

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01811720.1

[51] Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)

[45] 授权公告日 2006年7月12日

[11] 授权公告号 CN 1263756C

[22] 申请日 2001.4.17 [21] 申请号 01811720.1

[30] 优先权

[32] 2000.4.28 [33] JP [31] 128870/00

[86] 国际申请 PCT/EP2001/004357 2001.4.17

[87] 国际公布 WO2001/083485 英 2001.11.8

[85] 进入国家阶段日期 2002.12.24

[71] 专利权人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 由良毅 A·B·康切普茨安

韩均熙 丸茂真纪子 胜又浩子

河村典广 小久保利雄 小村弘

李英富 T·B·罗温格尔

茂木宗人 山本伦行 吉田长弘

S·米勒 M·A·鲍朴

A·M·雷曼 M·E·罗杰格兹

W·J·斯各特 汪明

审查员 康蕾

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 马崇德

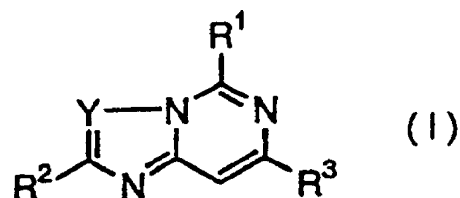
权利要求书 15 页 说明书 149 页

[54] 发明名称

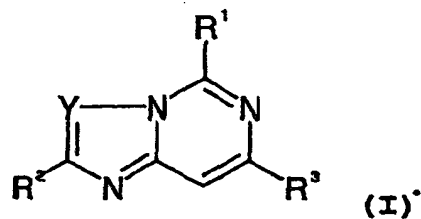
咪唑并嘧啶衍生物和三唑并嘧啶衍生物

[57] 摘要

一种式(I)化合物, 其中 R¹ 为 -X-R⁴、任选取代的杂环残基、任选取代的碳环残基或任选取代的稠环部分; X 为 CR⁵R⁶、O、S、SO、SO₂ 或 NR⁷; Y 为 CH 或 N; R² 为 H、任选取代的 C₁-C₁₀ 烷基等; R³ 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基等; R⁴ 为任选取代的芳基、任选取代的杂芳基等; R⁵、R⁶ 和 R⁷ 可以相同或不同, 它们为 H、任选取代的 C₁-C₁₀ 烷基等。上述化合物具有良好的抗变应性活性等。



1. 一种下式化合物、或其互变异构体或立体异构体、或其生理学上可接受的盐:



5

其中 R^1 为 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-NHR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 或 $-CR^{14}R^{15}R^{11}$ ， R^{11} 为 H、苯基羰基、任选被 $COOR^{111}$ 取代的噻吩基、嘧啶基、 C_2-C_6 烯基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的咪唑基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的三唑基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的四唑基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的噻二唑基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的吡咯烷基、环己烯基、任选被 R^{112} 、 R^{113} 和/或 R^{114} 取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、任选被 R^{112} 、 R^{113} 和/或 R^{114} 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选被 R^{115} 、 R^{116} 和/或 R^{117} 取代的苯基、任选被 R^{115} 、 R^{116} 和/或 R^{117} 取代的吡啶基或任选包含最多 3 个选自 N 和 S 的杂原子并任选被 R^{118} 取代的 9-10 元不饱和稠环，

15

其中 R^{111} 为 H 或 C_1-C_6 烷基，

R^{112} 为卤素、氨基、 $-COOR^{112a}$ ，其中 R^{112a} 为 H 或 C_1-C_6 烷基； $-CO-NH-CH_3$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_pCN$ ，其中 p 为 0、1、2、3、4、5 或 6； $-NH-COOR^{112a}$ 、吡嗪基、四唑基、二氢硫代苯基、吗啉代、哌啶子基、二(C_1-C_6 烷基)氨基、吲哚基、吡啶基、苯硫基或任选被 1-3 个选自以下取代基取代的苯基：

20

卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基和三卤代 C_1-C_6 烷基，

R^{113} 为卤素、羟基或 C_1-C_6 烷氧基-羰基，

R^{114} 为卤素，

5 R^{115} 为 H、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基、羧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基、吗啉代- C_1 - C_6 烷基-氧基、羧基- C_1 - C_6 烷基-氧基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、任选被 R^{115a} 取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、任选被 R^{115a} 取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、四唑基、咪基、 $-\text{CON}(\text{R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{115d}$ 、 $-\text{SOR}^{115d}$ 、 $-\text{SR}^{115d}$ 或任选被 COOR^{115e} 取代的 C_2 - C_6 烯基，

10 R^{115a} 为一个或二个选自以下的基团：羧基、吗啉代、吗啉代-羰基、氨基、羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、任选被氰基- C_1 - C_6 烷基取代的氨基甲酰基、甲基氨基-羰基、二甲基氨基-羰基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、四唑基、任选被 C_1 - C_6 烷基取代的二氢噁唑基以及任选被 $=\text{O}$ 取代的含 1 个氮原子的 9-10 元不饱和稠环，

R^{115b} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基，

15 R^{115c} 为 H、氨基、 C_1 - C_6 烷基氨基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基、咪基、吗啉代- C_1 - C_6 烷基羰基、羧基- C_1 - C_6 烷基羰基、或任选被选自以下的 1-2 个基团取代的直链或支链 C_1 - C_6 烷基：羟基、苯基、吗啉代、二(C_1 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基和羟基 C_1 - C_6 烷基取代的氨基、 C_1 - C_6 烷氧基-羰基以及羧基，

20 或 R^{115b} 和 R^{115c} 与相邻的 N 原子一起构成 5 元或 6 元饱和杂环，它除了相邻的 N 外还任选含有一个 N 或 O 原子并任选被 C_1 - C_6 烷基取代，

25 R^{115d} 为羟基、羟基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基、羟基-羰基- C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基，

R^{115e} 为氢或 C_1 - C_6 烷基，

R^{116} 为 H、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、卤素或氨基甲酰基，

R^{117} 为 H、卤素或 C_1 - C_6 烷氧基，

R^{118} 为 1-3 个选自以下的取代基: C_1-C_6 烷基、氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-COOR^{118a}$, 其中 R^{118a} 为 H 或 C_1-C_6 烷基; 以及单或双的=O,

R^{12} 为 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_q-OH$ 、 $-(CH_2)_q-CN$, 其中 $q=0, 1, 2, 3, 4, 5$ 或 6 ; $-CO-C_1-C_6$ 烷基或 $-C_2-C_6$ 烯基,

R^{13} 与 R^{11} 相同,

或 R^{12} 和 R^{13} 与相邻的 N 原子一起构成 4-6 元饱和杂环, 除了相邻的 N 原子外, 它还可包含或不包含 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子,

所述 4-6 元杂环任选与二氧杂环戊烷构成螺环, 或任选与苯

稠合和/或任选被 1-2 个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基

羰基、 C_1-C_6 烷基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、羧基、 C_1-C_6 烷

氧基羰基、氨基甲酰基、苯基、卤代苯基、 C_1-C_6 烷氧基取

代的苯基、 C_1-C_6 烷基取代的苯基、硝基苯基、羟苯基、 C_1-

C_6 烷基羰基苯基、 C_1-C_6 烷氧基羰基苯基、任选被 CF_3 取代

的吡啶基、嘧啶基、 C_{3-7} 环烷基、二氧戊环基、哌啶子基、

卤代苯基羰基、呋喃基羰基、氰基、二甲基氨基、苄基、氧

代残基、胡椒基甲基、卤代二苯基甲基以及三氟甲基羰基氨

基,

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同, 它们为 H、 C_1-C_{10} 烷基、羟基、羟基 C_1-

C_6 烷基、氰基 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_{10} 烯基或 C_1-C_6 烷

基羰基;

Y 为 CH 或 N;

R^2 为 H、 C_1-C_6 烷基、氨基甲酰基或 $-COOR^{21}$,

其中 R^{21} 为 H 或 C_1-C_6 烷基;

R^3 为噻吩基、任选被卤素或 C_1-C_6 烷氧基取代的吡啶基、任选被 C_1-C_6 烷氧基取代的萘基、二噁烷稠合苯基、二氧杂环戊烷稠合苯基或任选被 1-3 个选自以下的取代基取代的苯基: 卤素、 C_1-C_6 烷基、硝基、氨基、羟基、 C_1-C_6 烷硫基、 $-OR^{31}$ 、 $-OR^{32}$ 、 $-NR^{33}R^{34}$ 以及 $-SO_2R^{35}$,

其中 R^{31} 和 R^{32} 相同或不同，它们为硝基、 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_2 - C_6 烯基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基羰基、 C_1 - C_6 烷基氨基羰基、 $-SO_2-R^{311}$ 、或任选被 R^{312} 取代的直链或支链 C_1 - C_6 烷基、任选被 R^{312} 取代的环 C_3 - C_7 烷基，

5 R^{311} 为 C_1 - C_6 烷基、氨基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基氨基或包含最多 2 个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 C_1 - C_6 烷基或羧基取代的 5-6 元饱和杂环，

10 R^{312} 为 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、任选被 C_1 - C_6 烷氧基取代的苯基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基和羟基 C_1 - C_6 烷基取代的氨基、或包含最多 2 个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 1 个或 3 个选自 C_1 - C_6 烷基、氨基甲酰基以及二(C_1 - C_6 烷基)氨基的取代基取代的 5-6 元饱和杂环，

R^{33} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基，

15 R^{34} 为羧基 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基或任选被 R^{341} 取代的 C_1 - C_6 烷基，

其中 R^{341} 为二甲基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、吗啉代、苯基、 C_1 - C_6 烷基取代的哌嗪基、氧代吡咯烷基或咪唑基，

20 或 $-NR^{33}R^{34}$ 构成还任选包含 1 个选自 N、S 和 O 的杂原子并任选被 C_1 - C_6 烷基取代的 5-6 元饱和杂环，

R^{35} 为氨基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基 C_1 - C_6 烷基氨基、任选被羟基 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷基取代的哌嗪基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基氨基、吗啉代、任选被羧基或 C_1 - C_6 烷基取代的哌啶子基、或羟基 C_1 - C_6 烷基氨基。

25 2. 权利要求 1 要求保护的化合物、或其互变异构体或立体异构体、或其生理学上可接受的盐，其中 R^1 为 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-NHR^{11}$ 或 $-NR^{12}R^{13}$ ，

R^{11} 为 H、苯基羰基、任选被 $COOR^{111}$ 取代的噻吩基、嘧啶基、

- C₂-C₆烯基、任选被 C₁-C₆烷基取代的咪唑基、任选被 C₁-C₆烷基取代的三唑基、任选被 C₁-C₆烷基取代的四唑基、任选被 C₁-C₆烷基取代的噻二唑基、任选被 C₁-C₆烷基取代的吡咯烷基、环己烯基、任选被 R¹¹²、R¹¹³和/或 R¹¹⁴取代的 C₁-C₁₀直链或支链烷基、
- 5 任选被 R¹¹²、R¹¹³和/或 R¹¹⁴取代的 C₃-C₁₀环烷基、任选被 R¹¹⁵、R¹¹⁶和/或 R¹¹⁷取代的苯基、任选被 R¹¹⁵、R¹¹⁶和/或 R¹¹⁷取代的吡啶基、或任选包含最多 3 个选自 N 和 S 的杂原子并任选被 R¹¹⁸取代的 9-10 元不饱和稠环，
- 其中 R¹¹¹ 为 H 或 C₁-C₆烷基，
- 10 R¹¹² 为卤素、氨基、-COOR^{112a}，其中 R^{112a} 为 H 或 C₁-C₆烷基；-CO-NH-CH₃、-CO-NH-(CH₂)_pCN、-NH-COOR^{112a}、吡嗪基、四唑基、二氢硫代苯基、吗啉代、哌啶子基、二(C₁-C₆烷基)氨基、吲哚基、吡啶基、苯硫基或任选被 1 个选自
- 15 以下的取代基取代的苯基：卤素、羟基、C₁-C₆烷氧基和三卤代甲基，
- R¹¹³ 为卤素、羟基或 C₁-C₆烷氧基-羰基，
- R¹¹⁴ 为卤素，
- R¹¹⁵ 为 H、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、羧基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基羰基、吗啉代-C₁-C₆烷基-氧基、羧基-C₁-C₆烷基-氧基、三卤代甲基、三卤代甲
- 20 氧基、任选被 R^{115a}取代的 C₁-C₁₀直链或支链烷基、任选被 R^{115a}取代的 C₃-C₁₀环烷基、四唑基、咪基、-CON(R^{115b})R^{115c}、-SO₂N(R^{115b})R^{115c}、-N(R^{115b})R^{115c}、-SO₂R^{115d}、-SOR^{115d}、-SR^{115d}或任选被 COOR^{115e}取代的 C₂-C₆烯基，
- 25 R^{115a} 为一个或二个选自以下的基团：羧基、吗啉代、吗啉代-羰基、氨基、羟基、氰基、C₁-C₆烷氧基羰基、任选被氰基-C₁-C₆烷基取代的氨基甲酰基、甲基氨基-羰基、二甲基氨基-羰基、-NH-SO₂-CH₃、四唑基、任选被

- C₁-C₆烷基取代的二氢噁唑基、以及任选被=O取代的含1个氮原子的9-10元不饱和稠环，
- R^{115b}为H或C₁-C₆烷基，
- R^{115c}为H、氨基、C₁-C₆烷基氨基、二(C₁-C₆烷基)氨基、脒基、吗啉代-C₁-C₆烷基羰基、羧基-C₁-C₆烷基羰基、或任选被选自以下的1或2个基团取代的直链或支链C₁-C₆烷基：羟基、苯基、吗啉代、二(C₁-C₆烷基)氨基、C₁-C₆烷基和羟基 C₁-C₆烷基取代的氨基、C₁-C₆烷氧基-羰基以及羧基，
- 或 R^{115b}和 R^{115c}与相邻的 N 原子一起构成 5 元或 6 元饱和杂环，它除了相邻的 N 外还任选含有一个 N 或 O 原子并任选被 C₁-C₆烷基取代，
- R^{115d}为羟基、羟基 C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基、羟基-羰基-C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基羰基 C₁-C₆烷基，
- R^{115e}为氢或 C₁-C₆烷基，
- R¹¹⁶为 H、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、卤素或氨基甲酰基，
- R¹¹⁷为 H、卤素或 C₁-C₆烷氧基，
- R¹¹⁸为 1-3 个选自以下的取代基：C₁-C₆烷基、氨基、C₁-C₆烷氧基、-COOR^{118a}，其中 R^{118a}为 H 或 C₁-C₆烷基；以及=O，
- R¹²为 C₁-C₆烷基、-(CH₂)_q-OH、-(CH₂)_q-CN，其中 q=0、1、2、3、4、5 或 6；-CO-C₁-C₆烷基或-C₂-C₆烯基，
- R¹³与 R¹¹相同，
- 或 R¹²和 R¹³与相邻的 N 原子一起构成 4-6 元饱和杂环，除了相邻的 N 原子外，它还可包含或不包含 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子，
- 所述 4-6 元杂环任选与二氧杂环戊烷构成螺环，或任选与苯稠合和/或任选被 1-2 个选自以下的取代基取代：C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷基羰基、羟基、羟基 C₁-C₆烷基、羧基、C₁-C₆烷氧基羰基、氨基甲酰基、苯基、卤代苯基、C₁-C₆烷氧基取代

5 的苯基、C₁-C₆烷基取代的苯基、硝基苯基、羟苯基、C₁-C₆烷基羰基苯基、C₁-C₆烷氧基羰基苯基、任选被CF₃取代的吡啶基、嘧啶基、C₃₋₇环烷基、二氧戊环基、哌啶子基、卤代苯基羰基、呋喃基羰基、氰基、二甲基氨基、苄基、氧代残基、胡椒基甲基、卤代二苯基甲基以及三氟甲基羰基氨基，

Y 为 CH 或 N;

R² 为 H、C₁-C₆烷基或氨基甲酰基;

10 R³ 为噻吩基、任选被卤素或 C₁-C₆烷氧基取代的吡啶基、二噁烷稠合苯基、二氧杂环戊烷稠合苯基或任选被 1-3 个选自以下的取代基取代的苯基：卤素、C₁-C₆烷基、硝基、氨基、羟基、C₁-C₆烷硫基、-OR³¹、-OR³²、-NR³³R³⁴ 以及 -SO₂R³⁵，

15 其中 R³¹ 和 R³² 相同或不同，它们为硝基、C₁-C₆烷基羰基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₂-C₆烯基、二(C₁-C₆烷基)氨基羰基、C₁-C₆烷基氨基羰基、-SO₂-R³¹¹、任选被 R³¹² 取代的直链或支链 C₁-C₆烷基、或任选被 R³¹² 取代的环 C₃-C₇烷基，

20 R³¹¹ 为 C₁-C₆烷基、氨基、二(C₁-C₆烷基)氨基 C₁-C₆烷基氨基、C₁-C₆烷氧基羰基 C₁-C₆烷基氨基、包含最多 2 个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 C₁-C₆烷基或羧基取代的 5-6 元饱和杂环，

25 R³¹² 为一个选自以下的基团：C₁-C₆烷氧基、卤素、任选被 C₁-C₆烷氧基取代的苯基、二(C₁-C₆烷基)氨基、C₁-C₆烷基和羟基 C₁-C₆烷基取代的氨基、或包含最多 2 个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 C₁-C₆烷基、氨基甲酰基或二(C₁-C₆烷基)氨基取代的 5-6 元饱和杂环，

R³³ 为 H 或 C₁-C₆烷基，

R³⁴ 为羧基 C₁-C₆烷基羰基、C₁-C₆烷基羰基或任选被 R³⁴¹ 取代的 C₁-C₆烷基，

- 其中 R^{341} 为二甲基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、吗啉代、苯基、 C_1 - C_6 烷基取代的哌嗪基、氧代吡咯烷基或咪唑基，
或 $-NR^{33}R^{34}$ 构成任选被 C_1 - C_6 烷基取代的吗啉代、任选被 C_1 - C_6 烷基取代的噻嗪基、任选被 C_1 - C_6 烷基取代的哌啶子基、任选被
- 5 C_1 - C_6 烷基取代的吡咯烷基，
 R^{35} 为氨基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基 C_1 - C_6 烷基氨基、羟基 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基氨基、吗啉代、任选被羟基 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷基取代的哌嗪基或任选被羧基取代的哌啶子基。
- 10 3. 权利要求 1 要求保护的化合物、或其互变异构体或立体异构体、或其生理学上可接受的盐，其中 R^1 为 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 或 $-NHR^{11}$ ，
 R^{11} 为任选被 R^{115} 、 R^{116} 和/或 R^{117} 取代的苯基、任选被 R^{115} 、 R^{116} 和/或 R^{117} 取代的吡啶基、或任选包含最多 3 个 N 原子并任选被 R^{118} 取代的 9-10 元不饱和稠环，
- 15 R^{115} 为 H、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、羧基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基羰基、吗啉代- C_1 - C_6 烷基-氧基、羧基- C_1 - C_6 烷基-氧基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、任选被 R^{115a} 取代的 C_1 - C_{10} 直链或支链烷基、任选被 R^{115a} 取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、四唑基、咪基、 $-\text{CON}(R^{115b})R^{115c}$ 、
20 $-\text{SO}_2\text{N}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{N}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2R^{115d}$ 、 $-\text{SOR}^{115d}$ 、 $-\text{SR}^{115d}$ 、或任选被 COOR^{115e} 取代的 C_2 - C_6 烯基，
 R^{115a} 为 1-2 个选自以下的基团：吗啉代、吗啉代-羰基、氨基、羟基、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、氨基甲酰基、甲基氨基-羰基、二甲基氨基-羰基、 $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{CH}_3$ 、任选被 C_1 - C_6 烷基取代的二氢噁唑基以及任选被 $=\text{O}$ 取代的含 1 个氮原子的 9-10 元不饱和稠环，
25 R^{115b} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基，
 R^{115c} 为 H、氨基、咪基、吗啉代- C_1 - C_6 烷基羰基、羧基

- C₁-C₆烷基羰基或任选被选自以下的1-2个基团取代的直链或支链 C₁-C₆烷基: 羟基、苯基、吗啉代、二(C₁-C₆烷基)氨基、C₁-C₆烷基和羟基 C₁-C₆烷基取代的氨基、C₁-C₆烷氧基-羰基以及羧基,
- 5 或 R^{115b}和 R^{115c}与相邻的 N 原子一起构成5元或6元饱和和杂环, 它除了相邻的 N 外还任选含有一个 N 或 O 原子并任选被 C₁-C₆烷基取代,
- R^{115d}为 C₁-C₆烷基、羟基、羟基 C₁-C₆烷基、羟基-羰基-C₁-C₆烷基或 C₁-C₆烷氧基羰基 C₁-C₆烷基,
- 10 R^{115e}为氢或 C₁-C₆烷基,
- R¹¹⁶为 H、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷基、卤素或氨基甲酰基,
- R¹¹⁷为 H、卤素或 C₁-C₆烷氧基,
- R¹¹⁸为 C₁-C₆烷基、氨基、C₁-C₆烷氧基、COOR^{118a}, 其中 R^{118a}为 H 或 C₁-C₆烷基; 或单或双的=O,
- 15 Y 为 CH 或 N;
- R²为 H;
- R³为任选被2个选自-OR³¹、-OR³²以及-NR³³R³⁴的取代基取代的苯基, 其中 R³¹和 R³²相同或不同, 它们为任选被 R³¹²取代的直链或支链 C₁-C₆烷基、任选被 R³¹²取代的环 C₃-C₇烷基,
- 20 R³¹²为1个选自以下的基团: C₁-C₆烷氧基、卤素、任选被 C₁-C₆烷氧基取代的苯基、二(C₁-C₆烷基)氨基、C₁-C₆烷基和羟基 C₁-C₆烷基取代的氨基、或包含最多2个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 C₁-C₆烷基、氨基甲酰基或二(C₁-C₆烷基)氨基取代的5-6元饱和杂环,
- 25 R³³为 H 或 C₁-C₆烷基,
- R³⁴为任选被 C₁-C₆烷氧基取代的 C₁-C₆烷基, 或-NR³³R³⁴构成任选被 C₁-C₆烷基取代的吗啉代。
4. 权利要求 1 要求保护的化合物、或其互变异构体或立体异构

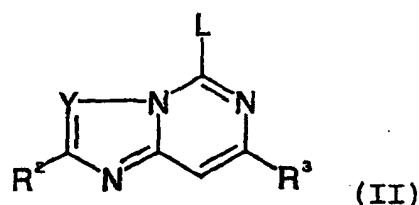
体、或其生理学上可接受的盐，其中化合物选自以下化合物：

- [7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-(1H-吡唑-6-基)-
胺；
- 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-苯甲酰
5 胺；
- 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-5-甲氧基-
苯甲酰胺；
- 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-苯磺酰
胺；
- 10 [7-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基]-(1H-吡唑-
6-基)-酰胺；
- 4-氨基-2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-苯
甲酰胺；
- (7-(3-甲氧基-4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-苯基)-咪唑并[1,2-c]
15 嘧啶-5-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺；
- [7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-对甲苯
基-胺；
- (2-甲磺酰基-苯基)-(7-(3-甲氧基-4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-
苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-胺；
- 20 2-[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-烟
酰胺；
- 2-[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-苯
甲酰胺；
- (2-甲磺酰基-苯基)-[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]
25 嘧啶-5-基]-胺；
- 4-[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-苯
酚；
- [7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-(4-甲氧

基-苯基)-胺; 和

2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-烟酰胺。

5. 一种制备权利要求 1 化合物的方法, 该方法包括使通式(II)化合物



5

其中

Y 为 CH 或 N;

