd,  $J$

= 7.0, 6.4 Hz), 0.98 (3H, t, J = 7.0 Hz)。

[0589] 0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺 (LXVIII)

[0590] 如实施例 13 中描述, 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 和 0-苄基-N-乙基-羟胺 (LXVII) 反应, 以提供 0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺 (LXVIII, 38% 产率)。400 MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , ppm) 7.51-7.45 (2H, m), 7.40-7.30 (3H, s), 6.97-6.85 (1H, m), 6.79-6.67 (1H, m), 4.97-4.87 (1H, m), 3.72-3.53 (2H, m), 3.23-3.11 (4H, m), 1.56-1.43 (4H, m), 1.13-1.00 (3H, m), 0.89-0.80 (6H, m)。ESI-MS (m/z): 345 [M+H] $^+$ 。

[0591] 0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺硫酸氢盐 (LXIX)

[0592] 如实施例 9 中描述, 将 0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-羟胺 (LXVIII) 与 95%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  反应, 以定量的产率产生 0-苄基-N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (LXIX)。400 MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , ppm) 12.0-11.0 (1H, br s), 8.7-8.0 (1H, m), 7.57-7.30 (5H, m), 5.07-4.95 (2H, m), 3.89-3.68 (2H, m), 3.39-3.14 (4H, m), 1.63-1.42 (4H, m), 1.23-1.07 (3H, m), 0.94-0.77 (6H, m)。ESI-MS (m/z): 345 [M+H] $^+$ 。

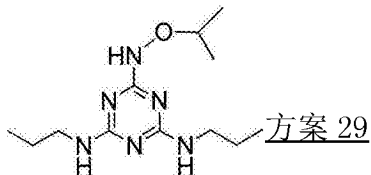
[0593] 实施例 31:

[0594] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-羟胺 (LXX)

[0595] 实施例 32:

[0596] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-羟胺硫酸氢盐 (LXXI)

[0597]



LXX

[0598] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-羟胺 (LXX)

[0599] 如实施例 13 中描述, 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 和盐酸 0-异丙基-羟胺反应 (80% 产率)。ESI-MS (m/z): 269 [M+H] $^+$ 。

[0600] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-羟胺硫酸氢盐 (LXXI)

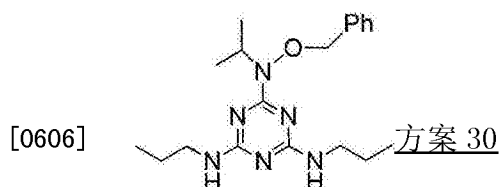
[0601] 如实施例 20 中描述, 将 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丙基-羟胺 (LXX) 与 95%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  反应 (定量的产率)。400 MHz  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , ppm) 11.5-10.7 (1H, m), 8.6-7.5 (3H, m), 4.08 (1H, 七重峰, J = 6.2 Hz), 3.38-3.13 (4H, m), 1.61-1.44 (4H, m), 1.21 (6H, d, J = 6.2 Hz), 0.94-0.81 (6H, m)。ESI-MS (m/z): 269 [M+H] $^+$ 。

[0602] 实施例 33:

[0603] 6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N $^2$ ,N $^4$ -二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (LXXII)

[0604] 实施例 34:

[0605] 6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N $^2$ ,N $^4$ -二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺硫酸氢盐 (LXXIII)



LXXII

[0607] 如实施例 13 中例证, 通过将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 和 0-苄基-N-异丙基-羟胺反应, 制备 6-((苯甲氧基)(异丙基)氨基)-N²,N⁴-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (LXXII)。如实施例 20 中描述, 制备相应的硫酸氢盐 (LXXIII)。

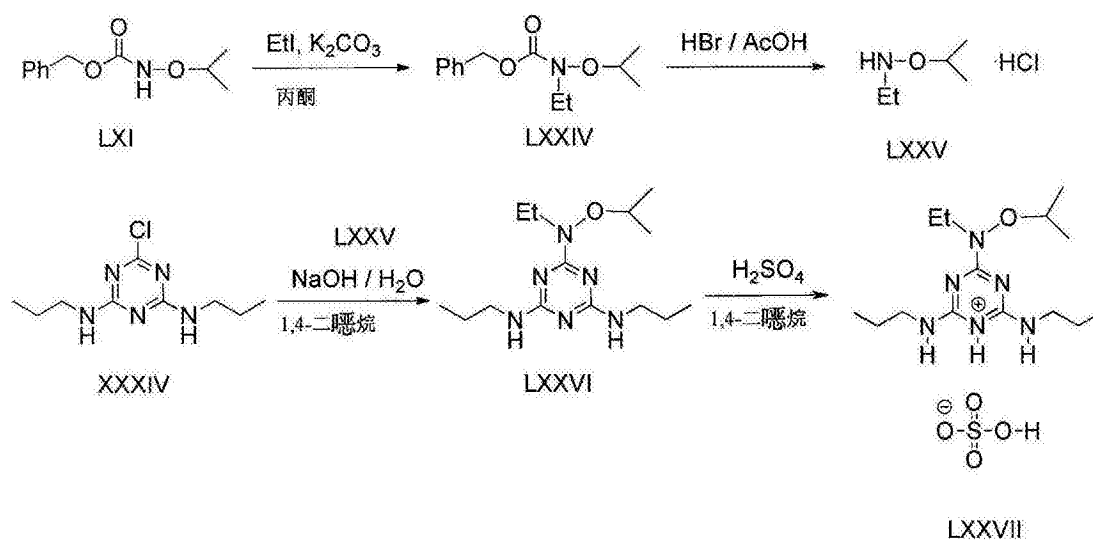
[0608] 实施例 35:

[0609] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-0-异丙基-羟胺 (LXXVI)

[0610] 实施例 36:

[0611] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-0-异丙基-羟胺硫酸氢盐 (LXXVII)

[0612]



[0613] 方案 31

[0614] 0-苄基-N-乙基-N-异丙氧基-氨基甲酸酯 (LXXIV)

[0615] 将苄基异丙氧基氨基甲酸酯 (4.08g, 19.50mmol)、无水 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.04g, 29.25mmol)、乙基碘 (7.0mL, 87.75mmol) 和无水丙酮 (30mL) 装入 CE<sup>®</sup> 压力管。反应混合物在 70℃ 下被加热 24h。添加乙基碘 (7.0mL, 87.75mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.04g, 29.25mmol) 并且加热反应混合物 24h。过滤反应混合物, 并且蒸发丙酮。将所得淤浆溶解在 EtOAc (150mL) 中, 用水 (3x50mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤。去除溶剂, 以产生 0-苄基-N-乙基-N-异丙氧基-氨基甲酸酯 (3.86g, 83%)。400MHz<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 7.41-7.30 (5H, m), 5.12 (2H, s), 4.05 (1H, 七重峰, J = 6.2Hz), 3.46 (2H, q, J = 7.0Hz), 1.12 (6H, d, J = 6.2Hz), 1.06 (3H, t, J = 7.0Hz)。

[0616] 盐酸 N-乙基-0-异丙基-羟胺 (LXXV)

[0617] 将 0-苄基-N-乙基-N-异丙氧基-氨基甲酸酯与 HBr/AcOH 反应, 如实施例 27 中制备化合物 LXIII 所描述 (产率 71%)。400MHz<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 11.7-11.2 (2H, br s),

4.41 (1H, 七重峰,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 3.16 (2H, q,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 1.24 (6H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 1.19 (3H, t,  $J = 7.2\text{Hz}$ )。

[0618] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-O-异丙基-羟胺 (LXXVI)

[0619] 如实施例 13 中描述, 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 与盐酸 N-乙基-O-异丙基-羟胺 (LXXV) 反应, 产生 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-O-异丙基-羟胺 (LXXVI) (88% 产率)。ESI-MS( $m/z$ ): 297  $[M+H]^+$ 。

[0620] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-O-异丙基-羟胺硫酸氢盐 (LXXVII)

[0621] 如实施例 20 中描述, 将 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N-乙基-O-异丙基-羟胺 (LXXVI) 与 95%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  反应 (定量的产率)。400MHz  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 12.0-10.8 (1H, m), 8.7-8.4 (1H, br s), 8.27-7.78 (1H, m), 4.39-4.25 (1H, m), 3.90-3.76 (2H, m), 3.39-3.15 (4H, m), 1.62-1.45 (4H, m), 1.25 (6H, d,  $J = 6.1\text{Hz}$ ), 1.18-1.10 (3H, m), 0.95-0.82 (6H, m)。ESI-MS( $m/z$ ): 297  $[M+H]^+$ 。

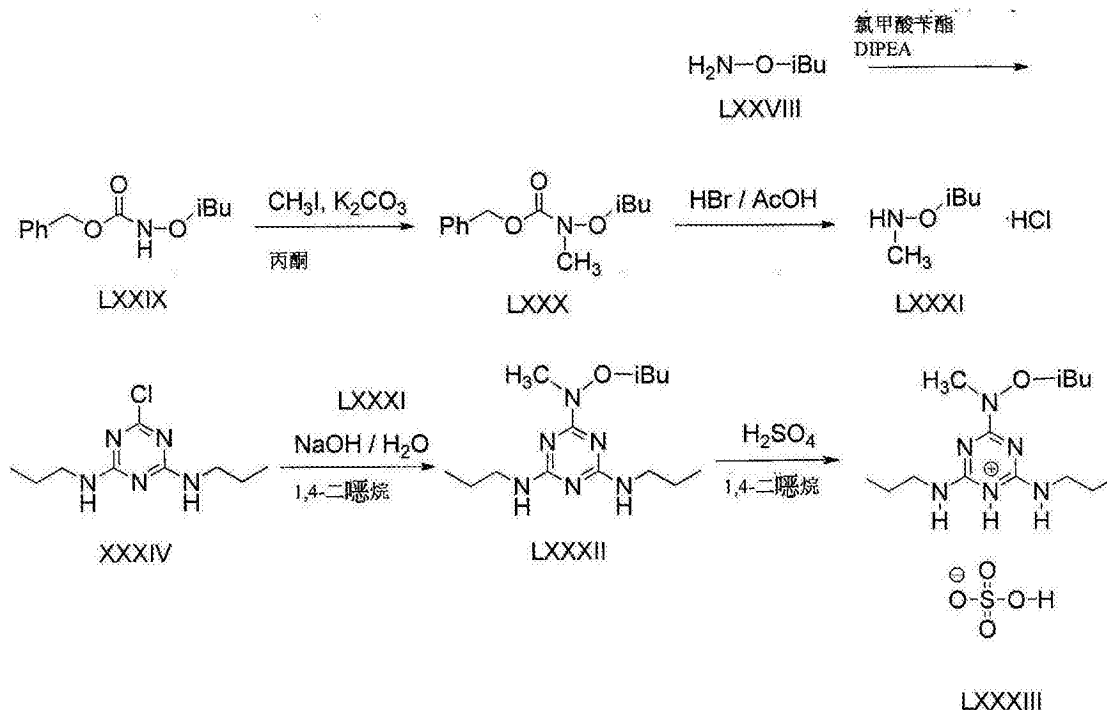
[0622] 实施例 37:

[0623] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丁基-N-甲基-羟胺 (LXXXII)

[0624] 实施例 38:

[0625] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-异丁基-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (LXXXIII)

[0626]



[0627] 方案 32

[0628] O-苄基-N-异丁氧基氨基甲酸酯 (LXXIX)

[0629] 如实施例 27 中制备化合物 LXI 所描述, 将盐酸 O-异丁基-羟胺 (LXXVIII) 与氯甲酸苄酯反应, 产生 O-苄基-N-异丁氧基氨基甲酸酯 (LXXIX) (87% 产率)。400MHz  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , ppm) 7.36-7.23 (5H, m), 5.11 (2H, s), 3.58 (2H, d,  $J = 6.6\text{Hz}$ ), 1.89 (1H, 七重峰,

$J = 6.7\text{Hz}$ ),  $0.86(6\text{H}, \text{d}, J = 6.7\text{Hz})$ 。

[0630] 0-苄基-N-甲基-N-异丁氧基氨基甲酸酯 (LXXX)

[0631] 如实施例 27 中制备化合物 LXII 所描述, 将 0-苄基-N-异丁氧基氨基甲酸酯与甲基碘反应, 以 78% 产率提供 0-苄基-N-甲基-N-异丁氧基氨基甲酸酯。 $400\text{MHz}^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \text{ppm}) 7.41-7.30(5\text{H}, \text{m}), 5.12(2\text{H}, \text{s}), 3.59(2\text{H}, \text{d}, J = 6.6\text{Hz}), 3.09(3\text{H}, \text{s}), 1.80(1\text{H}, \text{七重峰}, J = 6.7\text{Hz}), 0.87(6\text{H}, \text{d}, J = 6.7\text{Hz})$ 。

[0632] 盐酸 0-异丁基-N-甲基-羟胺 (LXXXI)

[0633] 如实施例 27 中制备化合物 LXIII 所描述, 将 0-苄基-N-甲基-N-异丁氧基氨基甲酸酯与  $\text{HBr}/\text{AcOH}$  反应 (38% 产率)。 $200\text{MHz}^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6, \text{ppm}) 12.5-11.4(2\text{H}, \text{br s}), 3.84(2\text{H}, \text{d}, J = 6.6\text{Hz}), 2.81(3\text{H}, \text{s}), 1.90(1\text{H}, \text{七重峰}, J = 6.7\text{Hz}), 0.89(6\text{H}, \text{d}, J = 6.7\text{Hz})$ 。

[0634] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丁基-N-甲基-羟胺 (LXXXII)

[0635] 如实施例 13 中描述, 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 与盐酸 0-异丁基-N-甲基-羟胺反应, 以 82% 产率提供 LXXXII。ESI-MS ( $m/z$ )  $297[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0636] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丁基-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (LXXXIII)

[0637] 如实施例 20 中描述, 将 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-异丁基-N-甲基-羟胺 (LXXXII) 与 95%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  反应 (定量的产率)。 $400\text{MHz}^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6, \text{ppm}) 12.0-10.7(1\text{H}, \text{br s}), 8.7-7.6(2\text{H}, \text{m}), 3.82-3.72(2\text{H}, \text{m}), 3.41-3.20(7\text{H}, \text{m}), 2.11-1.82(1\text{H}, \text{m}), 1.62-1.44(4\text{H}, \text{m}), 1.00-0.82(12\text{H}, \text{m})$ 。ESI-MS ( $m/z$ ):  $297[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

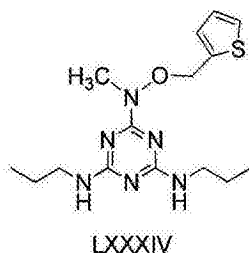
[0638] 实施例 39:

[0639] 6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N<sub>2</sub>, N<sub>4</sub>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (LXXXIV)

[0640] 实施例 40:

[0641] 6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N<sub>2</sub>, N<sub>4</sub>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺硫酸氢盐 (LXXXV)

[0642]



方案 33

LXXXIV

[0643] 如实施例 13 中例证, 可通过将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 和 0-(噻吩-2-基-甲基)-N-甲基-羟胺反应, 制备 6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N<sub>2</sub>, N<sub>4</sub>-二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 (LXXXIV)。

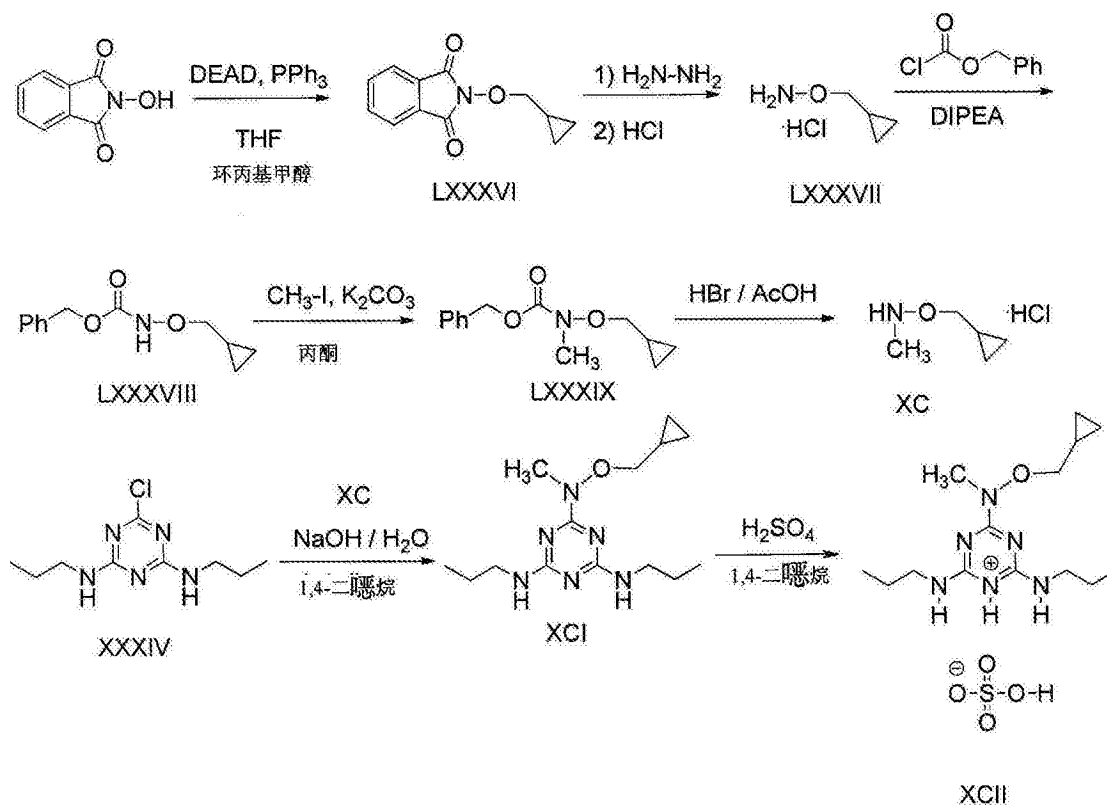
[0644] 实施例 41:

[0645] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-环丙基甲基-N-甲基-羟胺 (XCI)

[0646] 实施例 42:

[0647] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-环丙基甲基-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (XCII)

[0648]



[0649] 方案 34

[0650] 2-环丙基甲氧基-异吲哚-1,3-二酮 (LXXXVI)

[0651] 如实施例 27 中对化合物 LIX 所描述, 将 N-羟基邻苯二甲酰亚胺和环丙基-甲醇反应, 以 87% 产率提供 LXXXVI。400MHz<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 7.86 (4H, s), 3.97 (2H, d, J = 7.4Hz), 1.22-1.11 (1H, m), 0.61-0.48 (2H, m), 0.34-0.22 (2H, m)。

[0652] 盐酸 O-环丙基甲基-羟胺 (LXXXVII)

[0653] 如实施例 27 中对化合物 LX 所描述, 将 2-环丙基甲氧基-异吲哚-1,3-二酮与肼反应 (LXXXVII, 67% 产率)。400MHz<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 10.95 (3H, br s), 3.83 (2H, d, J = 7.4Hz), 1.12-1.01 (1H, m), 0.62-0.50 (2H, m), 0.35-0.24 (2H, m)。

[0654] O-苄基-N-环丙基甲氧基氨基甲酸酯 (LXXXVIII)

[0655] 如实施例 27 中对化合物 LXI 所描述, 将盐酸 O-环丙基甲基-羟胺与氯甲酸苄酯反应 (LXXXVIII, 88% 产率)。400MHz<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 10.37 (1H, br s), 7.41-7.30 (5H, m), 5.08 (2H, s), 3.54 (2H, d, J = 7.2Hz), 1.06-0.92 (1H, m), 0.54-0.41 (2H, m), 0.25-0.13 (2H, m)。

[0656] O-苄基-N-甲基-N-环丙基甲氧基-氨基甲酸酯 (LXXXIX)

[0657] 如实施例 27 中对化合物 LXII 所描述, 将 O-苄基-N-环丙基甲氧基氨基甲酸酯和甲基碘反应 (LXXXIX, 95% 产率)。400MHz<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 7.42-7.30 (5H, m), 5.11 (2H, s), 3.62 (2H, d, J = 7.2Hz), 3.11 (3H, s), 1.06-0.93 (1H, m), 0.54-0.41 (2H, m), 0.26-0.13 (2H, m)。

[0658] 盐酸 O-环丙基甲基-N-甲基-羟胺 (XC)

[0659] 如实施例 27 中对化合物 LXIII 所描述, 将 O-苄基-N-甲基-N-环丙基甲氧基氨基



甲酸酯与 HBr/AcOH 反应, 产生 XC, 产率 77%。400MHz<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 11.96 (2H, br s), 3.91 (2H, d, J = 7.4Hz), 2.80 (3H, s), 1.13-1.01 (1H, m), 0.63-0.50 (2H, m), 0.37-0.25 (2H, m)。

[0660] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-环丙基甲基-N-甲基-羟胺 (XCI)

[0661] 如实施例 13 中描述, 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 与盐酸 O-环丙基甲基-N-甲基-羟胺 (XC) 反应, 产生 (XCI), 产率 99%。400MHz<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 6.91-6.77 (1H, m), 6.75-6.58 (1H, m), 3.77-3.64 (2H, m), 3.21-3.09 (7H, m), 1.54-1.41 (4H, m), 1.11-1.00 (1H, m), 0.88-0.80 (6H, m), 0.56-0.44 (2H, m), 0.32-0.20 (2H, m)。ESI-MS (m/z) 295 [M+H]<sup>+</sup>。

[0662] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-环丙基甲基-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (XCII)

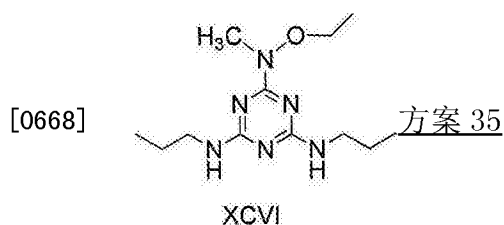
[0663] 如实施例 20 中描述, 将 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-环丙基甲基-N-甲基-羟胺 (XCI) 与 95% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 反应, 以定量的产率产生 (XCII)。400MHz<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 11.6-11.0 (1H, br s), 8.7-8.4 (0.7H, br s), 8.2-8.0 (0.3H, br s), 7.89-7.42 (1H, m), 3.88-3.77 (2H, m), 3.42-3.18 (7H, m), 1.62-1.45 (4H, m), 1.24-1.13 (1H, m), 0.95-0.82 (6H, m), 0.61-0.52 (2H, m), 0.38-0.28 (2H, m)。ESI-MS (m/z) 295 [M+H]<sup>+</sup>。

[0664] 实施例 43:

[0665] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-乙基-N-甲基-羟胺 (XCVI)

[0666] 实施例 44:

[0667] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-O-乙基-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (XCVII)



[0669] 乙氧基氨基甲酸叔丁酯 (XCIII)

[0670] 在室温下逐滴添加饱和的 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (45.0mL) 至 O-乙基-羟胺 (1.76g, 18.0mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (5.13g, 23.67mmol) 在二氯甲烷 (45.0mL) 中的溶液中并且搅拌 24h。添加水, 通过添加 6N HCl 调整混合物 pH 至 2, 并且所得系统用二氯甲烷 (3x50mL) 萃取。结合的有机萃取物用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥和蒸发。通过快速柱层析, 使用从石油醚/EtOAc (98 : 2) 至石油醚/EtOAc (95 : 5) 的梯度洗脱, 纯化粗产物, 以产生乙氧基氨基甲酸叔丁酯 (XCIII) (2.62g, 90%)。400MHz<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.89 (1H, s) 3.72 (2H, q, J = 7.0Hz) 1.40 (9H, s) 1.10 (3H, t, J = 7.0Hz)。

[0671] 乙氧基(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (XCIV)

[0672] 在 0℃ 下, 将乙氧基氨基甲酸叔丁酯 (XCIII, 2.48g, 15.38mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液逐滴添加至 DMF (5mL) 中的 60% 氢化钠 (0.66g, 16.92mmol) 的悬液。30min 之后, 添加 DMF (10mL) 中的甲基碘 (1.95mL, 31.32mmol), 并且在室温下搅拌反应混合物 24h。添加水

(100mL) 并且用乙酸乙酯 (3x50mL) 萃取产物, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 并且在真空中浓缩, 以产生乙氧基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (XCIV, 2.34g, 87%)。400MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 3.81 (2H, q,  $J = 7.0\text{Hz}$ ), 3.00 (3H, s), 1.41 (9H, s), 1.12 (3H, t,  $J = 7.0\text{Hz}$ )。

[0673] 盐酸 0-乙基-N-甲基-羟胺 (XCV)

[0674] 在  $0^\circ\text{C}$  下, 按多份添加 4M HCl/1,4-二噁烷 (25mL) 的溶液至乙氧基 (甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (XCIV, 2.34g, 13.35mmol)。在室温下搅拌混合物 4h。在真空中去除挥发物并且用乙醚研磨残留物并过滤, 以产生固体 (盐酸 0-乙基-N-甲基-羟胺, XCV, 1.35g, 91%)。

[0675] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-乙基-N-甲基-羟胺 (XCVI)

[0676] 如实施例 13 中描述, 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV) 与盐酸 0-乙基-N-甲基-羟胺反应, 以产生 XCVI, 产率 93%。ESI-MS ( $m/z$ ) 269  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0677] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-乙基-N-甲基-羟胺硫酸氢盐 (XCVII)

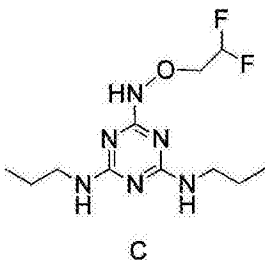
[0678] 如实施例 20 中描述, 将 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-乙基-N-甲基-羟胺 (XCVI) 与 95%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  反应, 以提供 (XCVII), 产率 91%。400MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 11.7-10.8 (1H, br s), 8.79-7.34 (2H, m), 4.09-3.98 (2H, m), 3.40-3.20 (7H, m), 1.61-1.469 (4H, m), 1.27 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 0.94-0.84 (6H, m)。400MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{D}_2\text{O}$ , ppm) 3.99-3.88 (2H, m), 3.34-3.13 (7H, m), 1.52-1.39 (4H, m), 1.14 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ), 0.76 (6H, t,  $J = 7.5\text{Hz}$ )。ESI-MS ( $m/z$ ): 269  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。M.P.:  $84-86^\circ\text{C}$ 。

[0679] 实施例 45:

[0680] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-(2,2-二氟-乙基)-羟胺 (C)

[0681] 实施例 46:

[0682] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-(2,2-二氟-乙基)-羟胺硫酸氢盐 (CI)

[0683]  方案 36

C

[0684] 2-(2,2-二氟-乙氧基)-异吲哚-1,3-二酮 (XCVIII)

[0685] 如实施例 27 中对化合物 LXI 所描述, 将 N-羟基邻苯二甲酰亚胺和 2,2-二氟-乙醇反应, 提供 XCVIII, 产率 52%。400MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 7.92-7.85 (4H, m), 6.34 (1H, tt,  $J = 54.4, 3.9\text{Hz}$ ), 4.46 (2H, td,  $J = 14.1, 3.9\text{Hz}$ )。

[0686] 盐酸 0-(2,2-二氟-乙基)-羟胺 (XCIX)

[0687] 如实施例 27 中对化合物 LX 所描述, 将 2-(2,2-二氟-乙氧基)-异吲哚-1,3-二酮与肼反应, 提供 XCIX, 产率 73%。400MHz  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , ppm) 12.3-10.3 (3H, br s), 6.38 (1H, tt,  $J = 54.0, 3.3\text{Hz}$ ), 4.34 (2H, td,  $J = 14.7, 3.3\text{Hz}$ )。

[0688] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-0-(2,2-二氟-乙基)-羟胺 (C)

[0689] 如实施例 13 中描述, 将 2-氯-N-(4,6-双-(正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXXIV)

与盐酸 *O*-(2,2-二氟-乙基)-羟胺反应,提供 C,产率 59%。400MHz<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 9.91-9.56 (1H, m), 7.00-6.90 (1H, m), 6.89-6.67 (1H, m), 6.48-6.13 (1H, m), 4.12-3.98 (2H, m), 3.20-3.09 (4H, m), 1.53-1.41 (4H, m), 0.88-0.80 (6H, m)。ESI-MS(*m/z*) 291 [M+H]<sup>+</sup>。

[0690] N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-*O*-(2,2-二氟-乙基)-羟胺硫酸氢盐 (CI)

[0691] 在 0℃ 下,将 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-*O*-(2,2-二氟-乙基)-羟胺 (C, 1.02g, 3.51mmol) 与 95% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0.19mL, 3.51mmol) 在乙醚 (3mL) 中反应。添加两滴 EtOH, 并且过滤所得晶体, 用乙醚洗涤, 并且干燥, 以产生 N-(4,6-双-丙氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-*O*-(2,2-二氟-乙基)-羟胺硫酸氢盐 (CI) (1.26g, 93%)。400MHz<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, ppm) 11.8-10.5 (1H, m) 8.8-8.4 (0.3H, br s) 8.36-7.53 (1.7H, m) 6.50-6.08 (1H, m) 4.28-4.07 (2H, m) 3.39-3.13 (4H, m) 1.64-1.42 (4H, m) 0.97-0.78 (6H, m)。ESI-MS(*m/z*) 291 [M+H]<sup>+</sup>。M.P.: 91-93℃。

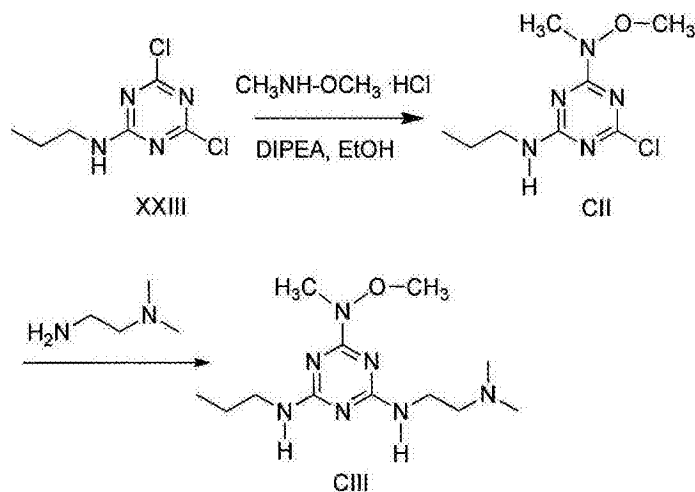
[0692] 实施例 47:

[0693] 4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, *O*-二甲基-羟胺 (CIII)

[0694] 实施例 48:

[0695] 盐酸 4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, *O*-二甲基-羟胺 (CIV)

[0696]



[0697] 方案 37

[0698] 2-氯-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, *O*-二甲基-羟胺 (CII)

[0699] 将 2,4-二氯-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪 (XXIII) (18g, 87mmol) 溶解在丙酮 (100mL) 中并且倒入冰水 (50mL) 中以形成非常细的悬液。添加盐酸 N, *O*-二甲基羟胺 (9.3g, 95mmol) 在水 (30mL) 中的溶液, 同时保持温度在 0℃ (冰浴)。向该混合物, 以保持温度在 0℃ 和 5℃ 之间的速度逐滴添加 2N NaOH (44mL, 88mmol)。在环境温度下搅拌反应 30min 并且在 50℃ 下搅拌另外的 60min。过滤所得沉淀, 并且用水 (3x25mL) 洗涤。在高真空下用氯化钙干燥之后, 将 2-氯-N-(6-正丙氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N, *O*-二甲基-羟胺 (CII, 12g, 60%) 分离, 为白色粉末。LCMS(ESI) *m/z* = 232 (M+H)<sup>+</sup>。

[0700] 4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CIII)

[0701] 将 2-氯-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CII, 1.5g, 6.5mmol)、N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺 (3.5g, 39mmol) 和 DIPEA (2.5g, 20mmol) 在 EtOH (30mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 16h。接着在减压下去除溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (80mL) 中, 用水 (2x50mL) 洗涤并且接着用盐水溶液 (50mL) 洗涤, 最后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在减压下去除溶剂。通过快速柱层析 (DCM/MeOH = 20/1 至 5/1) 纯化残留物, 以产生 4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (620mg, 33%)。

[0702] 盐酸 4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CIV)

[0703] 将 4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (610mg, 2.1mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (6.6mL) 中并且冻干溶液, 以产生盐酸 4-N-(2-二甲基氨基乙基)氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CIV, 630mg), 为无色油。LCMS (ESI) m/z = 284 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 10.55-10.88 (br, 1H), 8.70-9.10 (m, 2H), 4.37-4.43 (m, 5H), 3.76-3.87 (m, 7H), 2.84-2.88 (m, 6H), 1.60-1.64 (m, 2H), 0.94-1.02 (m, 3H)。

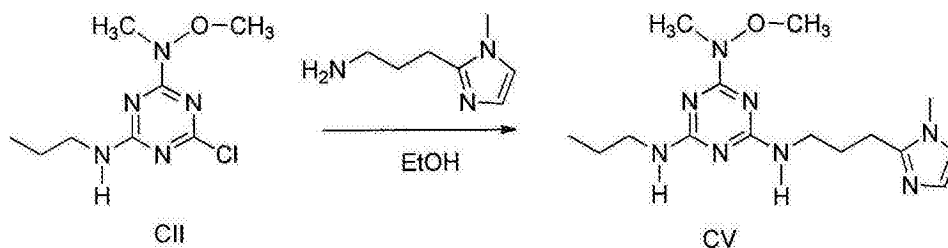
[0704] 实施例 49:

[0705] 4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CV)

[0706] 实施例 50:

[0707] 盐酸 4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CVI)

[0708]



[0709] 方案 38

[0710] 4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CV)

[0711] 将 2-氯-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CII) (400mg, 2.9mmol)、DIPEA (5.16g, 40mmol) 和 3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)丙-1-胺 (J. Heterocyclic Chem., 2005, 42:1011-15) (732mg, 3.2mmol) 在 EtOH (50mL) 中在 100℃ 下加热 16h。该时间之后, 在减压下去除溶剂。将残留物溶解在 DCM/MeOH (400mL/200mL) 中, 用水 (50mL) 洗涤, 接着用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在减压下去除溶剂。通过快速柱层析 (DCM/MeOH = 50/1 至 10/1) 纯化粗产物, 以产生 4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CV, 210mg, 22%)。

[0712] 盐酸 4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CVI)

[0713] 将 4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CV) (210mg, 0.63mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (1.3mL) 中, 并且冻干溶液, 以产生盐酸 4-N-(3-(1-N-甲基咪唑-2-基)-丙基)-氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CVI, 210mg) 为黄色油。LCMS (ESI) m/z = 335 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 14.40-14.55 (br, 1H), 8.60-8.80 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 2H), 3.77-3.83 (m, 6H), 3.28-3.42 (m, 7H), 2.80-2.84 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.53-1.56 (m, 2H), 0.89-0.93 (m, 3H)。

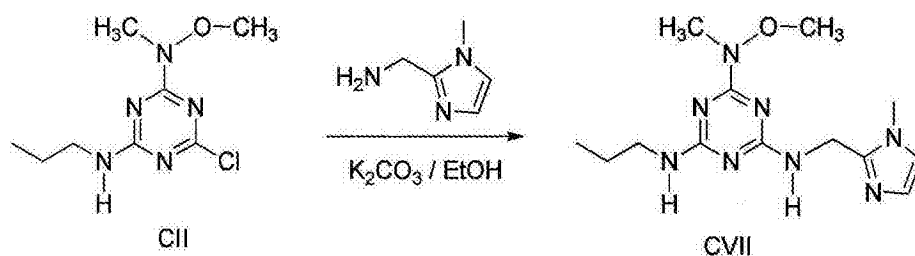
[0714] 实施例 51:

[0715] 4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CVII)

[0716] 实施例 52:

[0717] 盐酸 4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CVIII)

[0718]



[0719] 方案 39

[0720] 4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CVII)

[0721] 将 EtOH (50mL) 中的 2-氯-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CII) (1g, 4.5mmol)、(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲胺 (600mg, 5.4mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.24g, 9mmol) 在 100℃ 下加热 16h。过滤反应混合物, 并且在减压下去除挥发物。将残留物溶解在 EtOAc (100mL) 中, 用水 (30mL) 洗涤并且接着用盐水溶液 (30mL) 洗涤, 最后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在减压下去除溶剂。通过快速柱层析 (DCM/MeOH = 20/1 至 8/1) 纯化粗产物, 以产生 4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CVII, 650mg, 47%)。

[0722] 盐酸 4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CVIII)

[0723] 将 4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CVII, 650mg, 2.1mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (6.3mL) 中。所得溶液进行冷冻干燥, 以产生盐酸 4-N-(1-N-甲基咪唑-2-基)-甲氨基-6-N-(正丙基)氨基-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CVIII, 389mg), 为无色油。LCMS (ESI) m/z = 307 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 14.65-14.85 (br, 1H), 8.70-9.20 (m, 2H), 7.62-7.70 (m, 2H), 4.87-4.91 (m, 2H), 3.75-3.89 (m, 9H), 3.31-3.40 (m,

3H), 1.55-1.56 (m, 2H), 0.85-0.96 (m, 3H)。

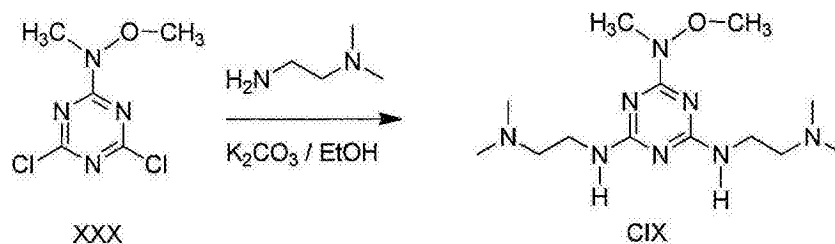
[0724] 实施列 53:

[0725] 4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CIX)

[0726] 实施例 54:

[0727] 盐酸 4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CX)

[0728]



[0729] 方案 40

[0730] 4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CIX)

[0731] 将 THF (250mL) 中的 N-(4,6-二氯 [1,3,5] 三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXX) (7g, 33.5mmol)、N,N-二甲基-乙烷-1,2-二胺 (6.05g, 68.7mmol) 和  $K_2CO_3$  (10.2g, 73.7mmol) 在 70℃ 下加热 5h, 在此时间之后在减压下去除溶剂。通过反向快速柱层析纯化残留物, 以产生 4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (270mg, 3%)。

[0732] 盐酸 4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基-氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CX)

[0733] 将 4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (270mg, 0.86mmol) 溶解在  $H_2O$  (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (2mL) 中, 并且冻干所得溶液, 以产生盐酸 4,6-双-(N-(2-二甲基氨基乙基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (290mg), 为无色油。LCMS (ESI)  $m/z = 313 (M+H)^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 10.20-10.60 (br, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 3.54-3.76 (m, 7H), 3.01-3.25 (m, 7H), 2.72 (s, 12H)。

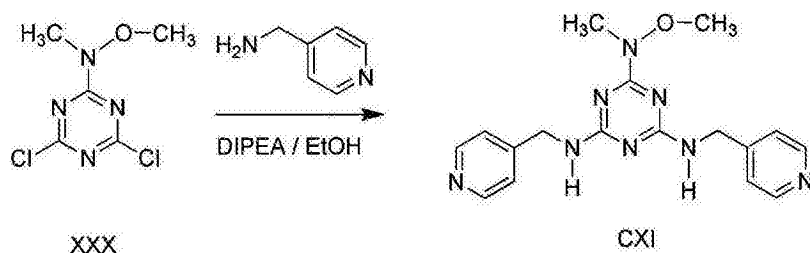
[0734] 实施列 55:

[0735] 4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXI)

[0736] 实施例 56:

[0737] 盐酸 4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXII)

[0738]



## [0739] 方案 41

[0740] 4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXI)

[0741] 将EtOH(80mL)中的N-(4,6-二氯[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XXX)(1g, 4.78mmol)、吡啶-4-基甲胺(1.14, 10.52mmol)和DIPEA(1.85g, 14.34mmol)在100℃下加热16h,其后在减压下去除溶剂。通过快速层析纯化粗产物,产生4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXI)(450mg, 27%)。

[0742] 盐酸4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXII)

[0743] 将4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXI)(450mg, 1.28mmol)溶解在H<sub>2</sub>O(10mL)和0.5M HCl水溶液(3.84mL)中,并且冻干所得溶液,以产生盐酸4,6-双-(N-(吡啶-4-基甲基)氨基)-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(497mg),为黄色固体。LCMS(ESI)m/z = 353(M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOD)(ppm)8.79-8.89(m, 4H), 7.98-8.20(m, 4H), 5.04(s, 2H), 4.85(s, 2H), 3.90-3.95(m, 3H), 3.50(s, 1H), 3.33(s, 2H)。

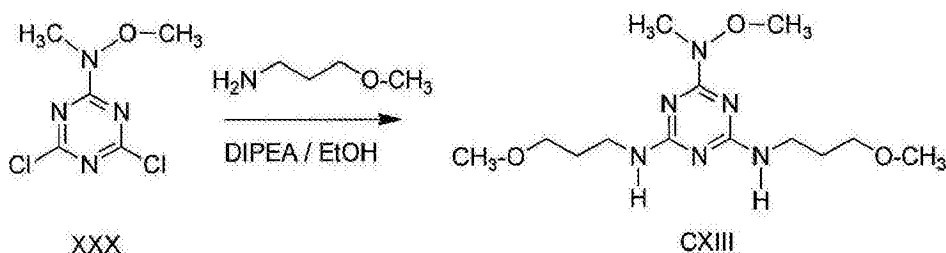
## [0744] 实施例 57:

[0745] 4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXIII)

## [0746] 实施例 58:

[0747] 4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺盐酸盐(CXIV)

[0748]



## [0749] 方案 42

[0750] 4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(CXIII)

[0751] 将EtOH(50mL)中的N-(4,6-二氯[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺(XXX)(1g, 4.78mmol)、3-甲氧基丙-1-胺(936mg, 10.52mmol)和DIPEA(1.85g, 14.34mmol)在100℃下加热16h,在此时间之后在减压下去除溶剂。将残留物溶解在EtOAc(200mL)中,用

水 (50mL) 洗涤并且接着用盐水溶液 (50mL) 洗涤, 最后用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在减压下去除溶剂。通过快速柱层析 (pet 醚 / 乙酸乙酯 = 5/1 至 1/2) 纯化粗产物, 以产生 4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXIII) (1.4g, 93%)。

[0752] 盐酸 4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXIV)

[0753] 将 4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXIII, 1.4g, 4.46mmol) 溶解在  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (13.4mL) 中, 并且冻干所得溶液, 以产生盐酸 4,6-双-[N-(3-甲氧基-正丙基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (1.56g), 为无色油。LCMS (ESI)  $m/z = 315 (\text{M}+\text{H})^+$ 。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 12.10-12.60 (br, 1H), 8.55-8.74 (m, 2H), 3.75-3.86 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 11H), 3.22-3.25 (m, 5H), 2.77 (s, 1H), 1.72-1.76 (m, 4H)。

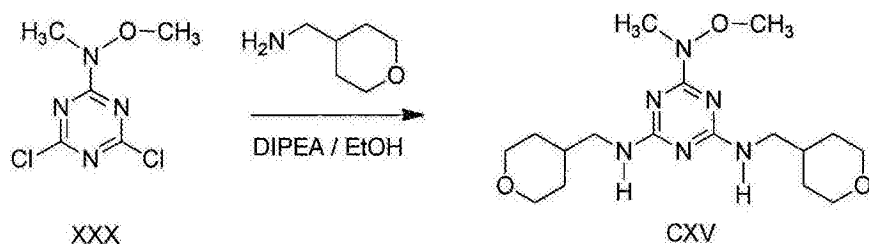
[0754] 实施例 59:

[0755] 4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXV)

[0756] 实施例 60:

[0757] 盐酸 4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXVI)

[0758]



[0759] 方案 43

[0760] 4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXV)

[0761] 将 EtOH (50mL) 中的 N-(4,6-二氯 [1,3,5] 三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXX) (1g, 4.78mmol)、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺 (1.21g, 10.52mmol) 和 DIPEA (1.85g, 14.34mmol) 在 100℃ 下加热 16h, 在此时间之后, 在减压下去除溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (200mL) 中, 用水 (50mL) 洗涤并且接着用盐水溶液 (50mL) 洗涤, 最后用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在减压下去除溶剂。通过快速柱层析 (PE/EA = 5/1 至 1/1) 纯化粗产物, 以提供 4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXV) (1.5g, 85%)。

[0762] 盐酸 4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXVI)

[0763] 将 4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXV) (1.5g, 4.1mmol) 溶解在  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (12.3mL) 中, 并且冻干所得溶液, 以产生盐酸 4,6-双-[N-(四氢吡喃-4-基甲基)氨基]-[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXVI) (1.65g), 为白色固体。LCM: (ESI)  $m/z = 367 (\text{M}+\text{H})^+$ 。



$^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 12.30-12.70 (br, 1H), 8.65-8.80 (m, 2H), 3.77-3.86 (m, 7H), 3.20-3.35 (m, 11H), 1.75-1.78 (m, 2H), 1.56-1.58 (m, 4H), 1.20-1.23 (m, 4H)。

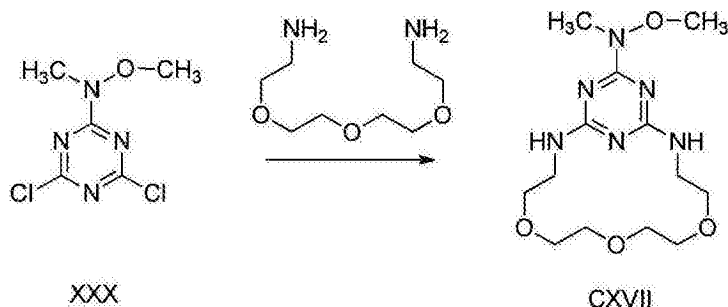
[0764] 实施例 61:

[0765] N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺 (CXVII)

[0766] 实施例 62:

[0767] 盐酸 N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺 (CXVIII)

[0768]



[0769] 方案 44

[0770] N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺 (CXVII)

[0771] 将 EtOH (100mL) 中的 N-(4,6-二氯[1,3,5]三嗪-2-基)-N,0-二甲基-羟胺 (XXX) (1.63g, 7.8mmol) 添加至 2,2'-(2,2'-氧双(乙烷-2,1-二基)双(氧))二乙胺 (Org. Biomol. Chem. 2005, 3:2255-61) (1.5g, 7.8mmol) 和 DIPEA (2.01g, 15.6mmol)。反应在 100℃ 下加热 3h, 在此时间之后在减压下去除溶剂。将残留物溶解在 EtOAc (200mL) 中, 用水 (2×100mL) 洗涤并且接着用盐水溶液 (100mL) 洗涤, 最后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在减压下去除溶剂, 通过快速柱层析 (DCM/MeOH = 50/1 至 20/1) 纯化残留物, 产生 N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺 (CXVII) (700mg), 为无色油 (产率 27%)。

[0772] 盐酸 N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺 (CXVIII)

[0773] 将 N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺 (CXVII) (700mg, 2.1mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (4.3mL) 中, 并且冻干所得溶液, 产生盐酸 N-(5,8,11-三氧-2,14,16,18,19-五氮杂双环并[13.3.1]十九碳-1(18),15(19),16(17)-三烯-17-基)-N,0-二甲基羟胺 (CXVIII) (750)mg, 为无色油。LCMS: (ESI)m/z = 329 (M+H)<sup>+</sup>。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 11.50-12.60 (br, 1H), 8.61 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.30-3.62 (m, 16H), 3.30 (s, 3H)。

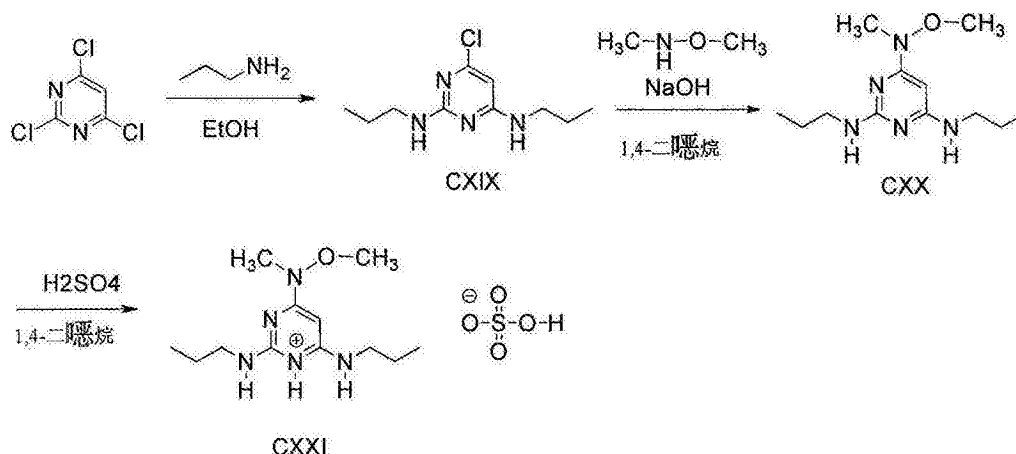
[0774] 实施例 63:

[0775] 2,6-双-(正丙氨基)-[1,3]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXX)

[0776] 实施例 64:

[0777] 2,6-双-(正丙氨基)-[1,3]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (CXXI)

[0778]



[0779] 方案 45

[0780] 4-氯-2,6-双-[N-正丙氨基]-1,3-嘧啶 (CXIX)

[0781] 将 EtOH 中的 2,4,6-三氯-嘧啶 (5.00g, 27.26mmol) 和正丙胺 (13.5mL, 163.56mmol) 在 60℃ 下加热 24h, 接着冷却。在减压下去除挥发物。添加水 (100mL) 并且所得悬液用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x75mL) 萃取。用水 (150mL) 洗涤结合的有机萃取物, 接着用盐水溶液 (100mL) 洗涤并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在减压下去除溶剂, 产生 4-氯-2,6-双-[N-正丙氨基]-1,3-嘧啶 (CXIX) (5.78g, 93%)。200MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , ppm) 7.26-7.04 (1H, m) 7.04-6.81 (1H, m) 5.69 (1H, s) 3.26-3.01 (4H, m) 1.60-1.36 (4H, m) 0.87 (3H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ) 0.85 (3H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ ); ESI-MS ( $m/z$ ) 229, 231 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ 。

[0782] (2,6-双-[N-正丙氨基]-嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXX)

[0783] 将 1,4-二噁烷 (400mL) 和水 (20mL) 中的 4-氯-2,6-双-[N-正丙氨基]-1,3-嘧啶 (CXIX) (5.78g, 25.27mmol)、盐酸 N,0-二甲基羟胺 (4.93g, 50.54mmol) 和 NaOH (2.02g, 50.54mmol) 在 60℃ 下加热 24h。添加盐酸 N,0-二甲基羟胺 (4.93g, 50.54mmol) 和 NaOH (3.03g, 75.81mmol) 至反应混合物并且在 110℃ 下持续加热 3 天。在减压下去除挥发物。添加饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (50mL) 至残留物并且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x75mL) 萃取混合物。结合的有机萃取物用水 (150mL) 洗涤并且用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在减压下去除溶剂, 通过快速柱层析 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$  (25/1)) 纯化残留物, 产生 (2,6-双-[N-正丙氨基]-嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXX) (1.2g, 19%)。200MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , ppm) 6.57-6.45 (1H, m) 6.13 (1H, t,  $J = 5.5\text{Hz}$ ) 5.34 (1H, s) 3.59 (3H, s) 3.20-3.04 (4H, m) 3.03 (3H, s) 1.58-1.37 (4H, m) 0.87 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ ) 0.84 (3H, t,  $J = 7.1\text{Hz}$ )。

[0784] (2,6-双-[N-正丙氨基]-嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (CXXI)

[0785] 以逐滴方式在 0℃ 下用 95%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0.27mL, 4.74mmol) 处理 1,4-二噁烷 (15mL) 中的 (2,6-双-[N-正丙氨基]-嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (1.20g, 4.74mmol)。在室温下搅拌混合物 0.5h, 接着在减压下去除挥发物。用无水甲苯 (3x5mL) 共蒸发所得残留物, 以定量的产率产生 (2,6-双-[N-正丙氨基]-嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺硫酸氢盐 (CXXI)。400MHz  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , ppm) 11.3-10.5 (1H, m), 8.29 (0.4H, br s), 7.38 (0.6H, br s), 5.48-5.20 (1H, m), 3.70 (3H, s), 3.36-3.21 (5H, m), 3.20-3.08 (2H, m), 1.61-1.48 (4H, m), 0.9 (6H, t,  $J = 7.4\text{Hz}$ )。ESI-MS ( $m/z$ ) 254 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ; 熔点: 123-126℃。

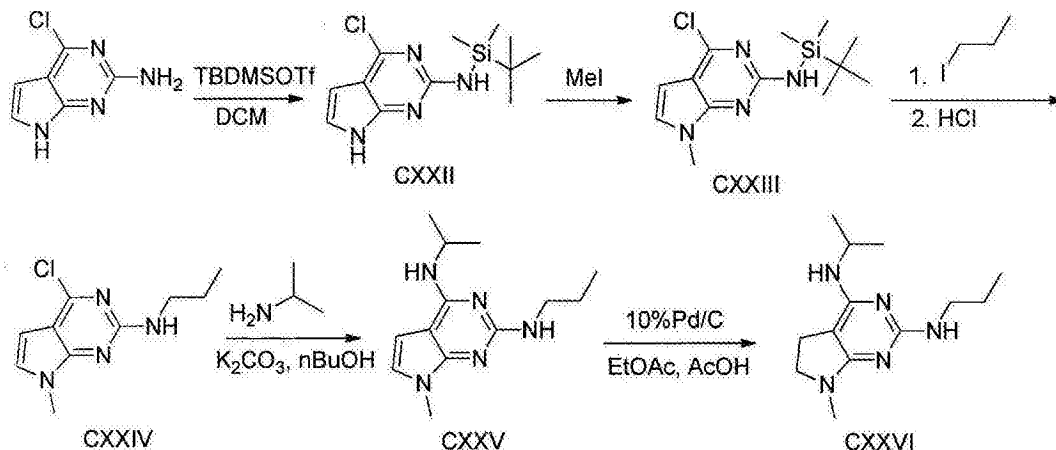
[0786] 实施例 65:

[0787] 2-(正丙基)氨基-4-(异丙氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶)(CXXVI)

[0788] 实施例 66:

[0789] 盐酸 2-(正丙基)氨基-4-(异丙氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶)(CXXVII)

[0790]



[0791] 方案 46

[0792] 2-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氨基-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(CXXII)

[0793] 向 2-氨基-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(8.7g, 52mmol)的二氯甲烷溶液(100mL)添加 Et<sub>3</sub>N(26g, 260mmol)并且在 -30℃ 搅拌混合物。该时间之后,以缓慢逐滴方式添加 TBDMSOTf(15.1g, 57.2mmol)并且在环境温度下搅拌所得反应 1.5h。观察的固体材料完全溶解,形成浅棕色溶液。用 1N NaOH(100mL)猝灭混合物并且用 DCM(250mL)萃取。用 H<sub>2</sub>O(150mL)洗涤有机层,接着用盐水溶液(150mL)洗涤并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在真空中去除溶剂并且通过快速柱层析(PE/EtOAc = 10/1 至 5/1)纯化残留物,以提供 2-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氨基-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(CXXII, 11.4g, 79%),为浅黄色固体。LCMS:(ESI)m/z = 283 (M+H)<sup>+</sup>。

[0794] 2-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶(CXXIII)

[0795] 将 2-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氨基-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(CXXII)(700mg, 2.5mmol)、DMF(10mL)中的 0.18mL(3.5mmol)甲基碘、和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(552mg, 4mmol)在环境温度下反应 15h。添加 H<sub>2</sub>O(10mL)之后,用 EtOAc(100mL)萃取反应,并且用盐水溶液(10mL)洗涤有机层,并且用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在真空中去除溶剂,通过快速柱层析(PE/EtOAc = 10/1 至 5/1)纯化残留物,以提供 2-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶(CXXIII)(750mg, 100%),为浅黄色油。LCMS(ESI)m/z = 297 (M+H)<sup>+</sup>。

[0796] 2-(正丙基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶(CXXIV)

[0797] 在氮气氛下,将 2-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶(CXXIII, 5.0g, 17mmol)和 1-碘丙烷(4.3g, 25mmol)溶解在 DMF(20mL)中。伴随强力搅拌,将反应混合物冷却至 0℃,接着添加 NaH(1g 矿物油中 60%的分散体, 21mmol)。搅拌混合物 10min,并且缓慢添加水(50mL)以猝灭反应。用 EtOAc(200mL)萃取水溶液,并且用水(50mL)洗涤和用盐水溶液(50mL)洗涤有机层,最后用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。挥发物蒸发之后,分离黄色油性残留物(5.7g)。将残留物溶解在 Et<sub>2</sub>O(50mL)中并且在 0℃ 下伴随搅

拌添加浓盐酸 (10mL)。将混合物反应另外的 10min。该时间之后,用 EtOAc (200mL) 和 1N NaOH (200mL) 萃取溶液。用 H<sub>2</sub>O (150mL) 洗涤并且接着用盐水溶液 (150mL) 洗涤有机层,最后用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中去除溶剂和通过快速柱层析 (PE/EtOAc = 10/1 至 5/1) 纯化所得残留物,以提供期望产物 2-(正丙基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (3.78g, 100%), 为黄色固体。LCMS : (ESI)m/z = 225 (M+H)<sup>+</sup>。

[0798] 2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXV)

[0799] 向正丁醇 (10mL) 中的 2-(正丙基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (1.6g, 7.1mmol) 溶液添加碳酸钾 (4.9g, 35.5mmol), 随后是丙-2-胺 (632mg, 10.7mmol)。在配备有搅拌器的高压釜中在 140°C 下搅拌混合物 16h。冷却至室温之后,添加水 (20mL), 并且用 EtOAc (3x50mL) 萃取混合物。用水洗涤并且接着用盐水溶液洗涤结合的有机层,最后用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中去除挥发物,通过快速柱层析 (PE/EtOAc = 3/1) 纯化残留物,以产生 2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (1.2g, 75%), 为黄色固体。LCMS : (ESI)m/z = 248 (M+H)<sup>+</sup>。

[0800] 2-(正丙基)氨基-4-(异丙基氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXVI)

[0801] 向 EtOAc (50mL) 中的 2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXV, 1.0g, 4mmol) 溶液添加 10% Pd/C (1.0g) 和 AcOH (2.43g, 40mmol)。将混合物连接至氢化装置并且排空系统,接着重新填充氢。在环境温度下搅拌反应 48h。该时间之后,在玻璃过滤器上的 10g 硅胶上过滤混合物。浓缩滤液并且通过快速柱层析 (DCM/MeOH = 50/1 至 10/1) 纯化残留物,以产生 2-(正丙基)氨基-4-(异丙基氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXVI, 500mg, 50%), 为黄色固体。

[0802] 盐酸 2-(正丙基)氨基-4-(异丙基氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXVH)

[0803] 将分离的游离胺 (CXXVI, 500mg, 2mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (4mL) 中,并且冻干溶液,以产生盐酸 2-(正丙基)氨基-4-(异丙基氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXVII, 525mg), 为棕色固体。LCMS (ESI)m/z = 250 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD) (ppm) 3.80 (s, 1H), 3.58 (t, J = 8.5Hz, 2H), 3.23-3.29 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.77 (t, J = 8.5Hz, 2H), 1.52-1.56 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.5Hz, 6H), 0.89 (d, J = 7.5Hz, 3H)。