R^2 为 H、 C_1 - C_6 烷基、氨基甲酰基或 $-COOR^{21}$

其中 R^{21} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

10 R^3 为噻吩基、任选被卤素或 C_1 - C_6 烷氧基取代的吡啶基、任选被 C_1 - C_6 烷氧基取代的萘基、二噁烷稠合苯基、二氧杂环戊烷稠合苯基或任选被 1-3 个选自以下的取代基取代的苯基: 卤素、 C_1 - C_6 烷基、硝基、氨基、羟基、 C_1 - C_6 烷基硫基、 $-OR^{31}$ 、 $-OR^{32}$ 、 $-NR^{33}R^{34}$ 以及 $-SO_2R^{35}$,

15 其中 R^{31} 和 R^{32} 相同或不同, 它们为 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_2 - C_6 烯基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基羰基、 C_1 - C_6 烷基氨基羰基、 $-SO_2-R^{311}$ 、任选被 R^{312} 取代的直链或支链 C_1 - C_6 烷基、或任选被 R^{312} 取代的环 C_3 - C_7 烷基,

20 R^{311} 为 C_1 - C_6 烷基、氨基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基氨基、包含最多 2 个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 C_1 - C_6 烷基或羧基取代的 5-6 元饱和杂环,

25 R^{312} 为 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、任选被 C_1 - C_6 烷氧基取代的苯基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基和羟基 C_1 - C_6 烷基取代的氨基、或包含最多 2 个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 1 个或 3 个选自 C_1 - C_6 烷基、氨基甲酰基以及二(C_1 - C_6 烷基)氨基的取

代基取代的 5-6 元饱和杂环,

R^{33} 为 H 或 C_1-C_6 烷基,

R^{34} 为羧基 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷基羰基或任选被 R^{341} 取代的 C_1-C_6 烷基,

5 其中 R^{341} 为二甲基氨基、 C_1-C_6 烷氧基、吗啉代、苯基、 C_1-C_6 烷基取代的哌嗪基、氧代吡咯烷基或咪唑基,

或 $-NR^{33}R^{34}$ 构成还任选包含 1 个选自 N、S 和 O 的杂原子并任选被 C_1-C_6 烷基取代的 5-6 元饱和杂环,

10 R^{35} 为氨基、二(C_1-C_6 烷基)氨基 C_1-C_6 烷基氨基、任选被羟基 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷基取代的哌嗪基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基氨基、吗啉代、任选被羧基或 C_1-C_6 烷基取代的哌啶子基、或羟基 C_1-C_6 烷基氨基;

L 为离去基团,

15 与以下通式(III)化合物在惰性溶剂中反应, 在适当情况可存在碱和/或存在辅助原料,

HR^1 (III)

其中

R^1 为 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-NHR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 或 $-CR^{14}R^{15}R^{11}$,

20 R^{11} 为 H、苯基羰基、任选被 $COOR^{111}$ 取代的噻吩基、嘧啶基、 C_2-C_6 烯基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的咪唑基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的三唑基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的四唑基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的噻二唑基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的吡咯烷基、环己烯基、任选被 R^{112} 、 R^{113} 和/或 R^{114} 取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基或被 R^{112} 、 R^{113} 和/或 R^{114} 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选被 R^{115} 、 R^{116} 和/或 R^{117} 取代的苯基、任选被 R^{115} 、 R^{116} 和/或 R^{117} 取代的吡啶基、
25 或任选包含最多 3 个选自 N 和 S 的杂原子并任选被 R^{118} 取代的 9-10 元不饱和稠环,

其中 R^{111} 为 H 或 C_1-C_6 烷基,

- R^{112} 为卤素、氨基、 $-\text{COOR}^{112a}$ ，其中 R^{112a} 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基； $-\text{CO-NH-CH}_3$ 、 $-\text{CO-NH-(CH}_2)_p\text{CN}$ ，其中 p 为 0、1、2、3、4、5 或 6； $-\text{NH-COOR}^{112a}$ 、吡嗪基、四唑基、二氢硫代苯基、吗啉代、哌啶子基、二($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)氨基、吲哚基、吡啶基、苯硫基或任选被 1-3 个选自以下取代基取代的苯基：
- 5 卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、羟基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基和三卤代 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， R^{113} 为卤素、羟基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基-羰基， R^{114} 为卤素， R^{115} 为 H、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、羧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基、吗啉代- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-氧基、羧基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-氧基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、任选被 R^{115a} 取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 直链或支链烷基、任选被 R^{115a} 取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、四唑基、脒基、 $-\text{CON(R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、 $-\text{N(R}^{115b})\text{R}^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{115d}$ 、 $-\text{SOR}^{115d}$ 、 $-\text{SR}^{115d}$
- 10 或任选被 COOR^{115e} 取代的 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基， R^{115a} 为 1 或 2 个选自以下的基团：羧基、吗啉代、吗啉代-羰基、氨基、羟基、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基羰基、任选被氰基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代的氨基甲酰基、甲基氨基-羰基、二甲基氨基-羰基、 $-\text{NH-SO}_2\text{-CH}_3$ 、四唑基、任选被 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代的二氢嘞唑基以及任选被 $=\text{O}$ 取代的含 1 个氮原子的 9-10 元不饱和稠环，
- 15 R^{115b} 为 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基， R^{115c} 为 H、氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基、二($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)氨基、脒基、吗啉代- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基、羧基- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基、
- 20 或任选被选自以下的 1-2 个基团取代的直链或支链 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基：羟基、苯基、吗啉代、二($\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和羟基 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基取代的氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基-羰基以及羧基，
- 25

- 或 R^{115b} 和 R^{115c} 与相邻的 N 原子一起构成 5 元或 6 元饱和杂环，它除了相邻的 N 外还任选含有一个 N 或 O 原子并任选被 C_1-C_6 烷基取代，
- R^{115d} 为羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基、羟基-羰基- C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基，
- R^{115e} 为氢或 C_1-C_6 烷基，
- R^{116} 为 H、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、卤素或氨基甲酰基，
- R^{117} 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷氧基，
- R^{118} 为 1-3 个选自以下的取代基： C_1-C_6 烷基、氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-COOR^{118a}$ ，其中 R^{118a} 为 H 或 C_1-C_6 烷基；以及 $=O$ ，
- R^{12} 为 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_q-OH$ 、 $-(CH_2)_q-CN$ ，其中 $q=0, 1, 2, 3, 4, 5$ 或 6 ； $-CO-C_1-C_6$ 烷基或 $-C_2-C_6$ 烯基，
- R^{13} 与 R^{11} 相同，
- 或 R^{12} 和 R^{13} 与相邻的 N 原子一起构成 4-6 元饱和杂环，除了相邻的 N 原子外，它还可包含或不包含 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子，
- 所述 4-6 元杂环任选与二氧杂环戊烷构成螺环，或任选与苯稠合和/或任选被 1-2 个选自以下的取代基取代： C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、羧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、氨基甲酰基、苯基、卤代苯基、 C_1-C_6 烷氧基取代的苯基、 C_1-C_6 烷基取代的苯基、硝基苯基、羟苯基、 C_1-C_6 烷基羰基苯基、 C_1-C_6 烷氧基羰基苯基、任选被 CF_3 取代的吡啶基、嘧啶基、 C_{3-7} 环烷基、二氧戊环基、哌啶子基、卤代苯基羰基、呋喃基羰基、氰基、二甲基氨基、苄基、氧代残基、胡椒基甲基、卤代二苯基甲基以及三氟甲基羰基氨基，
- R^{14} 和 R^{15} 相同或不同，它们为 H、 C_1-C_{10} 烷基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、氰基 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_{10} 烯基或 C_1-C_6 烷基羰基。

6. 一种药物，它包含作为活性成分的权利要求 1 要求保护的化合物、或其互变异构体或立体异构体、或其生理学上可接受的盐。

7. 一种药用组合物，它包含权利要求 1 要求保护的化合物、或其互变异构体或立体异构体、或其生理学上可接受的盐和一种或多种药
5 学上可接受的赋型剂。

8. 权利要求 1 要求保护的化合物、或其互变异构体或立体异构体、或其生理学上可接受的盐在药物制备中的用途。

9. 权利要求 8 的制备药物的用途，其中所述药物用于治疗 and 预防与 Syk 酪氨酸激酶活性有关的疾病。

10 10. 权利要求 8 的制备药物的用途，其中所述药物用于治疗 and 预防变应性疾病，所述疾病选自哮喘、变应性鼻炎、特应性皮炎、食物过敏、接触性过敏、荨麻疹、结膜炎以及春季卡他。

11. 权利要求 8 的制备药物的用途，其中所述药物用于进行免疫抑制。

15 12. 权利要求 8 的制备药物的用途，其中所述药物用于治疗 and 预防血液凝固。

13. 权利要求 8 的制备药物的用途，其中所述药物用于治疗 and 预防肿瘤。

咪唑并嘧啶衍生物和三唑并嘧啶衍生物

5 技术领域

本发明涉及咪唑并嘧啶衍生物和三唑并嘧啶衍生物、制备所述衍生物以及包含所述衍生物的药用制剂的方法。本发明的咪唑衍生物和三唑嘧啶衍生物抑制 Syk 酪氨酸激酶活性。

10 背景技术

众所周知，肥大细胞和嗜碱细胞为变应性疾病发病的初始细胞，例如哮喘、变应性鼻炎、特应性皮炎。

速发型 I 型变态反应，例如哮喘性支气管收缩、变应性鼻炎性喷嚏以及特应性皮炎性瘙痒，是由于抗原(例如花粉或室内粉尘)与肥大细胞和嗜碱细胞捕获的抗原特异性 IgE 相互作用引发的。更具体来讲，肥大细胞和嗜碱细胞表面的高亲和力 IgE 受体(FcεRI)捕获 IgE，

15 然后 IgE 识别抗原。抗原-IgE 相互作用刺激 FcεRI，引发细胞反应，例如释放组胺和 PGD₂，从而引起速发型变态反应。活化细胞还产生白三烯及细胞因子，引起后期炎症反应，例如组织嗜曙红细胞增多。

20 Syk 酪氨酸激酶(Taniguchi, T.等, J. Biol. Chem. 266: 15790-15796 (1991))是一种参与上述细胞反应的酪氨酸激酶。Costello, P. S.等提出 Syk 酪氨酸激酶是以下 3 种细胞反应必不可少的：脱颗粒、合成脂质介导体以及产生细胞因子，上述细胞反应使用从 syk 敲出的小鼠获得的肥大细胞(Oncogene 13: 2595-2605 (1996))。Stenton, G. R.等公开了大鼠吸入 Syk 反义寡聚体 DNA 可抑制寄生虫抗原诱发的肺炎(J. Immunol., 164: 3790-3797 (2000))。因此，预测 Syk 酪氨酸激酶抑制剂

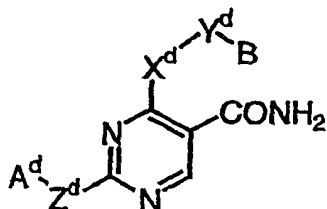
25 对速发变态反应和后期炎症反应均有抑制作用。

此外，各种遗传及药理研究表明，Syk 酪氨酸激酶在其它类型细

胞中起重要作用。据报道, Syk 为以下过程所必须的: FcγRs-介导的单核细胞/巨噬细胞吞噬作用(Matsuda, M.等, Mol. Biol. Cell 7: 1095-1106 (1996))、pre BCR-介导的 B 细胞成熟(Cornall, R. J.等, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 1713-1718 (2000))、GM-CSF/IL-5 诱导的嗜曙红细胞存活(Yousefi, S.等, J. Exp. Med., 183 : 1407-1414 (1996))、胶原诱导的血小板活化(Poole, A.等, EMBO J. 16: 2333-2341 (1997))、成纤维细胞分化为脂肪细胞(Wang, H.和 Malbon, C. C., J. Biol. Chem. 274: 32159-32166 (1999))以及 β-淀粉样蛋白肽-/朊病毒肽诱导小神经胶质细胞产生神经毒性产物(Combs, C. K.等, J. Neurosci. 19: 928-939 (1999))。

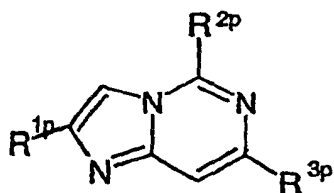
因此, Syk 酪氨酸激酶抑制剂可分别用于阻止抗体依赖性细胞毒性(ADCC)、抗体相关性疾病、嗜曙红细胞性炎症、血小板凝集、阿耳茨海默氏疾病/朊病毒疾病。

W099/310773 中公开了作为 Syk 抑制剂的有效药物, 即由以下通式表示的嘧啶-5-羧酰胺衍生物:



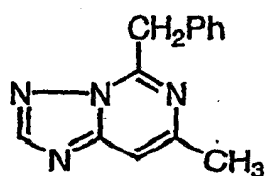
其中 X^d 为 O、S、 NR^{1d} 、CO、 $NR^{1d}CO$ 、 $CONR^{1d}$ 、 $C=N-OR^{1d}$ 或一个键; Y^d 为任选被 OR^{1d} 或 NHR^{1d} 或一个键取代的低级亚烷基; Z^d 为 O、 NR^{2d} 或连接(attachment); A^d 为 H、任选取代的低级烷基、任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基或任选取代的含氮饱和杂环; B 为任选取代的芳基或任选取代的杂芳基; R^{1d} 和 R^{2d} 为 H、低级烷基或-CO-低级烷基。

已经研究了作为多种疾病有效药物的不同咪唑并嘧啶衍生物和三唑并嘧啶衍生物。例如 Abignente Enrico 等(Farmaco (1991), 46 (10), 1099-110)公开了具有消炎活性的下式化合物:

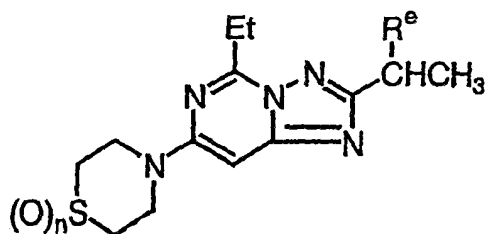


其中 R^{1p} 为 CO_2H 、 CO_2Et 、 CONH_2 、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; R^{2p} 为 Me, OMe;
 R^{3p} 为 OMe, Me, Cl.

5 Danagulyan, G. G. 等(Khim. Geterotsikl. Soedin. (1992), (2), 225-7)
 公开了下式化合物:

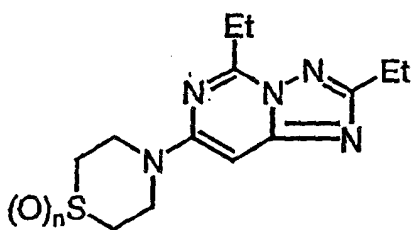


美国专利第 4639445 号公开了作为有效支气管扩张剂的下式化合物:



10 其中 R^e 为 OH, n 为 1 或 2。

美国专利第 4591588 号公开了具有支气管扩张剂活性的下式化合物:



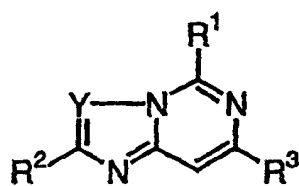
其中 n 为 1 或 2。

但是，没有文献涉及在 C-7 位有芳族基团的咪唑并嘧啶衍生物和三唑并嘧啶衍生物，也没有提到它们具有 Syk 酪氨酸激酶抑制活性。

5 发明概要

因为对咪唑并嘧啶衍生物和三唑并嘧啶衍生物的化学改性进行了广泛研究，所以本发明者发现本发明涉及的具有新型化学结构的化合物具有意想不到的出色 Sky 抑制活性。本发明的完成正是基于上述发现。

10 本发明提供一种新的下式(I)化合物及其盐、或其互变异构体或立体异构体或其生理学上可接受的盐：



(I)

其中 R¹ 为 -OR¹¹、-SR¹¹、-SOR¹¹、-SO₂R¹¹、-NHR¹¹、-NR¹²R¹³ 或 -CR¹⁴R¹⁵R¹¹，

15 R¹¹ 为 H、苯基羧基、任选被 COOR¹¹¹ (R¹¹¹ 为 H 或 C₁-C₆ 烷基) 取代的噻吩基、嘧啶基、C₂-C₆ 烯基、任选被 C₁-C₆ 烷基取代的咪唑基、任选被 C₁-C₆ 烷基取代的三唑基、任选被 C₁-C₆ 烷基取代的四唑基、任选被 C₁-C₆ 烷基取代的噻二唑基、任选被 C₁-C₆ 烷基取代的吡咯烷基、环己烯基、任选被 R¹¹²、R¹¹³ 和/或 R¹¹⁴ 取代的 C₁-C₁₀ 直链或支链烷基、任选被 R¹¹²、R¹¹³ 和/或 R¹¹⁴ 取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、任选被 R¹¹⁵、R¹¹⁶ 和/或 R¹¹⁷ 取代的苯基、任选被 R¹¹⁵、R¹¹⁶ 和/或 R¹¹⁷ 取代的吡啶基或任选包含最多 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子并任选被 R¹¹⁸ 取代的 9-10 元不饱和稠环，

20

- R^{112} 为卤素、氨基、 $-\text{COOR}^{112a}$ (R^{112a} 为 H 或 C_1-C_6 烷基)、 $-\text{CO-NH-CH}_3$ 、 $-\text{CO-NH-(CH}_2)_p\text{CN}$ (其中 p 为整数 0-6)、 $-\text{NH-COOR}^{112a}$ 、吡嗪基、四唑基、二氢硫代苯基、吗啉代、吡啶子基、二(C_1-C_6 烷基)氨基、吲哚基、吡啶基、苯硫基或
 5 任选被 1-3 个选自以下取代基取代的苯基：卤素、 C_1-C_6 烷基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基和三卤代 C_1-C_6 烷基，
 R^{113} 为卤素、羟基或 C_1-C_6 烷氧基-羰基，
 R^{114} 为卤素，
 R^{115} 为 H、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、 C_1-C_6 烷氧基、
 10 羧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷基羰基、吗啉代- C_1-C_6 烷基-氧基、羧基- C_1-C_6 烷基-氧基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、任选被 R^{115a} 取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、任选被 R^{115a} 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、四唑基、脒基、 $-\text{CON}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{N}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2R^{115d}$ 、 $-\text{SOR}^{115d}$ 、 $-\text{SR}^{115d}$
 15 或任选被 COOR^{115e} 取代的 C_2-C_6 烯基，
 R^{115a} 为一个或二个选自以下的基团：羧基、吗啉代、吗啉代-羰基、氨基、羟基、氰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、任选被氰基- C_1-C_6 烷基取代的氨基甲酰基、甲基氨基-羰基、二甲基氨基-羰基、 $-\text{NH-SO}_2\text{-CH}_3$ 、四唑基、任
 20 选被 C_1-C_6 烷基取代的二氢噁唑基以及任选被 $=\text{O}$ 取代的含 1 个氮原子的 9-10 元不饱和稠环，
 R^{115b} 为 H 或 C_1-C_6 烷基，
 R^{115c} 为 H、氨基、 C_1-C_6 烷基氨基、二(C_1-C_6 烷基)氨基、脒基、吗啉代- C_1-C_6 烷基羰基、羧基- C_1-C_6 烷基羰基、
 25 或任选被选自以下的 1-2 个基团取代的直链或支链 C_1-C_6 烷基：羟基、苯基、吗啉代、二(C_1-C_6 烷基)氨基、 C_1-C_6 烷基和羟基 C_1-C_6 烷基取代的氨基、 C_1-C_6 烷氧基-羰基以及羧基，

或 R^{115b} 和 R^{115c} 与相邻的 N 原子一起构成 5 元或 6 元饱和杂环, 它除了相邻的 N 外还任选含有一个 N 或 O 杂原子并任选被 C_1-C_6 烷基取代,

5 R^{115d} 为羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基、羟基-羰基- C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基,

R^{115e} 为氢或 C_1-C_6 烷基,

R^{116} 为 H、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、卤素或氨基甲酰基,

R^{117} 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷氧基,

10 R^{118} 为 1-3 个选自以下的取代基: C_1-C_6 烷基、氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-COOR^{118a}$ (H 或 C_1-C_6 烷基) 以及 $=O$,

R^{12} 为 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_n-OH$ 、 $-(CH_2)_n-CN$ ($n=0, 1, 2, 3, 4, 5$ 或 6)、 $-CO-C_1-C_6$ 烷基或 $-C_2-C_6$ 烯基,

R^{13} 与 R^{11} 相同,

15 或 R^{12} 和 R^{13} 与相邻的 N 原子一起构成 4-6 元饱和杂环, 除了相邻的 N 原子外, 它还可包含或不包含 1 个选自 O、N 和 S 的杂原子

20 上述 4-6 元杂环任选与二氧杂环戊烷构成螺环, 或任选与苯稠合和/或任选被 1-2 个选自以下的取代基取代: C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、羧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、氨基甲酰基、苯基、卤代苯基、 C_1-C_6 烷氧基取代的苯基、 C_1-C_6 烷基取代的苯基、硝基苯基、羟苯基、 C_1-C_6 烷基羰基苯基、 C_1-C_6 烷氧基羰基苯基、任选被 CF_3 取代的吡啶基、嘧啶基、 C_{3-7} 环烷基、二氧戊环基、哌啶子基、卤代苯基羰基、咪唑基羰基、氟基、二甲基氨基、苄基、

25 氧代残基、胡椒基甲基、卤代二苯基甲基以及三氟甲基羰基氨基,

R^{14} 和 R^{15} 相同或不同, 它们为 H、 C_1-C_{10} 烷基、羟基、羟基 C_1-C_6 烷基、氟基 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_2-C_{10} 烯基或 C_1-C_6

烷基羰基;

Y 为 CH 或 N;

R^2 为 H、 C_1 - C_6 烷基、氨基甲酰基或 $-COOR^{21}$

其中 R^{21} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基;

- 5 R^3 为噻吩基、任选被卤素或 C_1 - C_6 烷氧基取代的吡啶基、任选被 C_1 - C_6 烷氧基取代的萘基、二噁烷稠合苯基、二氧杂环戊烷稠合苯基或任选被 1-3 个选自以下的取代基取代的苯基: 卤素、 C_1 - C_6 烷基、硝基、氨基、羟基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $-OR^{31}$ 、 $-OR^{32}$ 、 $-NR^{33}R^{34}$ 以及 $-SO_2R^{35}$,

10 其中 R^{31} 和 R^{32} 相同或不同, 它们为 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基、 C_2 - C_6 烯基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基羰基、 C_1 - C_6 烷基氨基羰基、 $-SO_2-R^{311}$ 、或任选被 R^{312} 取代的直链或支链 C_1 - C_6 烷基、任选被 R^{312} 取代的环 C_3 - C_7 烷基,

15 R^{311} 为 C_1 - C_6 烷基、氨基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基 C_1 - C_6 烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基氨基或包含最多 2 个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 C_1 - C_6 烷基或羧基取代的 5-6 元饱和杂环,

20 R^{312} 为 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、任选被 C_1 - C_6 烷氧基取代的苯基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基、 C_1 - C_6 烷基和羟基 C_1 - C_6 烷基取代的氨基、或包含最多 2 个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 1 个或 3 个选自 C_1 - C_6 烷基、氨基甲酰基以及二(C_1 - C_6 烷基)氨基的取代基取代的 5-6 元饱和杂环,

R^{33} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基,

R^{34} 为羧基 C_1 - C_6 烷基羰基、 C_1 - C_6 烷基羰基或任选被 R^{341} 取代的 C_1 - C_6 烷基,

- 25 其中 R^{341} 为二甲基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、吗啉代、苯基、 C_1 - C_6 烷基取代的哌嗪基、氧代吡咯烷基或咪唑基,
或 $-NR^{33}R^{34}$ 构成还任选包含 1 个选自 N、S 和 O 的杂原子并任选被 C_1 - C_6 烷基取代的 5-6 元饱和杂环,