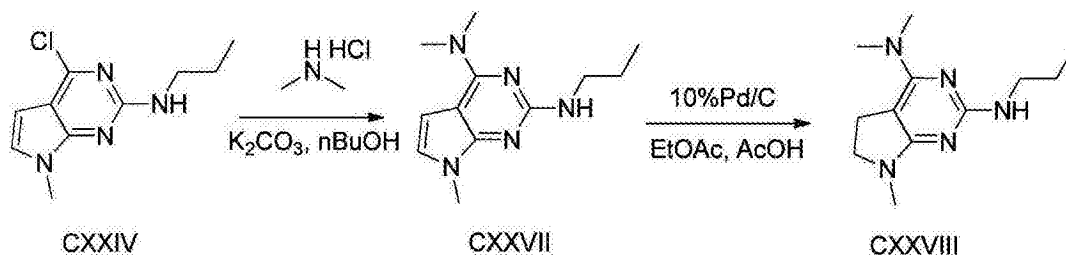
[0804] 实施例 67:

[0805] 2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXVIII)

[0806] 实施例 68:

[0807] 2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶氢氯化物 (CXXIX)

[0808]



[0809] 方案 47

[0810] 2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXVII)

[0811] 向正丁醇 (20mL) 中的 2-(正丙基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (1.0g, 4.5mmol) (CXXIV) 添加碳酸钾 (3.7g, 27mmol) 和盐酸二甲胺 (1.0g (22mmol))。在配备有搅拌器的高压釜中在 120℃ 下搅拌混合物 16h。冷却至室温之后, 添加水 (20mL), 并且用 EtOAc (3x50mL) 萃取混合物。用水洗涤并且接着用盐水溶液洗涤结合的有机层, 并且用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中去除溶剂, 通过快速柱层析 (PE/EtOAc = 6/1) 纯化残留物, 以产生 2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (CXXVII, 800mg, 76%), 为黄色固体。LCMS(ESI)m/z = 234(M+H)<sup>+</sup>。

[0812] 2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶(CXXVIII)

[0813] 向EtOAc(30mL)中的2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶(CXXVII, 800mg, 3.4mmol)溶液添加10% Pd/C(1.0g)和AcOH(3mL),并将混合物连接至氢化装置。排空系统并且接着重新填充氢。在环境温度下搅拌混合物48h。通过玻璃过滤器上的10g硅胶过滤混合物。浓缩滤液,通过快速柱层析(EtOAc/MeOH = 25/1)纯化残留物,以产生2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶(CXXVIII, 600mg, 75%)。

[0814] 盐酸 2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXIX)

[0815] 将 2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXVIII, 600mg, 2.6mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (5.2mL) 中, 并且冻干溶液, 以产生盐酸 2-(正丙基)氨基-4-二甲基氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXIX, 600mg), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z = 236 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD) (ppm) 3.66 (t, J = 9.0Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.23 (t, J = 9.5Hz, 2H), 3.17 (s, 5H), 3.00 (s, 3H), 1.63-1.67 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7Hz, 3H)。

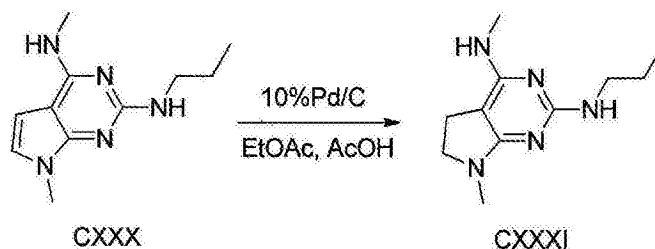
[0816] 实施例 69:

[0817] 2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶(CXXXI)

[0818] 实施例 70:

[0819] 盐酸 2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXII)

[0820]



[0821] 方案 48

[0822] 2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶(CXXXI)

[0823] 向 EtOAc (50mL) 中的 2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (CXXX) (2.0g, 9.13mmol) 溶液添加 10% Pd/C (2.1g) 和 AcOH (8mL), 并将混合物连接至氢化装置。排空系统和重新填充氢。在环境温度下搅拌混合物 48h。通过玻璃过滤器上 10g 的硅胶过滤混合物。浓缩滤液, 通过快速柱层析 (DCM/MeOH = 60/1 至 10/1) 纯化残留物, 以产生 2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶 (CXXXI, 700mg, 43%), 为黄色固体。

[0824] 盐酸 2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXII)

[0825] 将 2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXX, 700mg, 3.2mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (7mL) 中, 并且冻干溶液, 以产生 2-(正丙基)氨基-4-甲氨基-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (717mg), 为棕色固体。LCMS: (ESI) m/z = 222 (M+H)<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD) (ppm) 3.50 (t, J = 8.5, 2H), 3.22 (t, J = 7.0Hz, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.68 (t, J = 9.0Hz, 2H), 1.43-1.51 (m, 2H), 0.81 (t, J = 8.0Hz, 3H)。

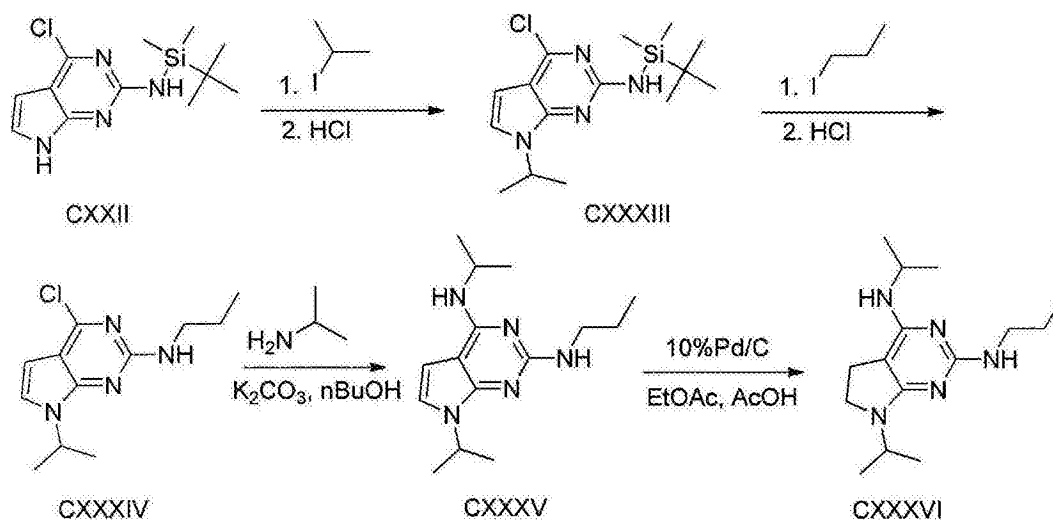
[0826] 实施例 71:

[0827] 2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-异丙基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXVI)

[0828] 实施例 72:

[0829] 2-(正丙基)氨基-4-(异丙基)氨基-7-异丙基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶盐酸盐 (CXXXVII)

[0830]



[0831] 方案 49

[0832] 2-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氨基-4-氯-7-异丙基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXIII)

[0833] 将 DMF (20mL) 中的 2-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氨基-4-氯-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXII) (5g, 17.7mmol)、2-碘丙烷 (4.5g, 26.6mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.3g, 26.6mmol) 在环境温度下反应 15h。添加 H<sub>2</sub>O (50mL) 至反应混合物之后, 用 EtOAc (300mL) 萃取水溶液和用盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层并用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中去除溶剂, 通过快速柱层析 (pet 醚 / EtOAc = 10/1 至 5/1) 纯化残留物, 以提供 2-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氨基-4-氯-7-异丙基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXIII, 5.7g, 100%), 为浅黄色油。LCMS: (ESI) m/z = 325 (M+H)<sup>+</sup>。

[0834] 2-(正丙基)氨基-4-氯-7-异丙基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXIV)

[0835] 在氮气氛下, 将 2-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)氨基-4-氯-7-异丙基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (5.7g, 17.6mmol) 和 1-碘丙烷 (4.5g (26.4mmol)) 溶解在 DMF (20mL) 中。伴随强力搅拌将反应混合物冷却至 0℃, 并添加 (60%) 的 NaH (1.06g 的矿物油中 60% 分散体, 26.4mmol)。搅拌混合物 10min, 并且接着缓慢添加水 (50mL) 以猝灭反应。用 EtOAc (300mL)

萃取混合物并且用水 (50mL) 洗涤接着用盐水溶液 (50mL) 洗涤有机层, 最后用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。溶剂蒸发之后, 分离黄色油性残留物 (6.5g)。将残留物溶解在  $\text{Et}_2\text{O}$  (50mL) 中, 在  $0^\circ\text{C}$  下伴随搅拌添加浓盐酸 (10mL), 并且搅拌混合物另外的 10min。反应结束之后, 用  $\text{EtOAc}$  (200mL) 和  $1\text{N NaOH}$  (200mL) 萃取溶液。用  $\text{H}_2\text{O}$  (150mL) 洗涤并且接着用盐水溶液 (150mL) 洗涤有机层并用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空中去除溶剂, 并且通过快速柱层析 ( $\text{PE}/\text{EtOAc} = 10/1$  至  $5/1$ ) 纯化残留物, 以产生 2-(正丙基) 氨基-4-氯-7-异丙基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXIV, 4.5g, 100%), 为黄色固体。LCMS (ESI)  $m/z = 253 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0836] 2-(正丙基) 氨基-4-(异丙基) 氨基-7-异丙基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXV)

[0837] 向正丁醇 (10mL) 中的 2-(正丙基) 氨基-4-氯-7-异丙基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXIV, 3.0g, 12mmol) 添加丙-2-胺 (1.05g, 18mmol) 和碳酸钾 (2.5g, 18mmol)。在配备有搅拌器的高压釜中在  $140^\circ\text{C}$  下搅拌所得混合物 16h。冷却至室温后, 添加水 (20mL), 并且用  $\text{EtOAc}$  (3x50mL) 萃取混合物。用水洗涤并且接着用盐水溶液洗涤结合的有机层并用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空中去除溶剂之后, 通过快速柱层析 ( $\text{PE}/\text{EtOAc} = 5/1$  至  $3/1$ ) 纯化残留物, 以产生 2-(正丙基) 氨基-4-(异丙基) 氨基-7-异丙基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXV, 1.2g, 36%), 为黄色固体。LCMS: (ESI)  $m/z = 276 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0838] 2-(正丙基) 氨基-4-(异丙基) 氨基-7-异丙基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXVI)

[0839] 向  $\text{EtOAc}$  (10mL) 中的 2-(正丙基) 氨基-4-(异丙基) 氨基-7-异丙基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (1.0g, 3.6mmol) 溶液添加 10%  $\text{Pd/C}$  (1.0g) 和  $\text{AcOH}$  (2.43g, 40mmol)。将混合物连接至氢化装置。排空系统和重新填充氢气。在环境温度下搅拌混合物 48h, 并且通过玻璃过滤器上的 10g 硅胶过滤。浓缩滤液并通过快速柱层析 ( $\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1$  至  $20/1$ ) 纯化残留物, 以产生 2-(正丙基) 氨基-4-(异丙基) 氨基-7-异丙基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXVI) (800mg, 79%), 为黄色固体。

[0840] 盐酸 2-(正丙基) 氨基-4-(异丙基) 氨基-7-异丙基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXXXVII)

[0841] 将 2-(正丙基) 氨基-4-(异丙基) 氨基-7-异丙基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (200mg, 0.72mmol) 溶解在  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 和 0.5M  $\text{HCl}$  水溶液 (1.5mL) 中并且接着冻干溶液, 以产生盐酸 2-(正丙基) 氨基-4-(异丙基) 氨基-7-异丙基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (225mg, 95%), 为黄色固体。LCMS (ESI)  $m/z = 278 (\text{M}+\text{H})^+$ 。  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{MeOD}$ ) (ppm) 4.36 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.67 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 3.30 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.84 (t,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 2H), 1.60-1.66 (m, 2H), 1.24 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 6H), 1.21 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 6H), 0.98 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H)。

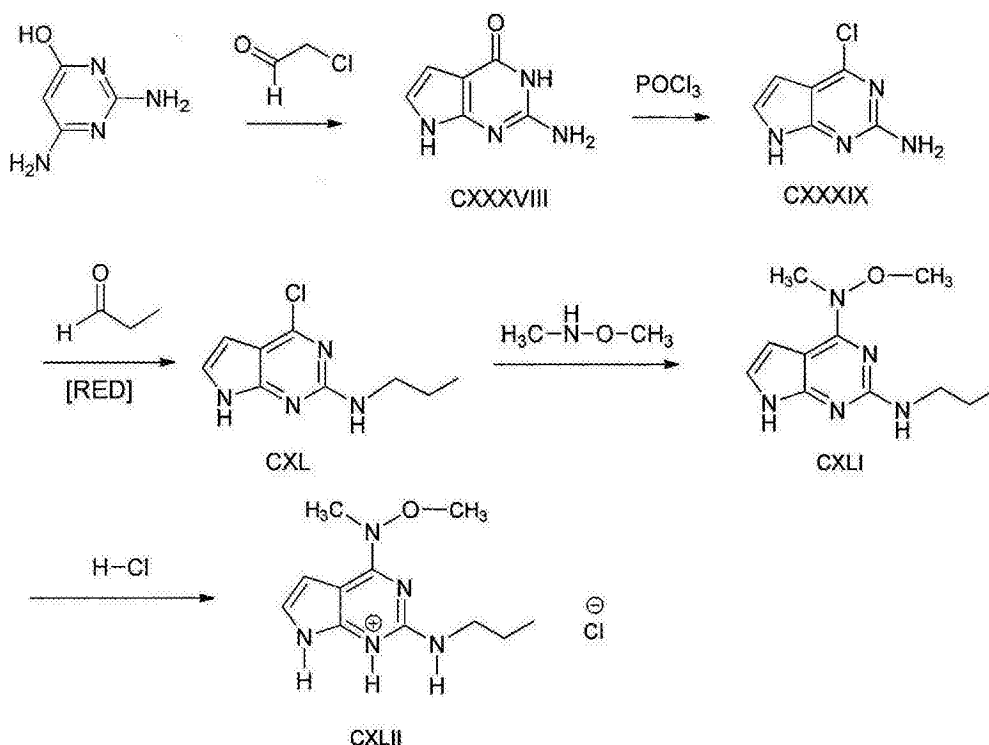
[0842] 实施例 73:

[0843] N-(2-丙氨基-7H-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXLII)

[0844] 实施例 74:

[0845] 盐酸 N-(2-丙氨基-7H-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXLII)

[0846]



## [0847] 方案 50

[0848] 2-氨基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3d]嘧啶 (CXXXVIII)

[0849] 向 H<sub>2</sub>O (750mL) 中的 2,4-二氨基-6-羟嘧啶 (50g, 397mmol) 溶液以逐滴方式在 0℃ 下添加 2-氯乙醛 (H<sub>2</sub>O 中 40%, 85g, 437mmol)。在 65℃ 下搅拌混合物 2h 并且接着在 100℃ 下加热, 直到反应结束。过滤所得固体并且在 EtOH (750mL) 中回流加热剩余残留物。过滤另外的固体并且浓缩母液, 以提供 2-氨基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3d]嘧啶 (CXXXVIII), 为黄色固体 40g (~67%, ~70% 纯度)。LCMS (ESI) m/z = 151 (M+H)<sup>+</sup>。

[0850] 2-氨基-4-氯-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶 (CXXXIX)

[0851] 将 2-氨基-4-氧代-4,7-二氢-3H-吡咯并[2,3d]嘧啶 (CXXXVIII, 25g, 167mmol) 悬浮在 POCl<sub>3</sub> (200mL) 中并且在冰浴中冷却。缓慢温热混合物并且加热至 120℃ 3h。该时间之后, 在真空下蒸发挥发物 (过量 POCl<sub>3</sub>)。向该残留物添加冰水 (200mL) 并且过滤所得固体, 以提供 2-氨基-4-氯-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶 (CXXXIX), 为黄色固体 (20g, ~71%, ~75% 纯度)。LCMS (ESI) m/z = 169 (M+H)<sup>+</sup>。

[0852] 4-氯-2-正丙氨基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶 (CXL)

[0853] 向 MeOH (600mL) 中的 2-氨基-4-氯-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶 (CXXXIX, 26g, 155mmol) 和正丙醛 (27g, 464mmol) 溶液添加 AcOH (50mL)。在环境温度下搅拌反应 30min。该时间之后, 在 -20℃ 下按多份添加 NaBH<sub>3</sub>CN (49g, 775mmol) 30min。在 80℃ 下搅拌所得混合物 3h 并且去除挥发物。用 EtOAc (3x300mL) 萃取所得残留物并且用盐水溶液 (2x100mL) 洗涤结合的有机物。有机层用 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 经硅胶柱层析 (pet 醚/EtOAc (5/1)) 浓缩和纯化, 以提供 4-氯-2-丙氨基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶 (CXL), 为黄色固体 (6g, 18%)。LCMS (ESI) m/z = 211 (M+H)<sup>+</sup>。

[0854] N-(2-丙氨基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXLI)

[0855] 向 n-BuOH (5mL) 中的 4-氯-2-丙氨基-7H-吡咯并[2,3d]嘧啶 (CXL, 1.0g,



4.8mmol) 的溶液添加碳酸钾 (3.3g, 5.0 当量) 和盐酸 N,0-二甲基羟胺 (1.1g, 4.0 当量)。在配备有搅拌器的高压釜中在 100℃ 下搅拌混合物 8h。在冷却至环境温度下之后, 添加水 (20mL) 并且用 EtOAc (3x25mL) 萃取混合物。用水洗涤并且接着用盐水溶液洗涤结合的有机层, 并且用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中去除溶剂并且通过快速柱层析 (pet 醚 /EtOAc = 5/1) 纯化所得残留物, 以产生 N-(2-丙氨基-7H-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXLI, 500mg, 45%)。

[0856] 盐酸 N-(2-丙氨基-7H-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXLI)

[0857] 将 N-(2-丙氨基-7H-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CXLI, 500mg, 2.1mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (5mL) 中。接着冻干溶液, 以产生盐酸 N-(2-丙氨基-7H-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺, 为白色固体 (CXLI, 550mg)。LCMS (ESI) m/z = 236 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD) (ppm) 6.74 (d, J = 3.5Hz, 1H), 6.41 (d, J = 4.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.28-3.35 (m, 2H), 1.59-1.62 (m, 2H), 0.97 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

[0858] 实施例 75:

[0859] 2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLIX)

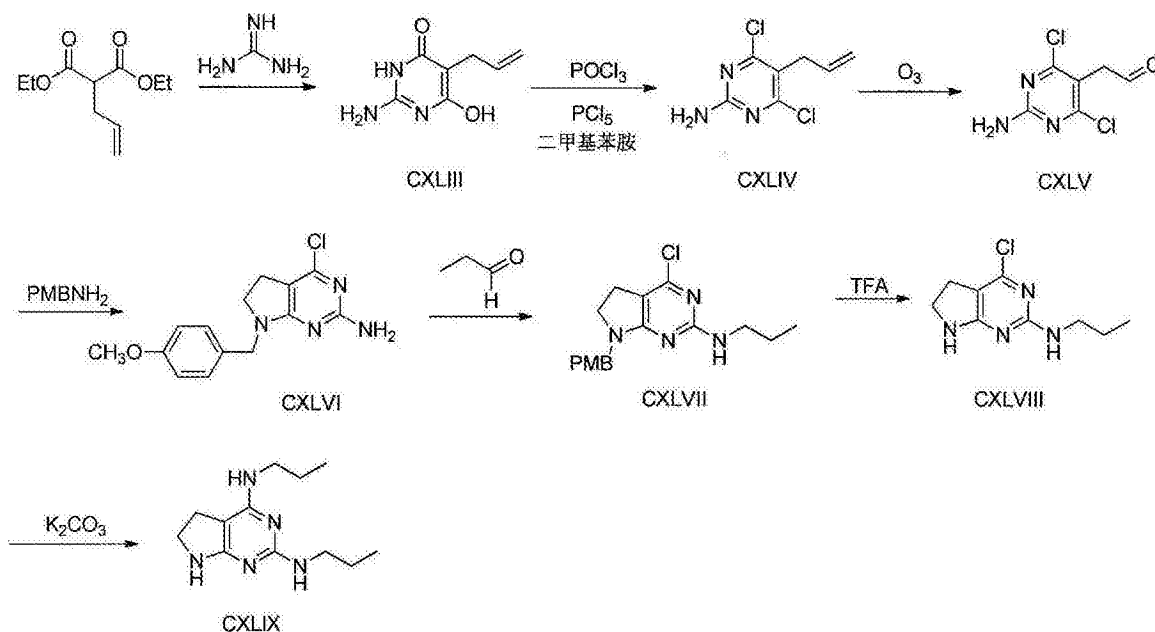
[0860] 实施例 76:

[0861] 盐酸 2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CL)

[0862] 5-烯丙基-2-氨基-4,6-二羟基嘧啶 (CXLIII)

[0863] 将盐酸胍 (27g, 0.28mol) 添加至冷的纯净 EtOH (200mL) 和 NaOEt (乙醇中 30%) (200mL) 中, 并且在 0℃ 下搅拌混合物 10min。该时间之后, 添加烯丙基丙二酸二乙酯 (55g, 0.28mol)。接着在室温下搅拌反应混合物 18h。用 3N HCl 酸化将粗产物沉淀 (pH = 6)。通过过滤收集固体并且用乙醇洗涤。由水重结晶, 提供 29g (62%) 的纯的 5-烯丙基-2-氨基-4,6-二羟基嘧啶 (CXLIII)。LCMS (ESI) m/z = 168 (M+H)<sup>+</sup>。

[0864]



[0865] 方案 51

[0866] 5-烯丙基-2-氨基-4,6-氯嘧啶 (CXLIV)

[0867] 在 60℃ 下以小份添加 5-烯丙基-2-氨基-4,6-二羟基嘧啶 (4.9g, 28.0mmol) 至  $\text{PCl}_5$  (6.6g, 29.5mmol) 在  $\text{POCl}_3$  (180mL) 中的溶液, 并且逐滴添加二乙基苯胺 (3g)。将温度升高至 120℃。在回流下加热反应混合物过夜, 然后蒸发干燥。缓慢添加热水 (100℃) (100mL) 至残留物, 并且冷却所得悬液, 以及用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x100mL) 萃取。用冷水洗涤结合的有机层 3 次, 直到水性提取物高于  $\text{pH} = 5$ 。干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 有机层并且在真空中蒸发至干燥。通过柱层析 ( $\text{EtOAc}/\text{pet 醚} = 1 : 10$ ) 纯化所得残留物, 以提供 5-烯丙基-2-氨基-4,6-氯嘧啶 (CXLIV, 2.5g, 42%)。LCMS (ESI)  $m/z = 204 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0868] 2-(2-氨基-4,6-氯嘧啶-5-基) 乙醛 (CXLV)

[0869] 将 5-烯丙基-2-氨基-4,6-氯嘧啶 (1g, 4.9mmol) 溶解在乙酸乙酯 (40mL) 中并且与臭氧气体在 -78℃ 下反应约 1h (以 1L/min 的速度, 约 5% 臭氧)。通过 TLC ( $\text{pet 醚}/\text{AcOEt} = 3/1 (\text{v/v})$ ) 监测反应, 并且一旦起始材料消耗, 用氧冲洗反应混合物 10min。此时, 同时添加 NaI (3g) 和冰醋酸 (3mL) 至冷却的反应混合物, 并且使得温度温热至 20℃, 连续搅拌 60min 时间。添加硫代硫酸钠溶液 (67g/100mL of  $\text{H}_2\text{O}$ ) 至反应混合物直到其变无色。用水 (30mL) 稀释所得混合物并且用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4x70mL) 萃取。连续用  $\text{H}_2\text{O}$  (4x30mL)、饱和  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (30mL) 洗涤并且用盐水溶液 (30mL) 洗涤结合的有机萃取物, 最后, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。过滤和蒸发之后, 分离 2-(2-氨基-4,6-氯嘧啶-5-基) 乙醛 (CXLV, 1.1g, 87%), 为白色固体, 纯度 ~ 80%。LCMS (ESI)  $m/z = 207 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0870] 2-氨基-4-氯-7-(4-甲氧基) 苄基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLVI)

[0871] 将 THF (20mL) 和 AcOH (2mL) 中的 2-(2-氨基-4,6-氯嘧啶-5-基) 乙醛 (CXLV, 1.2g, 5.8mmol) 和对甲氧基苄胺 ( $\text{PMBNH}_2$ ) (1.6g, 11.6mmol) 的溶液在环境温度下搅拌 30min。按多份向该混合物添加  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (6.2g, 29mmol) 并且搅拌反应过夜。在真空中浓缩混合物, 并且用 EtOAc (3x80mL) 萃取。接着用盐水溶液 (2x50mL) 洗涤结合的有机萃取物, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并且在真空中浓缩。通过快速柱层析 ( $\text{pet 醚}/\text{EtOAc} = 10/1$ ) 纯化所得残留物, 以提供 2-氨基-4-氯-7-(4-甲氧基) 苄基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLVI, 950mg, 52%), 为黄色固体 (52%)。LCMS (ESI)  $m/z = 291 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0872] 2-正丙氨基-4-氯-7-(4-甲氧基) 苄基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLVII)

[0873] 在环境温度下搅拌 MeOH (30mL) 和 AcOH (3mL) 中的 2-氨基-4-氯-7-(4-甲氧基) 苄基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLVI, 950mg, 3.3mmol) 和丙醛 (575mg, 16.5mmol) 30min。此时, 按多份添加  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (1.0g, 16.5mmol) 并且接着在 85℃ 下加热反应 16h。冷却后, 蒸发混合物, 并且用 EtOAc (2x50mL) 萃取。接着用盐水溶液 (2x50mL) 洗涤结合的有机物。用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥有机层, 过滤并且在真空中浓缩。通过快速柱层析 ( $\text{PE}/\text{EtOAc} = 10/1$ ) 纯化所得残留物, 以提供 2-正丙氨基-4-氯-7-(4-甲氧基) 苄基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLVII, 920mg, 85%)。LCMS (ESI)  $m/z = 333 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0874] 2-正丙氨基-4-氯-7H-吡咯烷 [2,3-d] 嘧啶 (CXLVIII)

[0875] 将 TFA (5mL) 中的 2-正丙氨基-4-氯-7-(4-甲氧基) 苄基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLVII, 920mg, 3.2mmol) 溶液在 85℃ 下加热 3h。冷却后蒸发混合物并且用 EtOAc (2x50mL) 萃取。用盐水溶液 (2x50mL) 洗涤结合的有机物, 用  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 过滤并且在真空中浓缩。通过快速柱层析 ( $\text{pet 醚}/\text{EtOAc} = 5/1$ ) 纯化所得残留物, 以提供 2-正丙氨基-4-氯-7H-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLVIII, 500mg, 85%), 为无色固体。LCMS (ESI)

$m/z = 213 (M+H)^+$ 。

[0876] 2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLIX)

[0877] 将 2-正丙氨基-4-氯-7H-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLVIII, 500mg, 2.38mmol) 溶解在正丁醇 (5mL) 中, 并且添加碳酸钾 (1.64g, 5.0 当量) 和 丙-1-胺 (923mg, 4.0 当量)。在配备有搅拌器的高压釜中在 100℃ 下搅拌混合物 72h。冷却至室温之后, 添加 20mL 的水, 并且用 EtOAc (3x20mL) 萃取混合物。用水和盐水溶液洗涤结合的有机层, 并且用无水  $Na_2SO_4$  干燥。在真空中去除溶剂之后, 通过制备型 HPLC 纯化所得残留物, 以产生 2-正丙氨基-4-氯-7H-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLIX, 210mg, 37% 产率)。

[0878] 盐酸 2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CL)

[0879] 将 2-正丙氨基-4-氯-7H-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CXLIX, 210mg, 0.89mmol) 溶解在  $H_2O$  (5mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (2.0mL) 中, 并且冻干溶液, 以产生盐酸 2,4-双-(正丙基)氨基-7H-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CL, 242mg, 95% 产率), 为橙色固体。LCMS (ESI)  $m/z = 236 (M+H)^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm) 3.72 (t,  $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.30-3.34 (m, 4H), 2.90 (t,  $J = 9.0$ Hz, 2H), 1.61-1.65 (m, 4H), 0.96-0.99 (m, 6H)。

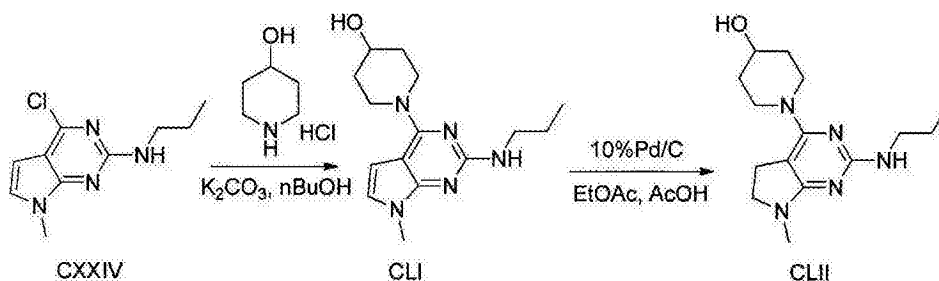
[0880] 实施例 77:

[0881] 2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CLII)

[0882] 实施例 78:

[0883] 盐酸 2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CLIII)

[0884]



[0885] 方案 52

[0886] 2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CLII)

[0887] 将 2-(正丙基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXIV) (1.6g, 7.1mmol) 添加至正丁醇 (10mL), 随后添加碳酸钾 (4.9g, 35.5mmol) 和 盐酸哌啶-4-醇 (632mg, 10.7mmol)。在配备有搅拌器的高压釜中在 130℃ 下搅拌混合物 16h。冷却至室温之后, 添加水 (20mL), 并且用 EtOAc (3x50mL) 萃取混合物。用水并且接着用盐水溶液洗涤结合的有机层, 并且用无水  $Na_2SO_4$  干燥。在真空中去除溶剂并且通过快速柱层析 (pet 醚/EtOAc = 3/1) 纯化残留物, 以产生 2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (1.2g, 75%), 为黄色固体。LCMS (ESI)  $m/z = 290 (M+H)^+$ 。

[0888] 2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CLII)