R^{35} 为氨基、二(C_1 - C_6 烷基)氨基 C_1 - C_6 烷基氨基、任选被羟基 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷基取代的哌嗪基、 C_1 - C_6 烷氧基羰基 C_1 - C_6 烷基氨基、吗啉代、任选被羧基或 C_1 - C_6 烷基取代的哌啶子基、或羟基 C_1 - C_6 烷基氨基。

5 本发明的化合物令人惊讶地具有优异的 Syk 酪氨酸激酶抑制活性。因此上述化合物尤其适合用作 Syk 酪氨酸激酶抑制剂，特别是用于生产可有效治疗 Syk 酪氨酸激酶依赖性疾病的药物或药物组合物。

10 更具体地讲，由于本发明的化合物抑制 Syk 酪氨酸激酶活性，所以它们可用于治疗和预防以下涉及 Syk 酪氨酸激酶活性的疾病：变态反应或炎症反应引起的疾病，包括过敏性疾病，例如哮喘、变应性鼻炎、特应性皮炎、食物变态反应、接触变应性、荨麻疹、结膜炎以及春季卡他；自身免疫性疾病，例如慢性关节风湿病、全身性红斑狼疮以及牛皮癣；溃疡病，包括溃疡性结肠炎；纤维性疾病；
15 肿瘤以及类似疾病。

本发明化合物还能有效治疗和预防的疾病有：免疫反应引起的疾病，包括器官移植的排斥反应或移植物抗宿主病；抗体依赖性细胞毒性引起的疾病，例如自身免疫性溶血性贫血、重症肌无力；血小板凝集引起的血栓；肥胖以及阿耳茨海默氏疾病，因为所有的上述疾病都涉及 Syk 酪氨酸激酶活性。
20

优选的式(I)化合物为以下这样的化合物、或其互变异构体或立体异构体构型、或其生理学上可接受的盐，其中：

R^1 为 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-NHR^{11}$ 或 $-NR^{12}R^{13}$ ，

25 R^{11} 为 H、苯基羰基、任选被 $COOR^{111}$ (R^{111} 为 H 或 C_1 - C_6 烷基)取代的噻吩基、嘧啶基、 C_2 - C_6 烯基、任选被 C_1 - C_6 烷基取代的咪唑基、任选被 C_1 - C_6 烷基取代的三唑基、任选被 C_1 - C_6 烷基取代的四唑基、任选被 C_1 - C_6 烷基取代的噻二唑基、任选被 C_1 - C_6 烷基取代的吡咯烷基、环己烯基、任选被 R^{112} 、 R^{113} 和/或 R^{114} 取代

的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、任选被 R^{112} 、 R^{113} 和/或 R^{114} 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、任选被 R^{115} 、 R^{116} 和/或 R^{117} 取代的苯基、任选被 R^{115} 、 R^{116} 和/或 R^{117} 取代的吡啶基、或任选包含最多 3 个选自 N 和 S 的杂原子并任选被 R^{118} 取代的 9-10 元不饱和稠环，

5 R^{112} 为卤素、氨基、 $-COOR^{112a}$ (R^{112a} 为 H 或 C_1-C_6 烷基)、 $-CO-NH-CH_3$ 、 $-CO-NH-(CH_2)_pCN$ 、 $-NH-COOR^{112a}$ 、吡嗪基、四唑基、二氢硫代苯基、吗啉代、哌啶子基、二(C_1-C_6 烷基)氨基、吲哚基、吡啶基、苯硫基或任选被 1 个选自以下的取代基取代的苯基：卤素、羟基、 C_1-C_6 烷氧基和三卤代甲基，

10 R^{113} 为卤素、羟基或 C_1-C_6 烷氧基-羰基，

R^{114} 为卤素，

R^{115} 为 H、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、羧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、吗啉代- C_1-C_6 烷基-氧基、羧基- C_1-C_6 烷基-氧基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、任选被 R^{115a} 取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、任选被 R^{115a} 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、四唑基、咪基、 $-CON(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-SO_2N(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-N(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-SO_2R^{115d}$ 、 $-SOR^{115d}$ 、 $-SR^{115d}$ 或任选被 $COOR^{115e}$ 取代的 C_2-C_6 烯基，

20 R^{115a} 为一个或二个选自以下的基团：羧基、吗啉代、吗啉代-羰基、氨基、羟基、氰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、任选被氰基- C_1-C_6 烷基取代的氨基甲酰基、甲基氨基-羰基、二甲基氨基-羰基、 $-NH-SO_2-CH_3$ 、四唑基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的二氢嘧啶基、以及任选被=O 取代的含 1 个氮原子的 9-10 元不饱和稠环，

25 R^{115b} 为 H 或 C_1-C_6 烷基，

R^{115c} 为 H、氨基、 C_1-C_6 烷基氨基、二(C_1-C_6 烷基)氨基、咪基、吗啉代- C_1-C_6 烷基羰基、羧基- C_1-C_6 烷基羰基、

- 或任选被选自以下的 1 或 2 个基团取代的直链或支链 C₁-C₆ 烷基: 羟基、苯基、吗啉代、二(C₁-C₆ 烷基)氨基、C₁-C₆ 烷基和羟基 C₁-C₆ 烷基取代的氨基、C₁-C₆ 烷氧基-羰基以及羧基
- 5 或 R^{115b} 和 R^{115c} 与相邻的 N 原子一起构成 5 元或 6 元饱和杂环, 它除了相邻的 N 外还任选含有一个 N 或 O 杂原子并任选被 C₁-C₆ 烷基取代,
R^{115d} 为羟基、羟基 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基、羟基-羰基-C₁-C₆ 烷基或 C₁-C₆ 烷氧基羰基 C₁-C₆ 烷基,
- 10 R^{115e} 为氢或 C₁-C₆ 烷基,
R¹¹⁶ 为 H、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷基、卤素或氨基甲酰基,
R¹¹⁷ 为 H、卤素或 C₁-C₆ 烷氧基,
R¹¹⁸ 为 1-3 个选自以下的取代基: C₁-C₆ 烷基、氨基、C₁-C₆ 烷氧基、-COOR^{118a}(H 或 C₁-C₆ 烷基)以及=O,
- 15 R¹² 为 C₁-C₆ 烷基、-(CH₂)_q-OH、-(CH₂)_q-CN(q=0、1、2、3、4、5 或 6)、-CO-C₁-C₆ 烷基或-C₂-C₆ 烯基,
R¹³ 与 R¹¹ 相同,
或 R¹² 和 R¹³ 与相邻的 N 原子一起构成 4-6 元饱和杂环, 除了相邻的 N 原子外, 它还可包含或不包含 1 个选自 O、N 和 S 的杂
- 20 原子,
上述 4-6 元杂环任选与二氧杂环戊烷构成螺环, 或任选与苯稠合和/或任选被 1-2 个选自以下的取代基取代: C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷基羰基、羟基、羟基 C₁-C₆ 烷基、羧基、C₁-C₆ 烷氧基羰基、氨基甲酰基、苯基、卤代苯基、C₁-C₆ 烷氧基
- 25 取代的苯基、C₁-C₆ 烷基取代的苯基、硝基苯基、羟苯基、C₁-C₆ 烷基羰基苯基、C₁-C₆ 烷氧基羰基苯基、任选被 CF₃ 取代的吡啶基、嘧啶基、C₃₋₇ 环烷基、二氧戊环基、哌啶子基、卤代苯基羰基、呋喃基羰基、氰基、二甲基氨基、苄

基、氧代残基、胡椒基甲基、卤代二苯基甲基以及
三氟甲基羰基氨基，

Y 为 CH 或 N；

R^2 为 H、 C_1-C_6 烷基、氨基甲酰基；

- 5 R^3 为噻吩基、任选被卤素或 C_1-C_6 烷氧基取代的吡啶基、二噁烷稠合苯基、二氧杂环戊烷稠合苯基或任选被 1-3 个选自以下的取代基取代的苯基：卤素、 C_1-C_6 烷基、硝基、氨基、羟基、 C_1-C_6 烷基、 $-OR^{31}$ 、 $-OR^{32}$ 、 $-NR^{33}R^{34}$ 以及 $-SO_2R^{35}$ ，

- 10 其中 R^{31} 和 R^{32} 相同或不同，它们为硝基、 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_2-C_6 烯基、二(C_1-C_6 烷基)氨基羰基、 C_1-C_6 烷基氨基羰基、 $-SO_2-R^{311}$ 或任选被 R^{312} 取代的直链或支链 C_1-C_6 烷基、任选被 R^{312} 取代的环- C_3-C_7 烷基，

- 15 R^{311} 为 C_1-C_6 烷基、氨基、二(C_1-C_6 烷基)氨基 C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基氨基、包含最多 2 个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 C_1-C_6 烷基或羧基取代的 5-6 元饱和杂环，

- 20 R^{312} 为一个选自以下的基团： C_1-C_6 烷氧基、卤素、任选被 C_1-C_6 烷氧基取代的苯基、二(C_1-C_6 烷基)氨基、 C_1-C_6 烷基和羟基 C_1-C_6 烷基取代的氨基、或包含最多 2 个 N、S 和/或 O 杂原子并任选被 C_1-C_6 烷基、氨基甲酰基或二(C_1-C_6 烷基)氨基取代的 5-6 元饱和杂环，

R^{33} 为 H 或 C_1-C_6 烷基，

R^{34} 为羧基 C_1-C_6 烷基羰基、 C_1-C_6 烷基羰基或任选被 R^{341} 取代的 C_1-C_6 烷基，

- 25 其中 R^{341} 为二甲基氨基、 C_1-C_6 烷氧基、吗啉代、苯基、 C_1-C_6 烷基取代的哌嗪基、氧代吡咯烷基或咪唑基，
或 $-NR^{33}R^{34}$ 构成任选被 C_1-C_6 烷基取代的吗啉代、任选被 C_1-C_6 烷基取代的噻嗪基(thiazinano)、任选被 C_1-C_6 烷基取代的哌啶子

基、任选被 C_1-C_6 烷基取代的吡咯烷基，

R^{35} 为氨基、二(C_1-C_6 烷基)氨基 C_1-C_6 烷基氨基、羟基 C_1-C_6 烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基氨基、吗啉代、任选被羟基 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷基取代的哌嗪基或任选被羧基取代的哌啶子基。

5

更优选的式(I)化合物为以下这样的化合物、或其互变异构体或立体异构体构型、或其生理学上可接受的盐，其中：

R^1 为 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 或 $-NHR^{11}$ ，

R^{11} 为任选被 R^{115} 、 R^{116} 和/或 R^{117} 取代的苯基、任选被 R^{115} 、 R^{116} 和/或 R^{117} 取代的吡啶基、或任选包含最多 3 个 N 杂原子并任选被 R^{118} 取代的 9-10 元不饱和稠环，

10

R^{115} 为 H、卤素、氨基、羟基、硝基、氰基、羧基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基羰基、吗啉代- C_1-C_6 烷基-氧基、羧基- C_1-C_6 烷基-氧基、三卤代甲基、三卤代甲氧基、任选被 R^{115a} 取代的 C_1-C_{10} 直链或支链烷基、任选被 R^{115a} 取代的 C_3-C_{10} 环烷基、四唑基、咪基、 $-\text{CON}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{N}(R^{115b})R^{115c}$ 、 $-\text{SO}_2R^{115d}$ 、 $-\text{SOR}^{115d}$ 、 $-\text{SR}^{115d}$ 、或任选被 COOR^{115e} 取代的 C_2-C_6 烯基，

15

R^{115a} 为一个或二个选自以下的基团：吗啉代、吗啉代-羧基、氨基、羟基、氰基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、氨基甲酰基、甲基氨基-羧基、二甲基氨基-羧基、 $-\text{NH-SO}_2-\text{CH}_3$ 、任选被 C_1-C_6 烷基取代的二氢咪唑基以及任选被 $=\text{O}$ 取代的含 1 个氮原子的 9-10 元不饱和稠环，

20

R^{115b} 为 H 或 C_1-C_6 烷基，

25

R^{115c} 为 H、氨基、咪基、吗啉代- C_1-C_6 烷基羰基、羧基- C_1-C_6 烷基羰基或任选被选自以下的 1-2 个基团取代的直链或支链 C_1-C_6 烷基：羟基、苯基、吗啉代、二(C_1-C_6 烷基)氨基、 C_1-C_6 烷基和羟基 C_1-C_6 烷基取代

- 的氨基、 C_1-C_6 烷氧基-羰基以及羧基，
 或 R^{115b} 和 R^{115c} 与相邻的 N 原子一起构成 5 元或 6 元
 饱和杂环，它除了相邻的 N 外还任选含有一个 N 或 O
 杂原子并任选被 C_1-C_6 烷基取代，
 5 R^{115d} 为 C_1-C_6 烷基、羟基、羧基 C_1-C_6 烷基、羟基-羰
 基- C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基羰基 C_1-C_6 烷基，
 R^{115e} 为氢或 C_1-C_6 烷基，
 R^{116} 为 H、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷基、卤素或氨基甲酰基，
 R^{117} 为 H、卤素或 C_1-C_6 烷氧基，
 10 R^{118} 为 C_1-C_6 烷基、氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 $COOR^{118a}$ (R^{118a} 为
 H 或 C_1-C_6 烷基)或=O(单或双)，
 Y 为 CH 或 N；
 R^2 为 H；
 R^3 为任选被 2 个选自 $-OR^{31}$ 、 $-OR^{32}$ 以及 $-NR^{33}R^{34}$ 的取代基取代的苯基，
 15 其中 R^{31} 和 R^{32} 相同或不同，它们为任选被 R^{312} 取代的直链或支
 链 C_1-C_6 烷基、任选被 R^{312} 取代的环- C_3-C_7 烷基，
 R^{312} 为 1 个选自以下的基团： C_1-C_6 烷氧基、卤素、任选被
 C_1-C_6 烷氧基取代的苯基、二(C_1-C_6 烷基)氨基、 C_1-C_6 烷基
 和羟基 C_1-C_6 烷基取代的氨基、或包含最多 2 个 N、S 和/
 20 或 O 杂原子并任选被 C_1-C_6 烷基、氨基甲酰基或二(C_1-C_6 烷
 基)氨基取代的 5-6 元饱和杂环，
 R^{33} 为 H 或 C_1-C_6 烷基，
 R^{34} 为任选被 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基，
 或 $-NR^{33}R^{34}$ 构成任选被 C_1-C_6 烷基取代的吗啉代。
 25 本发明最优选以下化合物：
 [7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-(1H-吡唑-6-基)-
 胺；
 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-苯甲酰

胺;

2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-5-甲氧基-苯甲酰胺;

5 2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-苯磺酰胺;

[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-c]嘧啶-5-基]-(1H-吡唑-6-基)-酰胺;

4-氨基-2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-苯甲酰胺;

10 (7-(3-甲氧基-4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-(4-甲氧基-苯基)-胺;

[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-对甲苯基-胺;

15 (2-甲磺酰基-苯基)-(7-(3-甲氧基-4-[(2-甲氧基-乙基)-甲基-氨基]-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)-胺;

2-[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-烟酰胺;

2-[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-苯甲酰胺;

20 (2-甲磺酰基-苯基)-[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-胺;

4-[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-酚;

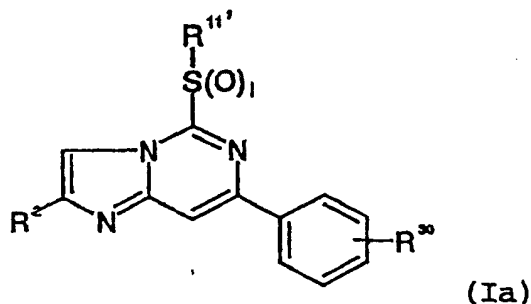
25 [7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]-(4-甲氧基-苯基)-胺;

2-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-烟酰胺, 或其互变异构体或立体异构体、或其生理学上可接受的盐。

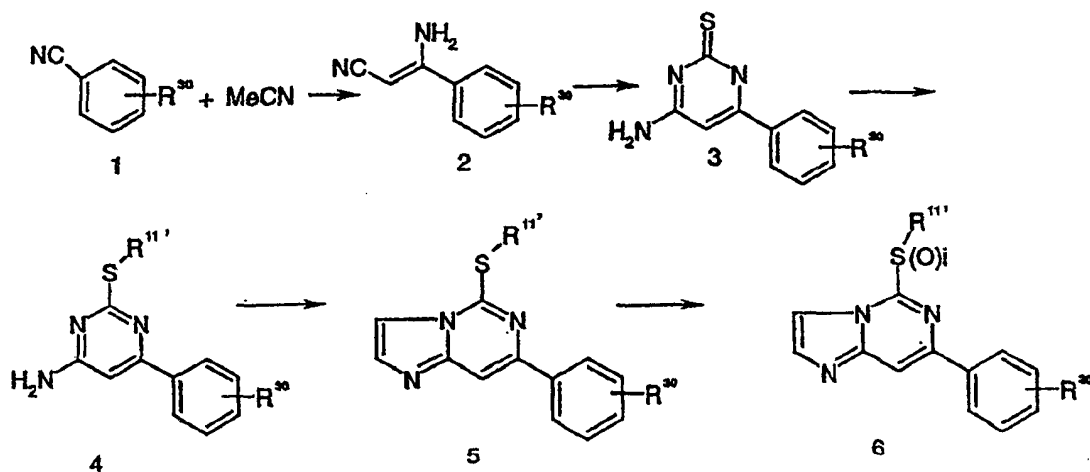
本发明的式(I)化合物或其盐可以按照以下的方法[A]-[F]制备(但

不限于这些方法)。

[A] 以下化合物(Ia)或其盐:



- 5 其中 R^2 同上述定义; i 为 0、1 或 2; $R^{11'}$ 为 C_1 - C_6 烷基; R^{30} 为在苯基的 1、2 和/或 3 位上的可选取代基, 包括氢、OMe、甲基、卤素和/或吗啉代, 例如可以按照下面的方法制备。



- 10 化合物 1 即任选取代的苯甲腈, 可利用商业产品或可按照常规方法用普通化学试剂制备。

可用噻吩基腈、任选取代的萘基腈、任选取代的吡啶基腈、二噁烷稠合苯基腈或二氧杂环戊烷稠合苯基腈代替化合物 1 生产与式 (IIa) 化合物在 C-7 位不同的化合物。

- 15 化合物 2 可用 CH_3CN 的阴离子与化合物 1 反应制备, 其中 CH_3CN 阴离子可用碱例如 LDA 处理乙酰腈获得。上述反应可在醚溶剂例如乙醚或 THF 中于 $-78^\circ C$ 至室温下过夜完成反应。

可在碱例如醇钠的存在下,使化合物 2 和硫脲在醇溶剂中加热反应过夜制备化合物 3。

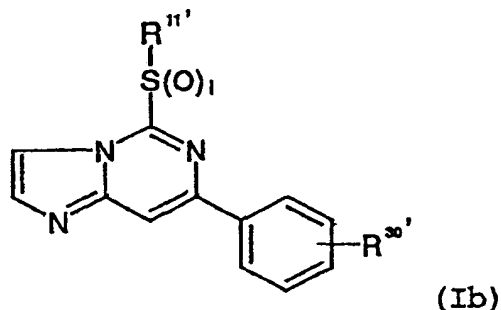
可通过烷基化化合物 3 制备 $R^{11'}$ 为 C_1-C_6 烷基的化合物 4。可如下进行烷基化:在室温下,在碱存在下,例如无机碱如 $NaHCO_3$ 和 Na_2CO_3 , 或有机碱如三乙胺,在合适的溶剂中用烷基卤例如 C_2H_5I 、 CH_3I 、 C_2H_5Br 和 CH_3Br 处理化合物 3,处理时间为 2 小时至过夜。

可以用 2-5 当量卤代乙醛(例如溴乙醛)或卤代乙缩醛(例如溴乙缩醛)或它们的等同物处理化合物 4,从而制备化合物 5。例如可在 THF-水中加热 3 小时至过夜进行上述反应。

或者,化合物 4 可用 α -卤代酮或其等同物处理,最终生成本发明式(I)化合物的 2'取代化合物。

化合物 6 用常规方法氧化化合物 5 制得。

[B] 可以用常用化学试剂通过常规方法修饰上述式(Ia)的 R^{30} ,从而制得下式(Ib)化合物:

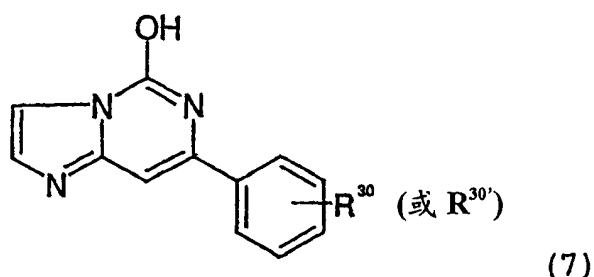


15

其中 $R^{30'}$ 为在苯基的 1、2 和/或 3 位的任选取代基,包括但不限于 SO_2R^{35} (其中 R^{35} 与所述定义一致)。

[C] 中间体更一步反应变化

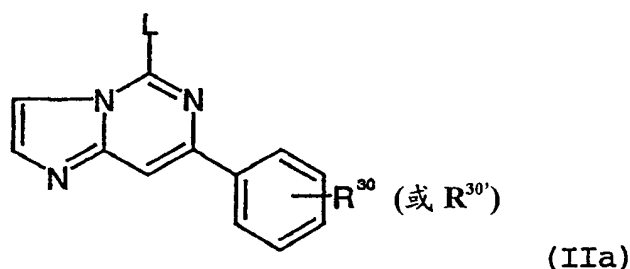
以上化合物(Ia)和(Ib)可水解合成以下的中间体化合物 7:



其中 R^{30} 和 $R^{30'}$ 与上述定义一致。

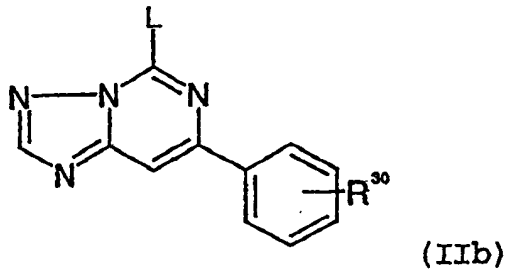
此反应可如下进行: 在甲醇或乙醇中用含 2-5 摩尔当量碱(例如 NaOH 或 KOH)的水溶液处理化合物(Ia)或(Ib)同时加热 5-6 小时。

化合物(IIa):



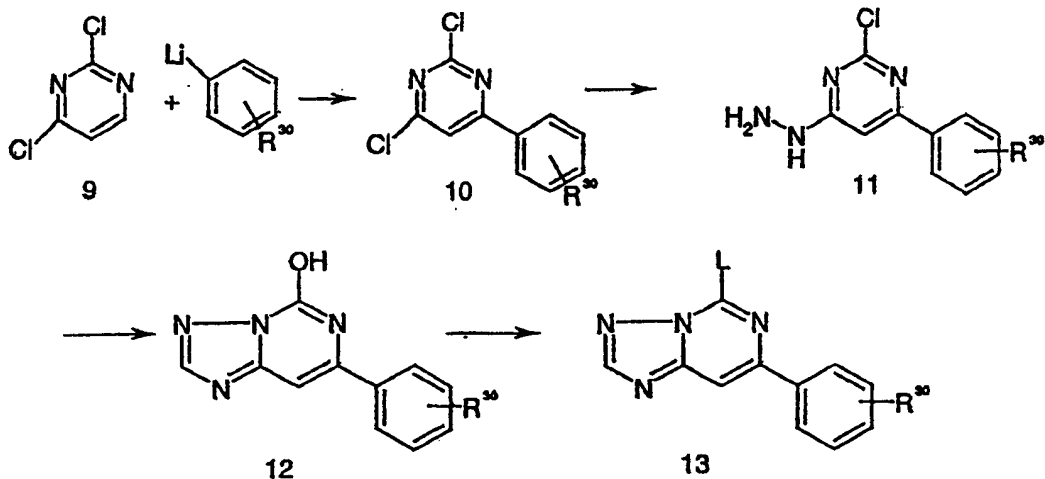
(其中 L 为离去基团, 它可为例如卤素原子, 例如氯、溴或碘; C_6-C_{10} 芳基磺酰氧基, 例如苯磺酰氧基、聚磺酰氧基或对甲苯磺酰氧基; C_1-C_4 烷基磺酰氧基, 例如甲基磺酰氧基等), 它可以用化合物 7 和合适的卤化剂(例如 $POCl_3$ 、 PCl_5 、 $SOCl_2$ 等)或相应的磺酰氯或类似试剂在碱存在下制得。