[0889] 向 EtOAc (50mL) 中的 2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯

并 [2,3-d] 嘧啶 (CLI, 1.0g, 4mmol) 溶液添加 10% Pd/C (1.0g) 和 AcOH (2.43g, 40mmol)。将混合物连接至氢化装置。排空系统和重新填充氢气。在环境温度下搅拌混合物 48h。通过玻璃过滤器上 10g 的硅胶过滤混合物。浓缩滤液并且通过快速柱层析 (DCM/MeOH = 50/1 至 10/1) 纯化残留物, 以产生 2-(正丙基) 氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CLII, 500mg, 50% 产率), 为黄色固体。

[0890] 盐酸 2-(正丙基) 氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CLIII)

[0891] 将 2-(正丙基) 氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (CLII, 500mg, 2mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 H<sub>2</sub>O (4mL) 中的 0.5M HCl 溶液中并且冻干溶液, 以产生盐酸 2-(正丙基) 氨基-4-(4-羟基哌啶-1-基)-7-甲基-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶 (525mg), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z = 292 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, MeOD) (ppm) 4.12-4.15 (m, 2H), 3.80-3.82 (m, 1H), 3.40 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.29 (t, J = 7.0Hz, 2H), 3.08-3.14 (m, 2H), 3.02 (t, J = 8.0Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.86-1.90 (m, 2H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 2H), 0.97 (t, J = 4.0Hz, 3H)。

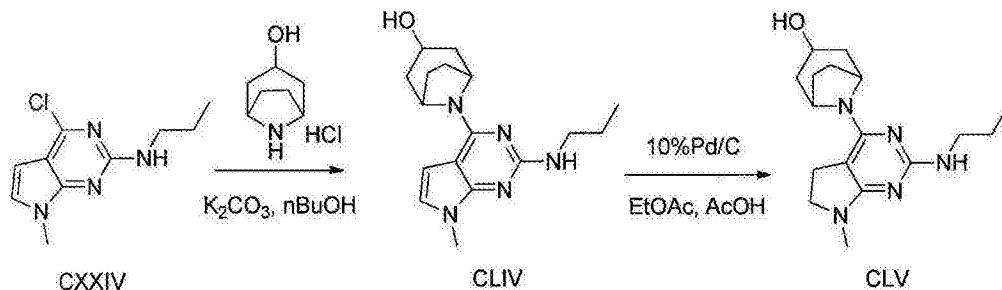
[0892] 实施例 79:

[0893] 8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并 [3.2.1] 辛-3-醇 (CLV)

[0894] 实施例 80:

[0895] 盐酸 8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并 [3.2.1] 辛-3-醇 (CLVI)

[0896]



[0897] 方案 53

[0898] 8-(7-甲基-2-(丙氨基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并 [3.2.1] 辛-3-醇 (CLIV)

[0899] 向正丁醇 (10mL) 中的 2-(正丙基) 氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶 (CXXIV) (1.0g, 4.5mmol) 溶液添加 DIPEA (1.0g, 7.8mmol) 和盐酸 8-氮杂-双环并 [3.2.1] 辛-3-醇 (1.1g, 6.7mmol)。在 125℃ 下搅拌混合物 16h。冷却至室温之后, 添加水 (20mL), 并且用 EtOAc (3x50mL) 萃取混合物。用水洗涤并且接着用盐水溶液洗涤结合的有机层, 并且用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中去除溶剂并且通过快速柱层析 (pet 醚/EtOAc = 6/1) 纯化所得残留物, 以产生 8-(7-甲基-2-(丙氨基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并 [3.2.1] 辛-3-醇 (CLIV) (800mg, 57% 产率), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z = 316 (M+H)<sup>+</sup>。

[0900] 8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基 [2,3-d] 嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并 [3.2.1] 辛-3-醇 (CLV)

[0901] 向 EtOAc (10mL) 中的 2-(正丙基)氨基-4-(4-羟基-1-氮杂-双环[3.2.1]辛-1-基)-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (CLIV, 1.00g, 3.2mmol) 的溶液添加 10% Pd/C (1.0g) 和 AcOH (3mL)。将混合物连接至氢化装置。排空系统并且重新填充氢。在环境温度下搅拌混合物 48h。通过玻璃过滤器上 10g 的硅胶过滤混合物。浓缩滤液并且通过快速柱层析 (EtOAc/MeOH = 50/1) 纯化残留物, 以产生 8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并[3.2.1]辛-3-醇 (CLV) (500mg, 49% 产率), 为黄色固体。

[0902] 盐酸 8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并[3.2.1]辛-3-醇 (CLVI)

[0903] 将 8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并[3.2.1]辛-3-醇 (CLV, 200mg, 0.63mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (1.3mL) 中, 并且冻干溶液, 以产生盐酸 8-(7-甲基-2-(丙氨基)-吡咯烷基[2,3-d]嘧啶-4-基)-8-氮杂双环并[3.2.1]辛-3-醇 (CLVI) (224mg), 为黄色固体。LCMS (ESI) m/z = 318 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 4.55 (br, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.60 (t, J = 8.0Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.5Hz, 2H), 3.00 (t, J = 9.0Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.27 (d, J = 7.0Hz, 2H), 1.90-1.95 (m, 4H), 1.69 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.49-1.54 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.0Hz, 3H)。

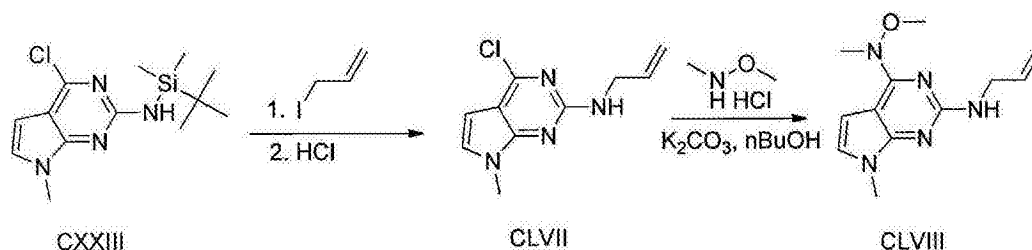
[0904] 实施例 81:

[0905] N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CLVIII)

[0906] 实施例 82:

[0907] 盐酸 N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CLIX)

[0908]



[0909] 方案 54

[0910] 2-(丙烯-2-基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (CLVII)

[0911] 在氮气气氛下, 将 2-(叔丁基-二甲基硅烷基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (CXXIII) (7.5g, 25mmol) 溶解在 DMF (100mL) 中并且添加 3-碘丙-1-烯 (6.38g, 38mmol)。伴随强力搅拌冷却混合物至 0°C, 接着添加 NaH (1.5g 矿物油中的 60% 分散体, 38mmol)。搅拌混合物 30min, 并且缓慢添加水 (50mL) 以猝灭反应。用 EtOAc (300mL) 萃取水性混合物并且用水 (100mL) 洗涤, 接着用盐水溶液 (100mL) 洗涤有机层, 并且用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。蒸发之后, 分离 8.6g 的黄色油性残留物。将该物质溶解在 Et<sub>2</sub>O (100mL) 中, 并且在 0°C 下伴随搅拌添加浓盐酸 (20mL)。接着搅拌混合物另外的 10min。用 EtOAc (200mL) 和 1N NaOH (200mL) 萃取混合物。分离有机层并且用 H<sub>2</sub>O (150mL) 洗涤和用盐水溶液 (150mL) 洗涤并且用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中去除溶剂并且通过快速柱层析 (pet 醚/EtOAc = 10/1

至 5/1) 纯化所得残留物,以产生 2-(丙烯-2-基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (6g, 100% 产率), 为黄色固体。LCMS: (ESI)  $m/z = 223 (M+H)^+$ 。

[0912] N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (LVIII)

[0913] 向 2-(丙烯-2-基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (CLVII, 500mg, 2.38mmol) 添加正丁醇 (5mL)、碳酸钾 (1.64g, 5.0 当量) 和盐酸 N,0-二甲基羟胺 (923mg, 4.0 当量)。在配备有搅拌器的高压釜中在 100℃ 下搅拌混合物 8h。冷却至室温之后, 添加水 (20mL), 并且用 EtOAc (3x20mL) 萃取混合物。用水洗涤和用盐水溶液洗涤结合的有机层并且用无水  $Na_2SO_4$  干燥。在真空中去除溶剂, 通过快速柱层析 (pet 醚 / EtOAc = 3/1) 所得纯化残留物, 以产生 N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CLVIII, 310mg, 55% 产率)。

[0914] 盐酸 N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CLIX)

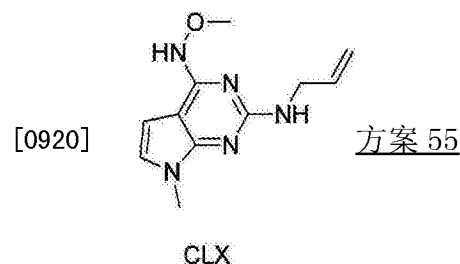
[0915] 将 N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (310mg, 1.32mmol) 溶解在  $H_2O$  (5mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (2.7mL), 并且冻干溶液, 以产生盐酸 N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CLIX, 325mg), 为白色固体。LCMS (ESI)  $m/z = 248 (M+H)^+$ 。 $^1H$  NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 12.60-14.80 (br, 1H), 7.70-8.70 (br, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.90-5.94 (m, 1H), 5.31 (d,  $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.17 (d,  $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.53 (s, 3H)。

[0916] 实施例 83:

[0917] N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺 (CLX)

[0918] 实施例 84:

[0919] 盐酸 N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺 (CLXI)



[0921] N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-0-甲基-羟胺 (CLX)

[0922] 将 2-(2-丙烯-2-基)氨基-4-氯-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (CLVII) (700mg, 3.15mmol) 溶解在正丁醇中, 并且添加碳酸钾 (2.2g, 5.0 当量) 和盐酸 0-甲基羟胺 (768mg, 4.0 当量)。在配备有搅拌器的高压釜中在 100℃ 下搅拌混合物 12h。冷却至室温之后, 添加水 (20mL), 并且用 EtOAc (3x25mL) 萃取混合物。用水和盐水溶液洗涤结合的有机层, 并且用无水  $Na_2SO_4$  干燥。在真空中去除溶剂和通过快速柱层析 (pet 醚 / EtOAc = 5/1) 纯化所

得残留物,以产生 N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺 (370mg, 46%产率)。

[0923] 盐酸 N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺 (CLXI)

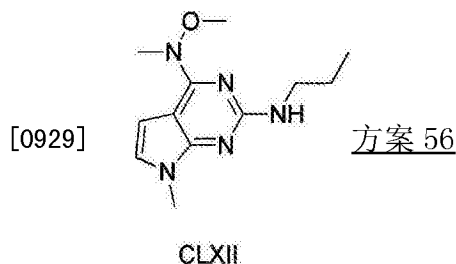
[0924] 将 N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺 (370mg, 1.59mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (5mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (2mL) 中, 并且冻干溶液, 以产生盐酸 N-(2-(丙烯-2-基)氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺 (383mg), 为白色固体。LCMS (ESI) m/z = 234 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 12.40-13.00 (br, 1H), 7.70-8.10 (br, 1H), 7.04 (d, J = 3.5Hz, 1H), 6.49 (d, J = 3.0Hz, 1H), 5.94-5.99 (m, 1H), 5.32 (d, J = 17.0Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.5Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.61 (s, 3H)。

[0925] 实施例 85:

[0926] N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CLXII)

[0927] 实施例 86:

[0928] 盐酸 N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CLXIII)



[0930] N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-N,0-二甲基-羟胺 (CLXII)

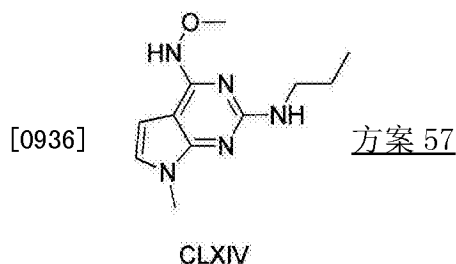
[0931] 如实施例 73 中描述, 由 4-氯-2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶和 N,0-二甲基-羟胺制备期望的化合物。LCMS: (ESI) m/z = 250 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.34 (t, J = 8.5Hz, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 0.93 (t, J = 8.5Hz, 3H)。

[0932] 实施例 87:

[0933] N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺 (CLXIV)

[0934] 实施例 88:

[0935] 盐酸 N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺 (CLXV)



[0937] N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-O-甲基-羟胺 (CLXIV)

[0938] 如实施例 73 中描述, 由 4-氯-2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶和

0-甲基-羟胺制备期望的化合物。LCMS(ESI) $m/z = 236 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H}$ NMR(500MHz, DMSO) (ppm) 12.50(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.05(s, 1H), 6.01(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.36(s, 1H), 3.34(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 1.58-1.62(m, 2H), 0.96(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 3H)。

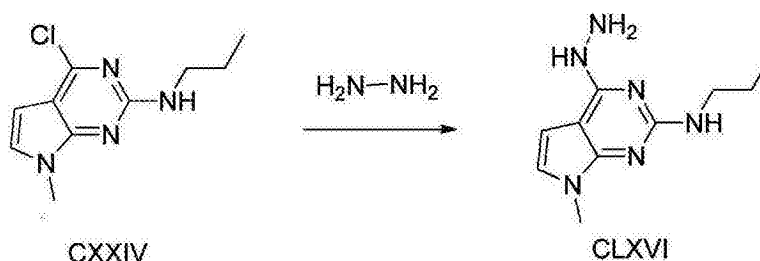
[0939] 实施例 89:

[0940] N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼 (CLXVI)

[0941] 实施例 90:

[0942] 盐酸 N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼 (CLXVII)

[0943]



[0944] 方案 58

[0945] N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼 (CLXVI)

[0946] 向乙醇(70mL)中的4-氯-2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶(CXXIV, 1.0g, 4.5mmol)溶液添加肼(14mL)并且回流加热混合物3h。冷却至室温之后,在真空中去除溶剂。通过快速柱层析( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 30/1$ )纯化残留物,以产生N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼(CLXVI, 1.0g, 80%产率)。

[0947] 盐酸 N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼 (CLXVII)

[0948] 将N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼(460mg, 2.0mmol)溶解在 $\text{H}_2\text{O}$ (10mL)和0.5M HCl水溶液(4mL)中,并且冻干溶液,以产生盐酸N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼(440mg),为棕色固体。LCMS(ESI) $m/z = 221 (M+H)^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz, DMSO) (ppm) 10.63(s, 1H), 7.56(s, 2H), 6.97(d,  $J = 3.0\text{Hz}$ , 1H), 6.54(d,  $J = 3.5\text{Hz}$ , 1H), 3.58(s, 3H), 3.33(s, 2H), 1.56-1.61(m, 2H), 0.95(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 3H)。

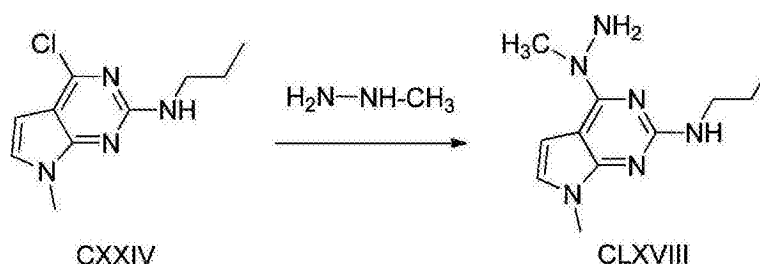
[0949] 实施例 91:

[0950] N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼 (CLXVIII)

[0951] 实施例 92:

[0952] 盐酸 N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼 (CLXIX)

[0953]



[0954] 方案 59

[0955] N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3d]嘧啶-4-基)-肼 (CLXVIII)



[0956] 向正丁醇 (5mL) 中的 4-氯-2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶 (CXXIV, 800mg, 3.42mmol) 溶液添加碳酸钾 (2.36g, 5.0 当量) 和甲基肼 (630mg, 4.0 当量)。在配备有搅拌器的高压釜中在 100℃ 下搅拌混合物 15h。冷却至室温之后, 添加水 (20mL), 并且用 EtOAc (3x25mL) 萃取混合物。用水并且用盐水溶液洗涤结合的有机层, 并且用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中去除溶剂并且通过快速柱层析 (pet 醚 / EtOAc = 3/1 至 DCM/MeOH = 10/1) 纯化所得残留物, 以产生 N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXVIII, 220mg, 36% 产率)。

[0957] 盐酸 N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXIX)

[0958] 将 N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (220mg, 0.94mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O (10mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (2mL) 中, 并且冻干溶液, 以产生盐酸 N-甲基-N-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXIX, 238mg), 为棕色固体。LCMS(ESI) m/z = 235 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO) (ppm) 7.50-8.10 (br, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.5Hz, 3H)。

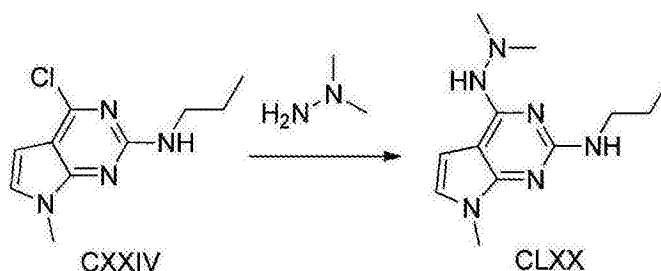
[0959] 实施例 93:

[0960] N,N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXX)

[0961] 实施例 94

[0962] 盐酸 N,N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXXI)

[0963]



[0964] 方案 60

[0965] N,N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXX)

[0966] 向二噁烷 (30mL) 中的 4-氯-2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶 (1.1g, 5mmol) 和 1,1-二甲基肼 (450mg, 7.5mmol) 溶液添加 xphos (622mg, 1mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (458mg, 0.5mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.45g, 7.5mmol)。使用注射器针头将氩气起泡通过其中 10min, 对溶液脱气。然后将混合物在 80℃ 搅拌 2h。冷却至室温之后, 添加水 (20mL) 和用 EtOAc (3x40mL) 萃取混合物。用水和用盐水溶液洗涤结合的有机层, 并且用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。在真空中去除溶剂和通过快速柱层析 (DCM/MeOH = 30/1 至 5/1) 所得纯化残留物, 以产生 N,N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXX, 100mg, 产率 8%, 纯度 ~ 85%)。

[0967] 盐酸 N,N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼 (CLXXI)

[0968] 将 N,N-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并 [2,3d] 嘧啶-4-基)-肼

(100mg, 0.4mmol) 溶解在 H<sub>2</sub>O(5mL) 和 0.5M HCl 水溶液 (1mL) 中并且冻干溶液, 以产生盐酸 N, N'-二甲基-N'-(2-正丙氨基-7-甲基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-胍 (110mg), 为黄色油。LCMS(ESI)m/z = 249 (M+H)<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, MeOD) (ppm) 6.92(d, J = 4.0Hz, 1H), 6.50(d, J = 3.0Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 3.45(t, J = 7.5Hz, 2H), 2.79(s, 6H), 1.67-1.72(m, 2H), 1.01-1.04(m, 3H)。

[0969] 实施例 95:

[0970] 化合物 (XXXVI) 对大鼠中阿片样物质诱导的呼吸抑制的作用

[0971] 所有的动物实验根据 Galleon Pharmaceuticals Institutional Animal Care and Use Committee (IACUC) 认可的关于动物护理和使用的美国法律进行。使颈静脉预先插入导管的 (用于施用药物) 大鼠适应体积描记术室最少 60 分钟, 或直到动物平静。对每个动物给药硫酸吗啡 (10mg/kg), 其以 10mg/mL 的浓度溶解在无菌水 (由 Baxter Healthcare Corporation 提供) 中, 在 5-10 秒的时间期间内经注射至颈静脉导管。

[0972] 将化合物 (XXXVI) 溶解在 20% 的羟丙基  $\beta$ -环葡聚糖 (图上的 20% bcd) 中, 浓度为 0.45mg/mL, pH5。在 5min 的时间后, 化合物 (XXXVI), 标记为 compd(A), 以 0.10mg/kg/min 的剂量 20min 经输注施用至颈静脉并且接着以 0.30mg/kg/min 的剂量输注 20min (例如, 20  $\mu$ L/min/0.3kg 大鼠以产生 0.03mpk/min)。

[0973] 以该剂量输注 20 分钟之后, 关闭输注泵, 并且给予所有的动物 20 分钟恢复期, 随后是大鼠健康和行为的研究后分析。每分钟通气量数据表明, 与媒介相比, 化合物 (XXXVI) 明显逆转大鼠中的阿片样物质诱导的呼吸抑制。结果图解在图 1 中。

[0974] 实施例 96:

[0975] 吗啡和化合物 (XXXVI) 对大鼠中血气的作用

[0976] 从 Harlan 实验室获得颈静脉和股动脉导管预先插入导管 (分别用于施用药物和获得血液样品) 的大鼠并且在 Galleon Pharmaceuticals 的动物设施中饲养直到实验程序。所有的动物实验根据 Galleon Pharmaceuticals IACUC 认可的关于动物护理和使用的美国法律进行。每个动物给药硫酸吗啡 (10mg/kg), 其以 10mg/mL 的浓度溶解在盐水中, 在 20 秒时间内经注射至颈静脉, 20 秒的 0.9% NaCl 盐水冲洗。在施用吗啡之前, 从股动脉将 2 个 250  $\mu$ L 动脉血液样品抽吸至预肝素化注射器中。在 Radiometer's ABL Flex800 上分析样品, 其中记录 pO<sub>2</sub>、pCO<sub>2</sub>、pH、saO<sub>2</sub> 和其他参数。抽吸体积的动脉血液被缓慢冲洗回至啮齿动物的股动脉导管的室温无菌盐水 (~ 300  $\mu$ L) 替换, 以预防贫血和 / 或脱水。接着施用吗啡并且 2 分钟后获取另一血液样品。

[0977] 从吗啡施用的 5min 期间后, 标记为 compd(A) 的化合物 (XXXVI) 以 0.1、0.3 和 1.0mg/kg/min (溶解在 PBS 缓冲液中) 的剂量经输注施用至颈静脉。在 t = 15 分钟开始输注并且在 t = 35 分钟结束。在时间点 t = 12、18、25、35、40、45 和 50 分钟进行动脉血气分析。数据显示, 与媒介相比, 化合物 (XXXVI) 明显逆转大鼠中的阿片样物质诱导的呼吸抑制。结果图解在图 2a 和图 2b 中和随附的表 6 中。

[0978] 表 6

[0979]

| 化合物   | n  | 剂量<br>(mpk/min) | pH<br>(%逆转) | PaCO <sub>2</sub><br>(%逆转) | PaO <sub>2</sub><br>(%逆转) | SaO <sub>2</sub><br>(% 逆转) |
|-------|----|-----------------|-------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|
| XXXVI | 6  | 1               | 60          | 94                         | 26                        | 62                         |
| XXXVI | 11 | 0.3             | 55          | 72                         | -16                       | 43                         |
| XXXVI | 10 | 0.1             | 37          | 47                         | 16                        | 51                         |
| XXXVI | 6  | 0.03            | 20          | 18                         | -2.0                      | 42                         |

[0980] 实施例 97

[0981] 缺氧通气反应 (HVR) 和化合物 (XXXVI) 对大鼠中 HVR 的作用

[0982] 将具有预先插入颈静脉导管（用于施用药物）的大鼠适应体积描记术室最少 60 分钟，或直到动物平静。将每个动物给药化合物 (XXXVI)，标记为 compd (A)，其以 0.03mg/kg/min 经输注至颈静脉导管 50 分钟时间。20 分钟期间之后，使用气体混合器 (CWE inc. GSM-3 气体混合器) 施用等二氧化碳缺氧混合物 (12% O<sub>2</sub> 余量为 N<sub>2</sub>) 至所有的室 20 分钟。该时间之后，关闭气体混合器，使得正常室内空气被泵入室。10 分钟后，关闭输注泵，并且给予所有的动物 20 分钟恢复期，随后是大鼠健康和行为的研究后分析。每分钟通气量数据显示，与媒介相比，化合物 (XXXVI) 显著加强大鼠中的缺氧通气反应。结果图解在图 3 中。

[0983] 实施例 98：

[0984] 化合物 (XXXVI) 对猴子中阿片样物质诱导的呼吸抑制的作用

[0985] 幼年猕猴 (4 岁长尾猕猴 (*Macaca fascicularis*), 2-5kg, n = 13) 用于研究。在 USDA 指南下进行动物管理并且方案由 East Carolina University 的 Institutional Animal Care and Use Committee (实验动物照料和使用委员会) 认可。

[0986] 用 5% 异氟醚诱导麻醉并且接着保持在 1.5-2% 异氟醚 (100% O<sub>2</sub>, 2L/min)。将前臂静脉插入导管。为动物安装 Vivometrics Lifeshirts (Ventura, CA) 用于通过电感体积描记术监测呼吸功能。使用定性诊断校准 (Qualitative Diagnostic Calibration) (QDC) 程序，校准腹部和胸腔偏移，并且潮气量标准化至 15mL，其代表之前使用传统技术测量的这些动物的典型潮气量。通过 3-lead ECG (三导线心电图) 持续监测心率。

[0987] 经与微流 CO<sub>2</sub> 传感器 (Cardell monitor, Model 9405) 连接的新型鼻导管测量 ETCO<sub>2</sub>。通过脉搏血氧测定法使用位于上臂内侧上的反射探针 (Nelcor Max-Fast) 监测 SpO<sub>2</sub> 和 HR。也由 ECG 确定 HR，允许当动物活动破坏脉搏血氧测定法信号的完整性时测量。使用位于踝上的护腕测量麻醉动物中的 BP。

[0988] 将化合物 (XXXVI) 溶解在 20% 羟丙基 β-环葡聚糖 (HPBCD) 中并且使用 2 μ 注射器过滤器无菌过滤。接着以 0.20mg/kg/min 的速度递送标记为 compd (A) 的化合物 (XXXVI) 5 分钟，随后降低输注速度至 0.10mg/kg/min 10 分钟。监测每分钟通气量和潮气末 CO<sub>2</sub>。递送纳洛酮 HCl (0.05mg/kg 静脉内) 以逆转吗啡作用并且结束实验。数据显示，compd (A) 产生阿片样物质引起的潮气末二氧化碳增加的完全逆转，并且也增加每分钟通气量 (图 4)。

[0989] 实施例 99：

[0990] 化合物 (XXXVI) 和 (L) 对幼小大鼠中剂量依赖件每分钟通气量 (MV) 的作用

[0991] 所有外科程序在由 2% 异氟醚诱导的麻醉下在压缩的医学级空气中进行。大鼠处

于仰卧姿态,使用聚乙烯管 (PE-50) 对右股静脉插导管。该导管用于流体和药物施用。同时,右股动脉也被插导管用于监测血压。为了测量自主呼吸的大鼠中的呼吸参数,使用 13 规格的气管插管 (2.5mm ID, Instech SOlomon, PA) 插入气管。

[0992] 在 1.5% 异氟醚确定稳定的基线之后,由自主呼吸的大鼠产生对分别标记为 cmpd(A) 和 cmpd(B) 的化合物 (XXXVI) 和 (L) 的累积剂量依赖性 (0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10mg/kg) 通气应答。计算相应药物的每个剂量的最大峰值每分钟通气量 (MV) 值并且用于产生 ED<sub>50</sub>值。结果显示在图 5 中。化合物 (XXXVI) 和 (L) 二者都以剂量依赖性方式增加每分钟通气量,计算的 ED<sub>50</sub>值分别为 0.14 和 0.13mg/kg。

[0993] 实施例 100:

[0994] 化合物 (CXXI) 对幼小大鼠中剂量依赖性的每分钟通气量 (MV) 的作用

[0995] 显示标记为 cmpd(C) 的化合物 (CXXI) 以剂量依赖性方式按照上面的程序增加每分钟通气量。结果显示在图 6 中。

[0996] 实施例 101:

[0997] 化合物 (L) 在阿片样物质治疗的大鼠中的作用

[0998] 按照实施例 6 中的程序,显示标记为 cmpd(B) 的化合物 (L) 通过升高 pH、SaO<sub>2</sub>和 pO<sub>2</sub>和通过降低 pCO<sub>2</sub>水平逆转大鼠中阿片样物质对血气和 pH 的作用,如图 7A-7D 中所图解。

[0999] 实施例 102:

[1000] 化合物 (CXLII) 在阿片样物质治疗的大鼠中的作用

[1001] 按照实施例 6 中的程序,显示标记为 cmpd(D) 的化合物 (CXLII) 通过增加 pO<sub>2</sub>水平、增加 (SaO<sub>2</sub>) 氧饱和度、降低 pCO<sub>2</sub>水平和升高 pH 逆转阿片样物质对大鼠中血气和 pH 的作用,如图 8A-8D 中图解。

[1002] 实施例 103:

[1003] 化合物 (CXLII) 对大鼠中阿片样物质诱导的呼吸抑制的作用

[1004] 按照实施例 5 中的程序,显示标记为 cmpd(D) 的化合物 (CXLII) 通过增加如通过体积描记术确定的每分钟通气量 (MV) 逆转大鼠中阿片样物质诱导的呼吸抑制。结果图解在图 9 中。

[1005] 实施例 104:

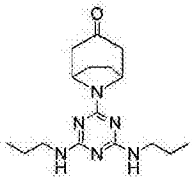
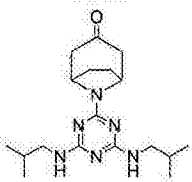
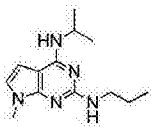
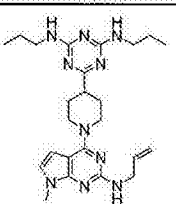
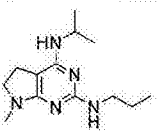
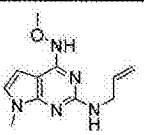
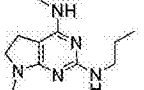
[1006] 化合物对幼小大鼠中每分钟通气量 (MV) 和心血管参数的作用

[1007] 所有外科程序在由 2% 异氟醚诱导的麻醉下在压缩的医学级空气中进行。大鼠处于仰卧姿态,使用聚乙烯管 (PE-50) 对右股静脉插导管。该导管用于流体和药物施用。同时,右股动脉也被插导管用于监测血压和心率。为了测量自主呼吸的大鼠中的呼吸参数,使用 13 规格的气管插管 (2.5mm ID, Instech SOlomon, PA) 插入气管。

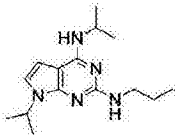
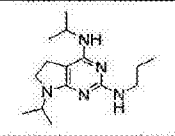
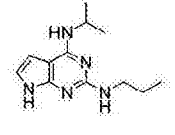
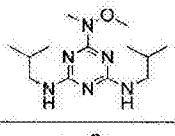
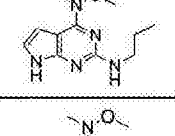
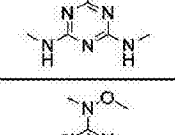
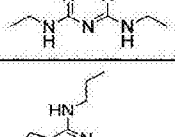
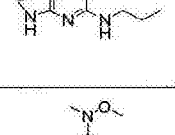
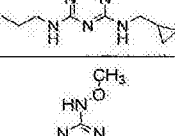
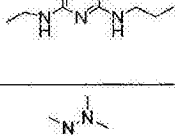
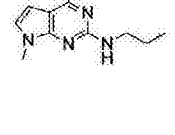
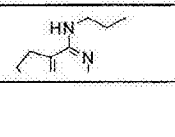
[1008] 在 1.5% 异氟醚确定稳定基线之后,静脉内 (IV) 施用化合物 (通常以 1mpk 的剂量),并且由自主呼吸的大鼠产生通气参数,以及心血管输出 (平均动脉压 (MAP) 和心率)。获得最大峰值每分钟通气量 (MV) 响应 (MPR),以及每分钟通气量相对基线的变化 (DMV),如下表中显示。

[1009] 表 7

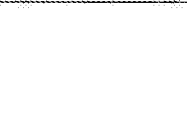
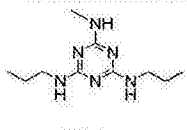
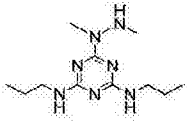
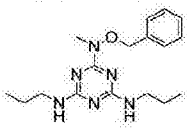
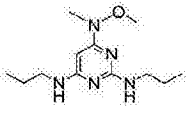
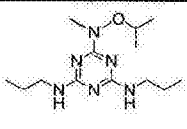
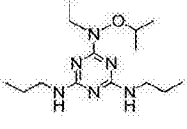
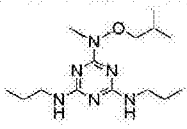
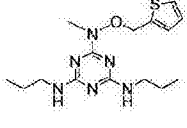
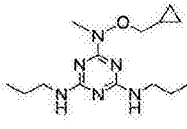
[1010]

| 化合物                                                                                                                                | 结构                                                                                  | 制剂           | 剂量   | pH | MV  |     | CV             |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------|----|-----|-----|----------------|---------------|
|                                                                                                                                    |                                                                                     |              |      |    | MPR | ΔMV | MAP<br>(mm Hg) | 心率<br>(B/min) |
| (1,5)-8-(4,6-双<br>(丙氨基)-1,3,5-<br>三嗪-2-基)-8-氮<br>杂双环并[3.2.1]<br>辛-3-酮                                                              |    | 20%<br>HPβCD | 1mpk | 5  | 213 | 98  | 114            | 308           |
| (1,5)-8-(4,6-双<br>(异丁基氨<br>基)-1,3,5-三嗪<br>-2-基)-8-氮杂双<br>环并[3.2.1]辛<br>-3-酮                                                        |    | 20%<br>HPβCD | 1mpk | 5  | 237 | 137 | 117            | 345           |
| N <sup>4</sup> -异丙基-7-甲<br>基-N <sup>2</sup> -丙基-7H-<br>吡咯并[2,3-d]<br>嘧啶-2,4-二胺                                                     |    | 20%<br>HPβCD | 1mpk | 5  | 402 | 320 | 118            | 340           |
| 6-(1-(2-(烯丙基<br>氨基)-7-甲基<br>-7H-吡咯并<br>[2,3-d] 嘧啶-4-<br>基) 哌啶-4-<br>基)-N <sup>2</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙<br>基-1,3,5-三嗪<br>-2,4-二胺 |  | 20%<br>HPβCD | 1mpk | 5  | 154 | 60  | 114            | 350           |
| N <sup>4</sup> -异丙基-7-甲<br>基-N <sup>2</sup> -丙基-6,7-<br>二氢-5H-吡咯<br>并[2,3-d] 嘧啶<br>-2,4-二胺                                         |  | 20%<br>HPβCD | 1mpk | 5  | 327 | 224 | 93             | 318           |
| CLX,<br>CLXI                                                                                                                       |  | 20%<br>HPβCD | 1mpk | 5  | 182 | 103 | 96             | 336           |
| CXXXI,<br>CXXXII                                                                                                                   |  | 20%<br>HPβCD | 1mpk | 4  | 204 | 130 | 101            | 348           |

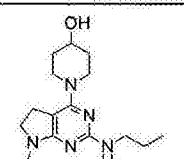
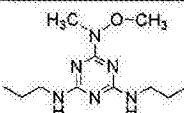
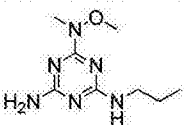
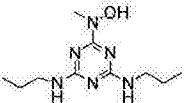
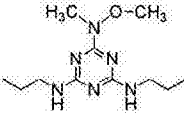
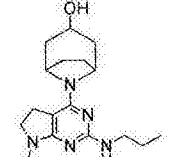
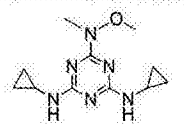
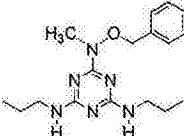
[1011]

|                                                                               |                                                                                     |              |          |     |     |     |     |     |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| N <sup>4</sup> ,7-二异丙基<br>-N <sup>2</sup> -丙基-7H-吡<br>咯并[2,3-d] 嘧<br>啶-2,4-二胺 |    | 20%<br>HPβCD | 1mpk     | 6   | 250 | 155 | 103 | 356 |
| CXXXVI,<br>CXXXVII                                                            |    | 20%<br>HPβCD | 1mpk     | 4   | 238 | 143 | 98  | 389 |
| N <sup>4</sup> -异丙基-N <sup>2</sup> -<br>丙基-7H-吡咯<br>并[2,3-d] 嘧啶<br>-2,4-二胺    |    | 20%<br>HPβCD | 1mpk     | 4   | 259 | 172 | 96  | 387 |
| XXIX                                                                          |    | 20%<br>HPβCD | 1mpk     | 4-6 | 253 | 161 | 92  | 371 |
| CXLI,<br>CXLII                                                                |    | 20%<br>HPβCD | 1mpk     | 4-6 | 264 | 163 | 93  | 336 |
| XX                                                                            |   | 20%<br>HPβCD | 1mpk     | 4-6 | 213 | 60  | 92  | 432 |
| XXII                                                                          |  | 20%<br>HPβCD | 1mpk     | 4-6 | 252 | 130 | 95  | 415 |
| N <sup>2</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙基<br>-7H-吡咯并<br>[2,3-d] 嘧啶<br>-2,4-二胺       |  | 20%<br>HPβCD | 1mpk     | 4-6 | 336 | 164 | 94  | 427 |
| XXV                                                                           |  | 20%<br>HPβCD | 1mpk     | 4-6 | 257 | 126 | 98  | 430 |
| N <sup>2</sup> -乙基-6-(甲<br>氧基氨基)-N <sup>4</sup> -<br>丙基-1,3,5-三嗪<br>-2,4-二胺   |  | 20%<br>HPβCD | 1mpk     | 4-6 | 208 | 117 | 95  | 445 |
| 7-甲基-N-丙基<br>-4-(1,2,2-三甲<br>基-胍基)-7H-吡<br>咯并[2,3-d] 嘧<br>啶-2-胺               |  | 20%<br>HPβCD | 1<br>mpk | 4   | 175 | 83  | 93  | 372 |
|                                                                               |                                                                                     | 15/65/2<br>0 | 1<br>mpk | 5   | 167 | 89  | 87  | 376 |
| N <sup>2</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙基                                           |  | 20%<br>HPβCD | 1<br>mpk | 4   | 175 | 93  | 93  | 385 |

[1012]

|                                                                          |                                                                                     |           |       |     |     |     |     |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|
| -6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺                                           |    | 20% HPβCD | 1 mpk | 6   | 263 | 167 | 99  | 381 |
| N <sup>2</sup> -甲基-N <sup>4</sup> ,N <sup>6</sup> -二丙基-1,3,5-三嗪-2,4,6-三胺 |    | 15/65/20  | 1mpk  | 5   | 145 | 106 | 92  | 285 |
| 6-(1,2-二甲基胍基)-N <sup>2</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺        |    | 20% HPβCD | 1mpk  | 5   | 338 | 216 | 97  | 329 |
| LIII, LIV                                                                |    | 20% HPβCD | 1mpk  | 4-6 | 288 | 179 | 96  | 403 |
| 6-(甲氧基(甲基)氨基)-N <sup>2</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙基嘧啶-2,4-二胺               |    | 20% HPβCD | 1mpk  | 4-6 | 355 | 243 | 90  | 356 |
| 6-(异丙氧基(甲基)氨基)-N <sup>2</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺       |   | 20% HPβCD | 1mpk  |     | 271 | 209 | 98  | 378 |
| 6-(乙基(异丙氧基)氨基)-N <sup>2</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺       |  | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 308 | 191 | 89  | 351 |
| 6-(异丁氧基(甲基)氨基)-N <sup>2</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺       |  | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 248 | 133 | 87  | 351 |
| 6-(甲基(噻吩-2-基甲氧基)氨基)-N <sup>2</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙基-1,3,5-三嗪-2,4-二胺  |  | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 213 | 110 | 112 | 411 |
| 6-((环丙基甲氧基)(甲基)氨基)-N <sup>2</sup> ,N <sup>4</sup> -二丙基-1,3,5-三嗪          |  | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 261 | 152 | 98  | 362 |

[1013]

|                |                                                                                     |                          |       |     |            |       |       |        |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|-----|------------|-------|-------|--------|
| -2,4-二胺        |                                                                                     |                          |       |     |            |       |       |        |
| CLII,<br>CLIII |    | 20%<br>HPβCD             | 1mpk  | 4   | 49         | 0.33  | 79    | 245    |
| XXXV,<br>XXXVI |    | 15%<br>DMA<br>85%<br>D5W | 1 mpk | 5-6 | 207        | 135   | 87    | 268    |
| XLVII          |    | 20%<br>HPβCD             | 1mpk  | 5   | 150.7<br>3 | 61.48 | 109.6 | 350.52 |
| XLVIII         |    | 15/65/20                 | 1mpk  | 5   | 114        | 30.13 | 98    | 300    |
| XXXV,<br>XXXVI |    | 20%<br>HPβCD             | 1mpk  | 4-5 | 344        | 210   | 90    | 321    |
| CLV,<br>CLVI   |   | 20%<br>HPβCD             | 1mpk  | 4   | 170        | 57    | 111   | 349    |
| XXXIII         |  | 20%<br>HPβCD             | 1mpk  | 4-6 | 147        | 53    | 89    | 480    |
| LIII,<br>LIV   |  | 20%<br>HPβCD             | 1mpk  | 4-6 | 288        | 179   | 96    | 403    |

[1014] 表 8

[1015]

| 化合物          | 制剂           | 剂量    | pH  | MV  |     | CV            |      |            |      |
|--------------|--------------|-------|-----|-----|-----|---------------|------|------------|------|
|              |              |       |     | MPR | DMV | MAP<br>(mmHg) |      | HR (B/min) |      |
|              |              |       |     |     |     | BL            | DE   | BL         | DE   |
| CXX,<br>CXXI | 20%<br>HPβCD | 1 mpk | 4.5 | 355 | 243 | 107           | 2.3  | 293        | 17   |
| CLXX,        | 20%<br>HPβCD | 1 mpk | 4   | 175 | 83  | 93            | -1.0 | 372        | -9.0 |

[1016]



|                 |           |       |     |       |      |     |      |     |      |
|-----------------|-----------|-------|-----|-------|------|-----|------|-----|------|
| CLXXI           |           |       |     |       |      |     |      |     |      |
| CXLIX, CL       | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 175   | 93   | 93  | -1.7 | 385 | -28  |
| CLXX, CLXXI     | 15/65/20  | 1 mpk | 5   | 167   | 89   | 87  | 1.0  | 376 | -3.8 |
| XXXV, XXXVI     | 20% HPβCD | 1 mpk | 5   | 267   | 164  | 101 | -1.7 | 335 | 43   |
| CXLIX, CL       | 20% HPβCD | 1 mpk | 6   | 263   | 167  | 99  | -3   | 381 | -18  |
| XXXI            | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 140   | 43   | 101 | 2.6  | 372 | 2.5  |
| CXIII, CXIV     | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 167.1 | 46   | 101 | -4   | 368 | 23   |
| CXV, CXVI       | 15/65/20  | 1 mpk | 4   | 155.7 | 33.8 | 97  | -5   | 374 | -5   |
| CXVII, CXVIII   | 20% HPβCD | 1 mpk | 4.5 | 143.8 | 15   | 92  | -8   | 365 | -2   |
| LXXII, LXXIII   | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 176   | 82   | 358 | 8    | 108 | -4   |
| LXXVI, LXXVII   | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 308   | 191  | 351 | 15   | 89  | -2   |
| LXXXII, LXXXIII | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 248   | 133  | 351 | 19   | 87  | 10   |
| LXXXIV, LXXXV   | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 213   | 110  | 411 | 15   | 112 | -1   |
| XCI, XCII       | 20% HPβCD | 1 mpk | 4   | 261   | 152  | 362 | 63   | 98  | -2   |

[1017] 实施例 105:

[1018] 化合物 (XXXVI) 对苯并二氮䓬类诱导的呼吸抑制 (BIRD) 的作用

[1019] 在一个方面,当前研究的目的是评估静脉内输注化合物 (XXXVI) 对大鼠中咪达唑仑诱导的呼吸抑制的作用。

[1020] 程序:

[1021] 将化合物 (XXXVI) 溶解在无菌水中的 20% 羟丙基-β-环葡聚糖中,并且使用 pH 试纸和 NaOH 或 HCl 滴定至 pH4-8,产生清澈、稳定的浓度为 1.5mg/mL 的溶液。其他化合物:由 (Baxter, Inc) 提供为 10mg/ml 溶液的硫酸吗啡和提供为 5mg/mL 溶液的咪达唑仑 (Hospira, Inc.)

[1022] 材料:

[1023] 由 Harlan 用颈静脉套管外科准备给药时 250-350g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠

(Harlan, Inc.)。具有温度 / 湿度补偿的 12 室体积描记术系统 (Epstein 等, 1980, J. Apply Physiol. 49 :1107-1115) ; 来自 Buxco, Inc. (PLY3223 ;Buxco, Inc, Wilmington, NC, USA) 的 Biosystem XA, Software, v2.11.1。定制的 12 点自动输注系统 (Harvard Apparatus ; Instech, Inc)

[1024] 方法 :

[1025] 大鼠全身体积描记术用于评估和量化每分钟通气量和呼吸模式。由动物和室之间的空气交换产生呼吸波形。该交换诱导空气体积的改变——用压力传感器测量, 构成呼吸波形。也使用在室条件下取样的温度和湿度探针测量空气温度和湿度。然后确定补偿因子并且使用标准算法用于呼吸波形 (Epstein 等, 1980, J. Apply Physiol. 49 :1107-1115) 以补偿呼吸调整, 报道为参数 COMP ( 见附录 )。

[1026] 使所有动物适应体积描记术室至少 1 小时, 或直到动物平静 ( 多达 2 小时 ), 然后收集数据。以 5-10 秒每个剂量的速度施用弹丸静脉内 (IV) 给药, 并且用 350  $\mu$ L 的无菌盐水冲洗导管以确保完全的药物递送。所有 12 个动物 (6 个媒介 ;6 个药物处理) 在一个 60 秒周期内同时给药。对于静脉内输注, 如描述以 0.1mg/mL 的原液制备媒介或测试化合物, 并且用 Harvard 装置输注泵施用。在弹丸 IV 施用咪达唑仑之后的 5 分钟开始, 经输注在 30 分钟时间内以 20  $\mu$ L/min/0.3kg 的速度给予化合物 (XXXVI), 以给予 0.1mg/kg/min 的剂量。由于同时给药多个动物的逻辑, 包括的研究没有进行盲试。通过 Buxco 设备自动记录所有体积描记术数据。

[1027] 统计分析 :

[1028] 基于逐次呼吸收集呼吸数据并且平均为 1min 时间范围 (time bin) 用于数据分析。对于给药之间时间的每个指定的获取阶段, 计算对于每组多个通气参数的治疗前基线值百分数变化, 包括呼吸频率 (f)、潮气量 (TV)、积聚体积 (AV)、每分钟通气量 (MV)、吸气时间 (Ti)、呼气时间 (Te)、最大吸气量 (PIF)、最大呼气量 (PEF)、松弛时间 (RT)、吸气末停顿 (EIP)、呼气末停顿 (EEP)、 $\Delta$  体积 (DV)、50% TV 的呼气量 (EF50)、排斥指数 (Rinx)、补偿 (Comp)、增强的停顿 (Penh)、暂停 (PAU)、PEF 速度 (Rpef)、相对湿度 (RH) 和环境温度 (Temp)。

[1029] 与媒介的每个参数比较, 以使用定制的 visual basic 重构分析宏, 使用曲线下面积 (AUC) 和每个限定的获取周期的峰响应值, 计算百分数差异。另外, 使用源自所有媒介 ( 或未治疗的 ) 动物的平均呼吸抑制计算由化合物对药物诱导的呼吸抑制的百分数逆转, 与研究中所有动物的平均治疗前基线相比较。

[1030] 结果 :

[1031] 在输注时间末端 ( $t = 38$ ), 化合物 (XXXVI) (0.1mg/kg/min) 完全逆转 BIRD 诱导的 MV 降低。化合物 (XXXVI) 具有逆转咪达唑仑对 MV ( 图 15 )、TV ( 图 16 )、AV、Te、PIF、PEF 和 EEP 作用的效果, 对 f ( 图 17 )、Ti、RT、EIP、dv、EF50、Rinx、Comp、Penh、PAU、Rpef、RH 和 Temp 没有明显作用。由于动物觉醒在处理为注射假象的 IV 弹丸注射期间在所有组中通常出现每分钟通气量的小量增加, 并且对通气没有其他明显的影响。

[1032] 监测潜在的不利事件, 并且在测试的剂量下施用化合物 (XXXVI) 之后没有观察到不利的行为后果。这些实验的结果表明, 化合物 (XXXVI) 逆转咪达唑仑诱导的呼吸抑制并且好像大鼠对测试剂量良好耐受。

[1033] 实施例 106:

[1034] 化合物 (XXXVI) 对高碳酸血的作用

[1035] 在一个方面,研究的目的是通过静脉内输注评估化合物 (XXXVI) 对大鼠中高碳酸血通气反应 (HCVR) 的作用。

[1036] 将媒介、无菌水中 20% 羟丙基-β-环葡聚糖,添加至预先称重的化合物并且充分混合,产生透明溶液。产生 1.5mg/mL 原液以给予 0.10mg/kg/min 的输注剂量。产生单独的 0.45mg/mL 原液以产生 0.03mg/kg/min 的输注剂量。使用 pH 试纸并且用 NaOH 或 HCl 溶液滴定,滴定所有化合物溶液和媒介以具有 4-8 之间的 pH。

[1037] 由 Harlan 外科准备给药时 250-350g 的雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (Harlan, Inc.) 以包含颈静脉套管。12 室体积描记术系统,具有温度/湿度补偿 (Epstein 等, 1980, J. Apply Physiol. 49 :1107-1115), 来自 Buxco, Inc. (PLY3223 ;Buxco, Inc, Wilmington, NC, USA), 使用 BioSystemXA Software, v2.11.1 和定制的 12 点自动输注系统 (HarvardApparatus, Instech, Inc)。气体混合物 (CWE Inc.) 用于该实验以产生高碳酸血的浓度 (3% CO<sub>2</sub>, 21% O<sub>2</sub>, 余量为氮)。包含 100% O<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub> 和氮的 3 个罐被连接至气体混合物,定制的气体混合物以 2L/min 的速度送入每次体积描记术。

[1038] 大鼠全身体积描记术用于评估和量化每分钟通气量和呼吸模式。从动物和室之间的空气交换产生呼吸波形。该交换诱导的空气体积改变——用压力传感器测量,构成呼吸波形 (Lomask M., 2005, "Respiration measurement in the whole body plethysmography," Buxco Inc., 来自 <http://www.buxco.com/downloads/LomaskWBP.pdf>)。也使用在室条件下取样的温度和湿度探针测量空气温度和湿度。接着确定补偿因子并且使用标准算法用于呼吸波形 (Epstein 等, 1980, J. Apply Physiol. 49 :1107-1115), 以补偿报道为参数 COMP 的呼吸调整。

[1039] 使所有动物适应体积描记术室至少 1 小时,或直到动物平静 (多达 2 小时,然后收集数据)。通过 Biosystem XA Software 从潮气量 (TV) 和呼吸频率 (f) 的测量,使用式  $MV = TV \times f$  计算每分钟通气量 (MV)。每分钟通气量 (mL/min) 是评估通气性能的通常终点。该方案包括 20 分钟输注给予的化合物 (XXXVI),随后除了化合物 (XXXVI) 输注外还暴露于 3% 高碳酸血 20 分钟。高碳酸血 20 分钟之后,化合物 (XXXVI) 输注继续另外的 10 分钟,产生总的化合物 (XXXVI) 输注时间为 50 分钟。每个实验包括 6 个接收测试化合物 (XXXVI) (0.03 或 0.10mg/kg/min) 的动物相对 6 个接收媒介的动物,其所有用高碳酸血 (3%) 挑战。持续监测动物并且观察不利行为后果。对于测试的每个个体动物,将这些观察记录在实验室笔记本中。

[1040] 统计分析

[1041] 基于逐次呼吸收集呼吸数据并且平均为 1min 时间范围用于数据分析。对于给药之间时间的每个指定的获取阶段,计算对于每组多个通气参数的治疗前基线值 AUC 百分数变化,包括呼吸频率 (f)、潮气量 (TV)、积聚体积 (AV)、每分钟通气量 (MV)、吸气时间 (Ti)、呼气时间 (Te)、最大吸气量 (PIF)、最大呼气量 (PEF)、松弛时间 (RT)、吸气末停顿 (EIP)、呼气末停顿 (EEP)、Δ 体积 (dV)、50% TV 的呼气量 (EF50)、排斥指数 (Rinx)、补偿 (Comp)、增强的停顿 (Penh)、暂停 (PAU)、PEF 速度 (Rpef)、相对湿度 (RH) 和环境温度 (Temp)。与媒介的每个参数比较,以便使用定制的 visual basic 重构分析宏,使

用曲线下面积 (AUC) 和每个限定的获取周期的峰响应值, 计算百分数差异 (Lopotosky, S. GalleonBuxco Restructure tool, v5. 2, 2008)。使用重构分析宏 (Lopotosky, S. Galleon Buxco Restructure tool, v5. 2, 2008) 进行单个、独立研究的所有数据分析。对于高碳酸血研究, 在 Graphpad Prism 中仅对 MV、TV 和 f 进行两种剂量的所有合并数据的分析。另外, 紧接在高碳酸血对组的峰响应挑战之前基于组平均计算百分数增加。对于合并的高碳酸血研究, 使用  $t = 62$  至  $t = 67$ 。

[1042] 结果和讨论:

[1043] 以 0.10mg/kg/min 施用化合物 (XXXVI) 刺激幼小动物的呼吸, 在 0.03mg/kg/min 几乎没有或没有作用。而且, 当动物接收化合物 (XXXVI) 时, 与单独媒介处理相比, 暴露于高碳酸血 (3% CO<sub>2</sub>) 以剂量依赖方式产生增加的 MV 反应。以 0.03 或 0.1mg/kg/min 静脉内施用化合物 (XXXVI), 在 0.10mg/kg/min 的较高剂量, 产生高碳酸血通气反应 (HCVR) 的增加, 在 0.03mg/kg/min 没有效果。0.03mg/kg/min 和媒介组产生 HCVR 的 60% 增长, 从  $t = 62$  至  $t = 67$ 。0.10mg/kg/min 表明在相同时间点 HCVR 挑战期间 MV44% 的增加, 另外单独的化合物 (XXXVI) 引起升高的 MV。0.03mg/kg/min 抗 HCVR 的化合物 (XXXVI) 仅对 PIF 产生作用, f、TV、AV、MV、Ti、Te、PEF、RT、EIP、EEP、dv、EF50、Rinx、Comp、penh、PAU Rpef、RH 或 Temp 没有可察觉的改变。0.10mg/kg/min 剂量显示对 f、TV、AV、MV、Ti、Te、PIF、PEF、EIP、EF50、Comp 和 RH 的作用, EEP、dV、Rinx、Penh、PAU、Rpef 和 Temp 没有可察觉的变化。这些数据表明, 作为输注给予的化合物 (XXXVI) 可提高高碳酸血的通气效果, 导致促进急性血氧不足期间的通气。另外, 在测试的剂量不存在与化合物 (XXXVI) 相关的不利临床观察。

[1044] 本文引用的每个和每篇专利、专利申请和出版物的公开内容以它们的整体通过引用并入本文。尽管参考具体的实施方式公开了本发明, 但是显然本领域技术人员可设计本发明的其他实施方式和变型而不背离本发明的真正精神和范围。所附权利要求意欲解释为包括所有这类实施方式和等价变型。