[D] 用于制备式(I)化合物的式(IIb)中间体或其盐的通用制备方法如下。



5 其中 R^{30} 和 L 与上述定义一致。

式(IIb)化合物可以按照以下的路线合成；



10 化合物 10 可用 2,4-二氯嘧啶(化合物 9)与芳基锂试剂反应制备，芳基锂可用正丁基锂处理芳基卤(例如 Cl、Br、I)在原位生成。上述反应可在醚溶剂(例如乙醚或 THF)中在 -78°C 至 50°C 反应 5-24 小时。(芳基卤可用商业产品或按照常规方法用普通化学试剂合成。)

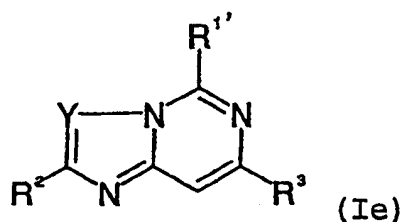
化合物 11 可用化合物 10 与水合肼或无水肼在合适的溶剂(例如 CHCl_3 、THF 等)中反应制备。上述反应可用化合物 10 与 5-30 当量的水合肼或无水肼在 CHCl_3 或 THF 中在 0°C - 100°C 反应 5-24 小时。

15 化合物 12 可以用化合物 10 与羧酸或原酸酯反应制备。上述反应可用羧酸或原酸酯作为溶剂在 50°C - 200°C 反应 3-20 小时。

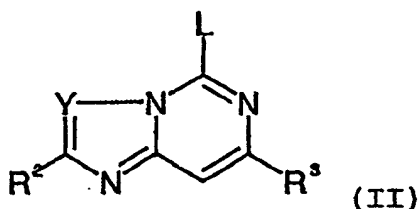
化合物 13(其中 L=芳基或烷基磺酰氧基)可以用化合物 12 与相应的磺酰氯在碱的存在下反应制备。

化合物 13(其中 L=卤素)可以用化合物 12 与合适的卤化剂(例如 POCl_3 、 PCl_5 、 SOCl_2 等)在碱的存在下反应制备。上述反应典型制备条件(但不限于此)是: 用卤化剂作为溶剂回流 3-5 小时。

[E] 化合物(Ie)或其盐:



其中 R^2 、 R^3 和 Y 的定义同前, R^1' 为 $-\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NHR}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11''}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{11''}$ 、 $-\text{SOR}''$ 或 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ (其中 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 的定义同前; 除了不能为 C_1 - C_6 烷基, $\text{R}^{11''}$ 与 R^{11} 相同), 它们的制备如下: 例如使通式(II)的化合物或其盐:



其中 Y、 R^2 、 R^3 和 L 的定义同前, 与通式(III)化合物或其盐反应获得。

15 $\text{HR}^{1'}$ (III)

上述反应可不使用或使用溶剂, 包括例如醇类, 例如甲醇或乙醇; 醚类, 例如二噁烷、乙醚和四氢呋喃(THF); 芳香烃类, 例如苯、甲苯和二甲苯; 腈类, 例如乙腈; 酰胺类, 例如二甲基甲酰胺(DMF)和二甲基乙酰胺; 亚砷类, 例如二甲基亚砷, 以及其它溶剂。

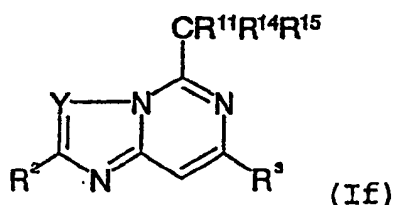
20 在上述反应中每摩尔式(II)化合物或其盐通常使用式(III)化合物

或其盐 1/5-5 摩尔，优选约 1/2-2 摩尔。

反应温度根据发生反应的化合物选择确定。反应温度通常(但不限于)约 10°C-200°C，优选约 20-100°C。反应通常进行 30 分钟到 48 小时，优选 1-24 小时。

- 5 在一些反应中使用碱可能有利于反应。这些碱的实施例包括碱金属氢化物如氢化钠或氢化钾；碱金属醇化物如甲醇钠或乙醇钠；碱金属氢氧化物如氢氧化钠或氢氧化钾；碳酸盐如碳酸钠或碳酸钾以及碳酸氢盐如碳酸氢钠和碳酸氢钾；有机胺如三乙胺。

[F] 或者，以下的式(If)化合物：



10

其中 R^2 、 R^3 、 R^{11} 、 R^{14} 和 R^{15} 的定义同上，它可以用式(II)化合物与 Grignard 试剂反应制备或根据已知的常规方法制备。

- 15 当式(I)化合物或其盐有互变异构体和/或立体异构体(例如几何异构体和构象异构体)时，单独的异构体和它们的混合物也包含在本发明的范围内。

当式(I)化合物或其盐结构中有不对称的碳时，它们的旋光化合物以及外消旋混合物也包括在本发明的范围内。

- 20 式(I)化合物(包括盐)的典型盐的制备是用本发明化合物与无机或有机酸、或者有机或无机碱反应制备。此类盐分别称为酸加成盐和碱加成盐。

用于生成酸加成盐的酸包括无机酸，例如(但不限于)硫酸、磷酸、盐酸、氢溴酸、氢碘酸等，有机酸例如(但不限于)对甲苯磺酸、甲磺酸、草酸、对溴苯磺酸、碳酸、琥珀酸、柠檬酸、苯甲酸、醋酸等。

- 25 碱加成盐包括由无机碱得到的盐，例如(但不限于)氢氧化铵、碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等，以及由

有机碱得到的盐，例如(但不限于)乙醇胺、三乙胺、三(羟甲基)氨基甲烷等。无机碱的实施例包括氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钙、碳酸钙等。

5 根据其取代基，本发明化合物及其盐可以修饰形成低级烷基酯或已知的其它酯；和/或水合物或其它溶剂化物(solvates)。上述酯、水合物以及溶剂化物包括在本发明的范围。

10 本发明的化合物可以以口服剂型给药，例如(但不限于)常规片剂和肠溶包衣片剂、胶囊剂、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、固体和液体气溶胶以及乳剂。它们也可以肠胃外剂型给药，例如(但不限于)静脉、腹膜内、皮下、肌内给药剂型，它们为药学领域普通技术人员熟悉的剂型。本发明化合物可以以鼻内剂型通过合适的鼻内赋型剂局部应用或利用为普通技术人员所熟知的经皮肤传递系统经皮肤给药。

15 本发明化合物的给药方案由本领域普通技术人员根据不同的因素选择，包括但不限于年龄、体重、性别以及接受者的健康状况、所要治疗病症的程度、给药方式、接受者的代谢水平以及排泄功能、所使用的剂型、所使用的具体化合物及其盐。

20 本发明化合物优选在给药前与一种或多种药学上可接受的赋型剂配制在一起。赋型剂为惰性物质，例如(但不限于)载体、稀释剂、调味剂、甜味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、粘合剂、片剂崩解剂和包囊材料。

25 本发明再一实施方案为药物制剂，它包含本发明化合物以及一种或多种药学上可接受的赋型剂，赋型剂与其它配制成分相兼容并且对接受者无害。本发明的药物配制由有效治疗量的本发明化合物与一种或多种的药学上可接受的赋型剂混合制备。制备本发明药物组合物时，活性成分可与稀释剂混合，或封装于载体内，载体可以为胶囊、小药囊、纸或其它容器。载体可用作稀释剂，它可以是用作赋型剂的固体、半固体或液体材料，或者它为以下形式：片剂、

丸剂、粉剂、锭剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气溶胶、软膏，包含例如多达 10%重量的活性化合物，软和硬明胶胶囊剂、栓剂、无菌注射溶液以及无菌包装的粉剂。

5 对于口服给药，活性成分可与口服无毒的药学上可接受的载体混合，例如(但不限于)乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、碳酸钠、甘露醇、山梨醇、碳酸钙、磷酸钙、硫酸钙、甲基纤维素等；以及任选崩解剂，例如(但不限于)玉米、淀粉、甲基纤维素、琼脂皂土、黄原胶、藻酸等；以及任选粘合剂，例如(但不限于)明胶、阿拉伯胶、天然糖、 β -乳糖、玉米甜味剂、天然树脂和合成树脂、阿拉伯胶、西黄蓍胶、10 藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等；以及任选润滑剂，例如(但不限于)硬酯酸镁、硬酯酸钠、硬酯酸、油酸钠、苯甲酸钠、醋酸钠、氯化钠、滑石粉等。

粉剂形式时，载体可为微粒固体，它与微粒活性成分混合。活性成分可以合适比例与具有粘合性质的载体混合并以需要的形状和尺寸压制生产片剂。粉剂和片剂优选含有约 1%-约 99%重量百分比的活性成分，它是本发明的新型组合物。合适的固体载体为羧甲基纤维素镁、低熔点蜡以及可可油。

20 无菌液体制剂包括混悬剂、乳剂、糖浆和酏剂。活性成分可溶于或悬浮于药学上可接受载体，例如无菌水、无菌有机溶剂或无菌水与无菌有机溶剂的混合物。

活性成分也可溶于合适的有机溶剂，例如丙二醇水溶液。其它组合物的制备可将活性成分细颗粒分散于淀粉水溶液或羧甲基纤维素钠溶液或合适的油中。

25 制剂可为适合人或其它哺乳动物给药的单位剂型，它为包含单位剂量的物理独立单位。单位剂型可为一粒胶囊剂或片剂、或多粒胶囊剂或片剂。“单位剂量”是经过计算产生所需要的治疗效果的预定量本发明活性化合物，它与一种或多种赋型剂结合。

根据涉及的具体治疗，单位剂量的活性分量可以不同或调整，

从约 0.1 到约 1000 毫克或更高。

当用于所述指定作用时，本发明的典型口服剂量约 0.01-100 mg/kg/天，优选 0.1-30 mg/kg/天，最优选约 0.5-10 mg/kg/天。如果肠胃外给药，经证实通常有利的给药量为约 0.001-100 mg/kg/天，优选 0.01-1 mg/kg/天。本发明的化合物可以一次给予日剂量，或总日剂量可以分剂量给药，每日 2 次、3 次或更多次。如果通过皮下形式给药时，当然是连续给药。

用下列测定和药理试验检测本发明化合物的作用。

10 [Syk 酪氨酸激酶抑制测定]

(1) 制备 Syk 蛋白

使用 RT-PCR 方法从人 Burkett 氏淋巴瘤 B 细胞系 Raji (美国典型培养物保藏中心)的总 RNA 克隆编码人 Syk 读框的 cDNA 片段。将 cDNA 片段插入 pAcG2T(Pharminogen, San Diego, CA)，构建杆状病毒转移载体。然后用所述载体和线性化杆状病毒(BaculoGoldTM, Pharminogen)一起转染 Sf21 细胞(Invitrogen, San Diego, CA)。

在 Sf21 细胞中克隆并扩增所获得的重组杆状病毒。用这种扩增的高滴度病毒感染 Sf21 细胞产生与谷胱苷肽-S-转移酶(GST)融合的 Syk 激酶的嵌合蛋白。

20 用谷胱苷肽柱(Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Seden)按照生产商的说明纯化获得的 GST-Syk。证实所述蛋白的 SDS-PAGE 纯度为 90%以上。

(2) 合成肽

25 接下来，应用肽合成仪合成包含 2 个酪氨酸残基的 30 个残基的肽片段 KISDFGLSKALRADENYYKAQTHGKWPVKW。然后生物素化所述片段的 N-末端，获得生物素化活化环状肽(AL)。

(3) 检测 Syk 酪氨酸激酶活性

所有试剂用 Syk 激酶检测缓冲液(50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 10 mM MgCl₂, 0.1 mM Na₃VO₄, 0.1% BSA, 1 mM DTT)稀释。首先, 将含 3.2 μg GST-Syk 和 0.5 μg AL 的混合物(35 μl)加入 96 孔板的各孔中。
5 然后向每孔中加入 5 μl 含有 2.5%二甲亚砜(DMSO)的受试化合物。向该混合物中加入 300 μM ATP (10 μl)启动酪氨酸激酶反应。最终反应混合物(50 μl)包括 0.65 nM GST-Syk、3 μM AL、30 μM ATP、受试化合物、0.25% DMSO 和 Syk 激酶检测缓冲液。

室温下温育所述混合物 1 小时, 加入 120 μl 终止缓冲液(50 mM Tris-HCl (pH8.0), 10 mM EDTA, 500 mM NaCl, 0.1% BSA) 终止反应。将混合物转移到抗生物素蛋白包被的板中, 室温温育 30 分钟使生物素-AL 与板结合。用含 0.05%吐温 20 的 Tris 缓冲盐水(TBS) (50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 138 mM CaCl, 2.7 mM KCl)洗涤板 3 次后, 加入 100 μl 抗体溶液(其组成是: 50 mM Tris-HCl (pH 8.0), 138 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1% BSA, 60 ng/ml 抗磷酸酪氨酸单克隆抗体 4G10 (Upstate Biotechnology), 其中所述 4G10 单克隆抗体预先用 Amersham Pharmacia 的试剂盒标记上铺, 室温温育 60 分钟。洗涤后, 加入 100 μl 增强溶液 (Amersham pharmacia Biotech), 然后用多标记计数器 ARVO(Wallac Oy, Finland), 340 nm 激发, 615 nm 发射, 400 msec 延迟和 400 msec 窗口, 检测时间分辨荧光。
10
15
20

[Src 激酶抑制测定]

(1) 制备 Src 及其底物

人 Src 激酶购自 Upstate Biotechnology (Lake Placid, NY)。

25 从 Jurkat cDNA 文库获得编码 T 细胞受体ζ链的 cDNA 片段。然后ζ链在大肠杆菌中表达为与聚组氨酸标记的融合蛋白(His-ζ), 按照 His-tag 纯化试剂盒(Novagen, Madison, WI)说明书所述通过镍顺从 (nickel resin)纯化。

用 TBS 稀释 His- ζ 制备 10 $\mu\text{g/ml}$ 浓度的溶液。制得的溶液(100 μl) 加入镍板的各孔中。于 4 $^{\circ}\text{C}$ 将板温育过夜，使孔表面包被上 His- ζ 。

5 用含 0.05% 吐温 20 的 TBS 洗涤板 3 次后，在 His- ζ 包被的镍板各孔中加入 35 μl 包含 0.1 ng Src 的反应混合物。然后每孔加入 5 μl 含 2.5% DMSO 的受试化合物。向该混合物中加入 10 μl 的 100 μM ATP 启动激酶反应。最终混合物的组成为：0.1 ng Src，受试化合物，0.25% DMSO，10 μM ATP 的 Src 激酶检测缓冲液(50 mM Hepes (pH 7.4), 10 mM MgCl_2 , 0.125% BSA)。温和振荡下室温温育混合物 45 分钟，通过洗涤各孔终止反应。为了检测 His- ζ 的磷酸化，加入 100 μl 辅标记的 4G10 抗体溶液，如上所述检测时间分辨荧光。

10

[检测 RBL-2H3 细胞释放的氨基己糖苷酶]

在补充 15% FCS、青霉素 G 钠(100 单位/ml)和硫酸链霉素(100 单位/ml)的基本必需培养基中维持 RBL-2H3 细胞。在 96 孔板的各孔中
15 接种 3.2 万(3.2×10^4)细胞，在存在 0.3 $\mu\text{g/ml}$ 抗二硝基苯酚(DNP)单克隆小鼠 IgE (SPE-7: Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO)下培养 24 小时以上。用 PIPES 缓冲液(25 mM PIPES, 125 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 5.6 mM 葡萄糖, 1 mM CaCl_2 , 0.1% BSA, pH 7.4)温和洗涤各孔后，用含有 0.3% DMSO 的受试化合物(45 μl)于 37 $^{\circ}\text{C}$ 处理细胞 15 分钟，之后用 5 μl DNP 缀合的牛血清白蛋白(DNP-BSA, Sigma-Aldrich)以 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 浓度再于 37 $^{\circ}\text{C}$ 刺激 45 分钟。回收上清液(20 μl)，用等体积的 1 mM 对硝基苯基- β -D-氨基葡萄糖苷酶的 0.1 M 柠檬酸钠(pH 4.5)于 37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 1 小时，以便检测释放的氨基己糖苷酶量。加入 200 μl 的 0.1 M Na_2CO_3 /0.1 M NaHCO_3 (pH 10)终止氨基己糖苷酶反应，检测 OD_{410} 吸光度，以确定氨基己糖苷酶释放量。

20

25

[大鼠被动皮肤过敏性(PCA)试验]

6 周龄雄性 Wistar 大鼠在轻度麻醉下，用 50 μl 的 0.1 $\mu\text{g/ml}$ 小

鼠抗 DNP IgE 单克隆抗体(SPE-7)在其刮去毛的背部皮内(i.d.)致敏。24 小时后,用含 0.6 mg DNP-BSA (30) (LSL CO., LTD)和 0.005 g 伊凡斯蓝的 1 ml 盐水静脉内刺激大鼠。腹膜内注射化合物,0.5 小时后注射抗原。没有致敏、刺激和化合物处理的大鼠用作空白(对照),致敏、刺激和载体处理的大鼠用来测定没有抑制作用的数值。刺激后 30 分钟,处死大鼠,取下背部皮肤,用甲酰胺于 63℃ 过夜提取背部皮肤中的伊凡斯蓝染料。然后检测 620 nm 的吸光度,获得漏出染料的光密度。

如下计算化合物的 PCA 抑制百分率:

抑制百分率= $\frac{\text{平均载体值} - \text{样品值}}{\text{平均载体值} - \text{平均对照值}}$ x 100%

[大鼠过敏性气管收缩]

用 10 μg 小鼠抗 DNP IgE (SPE-7)静脉内致敏 6 周龄雄性 Wistar 大鼠,1 天后,在乌拉坦(10000 mg/kg, i.p.)和加拉明(50 mg/kg, i.v.)麻醉下,用 0.3 ml 含 1.5 mg DNP-BSA (30)的盐水静脉内刺激大鼠。进行气管插管以便进行人工呼吸(2 ml/次, 70 次/min)。通过与压力转换器连接的插管侧支记录肺膨胀压(PIP)。PIP 变化反映肺阻力和顺应性。为了评价药物,刺激前 5 分钟静脉内给予各药物。

体外试验结果见以下实施例表格。所述数据对应于固相合成获得的化合物,因此相当于约 40-90%纯度水平。出于实际原因,化合物活性分为如下 4 级:

$$IC_{50} = A \leq 0.5 \mu M < B \leq 2 \mu M < C \leq 10 \mu M < D.$$

本发明化合物还表现出良好的特性和强烈的体内检测活性。

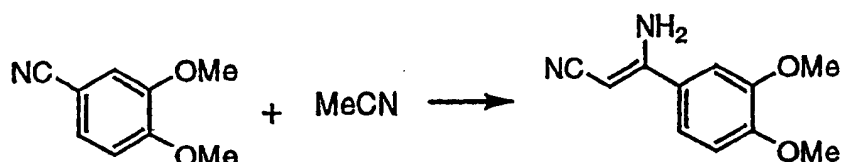
25

实施例

下面以实施例的方式更详细地介绍本发明,但是绝不能将其解释为限制本发明的边界和范围。

在下列实施例中，除非另有说明，否则所述定量数据为重量百分率。通过 MAT95 (Finnigan MAT)测定质量。

(实施例 1)

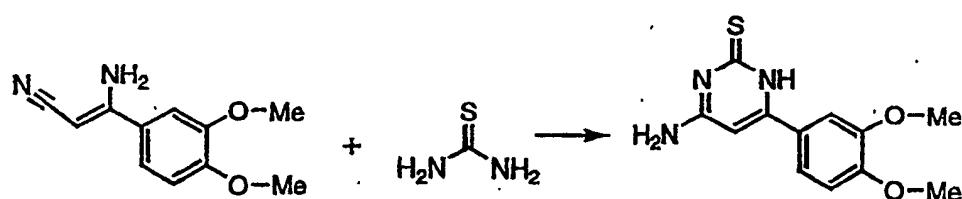


5

在-78℃，在 15 分钟内将 n-BuLi (1.6M 的己烷溶液，272ml，435mmol)加入二异丙胺(52.7g，521mmol)的 THF (1L)溶液。将乙腈(18.8g，460mmol)的 THF (200M)溶液在 15 分钟内加入 LDA(二异丙基氨基化锂)溶液中生成白色沉淀。将所得混合物在-78℃搅拌 30 分钟，然后用 3,4-二甲氧基苯甲腈(50g，306mmol)的 THF(200ml)溶液处理。所得混合物在-78℃搅拌 20 分钟，然后缓慢加热至室温获得澄清的橙色溶液。溶液在室温搅拌过夜。将水(300ml)加入反应混合物。溶液减压部分浓缩，然后在水和 CH₂Cl₂ 之间分离。有机相用盐水洗涤，用 Na₂SO₄ 干燥。减压浓缩获得粗产物，用 MeOH 重结晶提纯。收获两次。(总共 50.0g，80%收率)

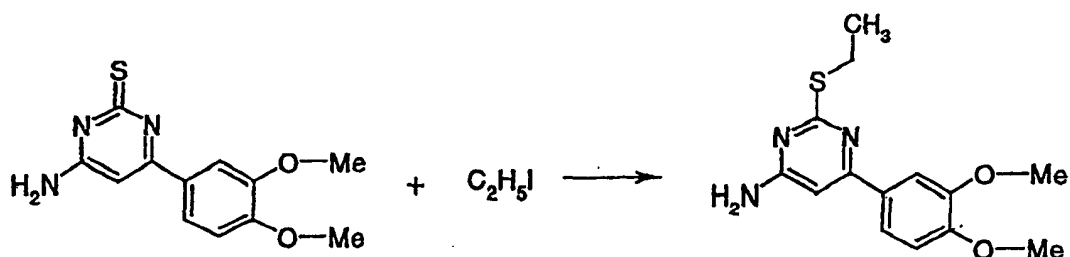
10

15

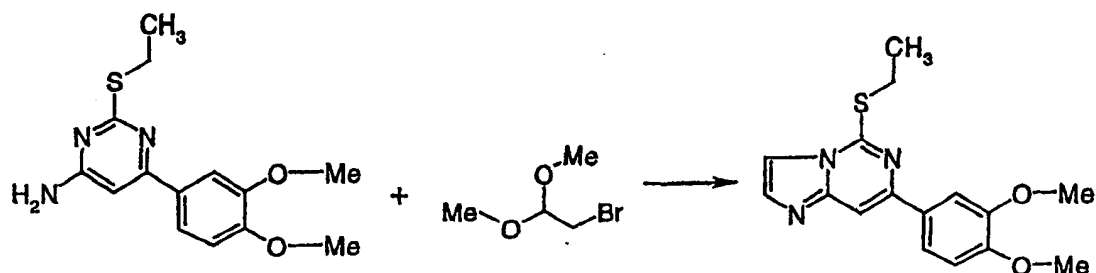


将硫脲(28.0g，367mmol)和α肉桂腈(50g，245mmol)加入乙醇钠的乙醇溶液[用钠(11.3g，490mmol)和乙醇(240ml)制备]中。所得混合物回流加热过夜。将混合物冷却到室温并用水(300ml)稀释，然后用 1N HCl 中和。过滤所得沉淀然后依次用水、THF 洗涤。(64g，定量)