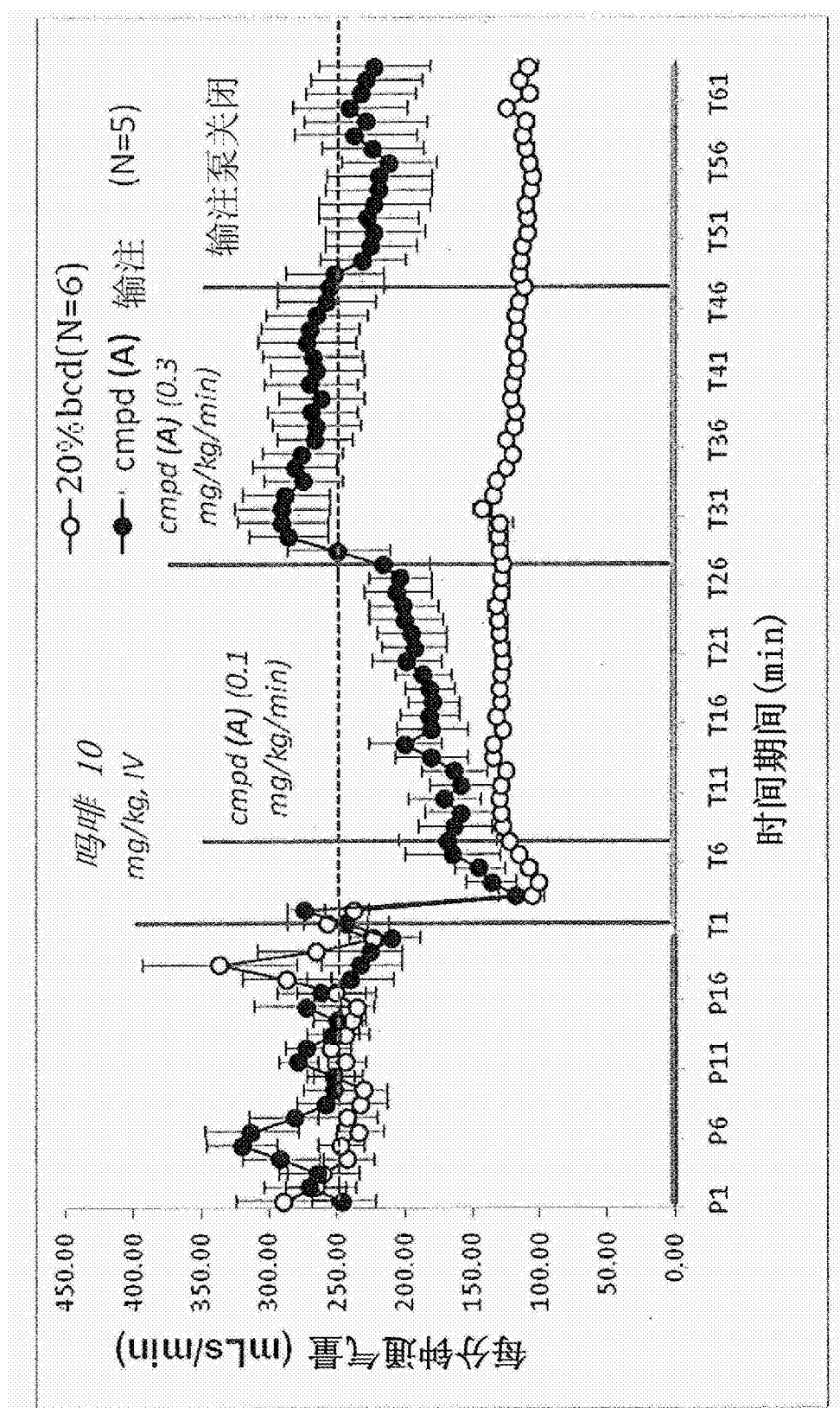


图 1

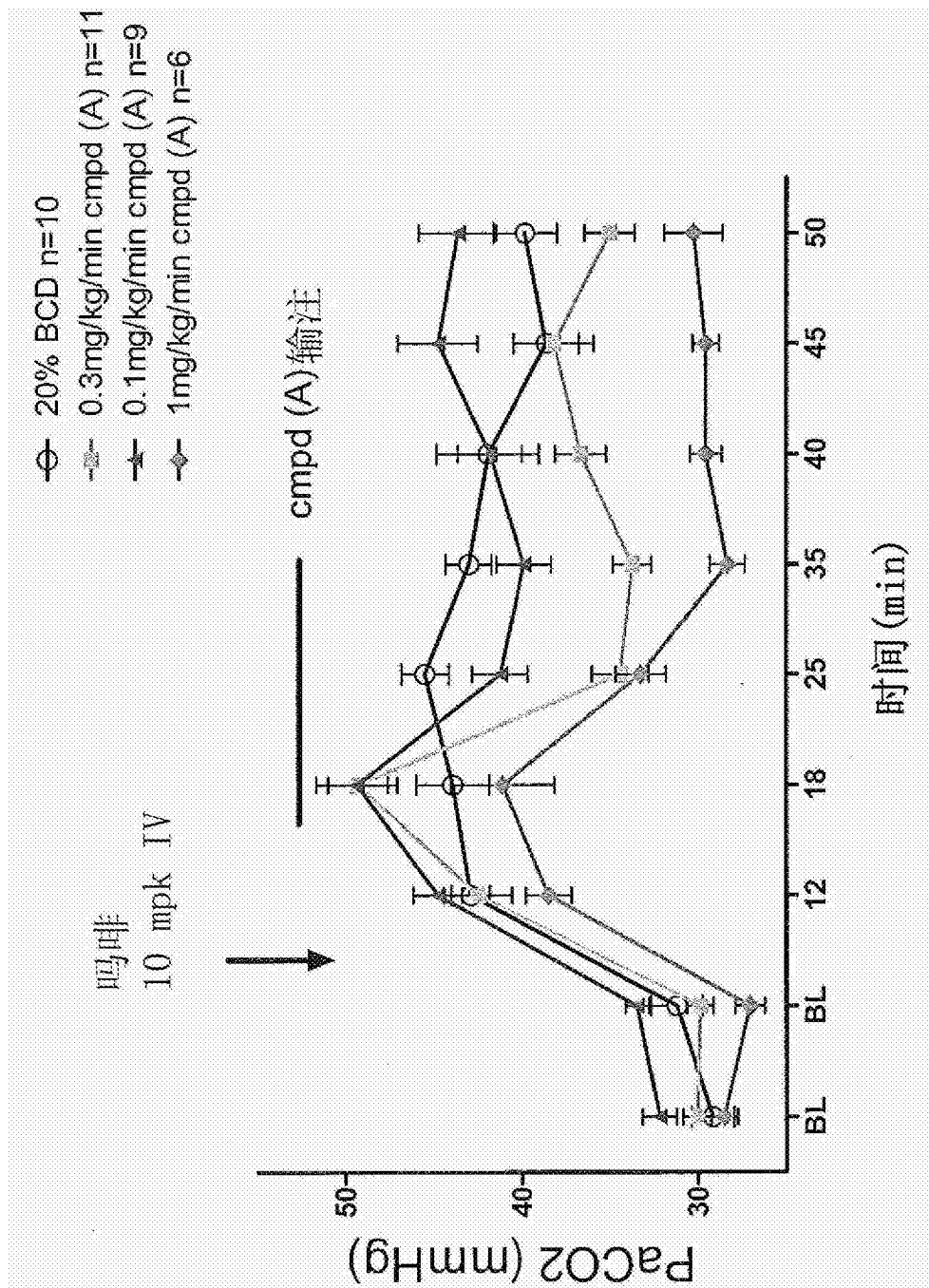


图 2A

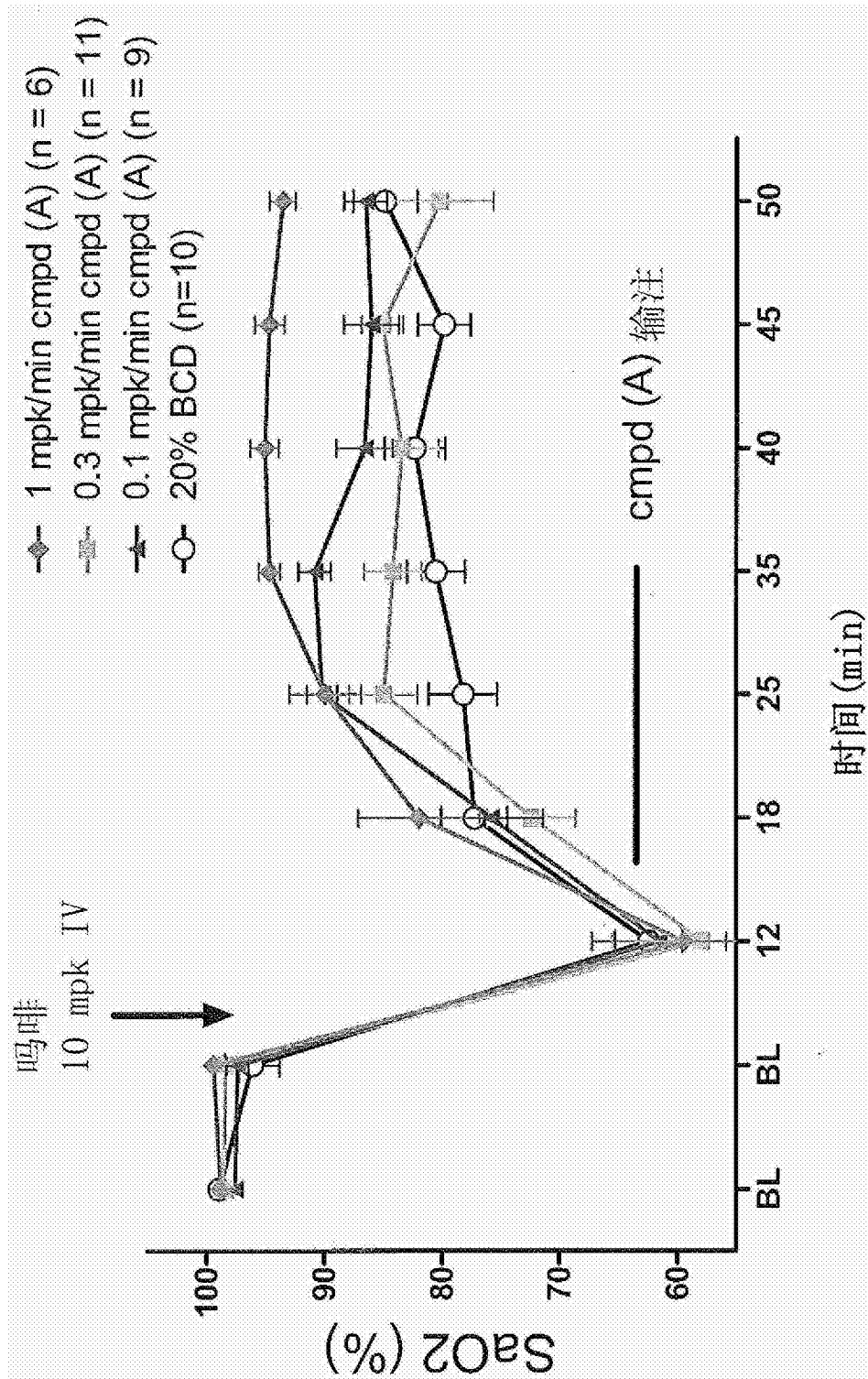


图 2B

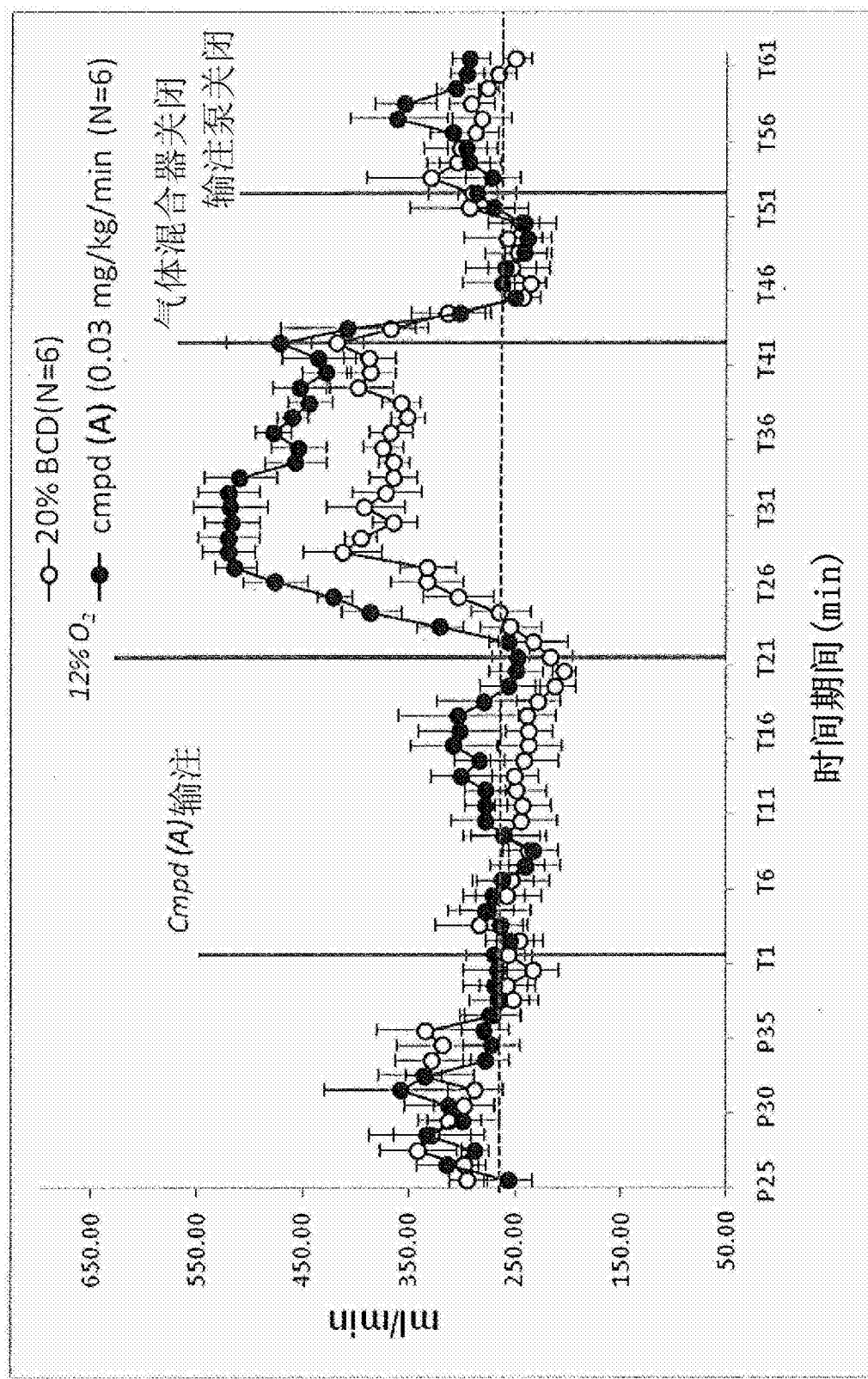


图 3



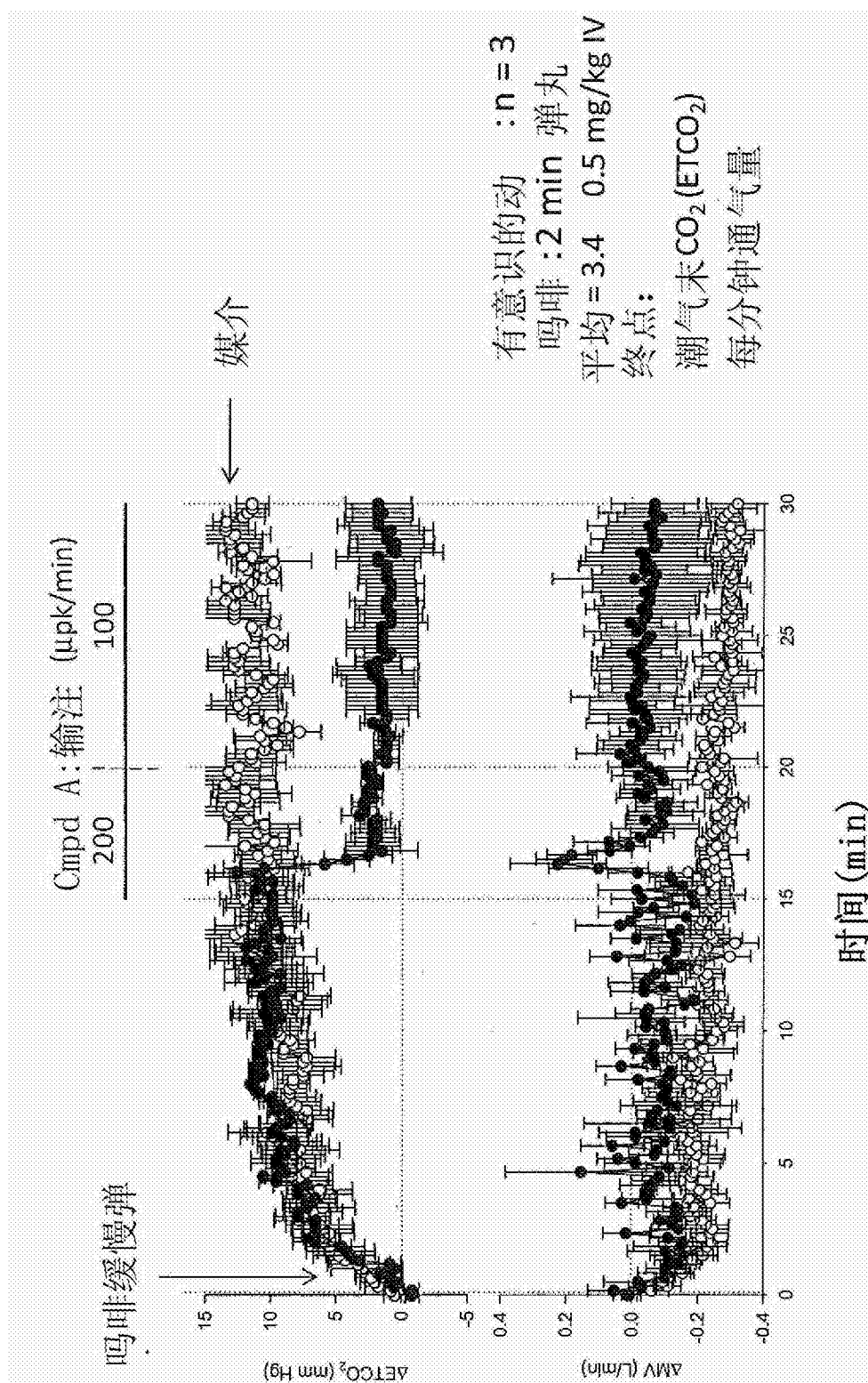


图 4

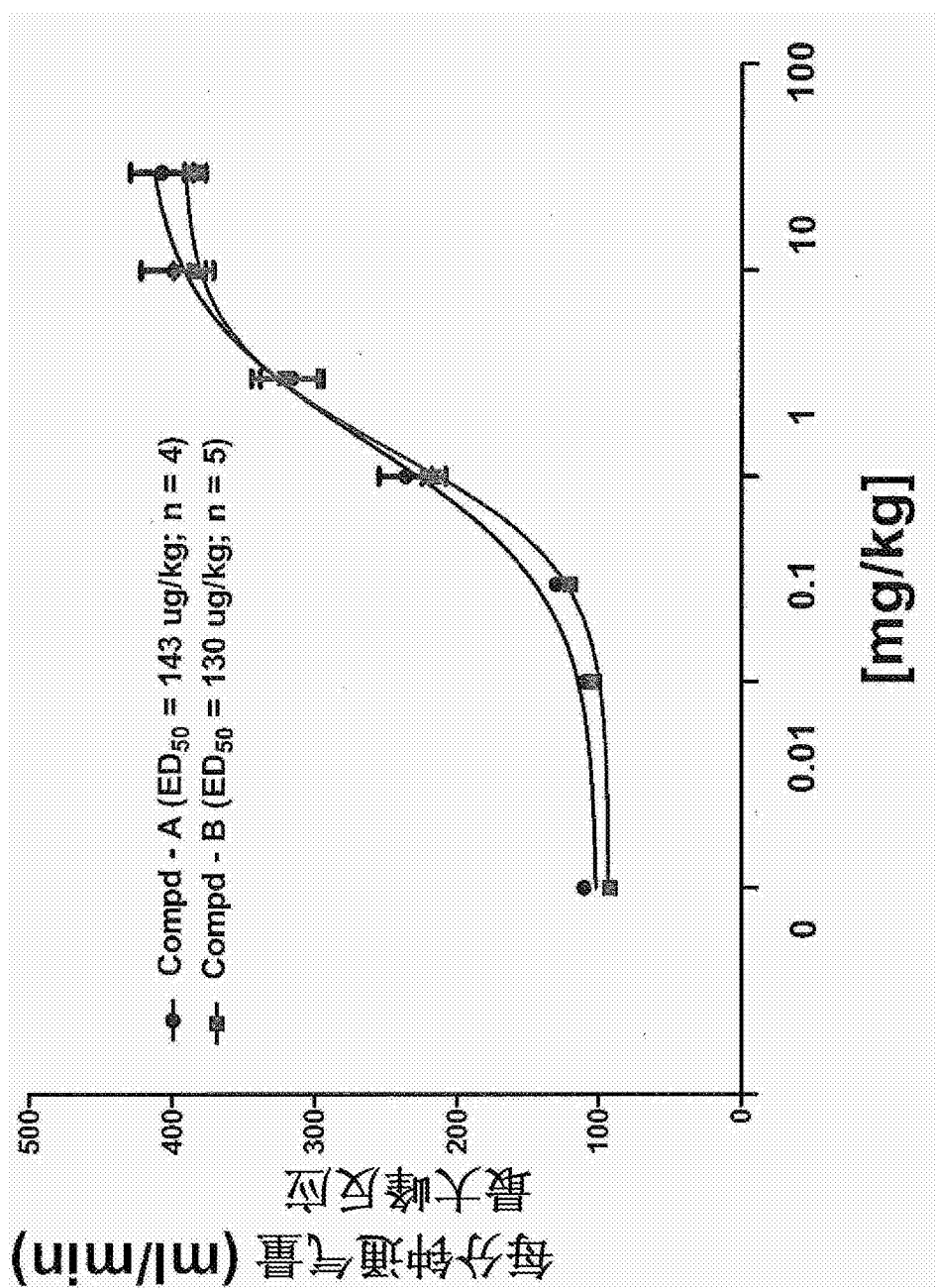


图 5

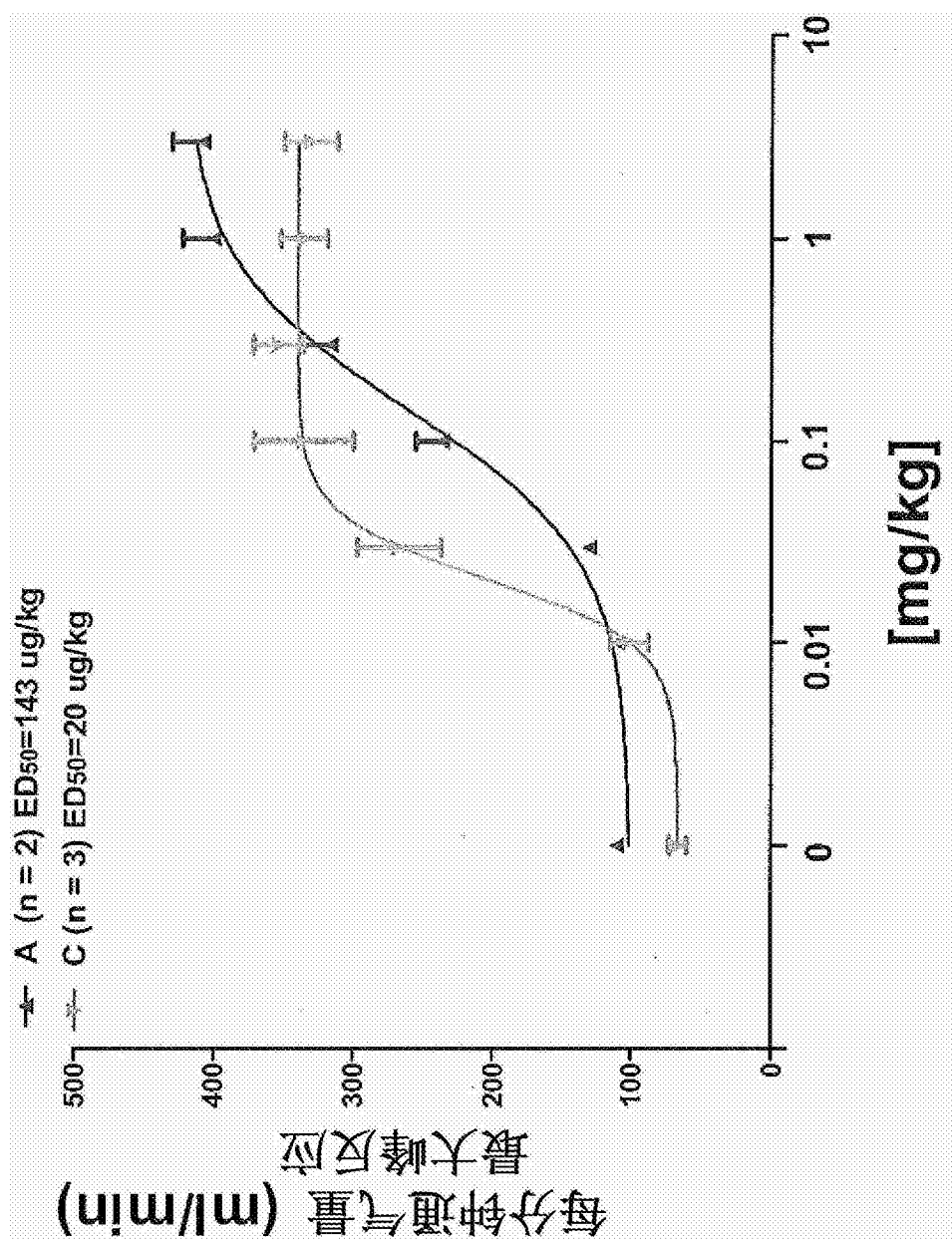


图 6

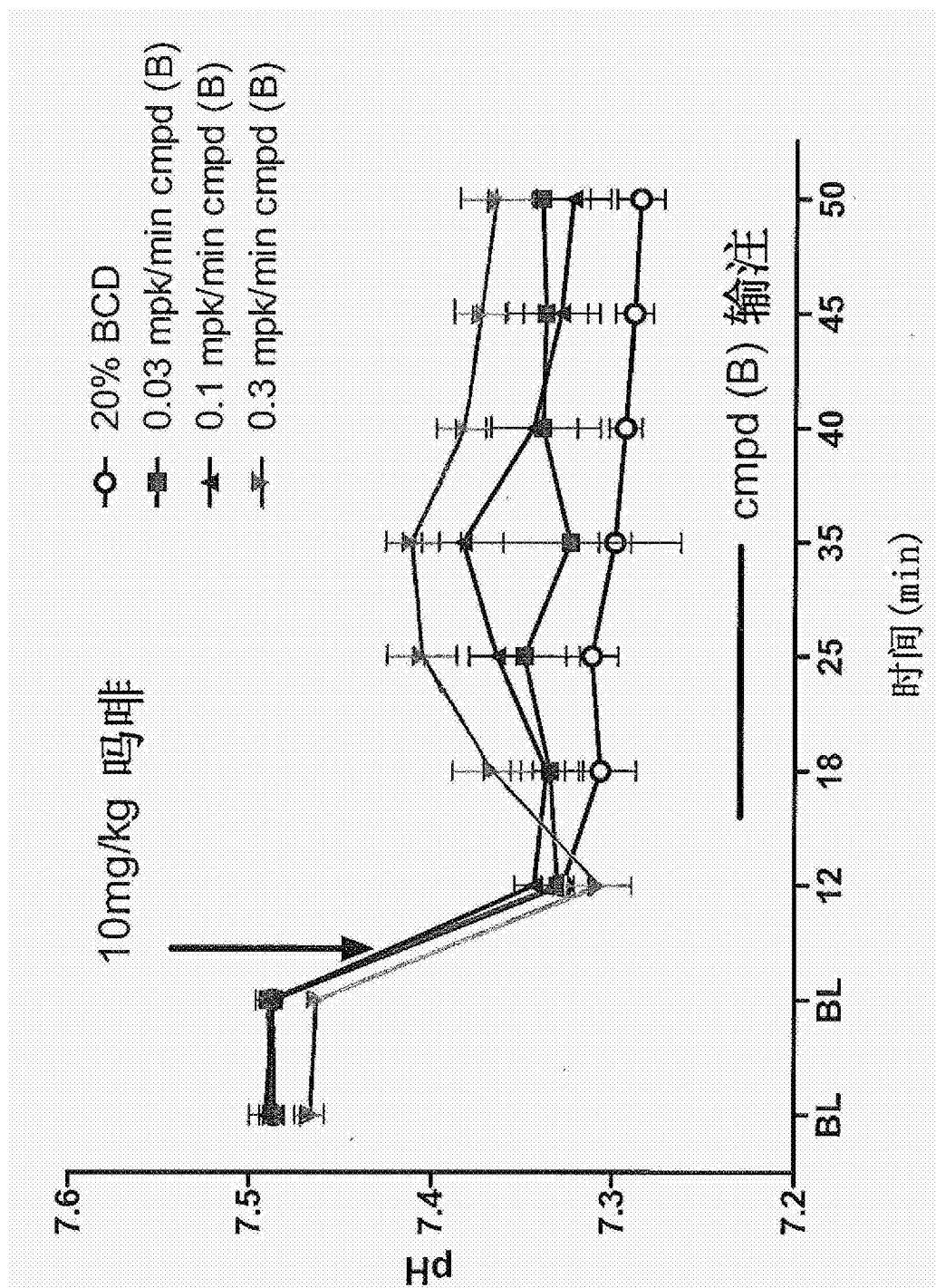


图 7A