20



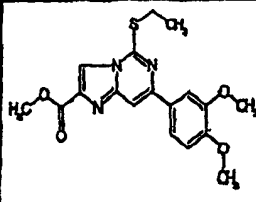
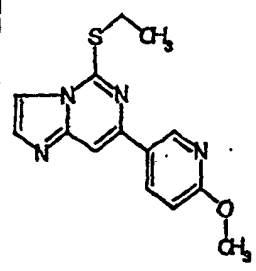
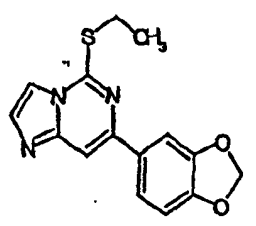
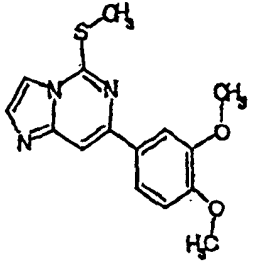
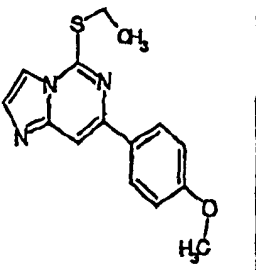
5 在碘化乙烷(75.6g, 485mmol)和 4-氨基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-巯基-咪唑(63.8g, 242mmol)的 DMSO(560ml)溶液中加入饱和 NaHCO_3 水溶液(270ml)。反应混合物在室温下搅拌过夜。将混合物用水(400ml)稀释，滤出沉淀获得所需要的产物。(51.3g, 73%)

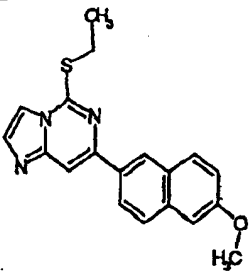
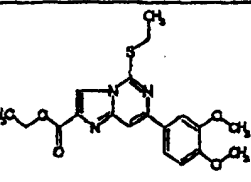
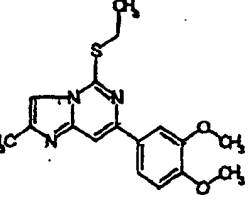
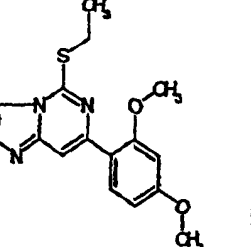
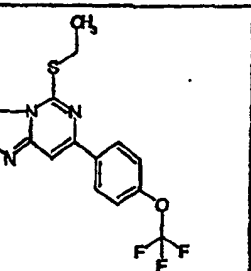
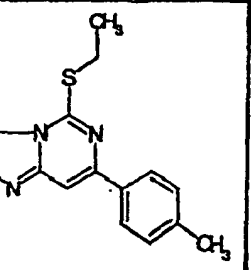


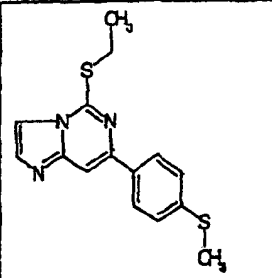
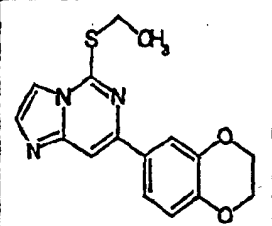
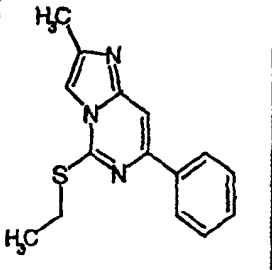
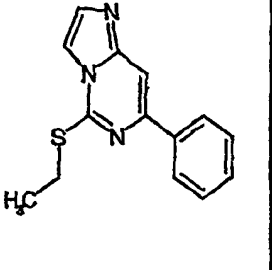
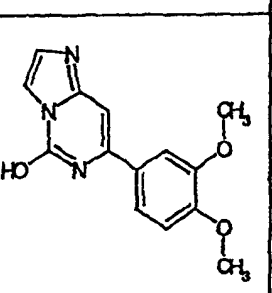
10 将 4-氨基-6-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(乙硫基)咪唑(25.7g, 880mmol)和溴乙醛二甲基缩醛(29.8g, 1760mmol)的水(500ml)和 THF(35ml)溶液加热回流过夜。将混合物冷却到室温。滤除沉淀用水和 MeOH 洗涤。分离出为 HBr 盐产物，将其直接用于下一步无需中和。(25.0g, 78%，分子量：315.3968)

用其它可利用苯甲腈商业产品作为 3,4-二甲氧基苯甲腈的替代物，并根据上述的类似步骤，可以制备表 1 中所列化合物。上述定义的 IC_{50} 等级在表中列出。

表 1

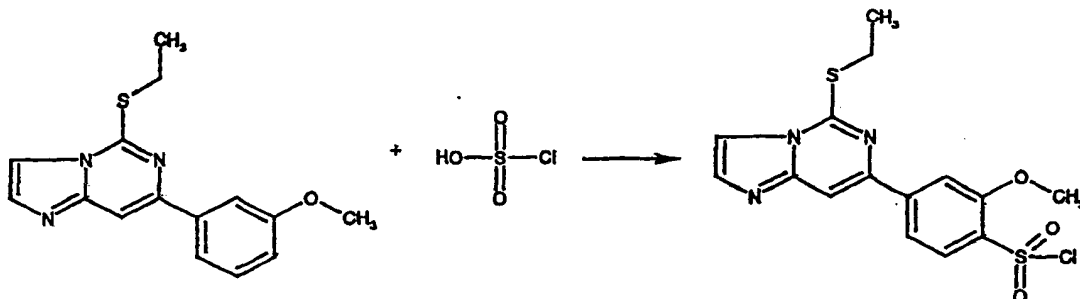
Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
1-1		373.4338	B	374	(DMSO d-6) 1.52 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78-7.83 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.27 (1H, s)
1-2		286.3579	C	287	(DMSO d-6) 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.93 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.83 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.47 (1H, dd), 9.03 (1H, d, J = 2.3 Hz)
1-3		299.3538	B		(CDCl3) δ 1.57 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.04 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.56-7.8 (4H, m).
1-4		301.3697	ND		
1-5		285.3703	B	286	

1-6		335.4308	C		
1-7		387.4609		388	(DMSO-d6) 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.52 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76-7.82 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.23 (1H, s)
1-8		329.4239	A	330	(DMSO-d6) 1.50 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.36 (3H, s), 3.50 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.76-7.79 (2H, m), 7.84 (1H, s)
1-9		315.3968		316	(DMSO-d6) 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.47 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.85 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.69-6.73 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.77 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.13 (1H, dd)
1-10		339.3416		340	(DMSO-d6) 1.50 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.53 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.31-8.36 (2H, m)
1-11		269.3709			(DMSO-d6) 1.50 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.37 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.70 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.10 (2H, d, J = 8.2 Hz)

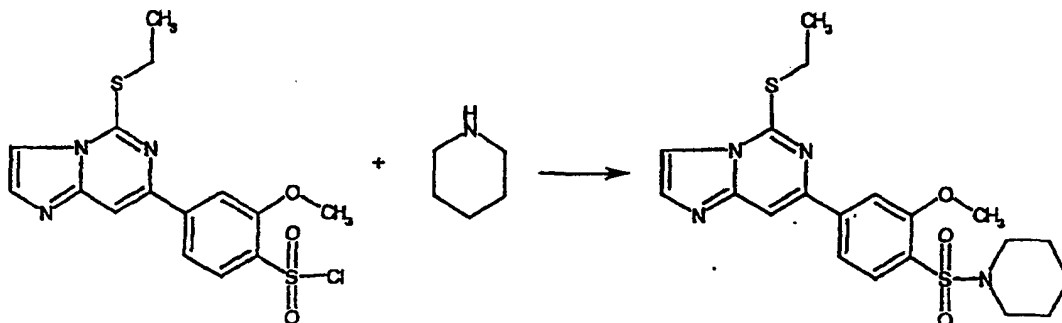
1-12		301.4349	B	302	(DMSO-d6) 1.50 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.54 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.13-8.17 (2H, m)
1-13		313.3795	B	314	(CDCl3) d 1.56 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.32 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz), 7.62 (3H, m).
1-14		269.3709			
1-15		255.3438			
1-16		271.278			

(实施例 2)

用 3-甲氧基苯甲腈按照实施例 1 的类似方法制备 5-乙硫基-7-(3-甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶。



- 5 然后在 5 ml 氯磺酸中加入 5-乙硫基-7-(3-甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(200mg, 0.70mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。反应混合物缓慢地加入冰水中。用 CH_2Cl_2 萃取。有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥。然后浓缩有机层获得 4-(5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7 基)-2-甲氧基-苯磺酰氯(201mg, 75%)。



10

- 4-(5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7 基)-2-甲氧基-苯磺酰氯(200mg, 0.52mmol)和哌啶(89mg, 1.04mmol)的 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}(2:1, 5\text{ml})$ 溶液在室温搅拌过夜。混合物中加入水, 用 CH_2Cl_2 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。浓缩有机层获得粗产物 5-乙硫基-7-[3-甲氧基-4-(哌啶-1-磺酰基)-苯基]咪唑并[1,2-c]嘧啶, 将其用制备型薄层色谱法提纯(45mg, 20%)。

15

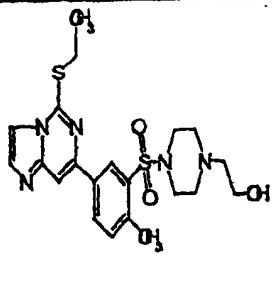
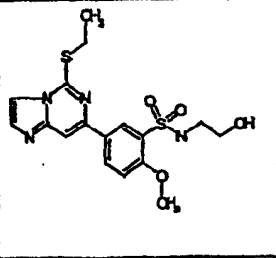
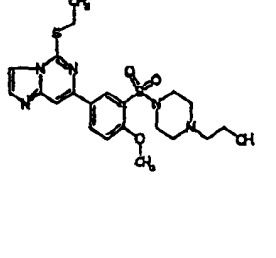
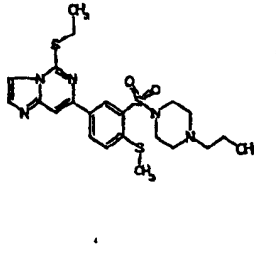
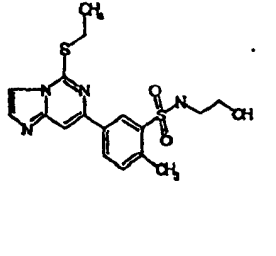
分子量: 432.5667。

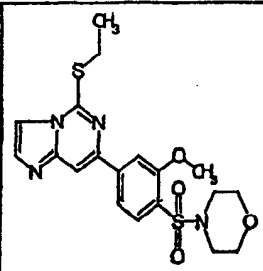
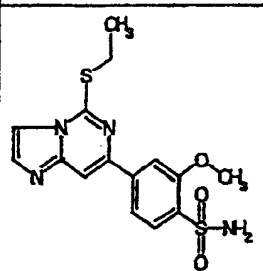
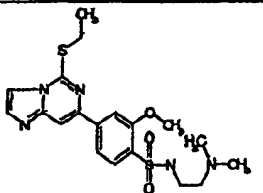
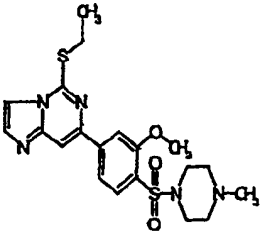
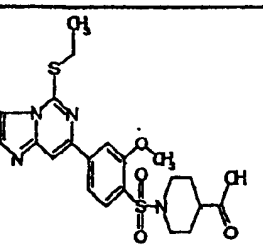
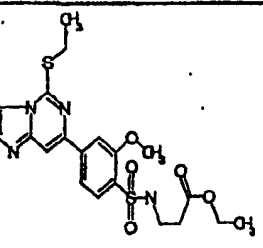
活性等级: C-D

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d-6) 1.21-1.40 (6H, m), 1.39 (3H, t, $J = 7.2$ Hz),
2.80-2.83 (4H, m), 3.37 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.88 (3H, s), 7.13 (1H,
d, $J = 2.6$ Hz), 7.21 (1H, dd), 7.50 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 1.1$ Hz),
5 7.88-7.91 (2H, m)

按照以上的类似步骤制备表 2 所列的化合物。上面定义的 IC_{50} 等级表中列出。

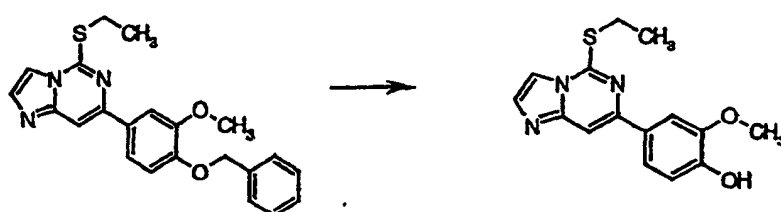
表 2

2-1		461.609	B	462	(DMSO-d6) 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.63 (3H, s), 3.06-3.11 (4H, m), 3.41-3.58 (4H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.75 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.37 (1H, dd), 8.61 (1H, s)
2-2		408.5013	A	409	(DMSO-d6) 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.80-2.91 (2H, m), 3.38 (2H, q, J = 6.3 Hz), 3.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.98 (3H, s), 4.64 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, br), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.84 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.42 (1H, dd)
2-3		477.6084	A	478	(DMSO-d6) 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.38 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.43-2.51 (4H, m), 3.11-3.16 (4H, m), 3.42-3.54 (4H, m), 3.97 (3H, s); 4.35 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.72 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.84 (1H, s), 8.01 (1H, s), 8.42-8.47 (1H, dd), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz)
2-4		493.6731	B	494	(DMSO-d6) 1.49 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.40 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.48-2.54 (4H, m), 3.25-3.30 (4H, m), 3.42-3.54 (4H, m), 4.34 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 1.3 Hz), 7.88-7.91 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.48-8.52 (1H, dd), 8.69 (1H, d, J = 1.8 Hz)
2-5		392.502	A	393	(DMSO-d6) 1.51 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.63 (3H, s), 2.92 (2H, q, J = 5.9 Hz), 3.40 (2H, q, J = 5.8 Hz), 3.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.69 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.74-7.79 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.29-8.33 (1H, m), 8.67 (1H, s)

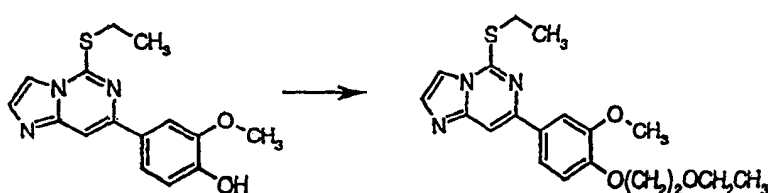
2-6		434.5388	C-D	435	(DMSO d-6) 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.79-2.82 (4H, m), 3.26-3.41 (6H, m), 3.89 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.23 (1H, dd), 7.52 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.88-7.92 (2H, m)
2-7		364.4484	C-D	365	(DMSO d-6) 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.39 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.87 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.13-7.19 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.87 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 8.7 Hz)
2-8		435.5705	C-D	436	(DMSO d-6) 1.39 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.05 (6H), 2.26 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.88 (3H, s), 7.13-7.19 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.7 Hz)
2-9		447.5815	C-D	448	(DMSO d-6) 1.40 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.78-2.81 (4H, m), 3.89 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.22 (1H, dd), 7.52 (1H, s), 7.76 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.88-7.94 (2H, m)
2-10		476.5756	C-D	477	(DMSO d-6) 1.39 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.85 (3H, s), 7.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.21 (1H, dd), 7.49 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.88-7.94 (2H, m), 12.32 (1H, br)
2-11		464.5646	C-D	465	(DMSO d-6) 1.13 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.36 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.75-2.95 (2H, m), 3.38 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.89 (3H, s), 4.00 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.11 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.19 (1H, dd), 7.33 (1H, br), 7.52 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.86-7.94 (2H, m)

(实施例 3)

在 4-羟基-3-甲氧基苯甲腈 (20.0g, 134mmol)的丙酮(200ml)溶液中加入 K_2CO_3 (55.6g, 402mmol)和苄基氯(23.2ml, 201mmol)。所得反应混合物回流过夜。冷却到室温后, 减压蒸发除去丙酮, 残留物重结晶获得 4-苄氧基-3-甲氧基-苯甲腈(28.5g, 88%)。然后按照实施例 1 相似的步骤制备获得 7-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶。



然后在 7-(4-苄氧基-3-甲氧基-苯基)-5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶 (5.0g, 12.77mmol)中加入 TFA(5ml)和苯硫基甲烷(2ml)。所得反应混合物在室温搅拌过夜。加入冰水, 过滤收集生成的沉淀。将粗产物 4-(5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基苯酚悬浮于 CH_2Cl_2 中, 在下一步反应中直接使用无需提纯。(3.4g, 88%)



在 4-(5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基苯酚(45mg, 0.15mmol)的 DMF(1ml)溶液中加入溴代乙基乙醚(34ml, 0.30mmol)和 K_2CO_3 (62mg, 0.45mmol)。反应混合物在 $50^\circ C$ 搅拌过夜。在冷却到室温后, 将混合物倾入水中, 用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用 $MgSO_4$ 干燥, 真空浓缩, 用制备型薄层色谱法提纯获得所需要的产物。(24.6mg, 43.5%)

分子量: 373.4774

质谱: 374

活性等级: A

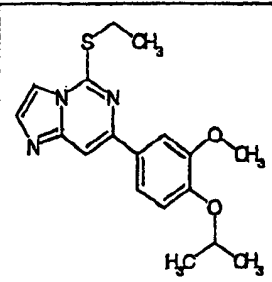
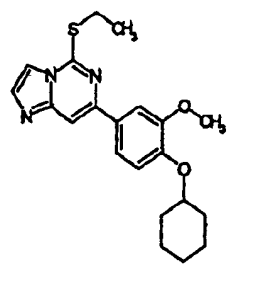
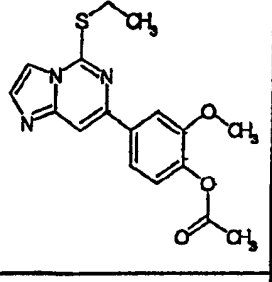
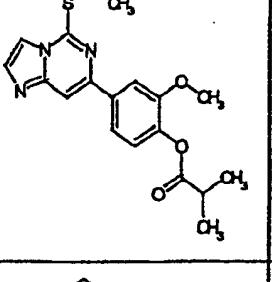
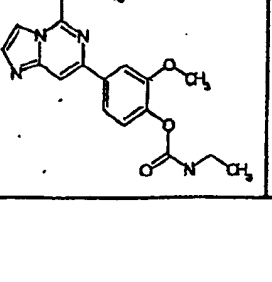
¹H-NMR: (CDC13) d 1.25 (3H, t, J = 7.0 HZ), 1.59 (3H, t, J =
5 7.3Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3Hz), 3.62 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.86 (2H,
t, J = 5.2 Hz), 3.96 (3H, s), 4.25 (2H, t, J = 5.2 Hz), 7.02 (1H, d,
J = 8.4 HZ), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.65 (4H, m)。

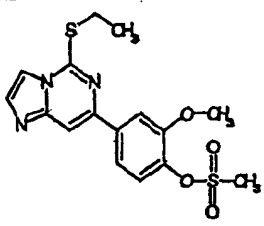
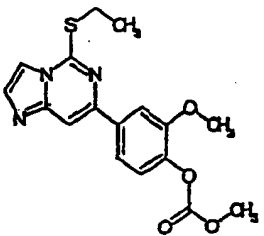
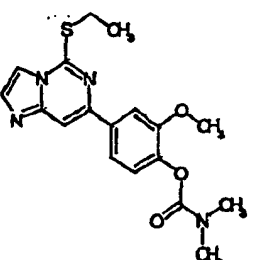
按照以上实施例 3 的类似步骤制备表 3 所列的化合物。上面定
义的 IC₅₀ 等级表中列出。

10

表 3

Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
3-1		329.42	A		
3-2		341.4351	A		
3-3		421.5221	B	422	(CDCl ₃) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.50 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.81 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.87-6.93 (2H, m), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.57-7.69 (m, 4H).
实施例 e3 产物		301.3697	A	302	(CDCl ₃) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.99 (3H, s), 5.81 (1H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.47 (1H, s), 7.62 (4H, m).
3-4		399.5157	A	400	(CDCl ₃) d 1.37-1.70 (4H, m), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.73-1.82 (1H, m), 1.87-1.97 (1H, m), 3.48-3.57 (3H, m), 3.81 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.96-4.15 (3H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.64 (4H, m).

3-5		343.451	A	344	(CDCl ₃) d 1.43 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.81 (1H, m), 3.95 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.62 (4H, m).
3-6		383.5163	B	384	(CDCl ₃) d 1.35 (4H, m), 1.62 (7H, m), 1.85 (2H, m), 2.07 (2H, m), 3.50 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.95 (3H, s), 5.15 (2H, s), 4.29 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.64 (4H, m).
3-7		343.4073	A	344	(CDCl ₃) d 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.35 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, t, J = 0.7 Hz), 7.69 (4H, m).
3-8		371.4615	B	372	(CDCl ₃) d 1.35 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.89 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 3.50 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, t, J = 0.7 Hz), 7.62-7.74 (4H, m).
3-9		372.4491	B	373	(CDCl ₃) d 1.24 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.35 (2H, quint, J = 6.6 Hz), 3.50 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.95 (3H, s), 5.06 (1H, broad t), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.69 (4H, m).

3-10		379.4596	B	380	(CDCl ₃) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.24 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.00 (3H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.51-7.71 (4H, m).
3-11		359.4067	A	360	(CDCl ₃) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.24 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.66 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.9 Hz).
3-12		372.4491	C	373	(CDCl ₃) d 1.57 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.02 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.96 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.60-7.70 (4H, m).

(实施例 4)

制备用作原料的 3-羟基-4-甲氧基苯甲腈。

首先, 3-羟基-4-甲氧基苯甲醛(25g, 164.3mmol)、盐酸羟胺(13.7g, 197.2mmol)和醋酸钠盐(27g, 328.6mmol)的醋酸(200ml)溶液回流过夜。冷却后, 减压蒸发除去醋酸。残留物中加入水, 过滤收集所得沉淀。粗产物重结晶获得 3-羟基-4-甲氧基苯甲腈。(23.54g, 96%)

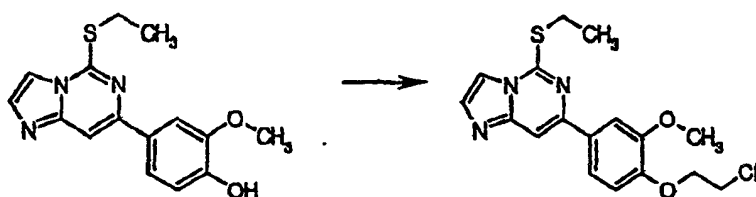
然后用此腈化合物按照实施例 3 的类似步骤制备表 4 所列的化合物。

表 4

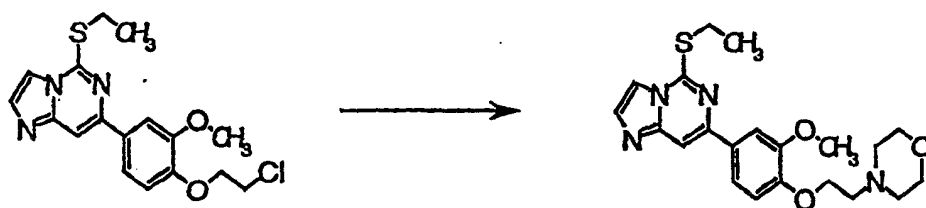
Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
4-1		391.4956	B	392	(CDCl ₃) d 1.52 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.40 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.96 (3H, s), 5.27 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.38 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.47 (3H, m), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J = 2.2, 12.6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.0 Hz).
4-2		301.3897	A	302	(CDCl ₃) d 1.57 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.96 (3H, s), 5.81 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.58-7.64 (3H, m), 7.69 (1H, d, J = 2.1 Hz).
4-3		343.451	A	344	(CDCl ₃) d 1.43 (6H, d, J = 6.0 Hz), 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 4.63 (1H, quint, J = 6.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.63-7.71 (4H, m).
4-4		383.5163	B	384	(CDCl ₃) d 1.34 (4H, m), 1.57 (5H, m), 1.87 (2H, m), 2.11 (2H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 4.30 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.63 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz).
4-5		399.5157	B	400	(CDCl ₃) d 1.40-1.71 (5H, m), 1.78 (1H, m), 1.93 (1H, m), 3.52 (3H, m), 3.83 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.99-4.18 (3H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.63 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.72 (1H, d, J = 2.1 Hz).

4-6		373.4774	A	374	(CDCl ₃) d 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.63 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.87 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.29 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.47 (1H, s), 7.63 (2H, s), 7.67 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.0 Hz).
4-7		343.4073	A	344	(CDCl ₃) d 1.56 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.37 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.90 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.48 (1H, t, J = 0.6 Hz), 7.62 (2H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz).
4-8		372.4491	A	373	(CDCl ₃) d 1.25 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.56 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.35 (2H, quint, J = 6.6 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.92 (3H, s), 5.07 (1H, broad t), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.63 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz).
4-9		379.4596	B	380	(CDCl ₃) d 1.57 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.22 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.97 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.14 (1H, s), 8.29 (1H, s).
4-10		372.4491	B	373	(CDCl ₃) d 1.57 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.04 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.91 (3H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.64 (2H, broad d), 7.79 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz).

(实施例 5)



使实施例 3 工艺获得的 4-(5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基酚(750mg, 2.49mmol)与 1-溴-2-氯乙烷 (0.62ml, 7.47mmol)以及 CS₂CO₃(2.43g, 7.47mmol)在丙酮(25ml)中的混合物回流 3 小时。冷却到室温后, 将混合物倾入水中, 用 EtOAc 萃取。有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 真空浓缩, 残余物用柱色谱法提纯获得 7-[4-(2-氯-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶(805mg, 88%)。



10

然后将 7-[4-(2-氯-乙氧基)-3-甲氧基-苯基]-5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶(800mg, 2.2mmol)的的吗啉(10ml)溶液在 100℃ 搅拌过夜。冷却到室温后将混合物倾入氢氧化钠稀溶液, 用 CH₂Cl₂ 萃取。合并的有机萃取液用 MgSO₄ 干燥, 真空浓缩。粗产物用柱色谱法提纯获得 5-乙硫基-7-[3-甲氧基-4-(2-吗啉-4-基-乙氧基)-苯基]-咪唑并[1,2-c]嘧啶(650mg, 71%)。

15

分子量: 414.5274

质谱: 415

活性等级: A

20

¹H-NMR: (CDC13) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.61 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.88 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.75 (4H,

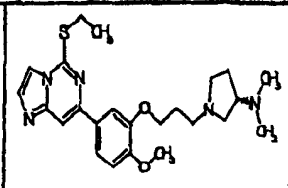
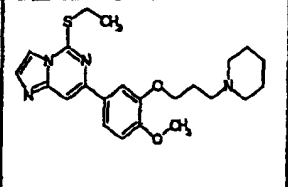
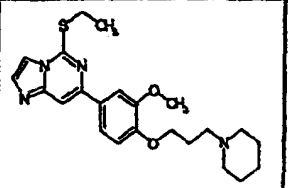
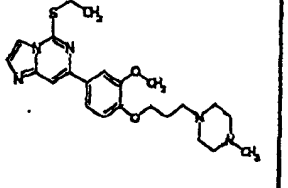
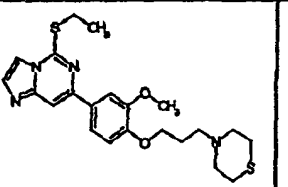
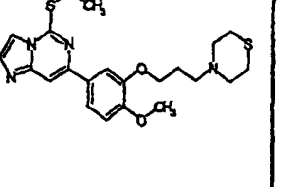
t, $J = 4.6$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.23 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.61-7.68 (4H, m)。

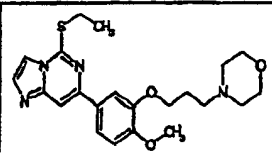
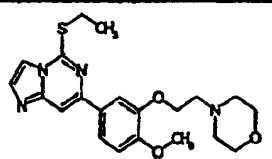
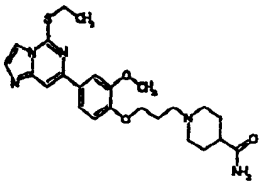
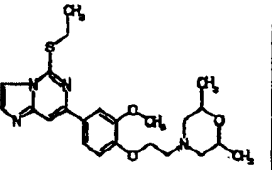
按照以上的类似步骤制备表 5 所列的化合物。

5

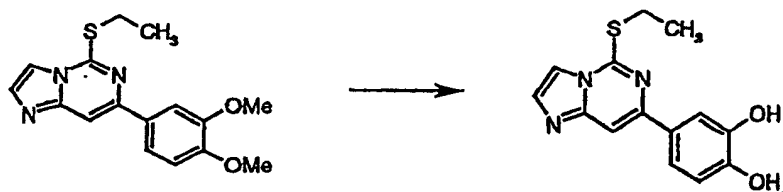
表 5

Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
5-1		428.5542	A	429	(CDCl ₃) d 1.59 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.05 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz), 2.48 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 2.56 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.51 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.72 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (1H, s), 7.61
5-2		414.571	A		(CDCl ₃) d 1.04 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.59 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.01 (2H, quint, $J = 6.9$ Hz), 2.49-2.67 (6H, m), 3.51 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.60-7.68 (4H, m).
5-3		416.5432	A		(CDCl ₃) d 1.59 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.07 (2H, quint, $J = 6.6$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.60 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 2.68 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.51 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.63 (2H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.61-7.68 (4H, m).
5-4		441.5969	B		(CDCl ₃) d 1.59 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 2.08 (2H, quint, $J = 6.8$ Hz), 2.35 (3H, s), 2.40-2.60 (10, m), 3.51 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.18 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.47 (1H, s), 7.62-7.68 (4H, m).

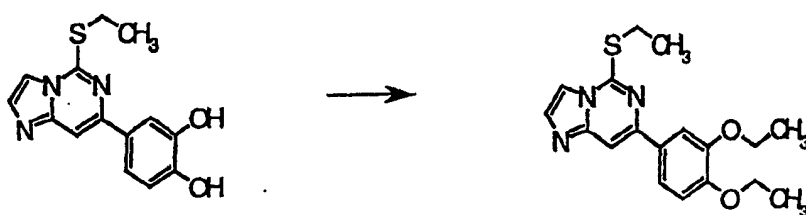
5-5		455.6237	B		(CDCl ₃) d 1.56 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.73 (1H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.91 (3H, s), 4.19 (2H, t, J = 9.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, s), 7.62-7.68 (4H, m).
5-6		426.582	B		(CDCl ₃) d 1.43-1.62 (9H, m), 2.08 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.42 (4H, broad s), 2.53 (2H, broad t), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.18 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, s), 7.60-7.69 (4H, m).
5-7		426.582	A		(CDCl ₃) d 1.46-1.62 (9H, m), 2.10 (2H, broad quint), 2.46-2.56 (6H, broad m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.95 (3H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.60-7.67 (4H, m).
5-8		441.5969	A		(CDCl ₃) d 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.05 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.31 (3H, s), 2.48-2.63 (10H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, s), 7.60-7.68 (4H, m).
5-9		444.6212	A		(CDCl ₃) d 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.03 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.58 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.66-2.77 (8H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.95 (3H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, s), 7.60-7.67 (4H, m).
5-10		444.6212	B		(CDCl ₃) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.06 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.60 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.65-2.77 (8H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.93 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.48 (1H, s), 7.60-7.65 (4H, m).

5-11		428.5542	B		(CDCl ₃) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.08 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.49 (4H, broad s), 2.58 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.72 (4H, t, J = 4.4 Hz), 3.92 (3H, s), 4.20 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.47 (1H, s), 7.63-7.67 (4H, m).
5-12		414.5274	B		(CDCl ₃) d 1.58 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.63 (4H, broad s), 2.90 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.75 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.93 (3H, s), 4.27 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.62-7.70 (4H, m).
5-13		469.6069	A		(CDCl ₃) d 1.59 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.61-2.22 (9H, m), 2.54 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.00 (2H, broad d), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.94 (3H, s), 4.16 (2H, q, J = 6.8 Hz), 5.24 (1H, broad s), 5.43 (1H, broad s), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.60-7.65 (4H, m).
5-14		442.581	A		(CDCl ₃) 1.18(3H, s), 1.18(3H, s), 1.59(2H, t, J=7.5Hz), 1.92(2H, t, J=10.6Hz), 2.86(2H, s), 2.88(2H, s), 3.48(3H, d, J=3.8Hz), 3.72(2H, m), 3.96(3H, s), 4.23(2H, t, J=6.0Hz), 7.00(1H, d, J=8.3Hz), 7.48(1H, s), 7.64(4H, m)

(实施例 6)



7-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶 (1.1g, 3.5mmol)的 CH_2Cl_2 (25ml)溶液中在 0°C 滴加 1M BBr_3 的 CH_2Cl_2 (25ml, 25.0mmol)溶液。反应混合物在 0°C 搅拌 15 分钟, 然后在室温搅拌过夜。混合物用冰浴冷却, 加入冰水, 过滤收集沉淀, 然后将沉淀悬浮于 CH_2Cl_2 中获得 4-(5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-苯-1,2-二醇。(875mg, 87%)



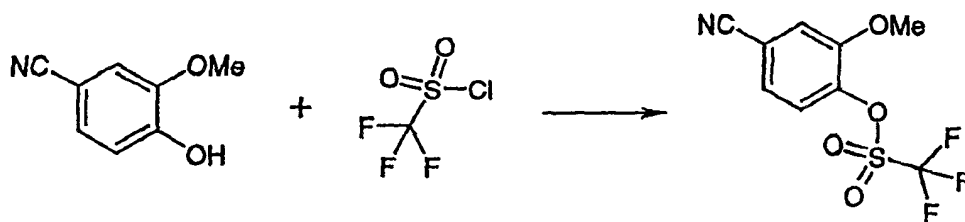
4-(5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-苯-1,2-二醇(86.2 mg, 0.3 mmol)的 DMF(2 ml)溶液中加入溴乙烷(112 μl , 1.5 mmol)和 K_2CO_3 (290 mg, 2.1 mmol)。反应混合物在 50°C 搅拌过夜。冷却到室温后, 将其倾入水中用 EtOAc 萃取。合并有机萃取液用 MgSO_4 干燥, 真空浓缩。残余物用制备型薄层色谱法获得 7-(3,4-二乙氧基-苯基)-5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶(39.1mg, 收率 36%)。

按照以上的类似步骤制备下表 6 所列的化合物。

表 6

Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
6-1		343.4489	A	344	(CDCl ₃) d 1.46-1.61 (9H, m), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.61-7.68 (4H, m).
6-2		431.5541	B	432	(CDCl ₃) d 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.63 (4H, m), 3.84 (4H, m), 4.24 (4H, m), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.60-7.67 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 2.2 Hz).
实施例 e6 产物		287.3417	C		(DMSO d-6) d 1.52 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.58 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (1H, dd, J = 2.2, 8.3 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.87 (1H, s), 8.15 (2H, dd, J = 2.2, 10.7 Hz).

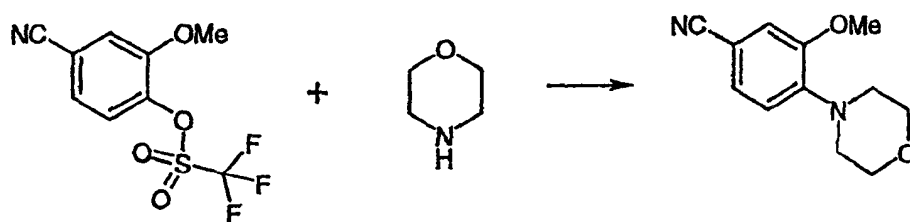
(实施例 7)



5

4-羟基-3-甲氧基-苯甲腈(89g, 0.60mol)的 CH_2Cl_2 (1000ml)溶液在存在催化量的二甲基氨基吡啶下, 在 0°C 加入 130ml of 三乙胺和三氟磺酰氯(triflic chloride)(125g, 0.79mol)。在 0°C 搅拌 1 小时, 用水猝灭反应。反应混合物用饱和 NaHCO_3 溶液(300ml)和盐水(300ml)洗涤。用 MgSO_4 干燥有机层, 浓缩。粗制混合物直接用于下一步无需再提纯。

10



粗制三氟甲磺酸酯的 500 ml 吗啉溶液在 120℃加热 2 小时。冷却至室温后,减压除去吗啉。残余物用 3N HCl(200ml)和 EtOAc (300ml)稀释。分出水层后,有机层用 3N HCl 萃取。合并水层加入 6N NaOH 溶液碱化,然后用 EtOAc 萃取。合并有机层用盐水(300ml)洗涤,用 MgSO₄ 干燥,浓缩。粗产物用硅胶过滤。浓缩滤液,残余物用乙醚重结晶获得为白色固体的 3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯甲腈。(39g, 30%)

用 3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯甲腈按照以上实施例 1 类似步骤制备 5-乙硫基-7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶。

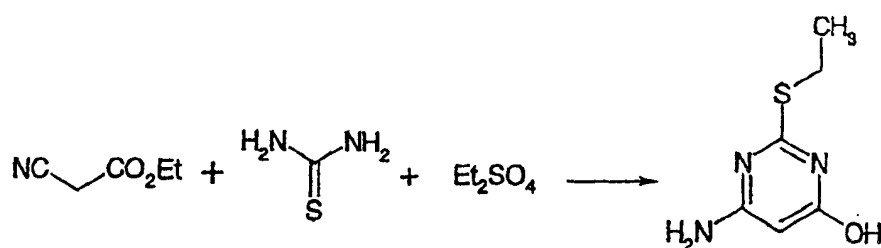
分子量: 370.4768

质谱: 371

活性等级: A

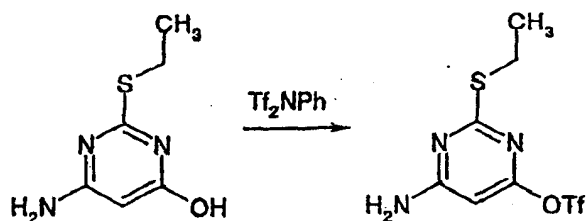
¹H-NMR: CDC13 7.67-7.63 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J= 15.1 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.92 (t, 4H, J= 7.6 Hz), 3.51 (q, 2H, J= 12.2 Hz), 3.15 (t, 2H, J= 7.6 Hz), 1.59 (t, 3H, J= 12.3 Hz)。

(实施例 8)

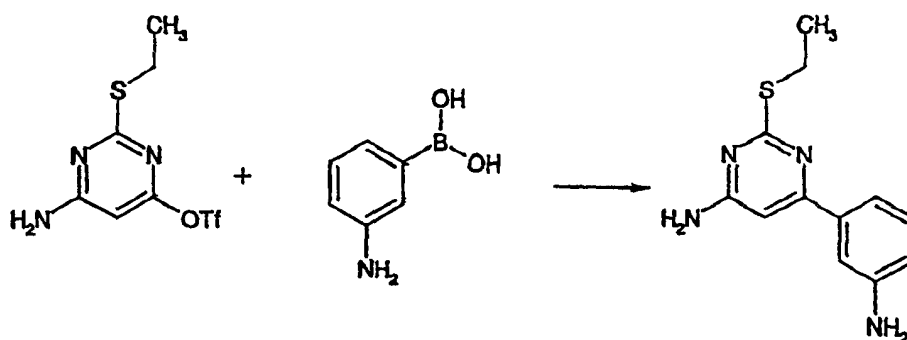


将钠(3.92g, 0.1mol)溶于 150 ml 乙醇中。加入氰基醋酸乙酯(17.5g, 0.15mol)和硫脲(12.8g, 0.17mol), 将混合物回流 2 小时。冷

却到室温后,加入 30 ml 水。在室温加入硫酸二乙酯(23.9g, 0.16mol),将反应混合物回流 15 分钟。冷却到室温后,真空浓缩反应混合物。残余物用水/MeOH 重结晶获得白色固体产物(13g, 50%)。

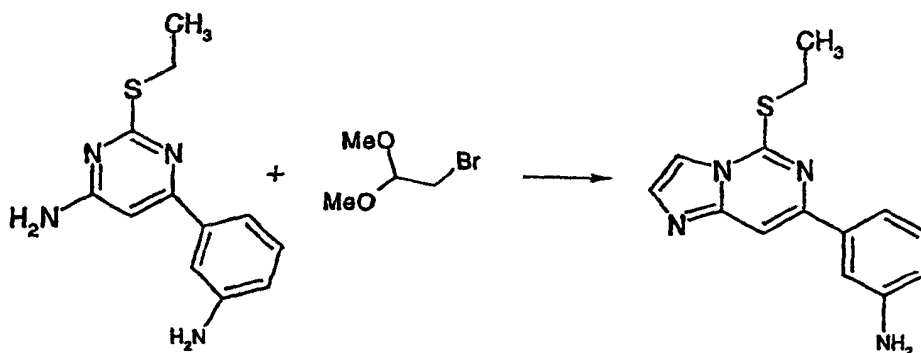


- 5 在 6-氨基-2-乙硫基-嘧啶-4-醇(1.1g, 6.42mmol)的 THF(3 ml)溶液中于 0℃加入 NaH(0.23g, 9.64mmol)。15 分钟后在 0℃加入 N-苯基三氟甲磺酰胺(3.4g, 9.64mmol)。反应混合物在 0℃搅拌 1 小时,然后加热至室温。3 小时后,将反应混合物用 0.5 ml 水猝灭,真空浓缩。残余物用柱色谱提纯获得白色固体产物(1.7 g, 7%)。



10

- 将三氟甲磺酸酯(100mg, 0.33mmol)、芳基溴酸(63mg, 0.46mmol)、三邻甲苯基膦(24mg, 0.08mmol)、Pd₂(dba)₃(34 mg, 0.03mmol)和碳酸铯(183mg, 0.56mmol)在二噁烷(5ml)中的混合物剧烈搅拌脱气并用 Ar 气填充。将混合物加热至 80℃1 天。冷却到室温,混合物用 30 ml CHCl₃ 稀释,通过 Celite 过滤。浓缩滤液,残余物用制备型薄层色谱法提纯获得偶合产物(40mg, 49%)。
- 15



氨基嘧啶(20mg, 0.08mmol)和二甲基溴乙缩醛(27mg, 0.16mmol)的 1,4-二噁烷/水(4ml/1ml)混合物溶液回流 1 天。浓缩反应混合物, 残余物用 5 ml MeOH 稀释。混合物用 K_2CO_3 (2mg)和二异丙基乙胺 (0.5ml)处理。过滤混合物, 浓缩滤液。残余物用制备型薄层色谱法
5 提纯获得 3-(5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-苯胺(7mg, 32%)。

分子量: 270.3586

质谱: 271

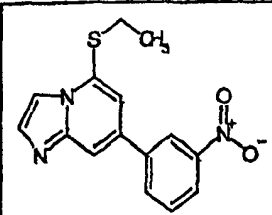
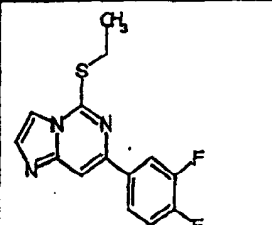
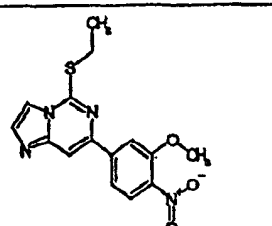
活性等级: A

10 1H -NMR: $CDCl_3$ 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, $J=1.4$ Hz), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.33 (t, 1H, $J=1.9$ Hz), 7.19 (t, 1H, $J=7.8$ Hz), 6.97 (dd, 1H, $J=7.8, 1.8$ Hz), 3.72 (br s, 2H), 3.44 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.49 (t, 3H, $J=7.3$ Hz)

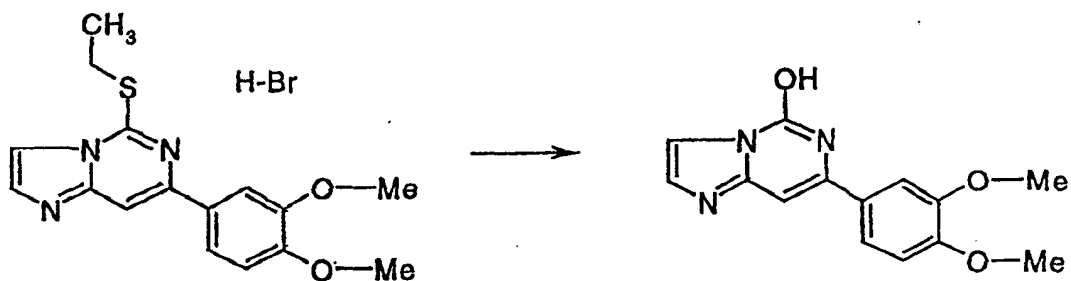
按照以上的类似步骤制备表 8 所列的化合物。

表 8

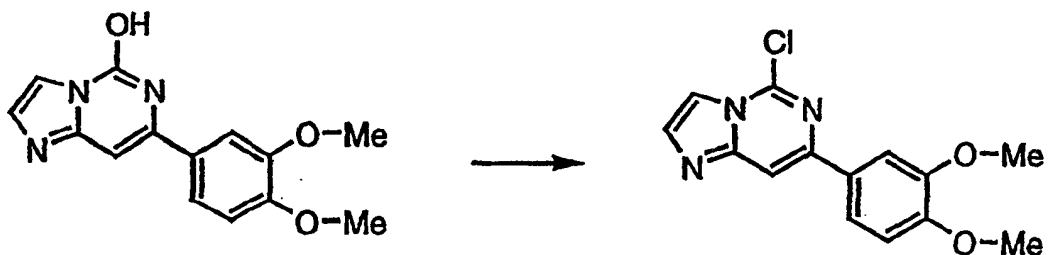
Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
8-1		285.3703	B	286	CDCl ₃ 7.72-7.66 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (t, 1H, J= 7.9 Hz), 6.97 (dd, 1H, J= 8.3, 2.4 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.52 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
8-2		256.3314	C	257	CDCl ₃ 9.35 (s, 1H), 8.65 (dd, 1H, J= 4.8, 1.4 Hz), 8.33 (dd, 1H, J= 7.9, 1.8 Hz), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H, J= 8.0, 4.9 Hz), 3.53 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
8-3		261.3696	B	262	CDCl ₃ 7.63 (d, 1H, J= 1.3 Hz), 7.61 (d, 1H, J= 1.1 Hz), 7.57 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, J= 0.6 Hz), 7.39 (dd, 1H, J= 5.0, 1.0 Hz), 7.12 (dd, 1H, J= 5.0, 3.7 Hz), 3.48 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.57 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
8-5		261.3719	B	262	CDCl ₃ 7.98 (d, 1H, J= 1.0 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J= 1.0 Hz), 7.54 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H, J= 4.9, 1.9 Hz), 3.50 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.57 (t, 3H, J= 7.3 Hz)