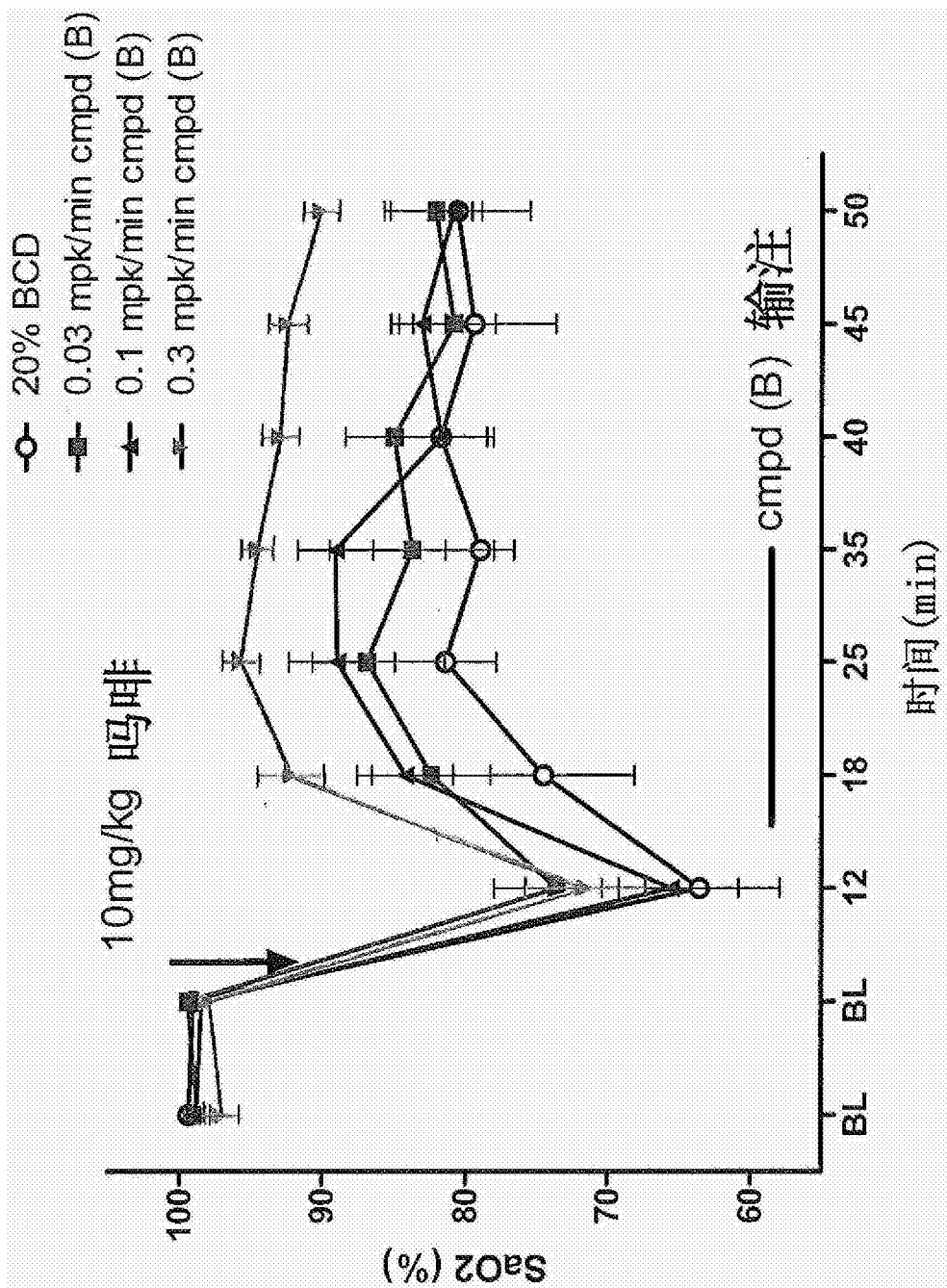


图 7B

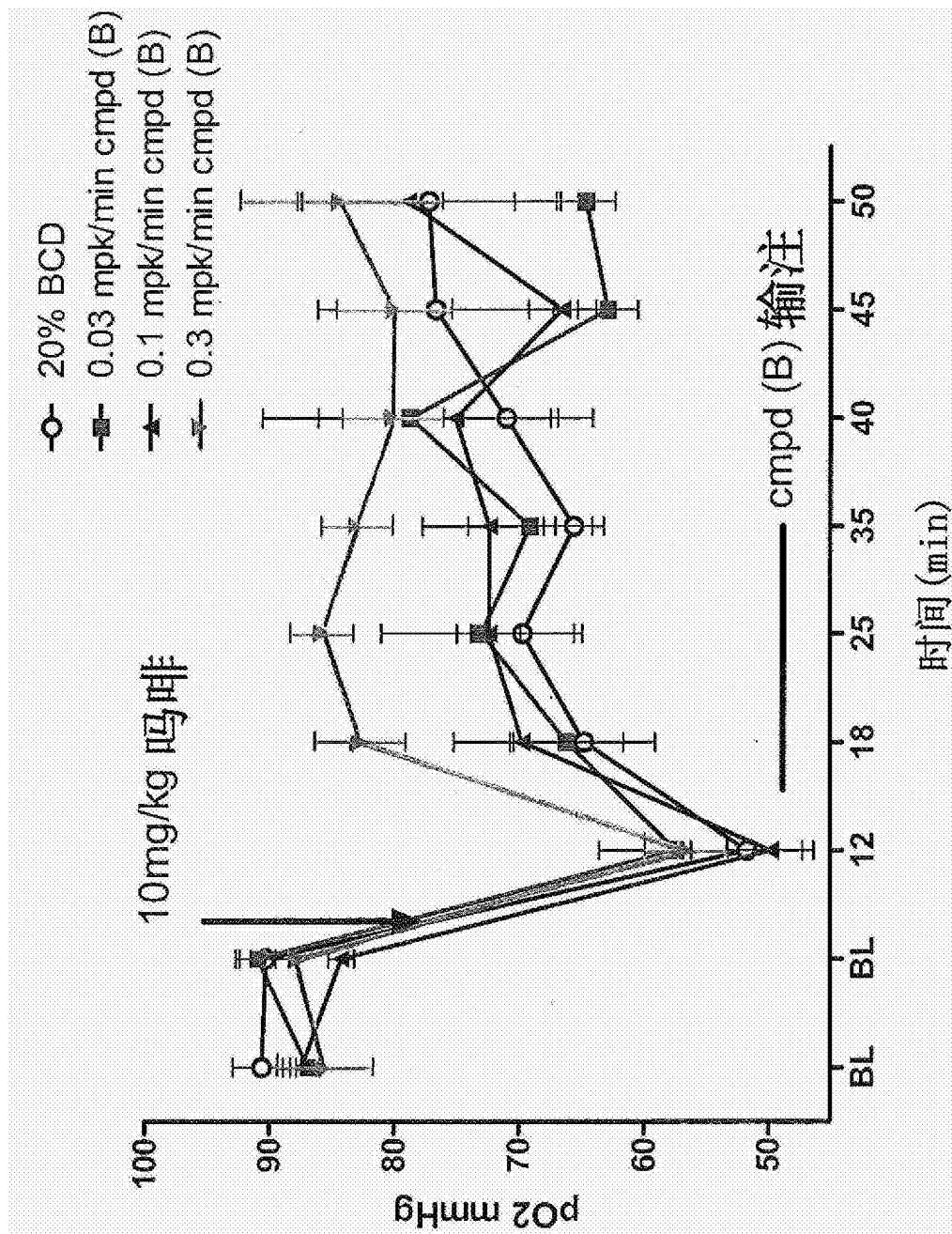


图 7C

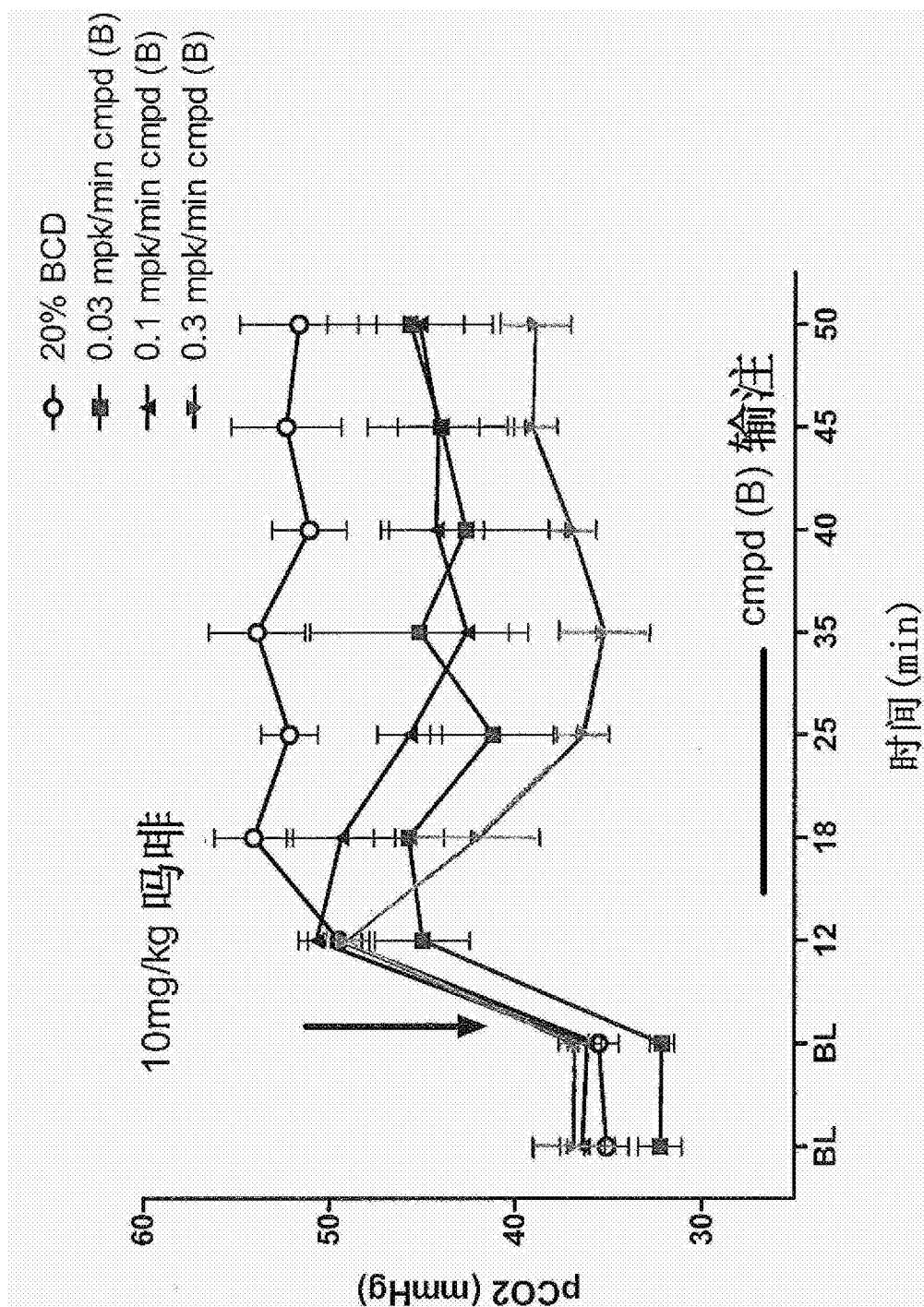


图 7D

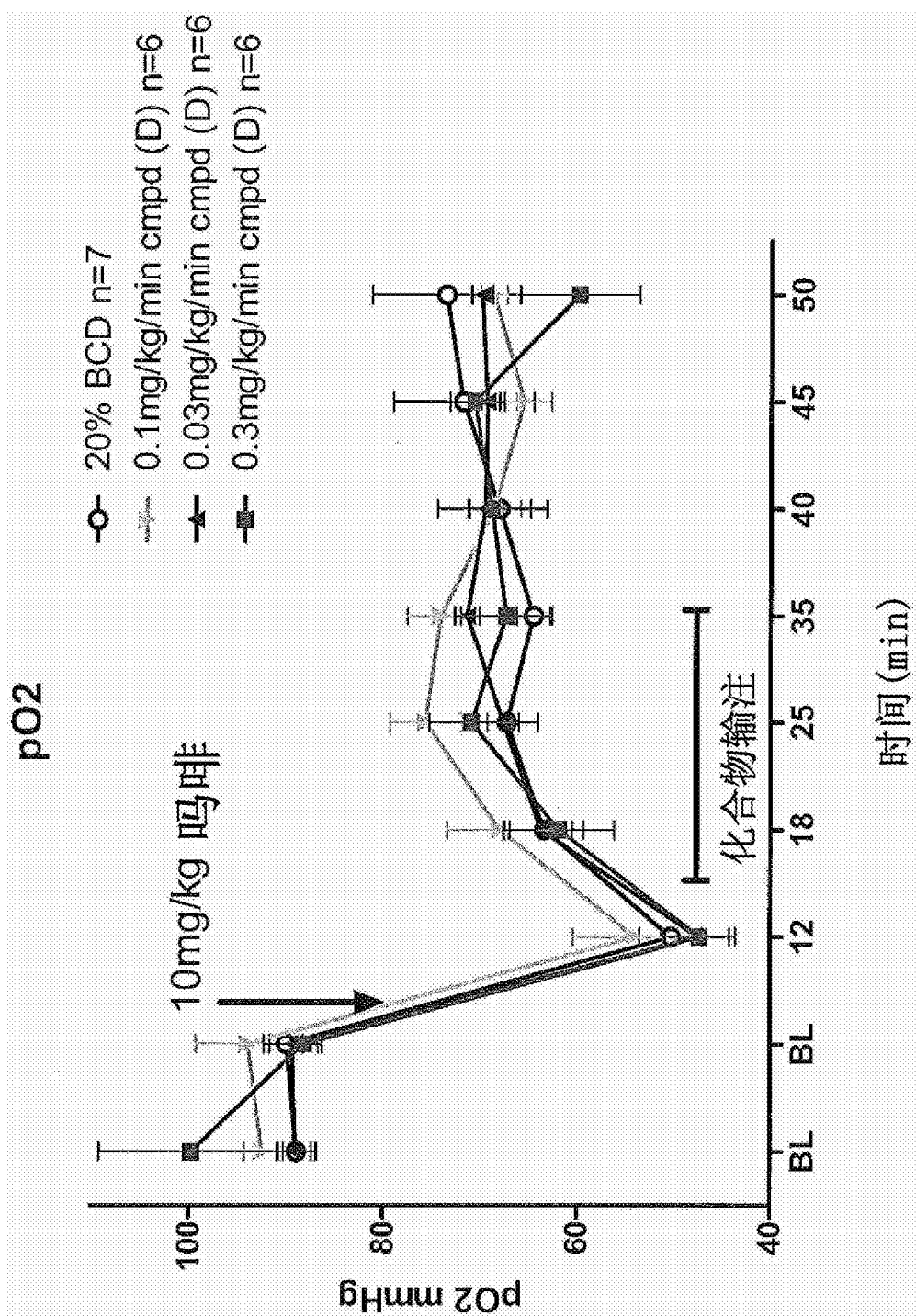


图 8A



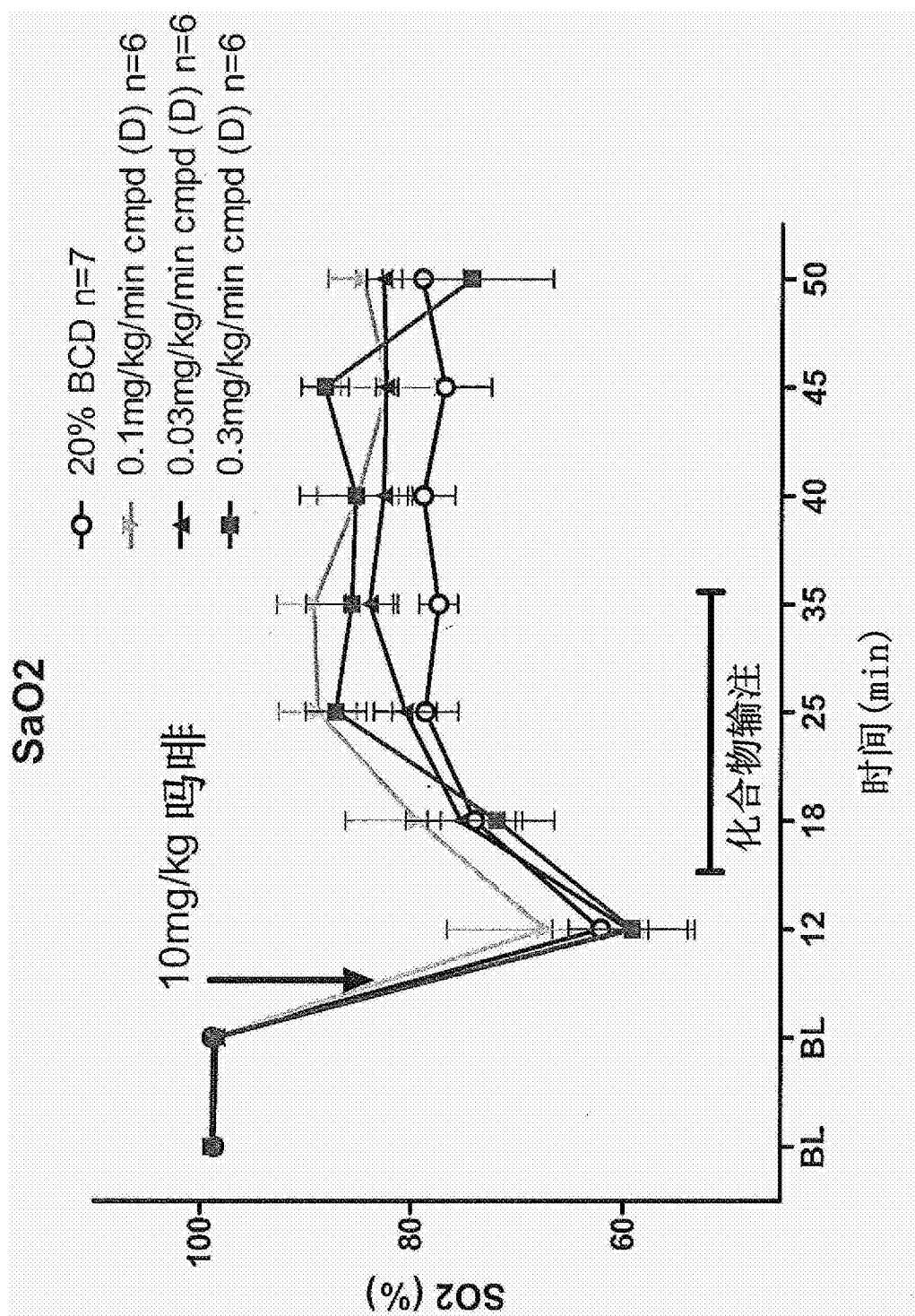


图 8B

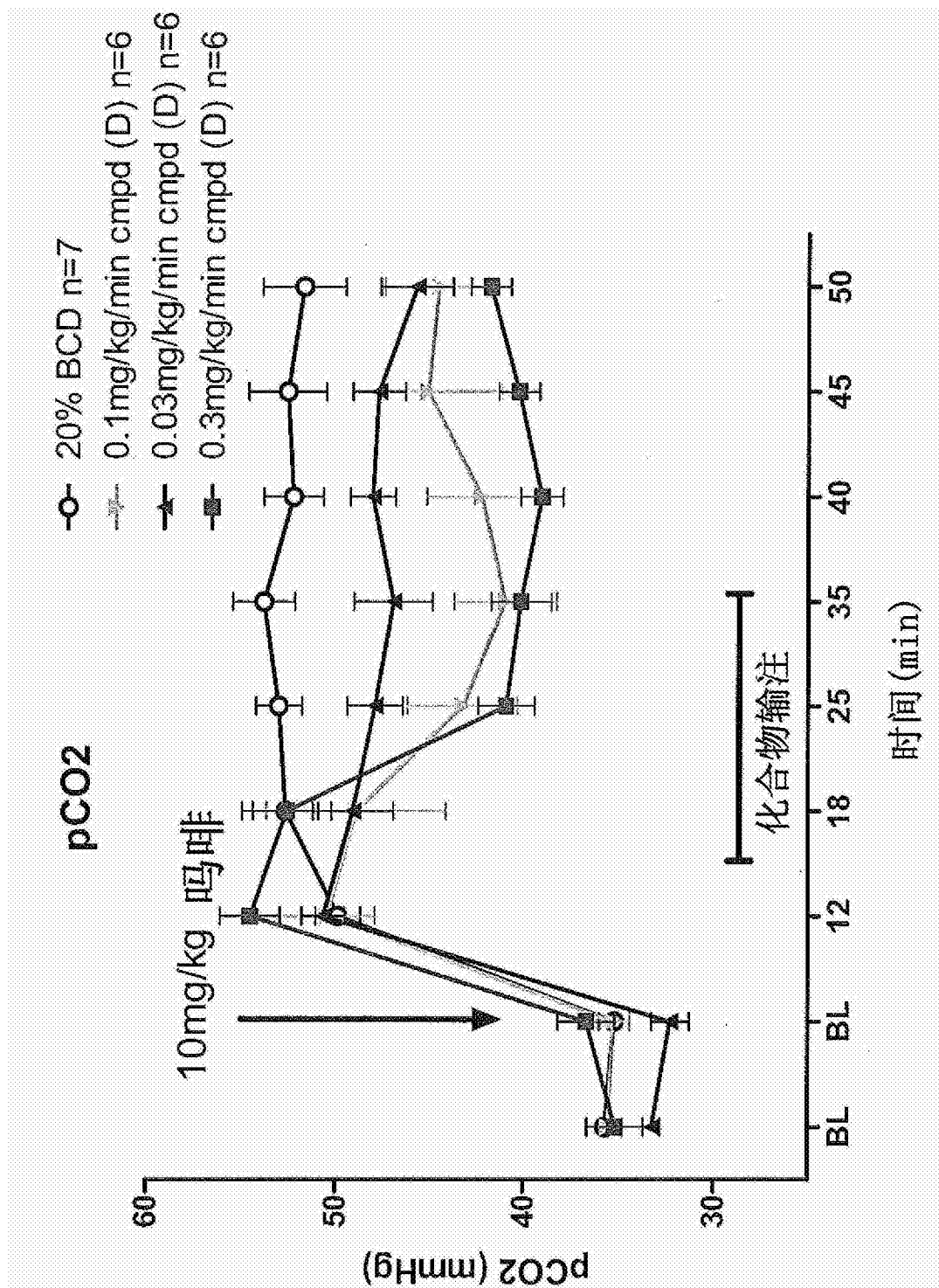


图 8C

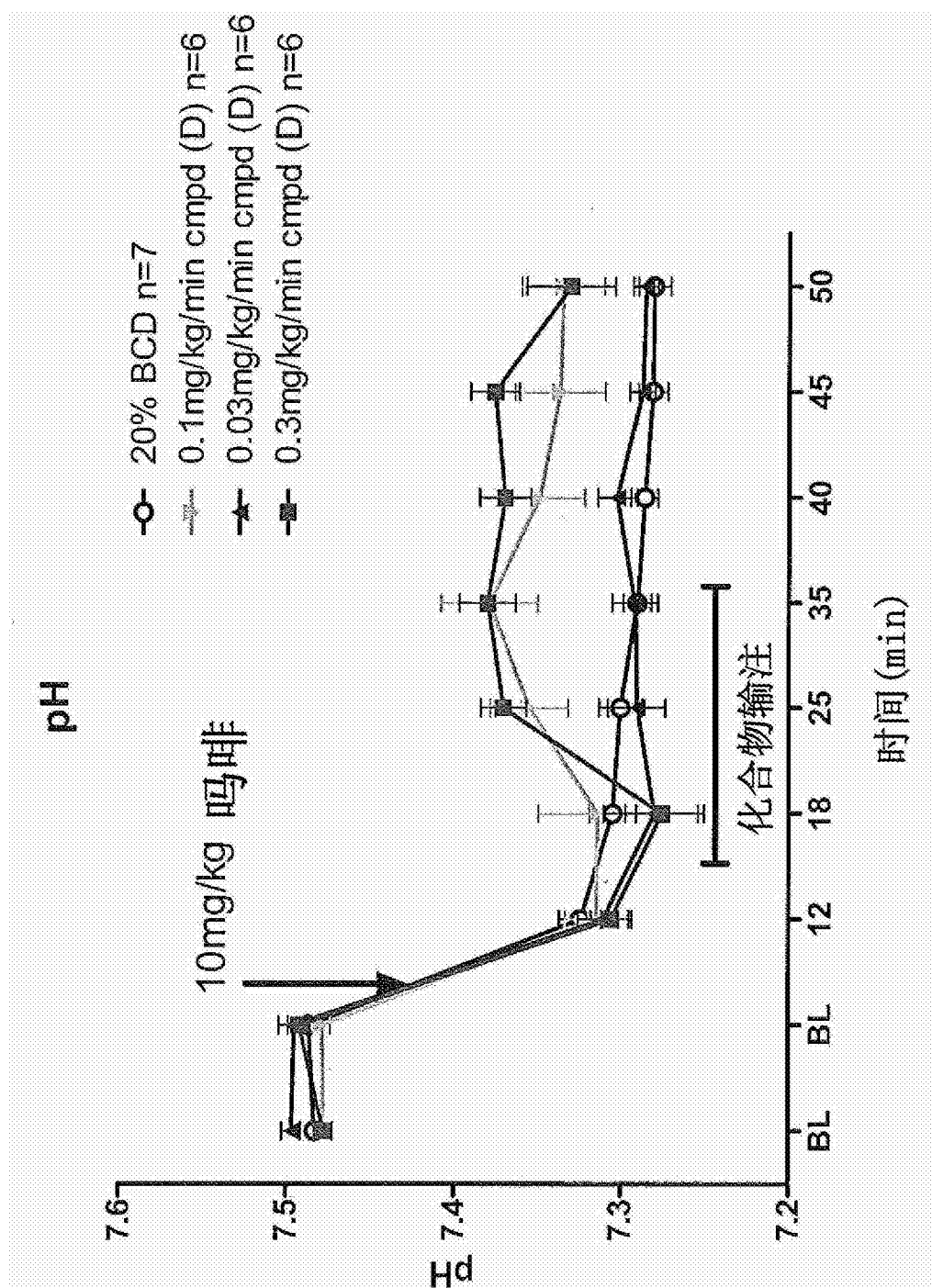


图 8D

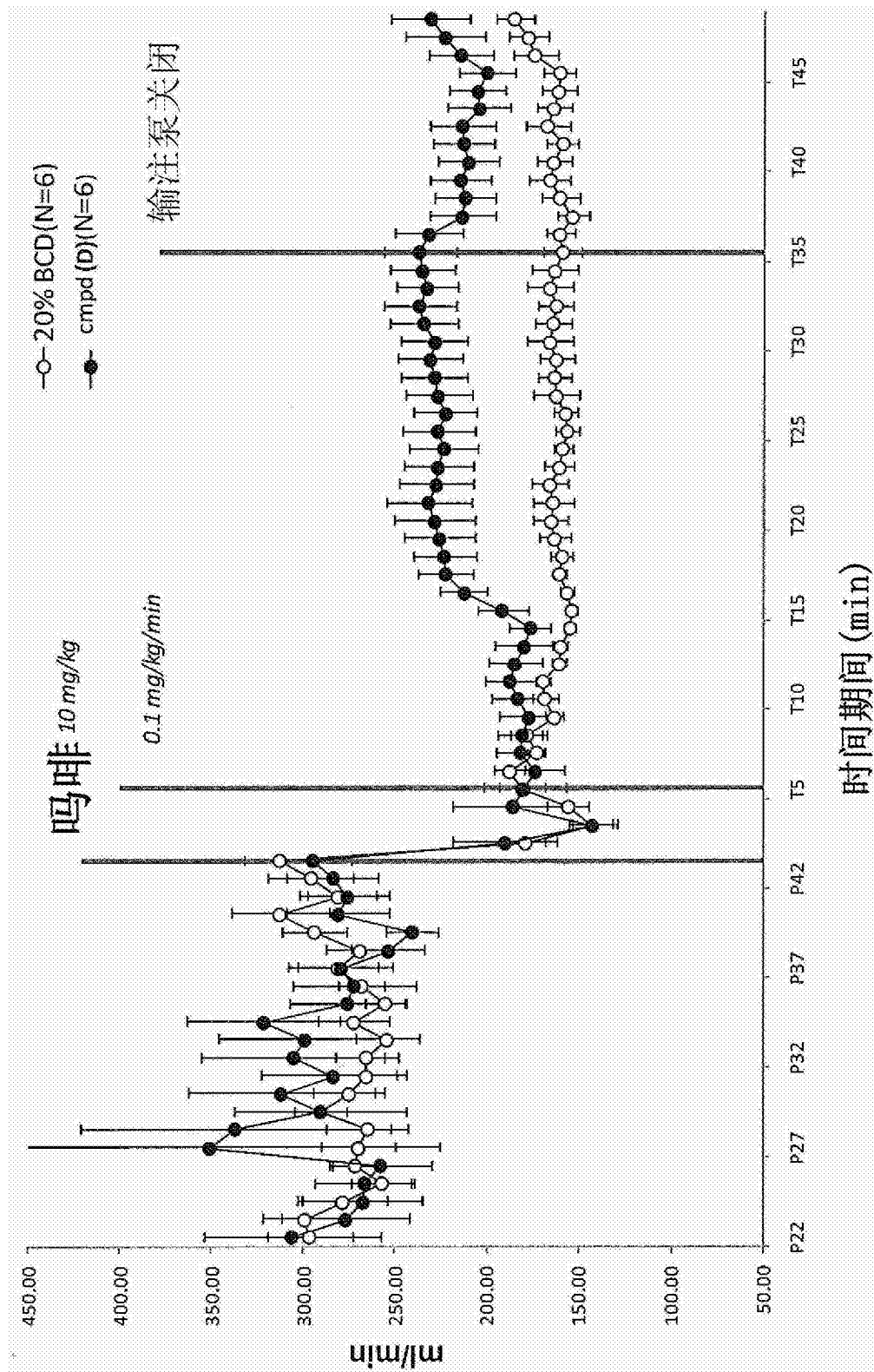


图 9

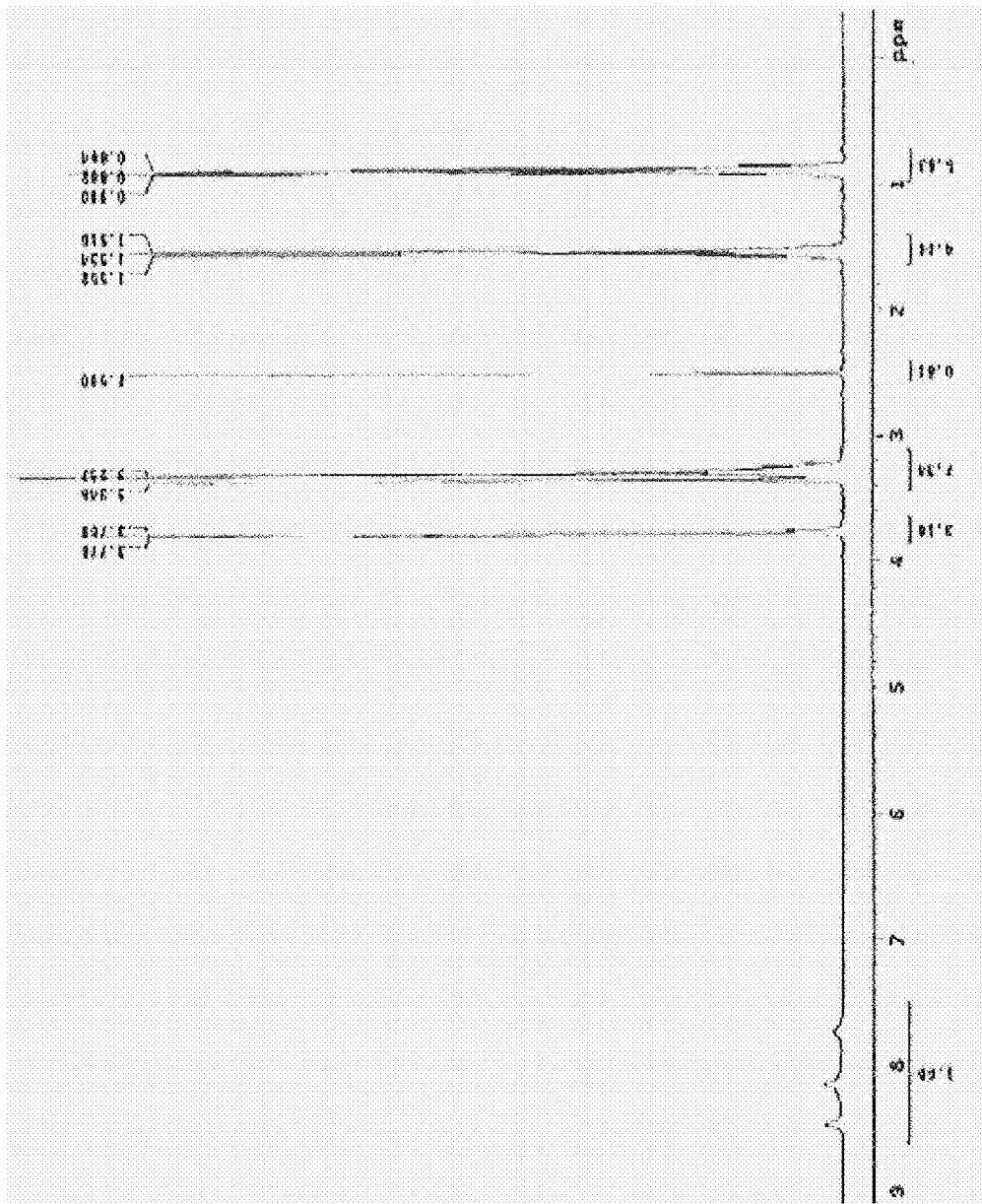