8-6		299.3538	B		CDCl ₃ 8.99 (t, 1H, J= 2.0 Hz), 8.35 (dd, 1H, J= 7.9, 1.0 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, 1H, J= 1.3 Hz), 7.66 (t, 1H, J= 2.0 Hz), 7.56 (s, 1H), 3.56 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 1.61 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
8-7		291.3247	C-D	292	CDCl ₃ 7.93 (td, 1H, J= 10.8, 2.2 Hz), 8.35 (dt, 1H, J= 8.8, 2.0 Hz), 7.68 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.25 (q, 1H, J= 8.8 Hz), 3.52 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
8-8		330.3686	C		CDCl ₃ 7.95 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 7.59- 7.30 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J= 5.6 Hz), 3.97 (s, 3H), 3.33 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)

(制备中间体 I)



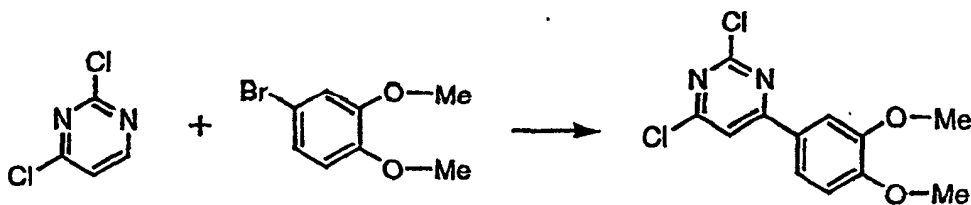
- 5 7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-乙硫基咪唑并[1,2-c]嘧啶(25.5g, 64mmol)(实施例 1 制备)的 MeOH(500ml)溶液中加入 KOH 水溶液(2N, 135ml, 270mmol), 将所得溶液加热回流过夜。所得混合物冷却至室温, 减压部分浓缩。收集形成的沉淀, 用水洗涤, 然后用 MeOH 洗涤。将这种钾盐悬浮于水中, 用 1N HCl 中和悬浮液获得产物的游离形式(非盐形式)。收集沉淀, 依次用水、MeOH 洗涤, 然后真空干燥。(13g, 75%)
- 10



- 5-羟基-7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(44g, 162mmol)和 POCl_3 (500g)的溶液加热回流 4 小时。真空浓缩反应混合物, 然后加入冰水。过滤收集固体。然后将固体悬浮于水中, 用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤。真空干燥收集的固体(47g, 92%)。

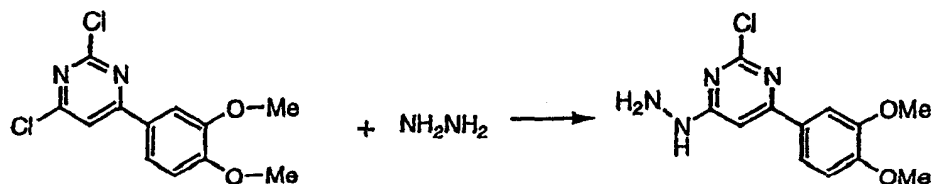
用通过以上实施例 1-8 任何一种方法或通过上述实施例 1-8 任一相似的方法制备的不同化合物, 可以制备具有不同 C-7 取代基的各种咪唑并嘧啶中间体。

10 (制备中间体 II)

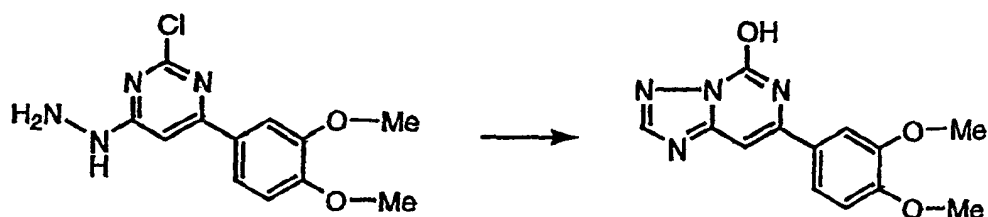


- 在 Ar 气氛下于 -70°C , 搅拌下将 75ml 正丁基锂的己烷(1.59M)溶液在 30 分钟内加入 4-溴茴香醚(27.8, 128mmol)的无水 THF(160ml)溶液。所得白色浆状物在 -70°C 搅拌 1 小时。2,4-二氯咪唑(14.9g, 100mmol)的无水 THF(50ml)溶液在 Ar 气氛下于 -30°C , 在搅拌下于 30 分钟内加入浆状物中。所得溶液在 -30°C 搅拌 1 小时, 然后在 0°C 搅拌 45 分钟。反应用醋酸 (6.4ml, 104mmol)和水(1ml, 56mmol)的 THF 溶液猝灭。混合物在室温搅拌 5 分钟, 冷却至 0°C , 用 DDQ(2,3-二氯-5,6-二氰基-对苯醌, 22.7g, 100mmol)的 THF(30 ml)溶液处理。将混合物在室温搅拌 10 分钟, 冷却至 0°C , 用 40 ml 的 3M 氢氧化钠水

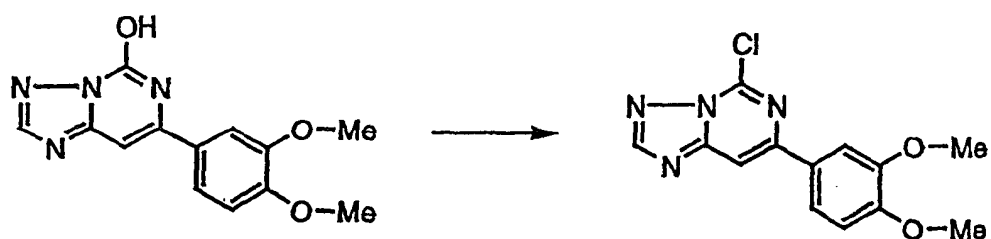
溶液处理，在 0℃ 搅拌 10 分钟，混合物中加入 300 ml 醋酸乙酯，分出有机层，用 MgSO_4 干燥。蒸发除去溶剂，残余物用柱色谱法提纯(醋酸乙酯/己烷 1:4)获得产物(13.8g, 48.4%)。



- 5 将 2,4-二氯-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶(7g, 24.55mmol)在 0℃ 加入 45ml 无水肼中，所得淡黄色悬浮液搅拌 30 分钟。过滤收集淡黄色沉淀。粗产物用柱色谱法(EtOAc/Hex/甲醇 2: 1: 0.1)提纯获得产物(3.9g, 56.6%)。



- 10 [2-氯-6-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基]-肼(1123mg, 4mmol)加入到 10ml 蚁酸中，将混合物在 85℃ 搅拌过夜，在搅拌下将所得黄色溶液倾入 50ml 冰水中。过滤收集沉淀，用水和乙醇洗涤获得产物(1010mg, 92.7%)。



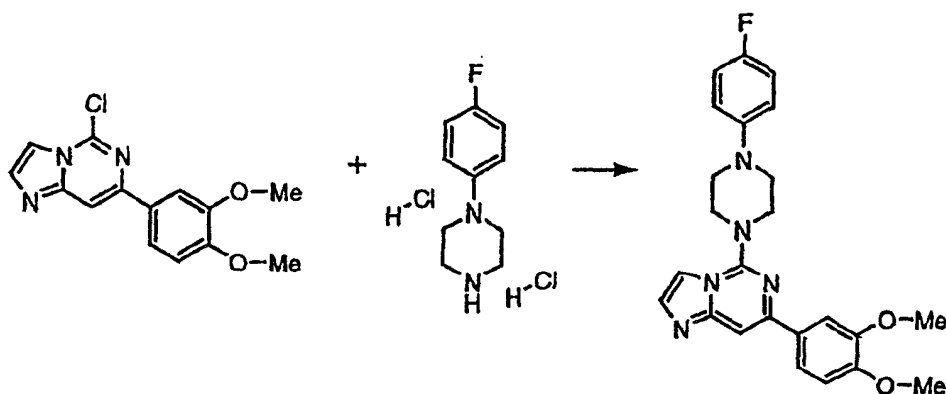
- 15 将 7-(3,4-二甲氧基苯基)-[1,2,4]三唑并[1,5-C]嘧啶-5-醇(1010mg, 3.71mmol)的磷酸氯(10ml)和 N,N-二乙基苯胺(0.5ml)悬浮

液在 120℃加热 3 小时。真空蒸发除去磷酸氯，残余物加入到 20ml 碎冰和 15ml 饱和 NaHCO₃ 水溶液混合物中。混合物用 2×150ml 醋酸乙酯萃取，合并萃取液用 MgSO₄ 干燥。真空蒸发除去溶剂获得淡黄色固体产物(850mg, 78.8%)。

- 5 用通过实施例 1-8 任何一种方法或通过上述实施例 1-8 相似的方法制备的不同化合物，可以制备具有不同 C-7 取代基的不同三唑并嘧啶中间体。

(实施例 9)

- 10 将 5-氯-7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(57.94mg, 0.2mmol)、1-(4-氟苯基)哌啶·2HCl(55.69mg, 0.22mmol)和二异丙基乙胺(85.31mg, 0.66mmol)在 3ml 2-丙醇中的混合物在 90℃搅拌 3 小时，冷却至室温。在所得混合物中加入 3ml 冰水，过滤收集产生的白色固体，干燥获得纯的 7-(3,4-二甲氧基苯基)-5-[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]-咪唑并[1,2-c]嘧啶产物(56mg, 64.6%)。
- 15



分子量: 433.4846

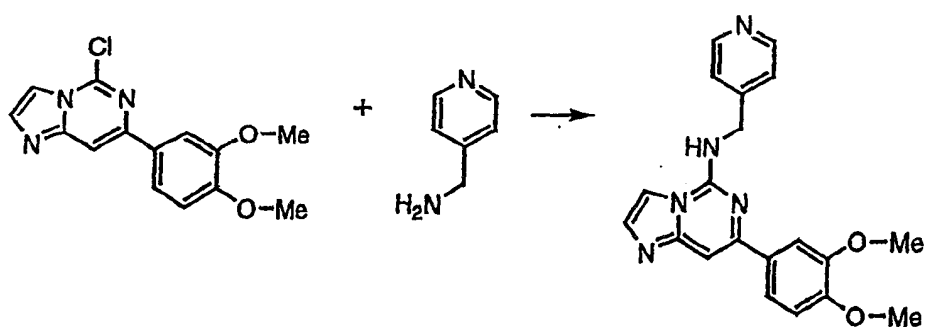
质谱: 434

活性等级 C。

20 (实施例 10)

- 将 5-氯-7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(57.94mg, 0.2mmol)、4-氨基甲基吡啶(23.79mg, 0.22mmol)和二异丙基乙胺

0.2mmol)、4-氨基甲基吡啶(23.79mg, 0.22mmol)和二异丙基乙胺(38.78,0.3mmol)在 2-丙醇中的混合物在 90℃加热搅拌 20 小时, 然后冷却至室温。蒸发除去溶剂, 加入 5ml 冰水。然后将所得产物用 2 × 10ml 醋酸乙酯萃取。合并萃取液用 MgSO₄ 干燥。然后蒸发除去溶剂, 加入 2ml 乙醚。过滤收集产生的固体产物, 干燥获得[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]吡啶-4-基甲基-胺纯产物(38mg, 52.6%)。



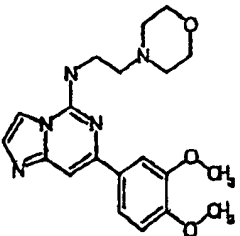
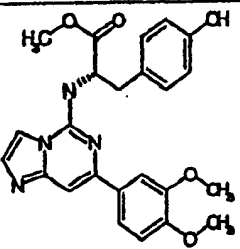
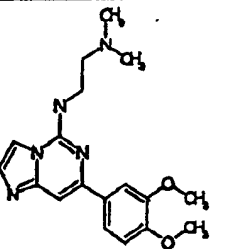
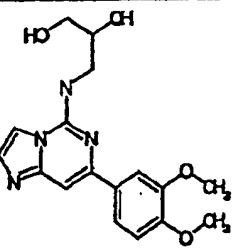
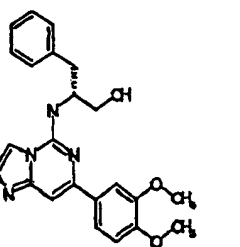
10 分子量: 361.4031

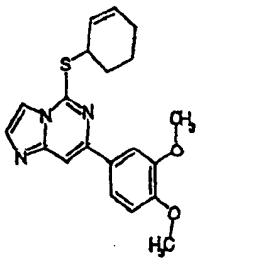
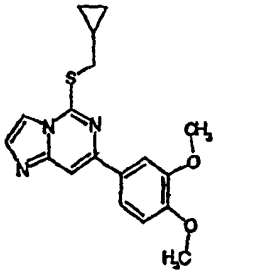
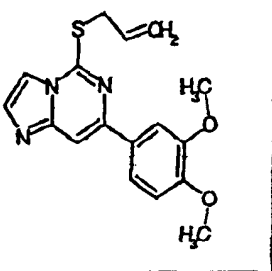
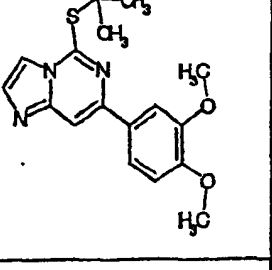
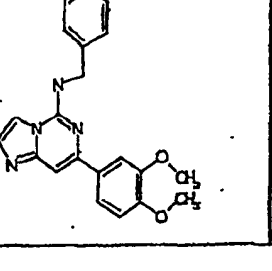
质谱: 362

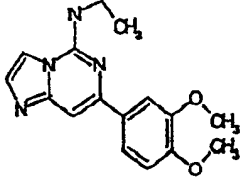
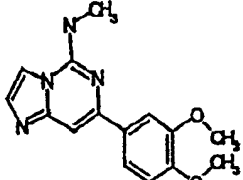
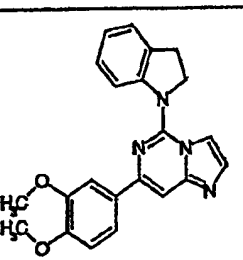
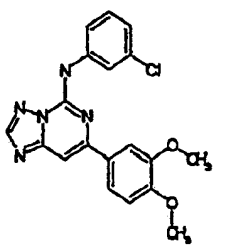
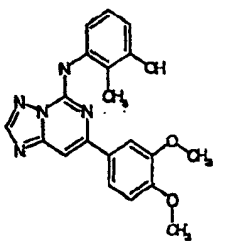
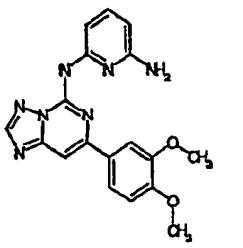
活性等级: A

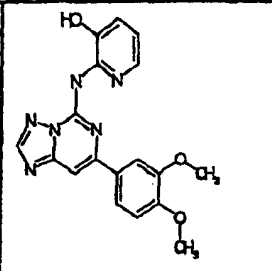
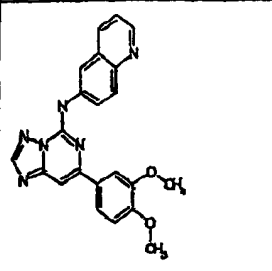
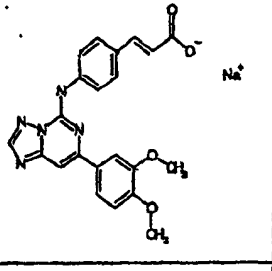
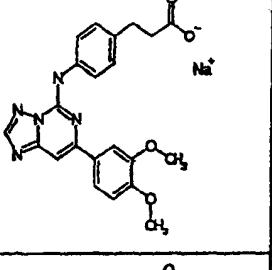
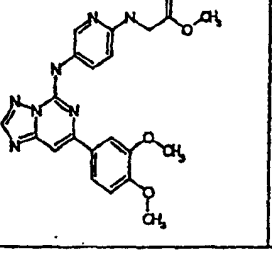
用中间体 I 或 II 任一种按照实施例 9 或 10 的类似步骤制备下表 9 所列化合物。

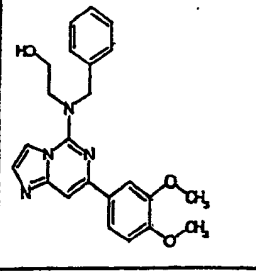
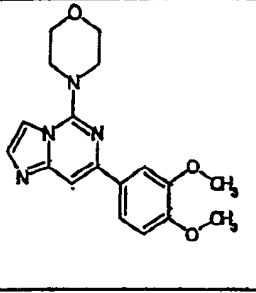
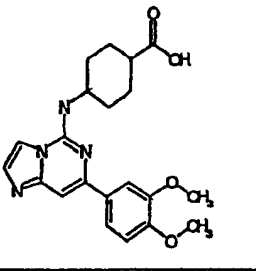
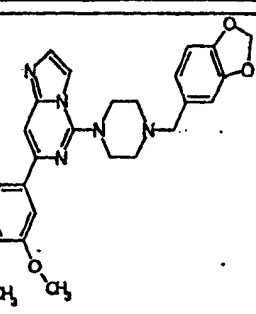
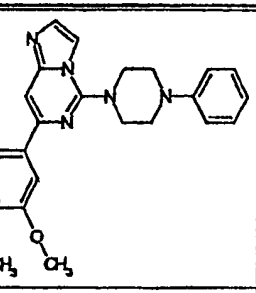
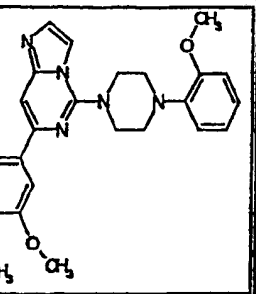
表 9

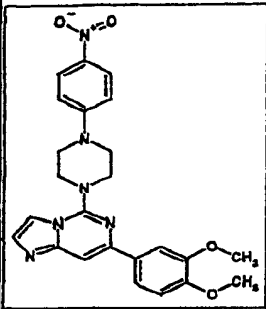
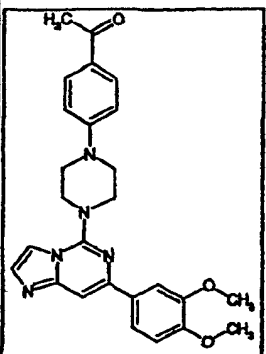
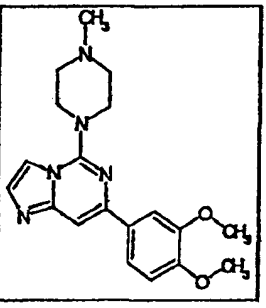
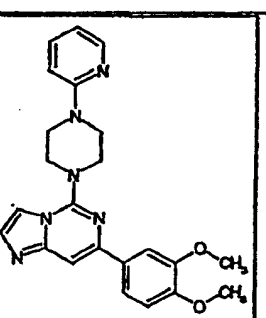
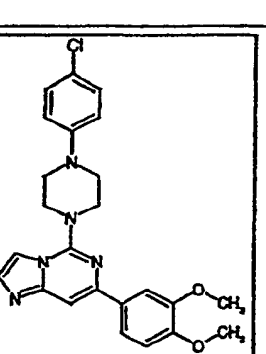
Ex No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
9-1		383.454	B	384	
9-2		448.4827	C	449	
9-3		341.4163	C	342	
9-4		344.3733	B	345	
9-5		404.4727	B	405	

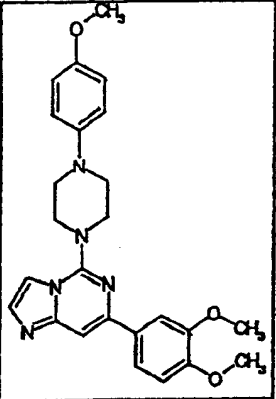
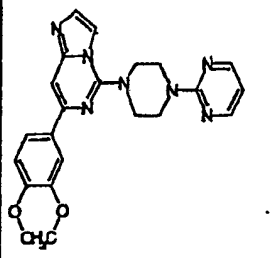
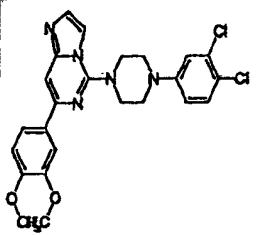
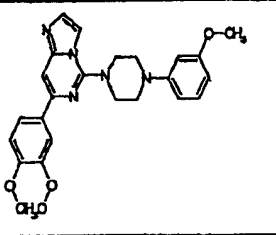
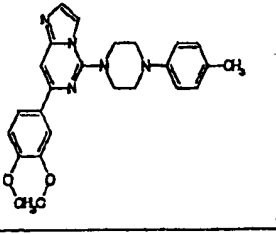
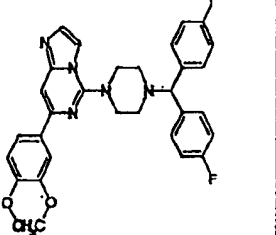
9-6		367.4733	A		
9-7		341.4351	A		
9-8		327.408	A		
9-9		329.4239	A		
9-10		360.4192	B		

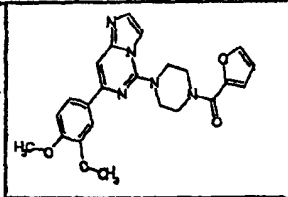
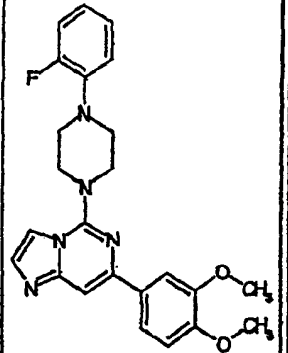
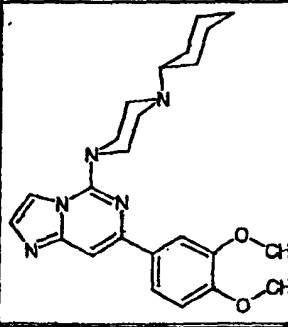
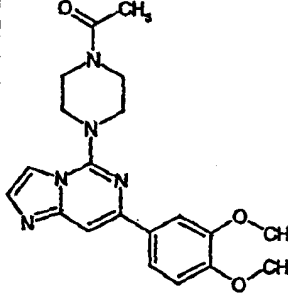
9-11		298.3475	A		
9-12		284.3204	B		
9-13		372.4303	B		
9-14		381.8247		382	(CDCl ₃) 3.97 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32-7.66 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.18 (1H, br), 8.32 (2H, s), 8.37-8.39 (1H, m)
9-15		377.4062		378	(DMSO d-6) 2.09 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.77-6.80 (1H, m), 6.99-7.14 (3H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.42 (1H, s), 9.62 (1H, br)
9-16		363.3819	A	364	(DMSO d-6) 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52-7.67 (2H, m), 7.81-7.84 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.62 (1H, br)