图 10

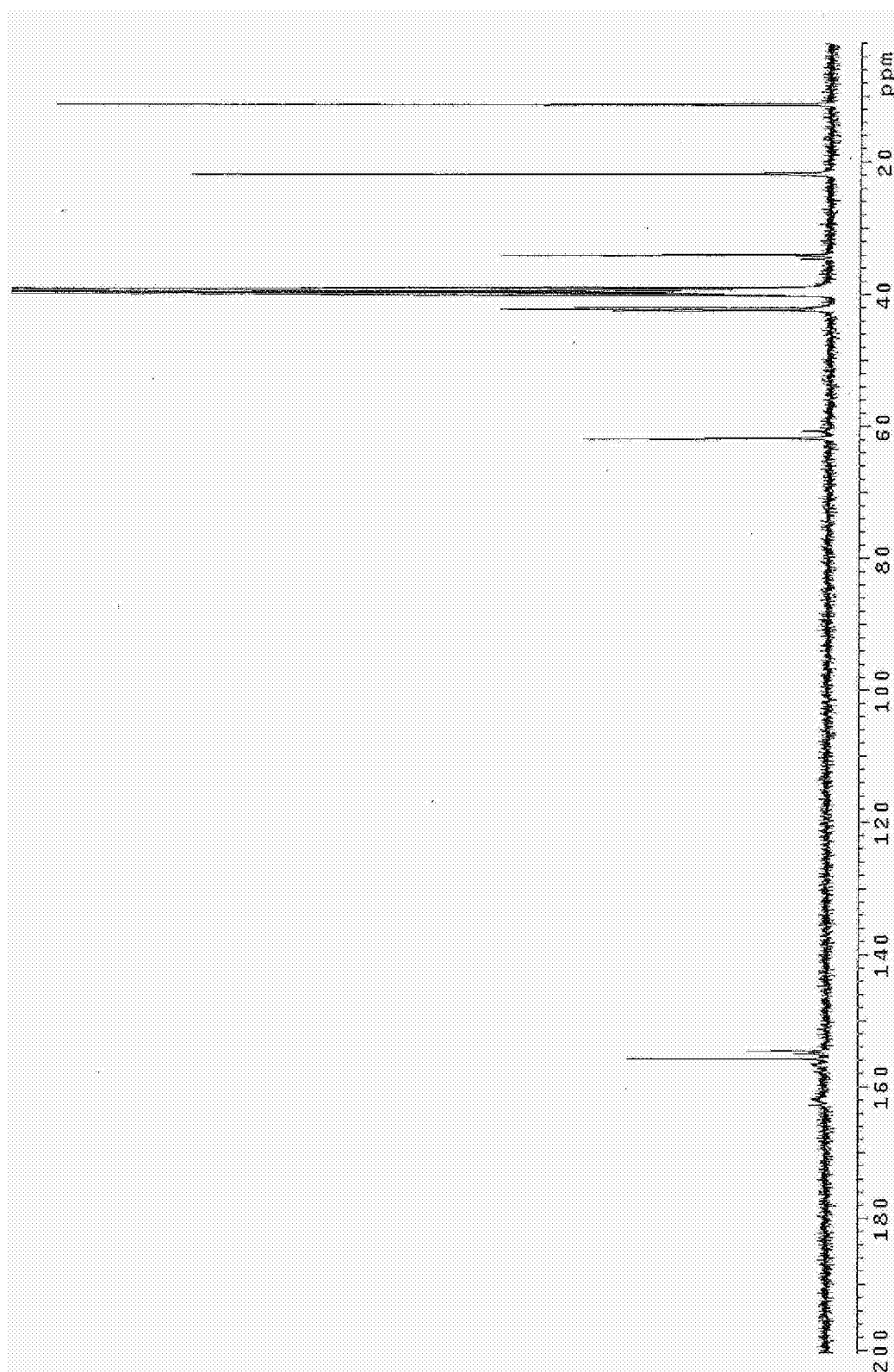


图 11

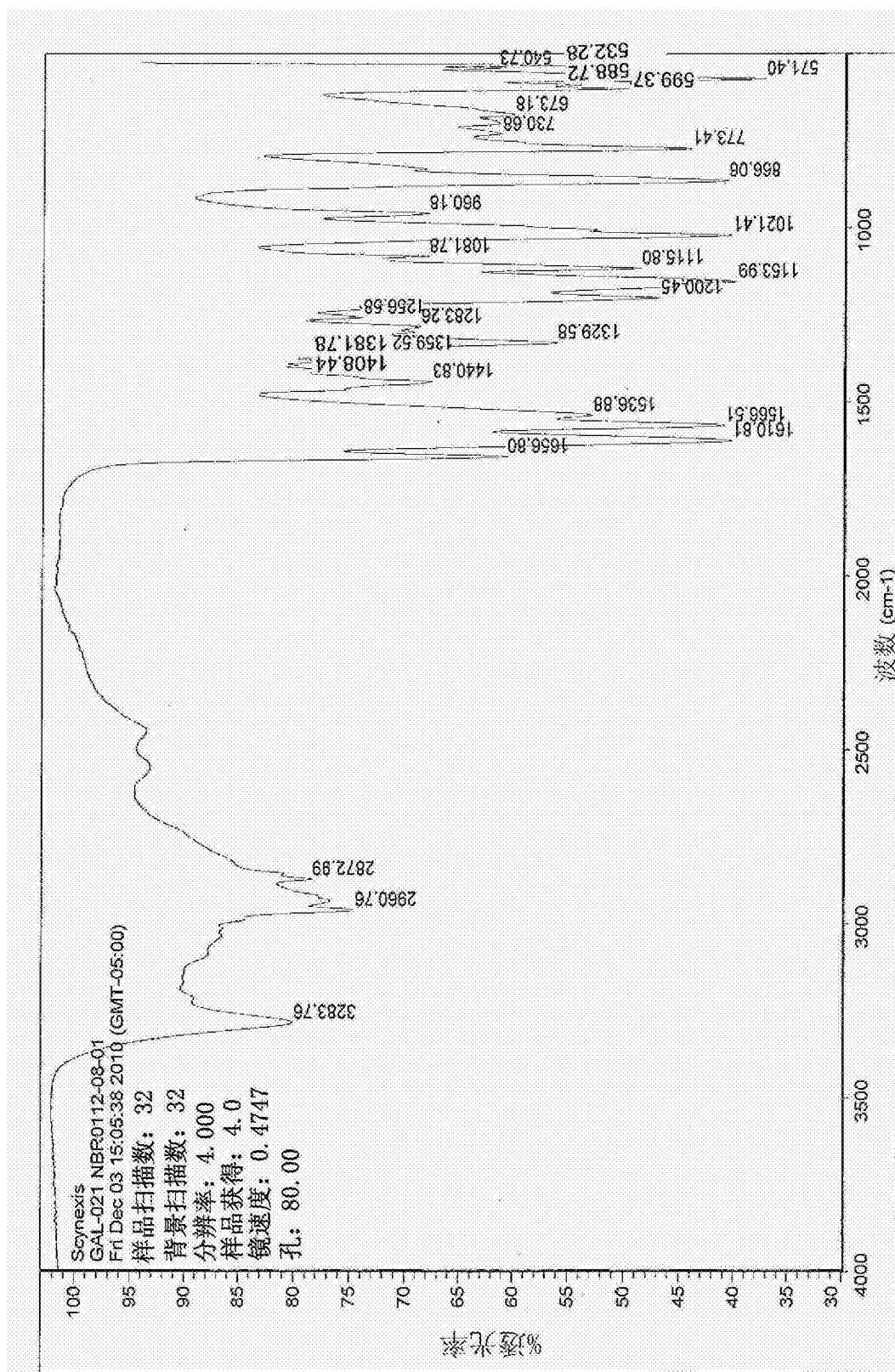


图 12

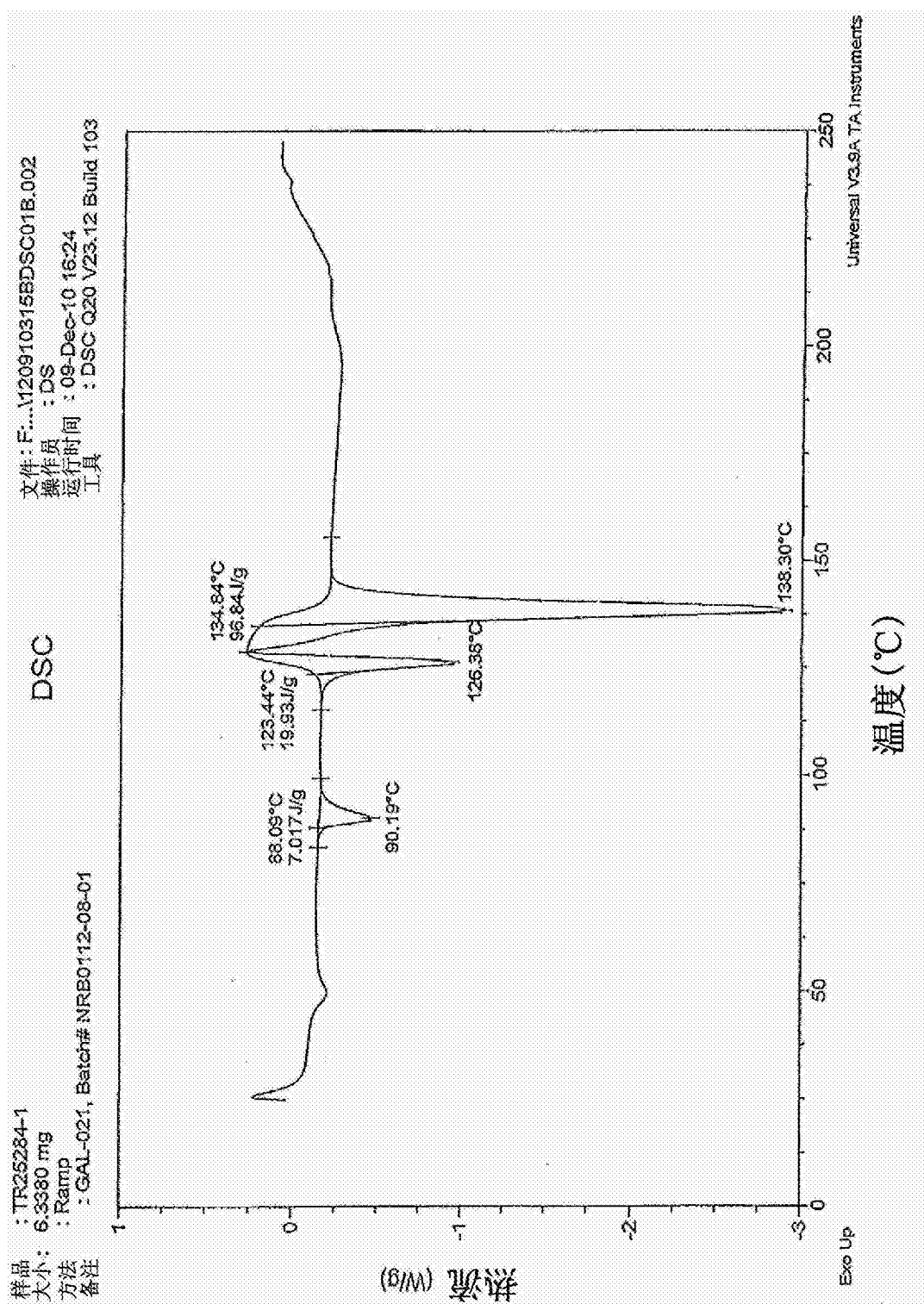


图 13



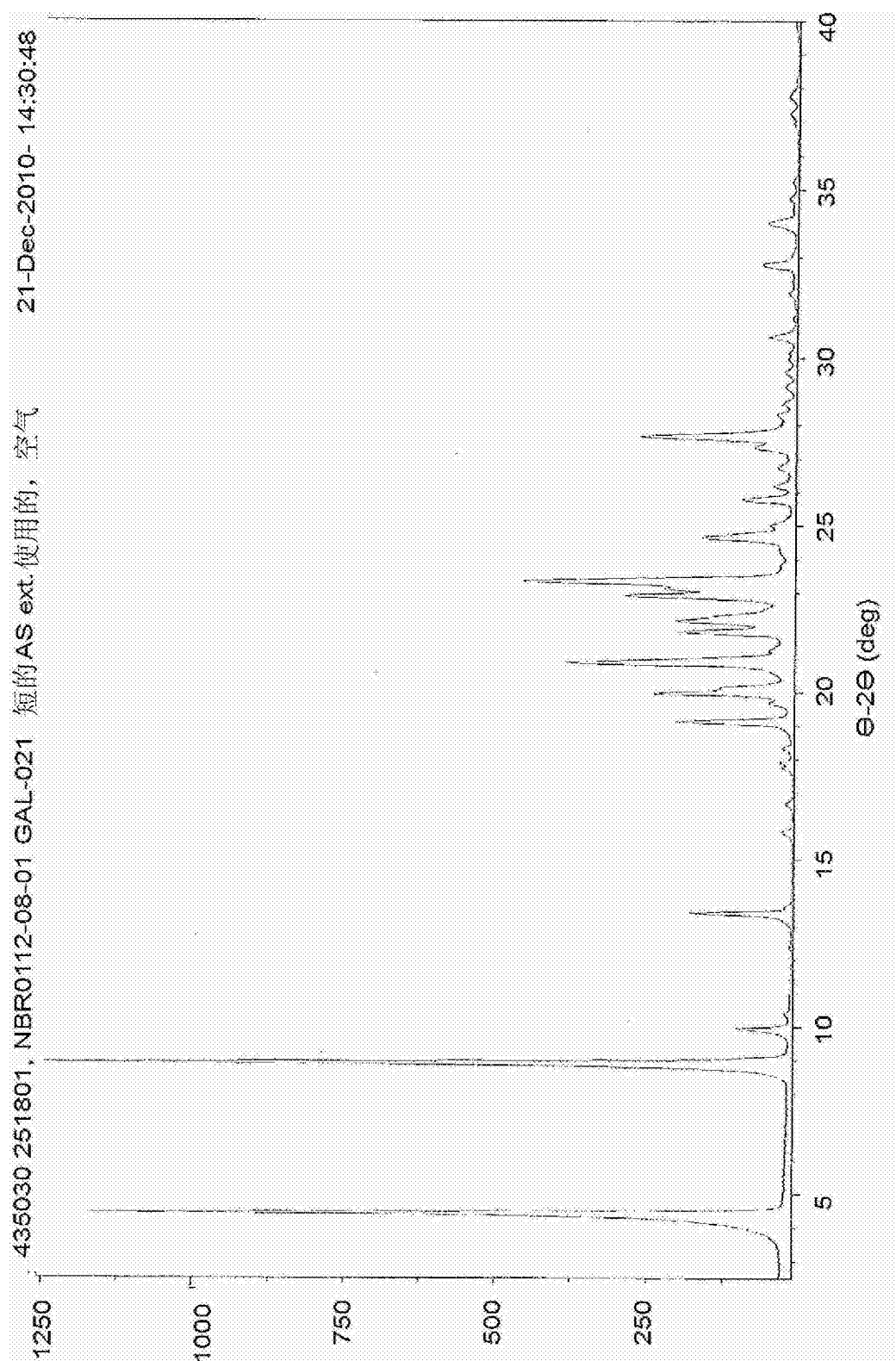


图 14

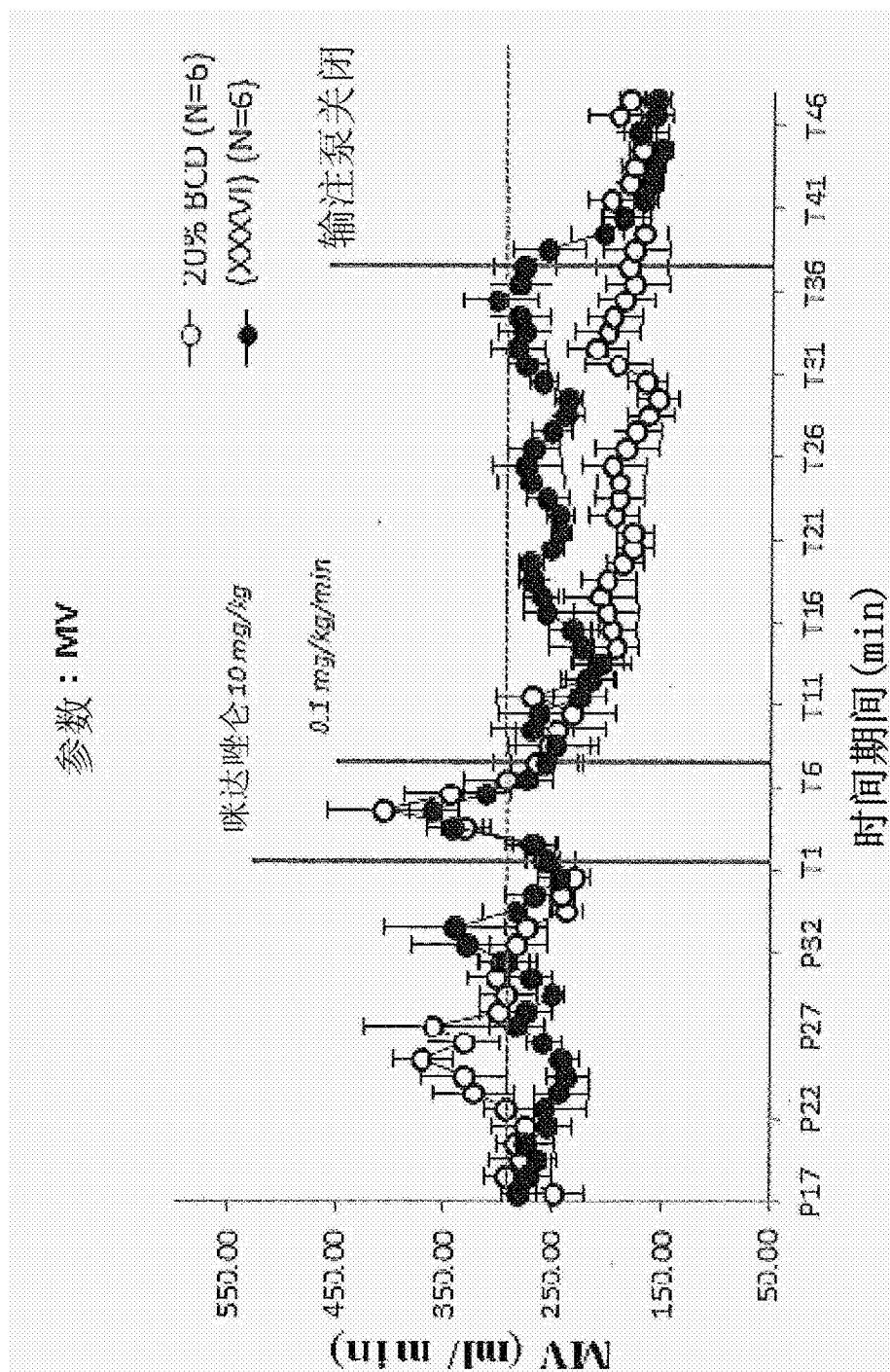


图 15

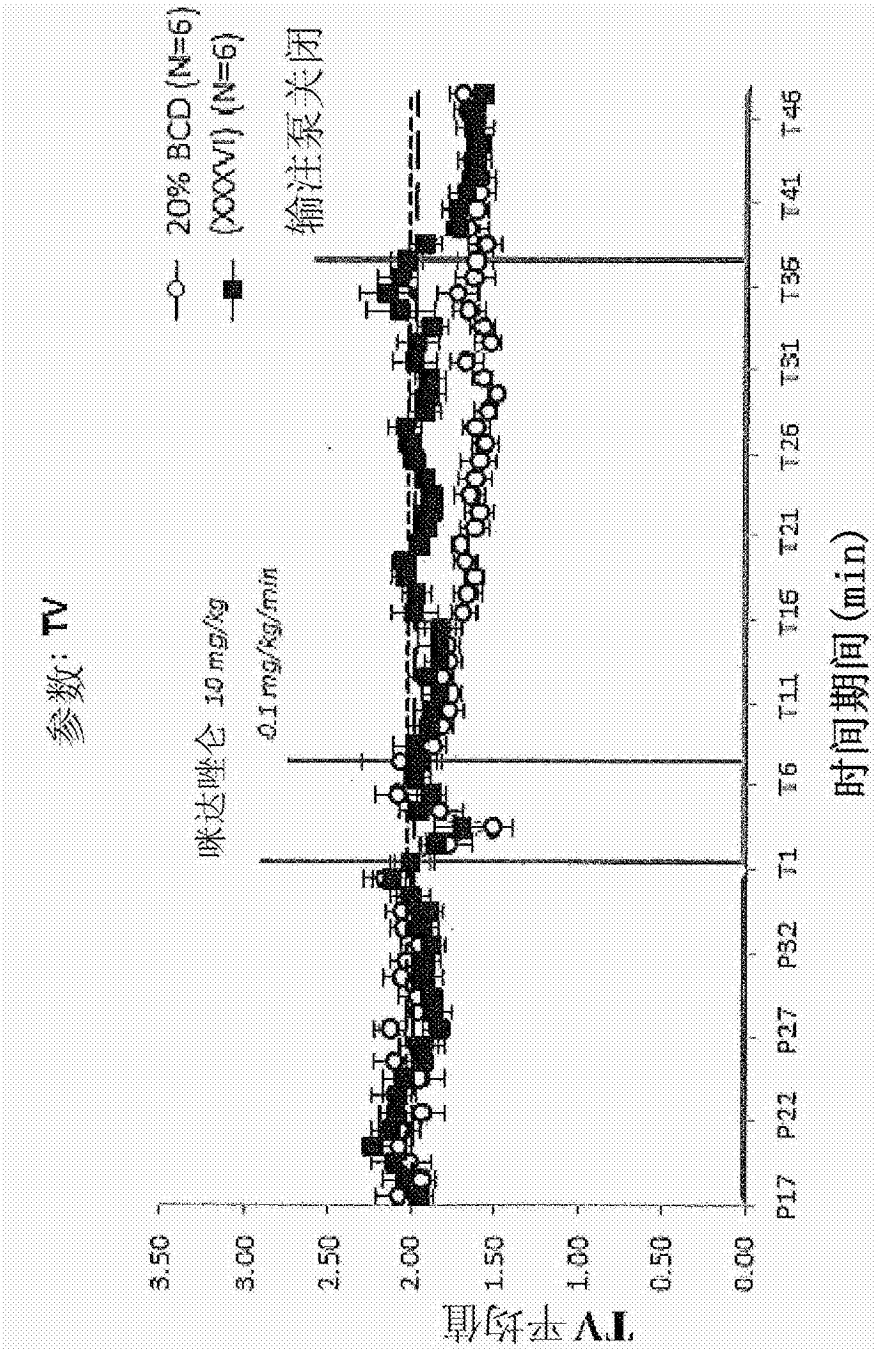


图 16

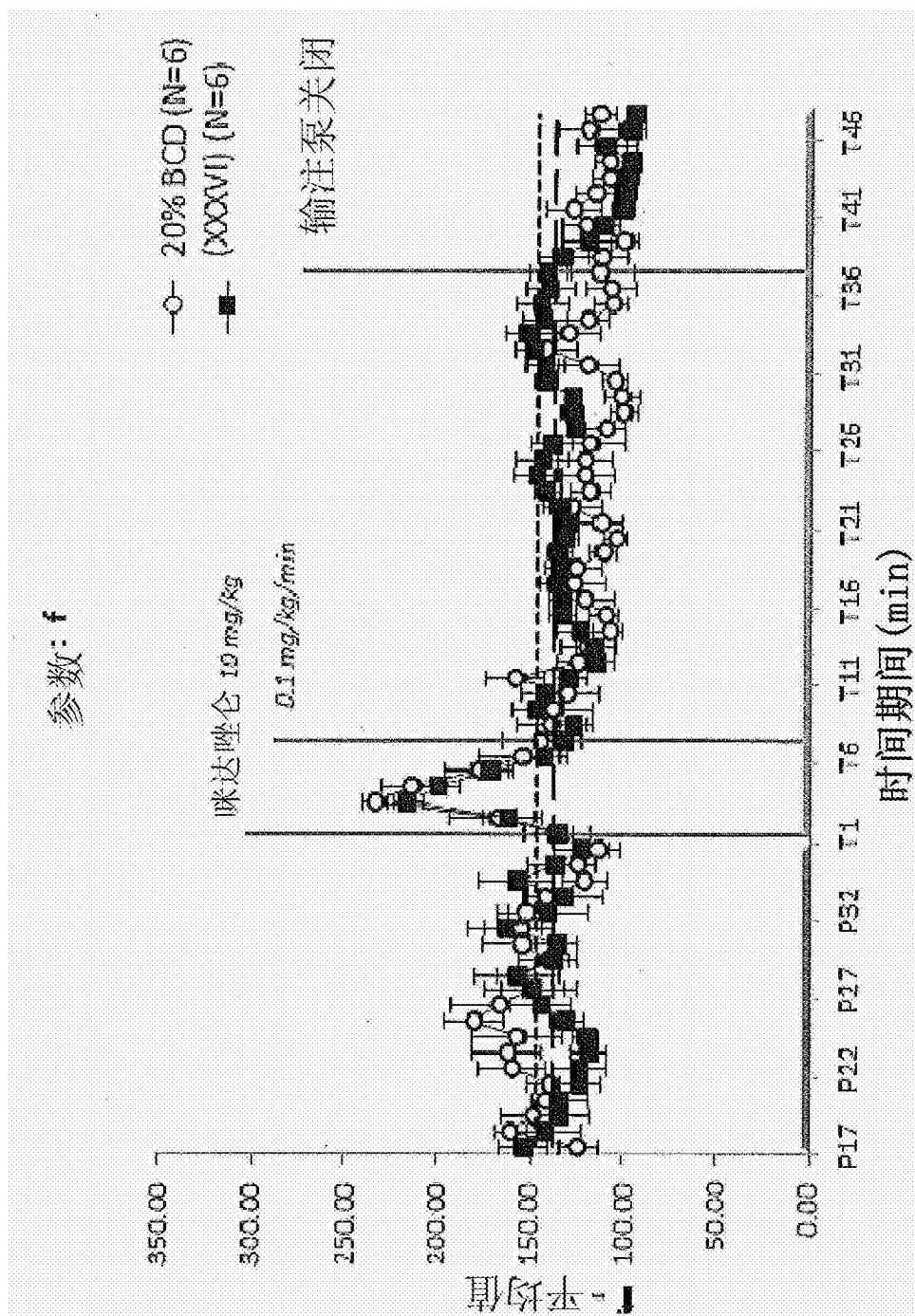


图 17

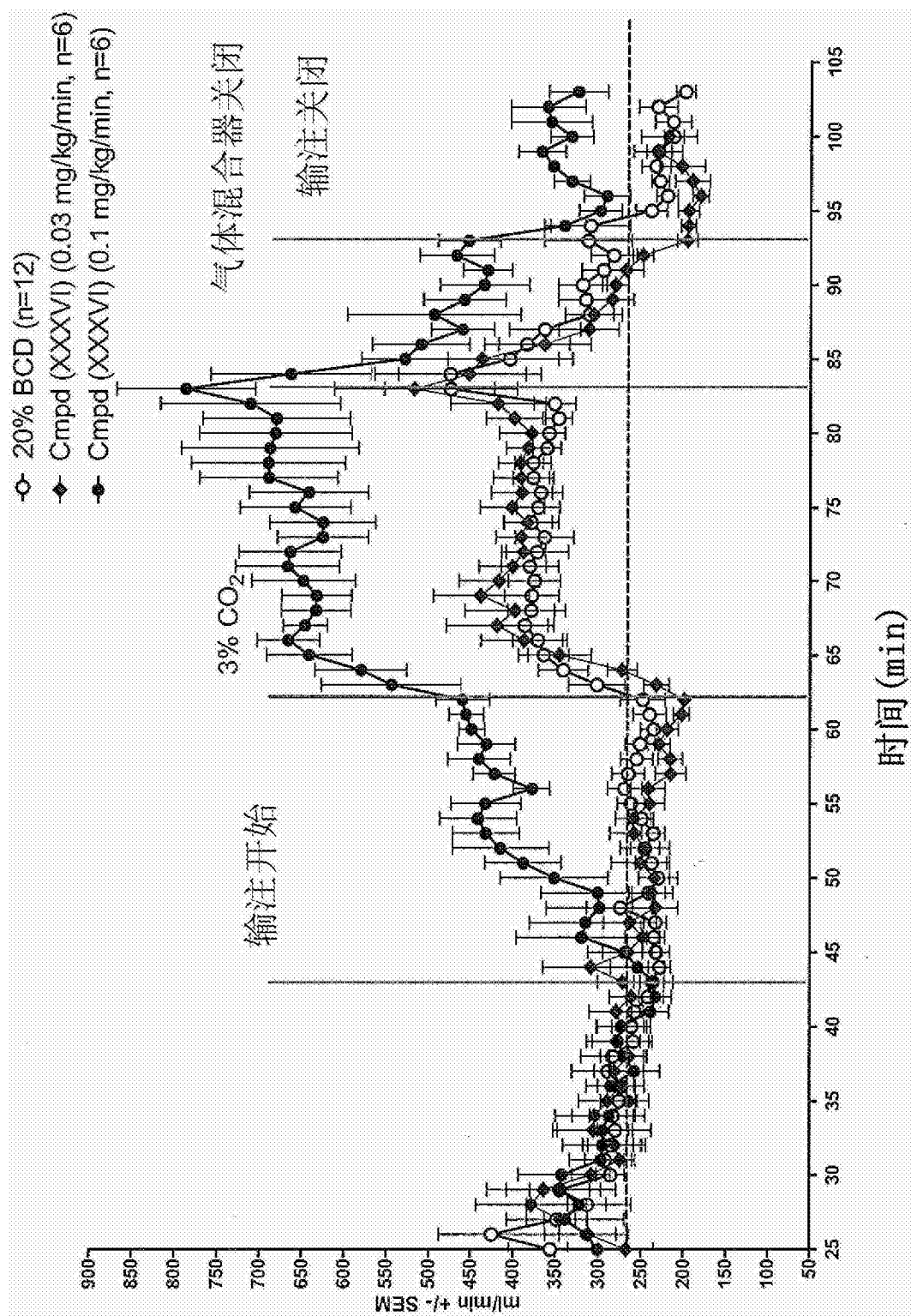


图 18