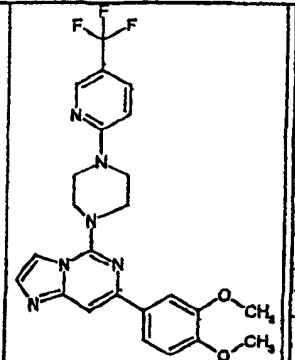
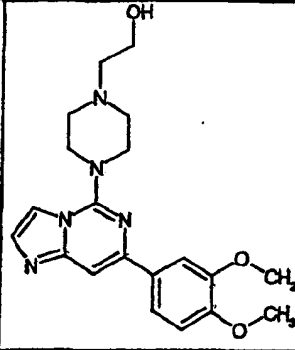
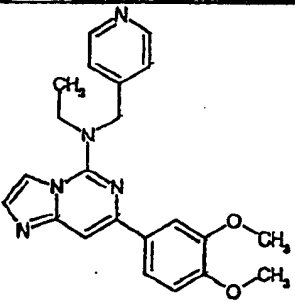
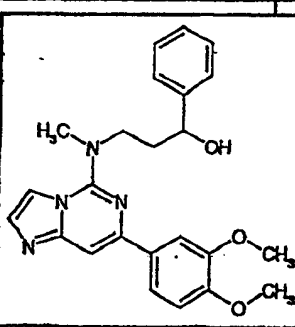
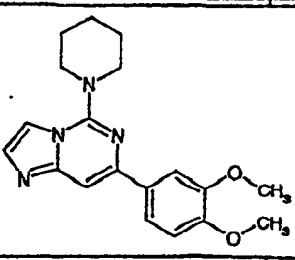
9-17		364.3666	C	365	(DMSO d-6) 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19-7.23 (1H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.55 (1H, s), 9.80 (1H, br), 10.12 (1H, br)
9-18		398.4278	C-D	399	(DMSO d-6) 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.82-7.91 (3H, m), 8.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.32-8.35 (2H, m), 8.64-8.68 (2H, m), 8.83-8.86 (1H, m), 10.56 (1H, s)
9-19		439.4097	A	418	(DMSO d-6) 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.36 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.77, 7.81, 7.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.55 (1H, s)
9-20		441.4256	A	420	(DMSO d-6) 2.17 (2H, t, J = 8.3 Hz), 2.77 (2H, t, J = 7.45 Hz), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.74-7.85 (5H, m), 8.54 (1H, s), 10.07 (1H, br)
9-21		435.446		436	

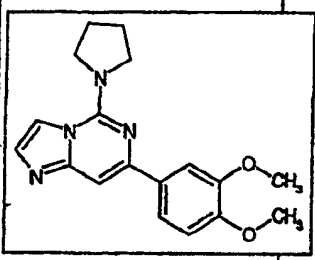
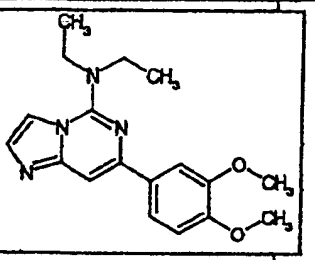
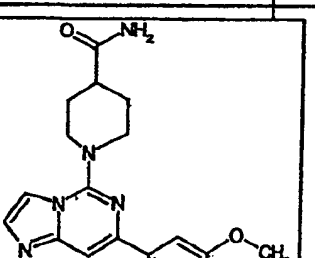
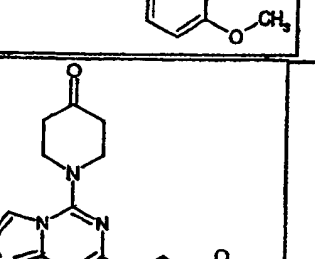
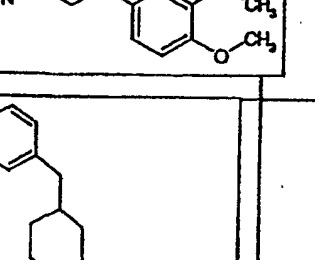
9-29		404.4727	A	405	
9-30		340.3851	C	341	
9-31		396.4498	B	397	
9-32		473.5362	C	474	2.58-2.69 (4H, m), 3.46-3.57 (6H, m), 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.00 (2H, s), 6.79-6.92 (3H, m), 7.04 (1H, d, J=8.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.73-7.76 (4H, m)
9-33		415.4992	C	416	(DMSO d-6) 3.42 (4H, t, J=4.5Hz), 3.67 (4H, t, J=4.5Hz), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.83 (1H, t, J=7.2Hz), 7.02-7.07 (3H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.75-7.81 (3H, m), 7.85 (1H, s)
9-34		445.5256	C	446	

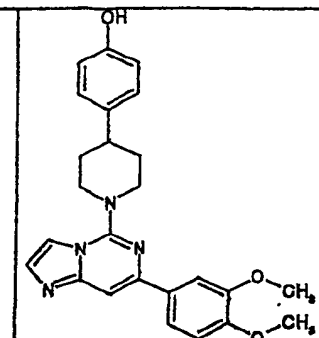
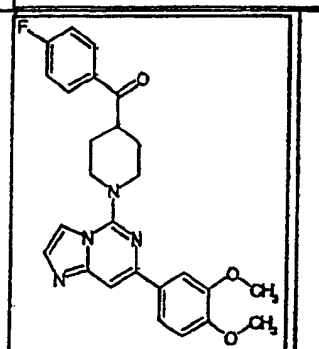
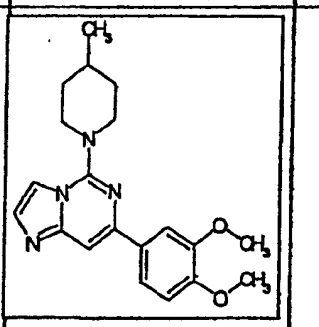
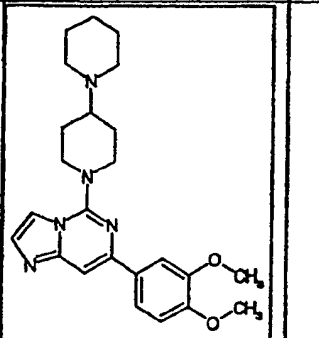
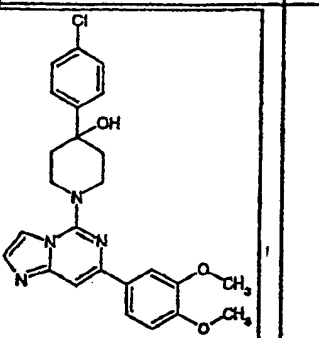
9-35		460.4967	C	461	
9-36		457.5368	C	468	
9-37		353.4275	B	354	(DMSO d-6) 2.33 (3H, s), 2.65 (4H, s), 3.53 (4H, s), 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, s), 7.73-7.77 (4H, m)
9-38		416.4868	B	417	
9-39		448.9442	C	450	

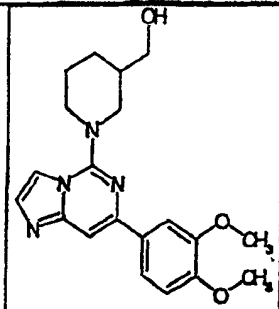
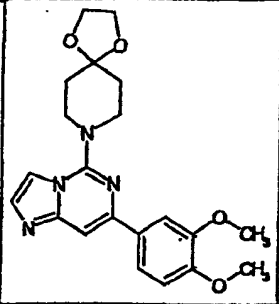
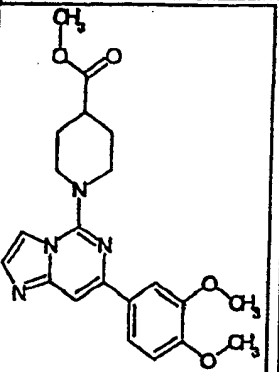
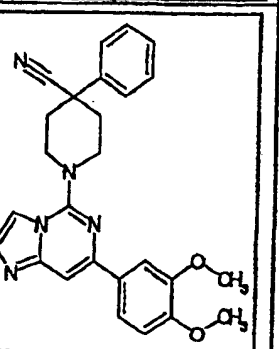
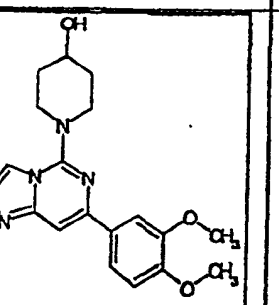
9-40		445.5256	C	446	
9-41		417.4743	B	418	
9-42		484.3893	C-D	484, 486	
9-43		445.5256	C	446	(DMSO d-6) 3.43 (4H, t, J=4.9Hz), 3.70 (4H, t, J=4.9Hz), 3.74 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.43 (1H, d, J=8.1Hz), 6.56 (1H, s), 6.62 (1H, d, J=8.2Hz), 7.09 (1H, d, J=8.6Hz), 7.16 (1H, t, J=8.2Hz), 7.76-7.84 (4H, m), 7.99 (1H, s)
9-44		429.5262	C	430	
9-45		541.606	C-D	542	

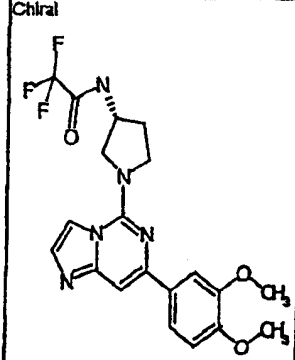
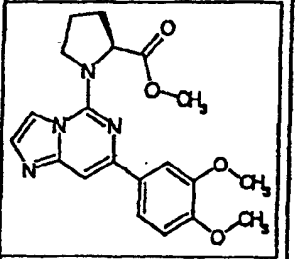
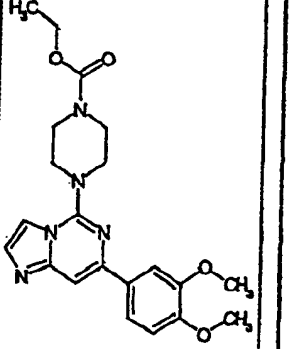
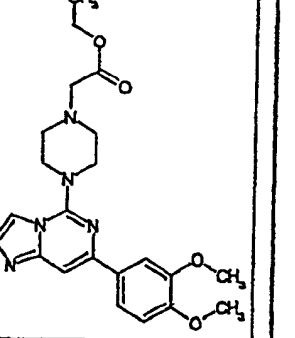
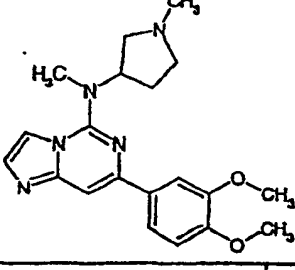
9-46		433.4709	C	434	
9-47		433.4896	C	434	(DMSO d-6) 3.30 (4H, t, J=4.7Hz), 3.67 (4H, t, J=4.7Hz), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.99-7.21 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.75-7.84 (4H, m)
9-48		421.547	C-D	422	
9-49		381.438	B	382	

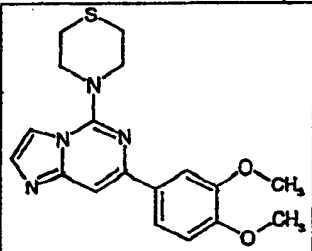
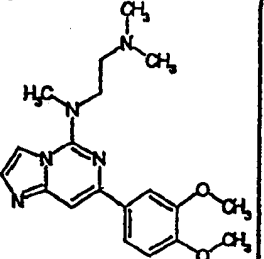
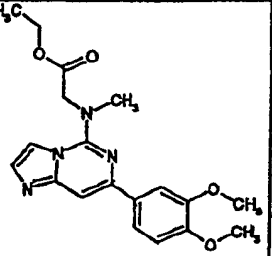
9-50		484.4851	C-D	485	
9-51		383.454	C	384	
9-52		389.4609	B	390	(DMSO d-6) 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 3.61 (2H, q, J=7.1 Hz), 3.79 (6H, s), 4.84 (2H, s), 6.99 (1H, d, J=8.5Hz), 7.42 (2H, d, J=8.5Hz), 7.56-7.67 (5H, m), 8.49 (2H, d, J=8.5Hz)
9-53		418.4998	A	419	2.50 (2H, p, J=1.8Hz), 3.30 (3H, s), 3.60 (2H, t, J=7.2Hz), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.68 (1H, t, J=4Hz), 5.37 (1H, d, J=4Hz), 7.03 (1H, d, J=9Hz), 7.27-7.36 (5H, m), 7.53 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.70-7.74 (2H, m), 7.80 (1H, s)
9-54		338.4128	B	339	

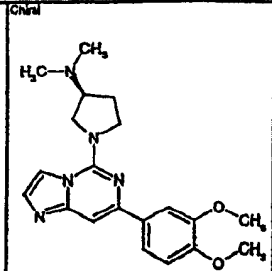
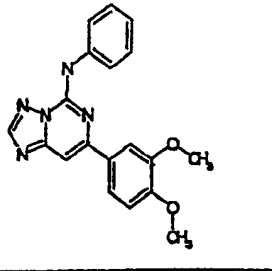
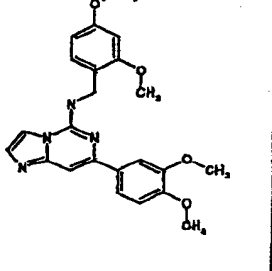
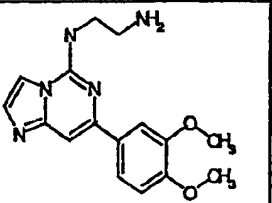
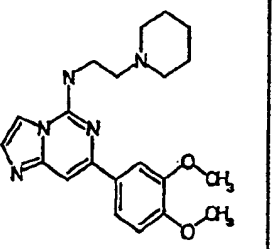
9-55		324.3857	B	325	
9-56		326.4017	B	327	(DMSO d-6) 1.27 (6H, t, J=7.0Hz), 3.57 (4H, q, J=7.0Hz), 7.05 (1H, d, J=7.0Hz), 7.57 (1H, s), 7.66 (2H, s), 7.73-7.75 (2H, m)
9-57		381.438	A	382	
9-58		352.3962	B	353	(DMSO d-6) 2.67 (4H, t, J=6Hz), 3.81 (3H, s), 3.85-3.89 (7H, m), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.63 (1H, s), 7.73-7.80 (3H, m), 7.87 (1H, s)
9-59		428.5387	C-D	429	

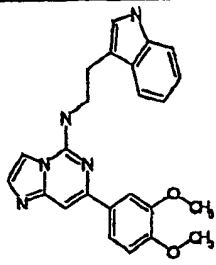
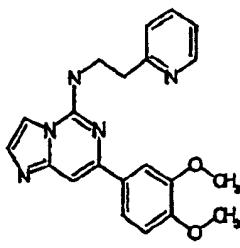
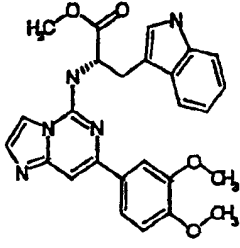
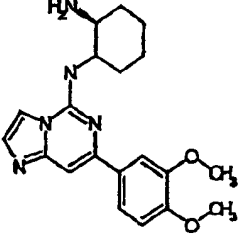
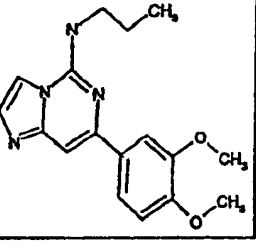
9-60		430.511	B	431	
9-61		460.5126	C-D	461	
9-62		352.4399	C	353	
9-63		421.547	C	422	
9-64		464.956	C	465	

9-65		368.4393	B	369	
9-66		396.4498	C	397	
9-67		396.4498	C	397	(DMSO d-6) 1.90 (4H, t, J=5.5Hz), 3.57 (4H, t, J=5.5Hz), 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.96 (4H, s), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.60 (1H, s), 7.73-7.77 (4H, m)
9-68		439.5215	C	440	
9-69		354.4122	B	355	

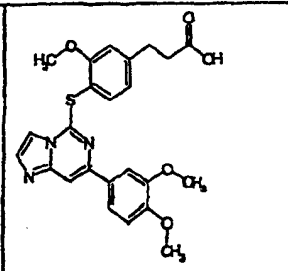
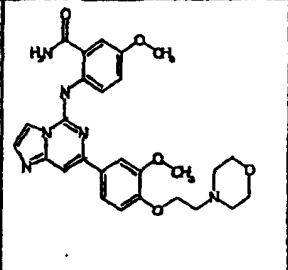
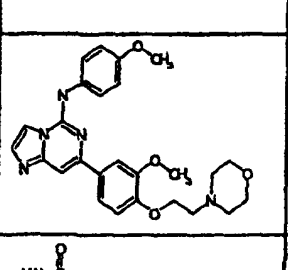
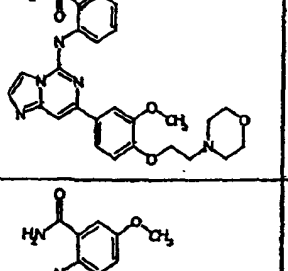
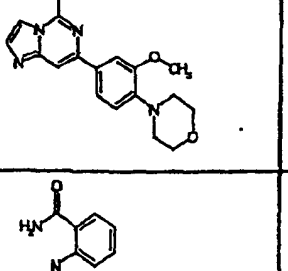
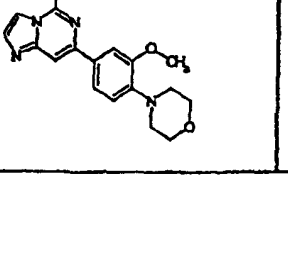
9-70	Chiral 	435.4093	C	436	
9-71		382.4227	C-D	383	
9-72		411.4645	C	412	
9-73		425.4916	C-D	426	
9-74		367.4546	B	0	

9-75		356.4497	B	357	
9-76		355.4434	C	356	
9-77		370.4116	C	371	

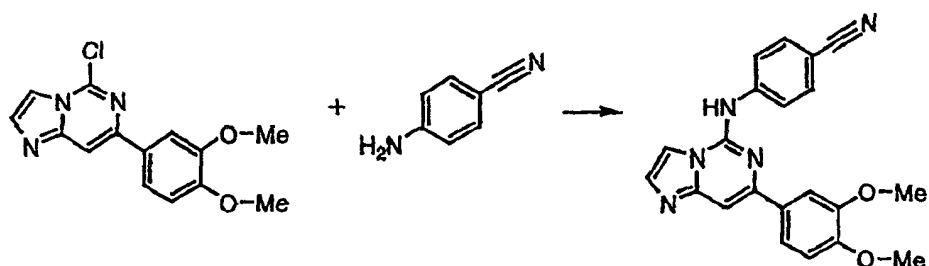
9-78		367.4546	C	368	
9-79		347.3797	A	347	(CDCl ₃) : d 3.96 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.20 (1H, t, J = 8Hz), 7.44 (1H, t, J = 8Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J = 2Hz, 8.4Hz), 7.75 (1H, d, J = 2Hz), 7.92 (1H, d, J = 8Hz), 8.13 (1H, s), 8.31 (1H, s)
9-80		420.4721	B	420	(DMSO-d ₆) : d 3.73 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 5.2Hz), 6.47 (1H, dd, J = 2.4Hz, 8.4Hz), 6.61 (1H, d, J = 2.4Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.5Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 2Hz), 7.78 (1H, dd, J = 2Hz, 8.5Hz), 7.99 (1H, s), 8.42 (1H, s), 9.10 (1H, s)
9-81		313.3591	B	314	
9-82		381.4773	C	382	

9-83		413.4787	A	414	
9-84		375.4299	B	376	
9-85		471.5145	C	472	
9-86		367.4505	B	368	
9-87		312.3746	A	313	(CD3OD) 1.06(3H, t, J = 7.2), 1.84(2H, q, J = 7.2), 3.67(2H, t, J = 7.2), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 7.03(1H, d, J = 8.4), 7.22(1H, s), 7.46(1H, s), 7.69(1H, dd, J = 2.1 and 6.3), 7.75(2H, d, J = 2.1)

9-88		359.4067	A	360	(DMSO) 3.67 (3H,s), 3.83 (3H,s), 3.90 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=9.0Hz), 7.72 (3H,m), 7.91 (1H,s), 8.01 (1H,s).
9-89		373.4338	B	374	(DMSO) 1.12 (3H, t, J=7.1Hz), 3.82 (3H,s), 3.90 (3H,s), 4.12 (2H, q, J=7.1Hz), 4.42 (2H,s), 7.05 (1H, d, J=9.1Hz), 7.72 (1H, d, J=1.5Hz), 7.75-7.78 (2H,m), 7.91 (1H,s), 8.01 (1H,s).
9-90		373.4338	A	374	(DMSO) 3.01 (2H, t, J=6.9Hz), 3.64 (3H,s), 3.73 (2H, t, J=6.9Hz), 3.83 (3H,s), 3.87 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.3Hz), 7.70 (1H, d, J=1.4Hz), 7.77 (1H,s), 7.80-7.82 (2H,m), 8.00 (1H,s).
9-91		373.4338	B	374	(DMSO) 1.31 (3H, d, J=7.1Hz), 2.97-3.04 (1H,m), 3.65 (1H, dd, J=6.3Hz, 13.6Hz), 3.76 (1H, dd, J=7.3Hz, 13.6Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz), 7.77-7.82 (2H,m), 7.84 (1H,s), 7.99 (1H,s).
9-92		401.488	B	402	(DMSO) 0.67 (3H, t, d=7.3Hz), 1.12 (2H, h, J=7.6Hz), 1.45 (2H, p, J=6.8Hz), 3.82 (3H,s), 3.90 (3H,s), 4.06 (2H, t, J=6.8Hz), 4.42 (2H,s), 7.03 (1H, d, J=9.0Hz), 7.73-7.77 (3H,m), 7.92 (1H,s), 8.01 (1H,s).
9-93		407.4514	B		(DMSO) 3.57 (3H,s), 3.77 (3H,s), 5.77 (1H,s), 6.92 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25 (1H,s), 7.37 (1H, t, J=7.9Hz), 7.67 (1H,s), 7.68 (1H,s), 7.74 (1H, d, J=7.9Hz), 8.03 (2H, d, J=8.2Hz), 8.16 (1H, d, J=8.2Hz), 8.32 (1H,s).

9-94		465.5277	A		(CDCl ₃) 2.76 (2H, t, J=7.6Hz), 3.06 (2H, t, J=7.6Hz), 3.76 (3H,s), 3.78 (3H,s), 3.89 (3H,s), 6.71 (1H,s), 6.72 (1H,s), 6.83-6.85 (2H,m), 6.93 (1H,s), 6.96 (1H, d, 7.3Hz), 7.61-7.67 (3H,m).
9-95		518.571	A		(CDCl ₃) d 2.62 (2H, broad t), 2.88 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.76 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.87 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.23 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.78 (1H, broad s), 6.34 (1H, broad s), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (1H, s), 7.18 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, s), 7.60-7.67 (4H, m), 9.09 (1H, d, J = 9.2 Hz), 11.69 (1H, s).
9-96		475.5461	A		(CDCl ₃) d 2.60 (2H, broad t), 2.86 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.74 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.84 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.74 (1H, s), 6.96 (3H, m), 7.42 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.54-7.67 (5H, m).
9-97		524.5992	C-D		(DMSO d-6) d 2.58 (4H, broad t), 2.79 (2H, broad t), 3.61 (4H, t, J = 4.7 Hz), 3.85 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 5.4 Hz), 5.71 (2H, broad s), 6.55 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.53-7.83 (5H, m).
9-98		474.5184	A	475	CDCl ₃ 9.06 (d, 1H, J= 9.2 Hz), 7.68-7.65 (m, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J= 2.9 Hz), 7.18 (dd, 1H, J= 9.1, 2.8 Hz), 7.02 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 4.00 (s, 3H), 3.93 (t, 4H, J= 4.6 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.16 (t, 4H, J= 4.4 Hz)
9-99		444.4973	A	445	DMSO 12.93 (s, 1H), 9.06 (d, 1H, J= 8.5Hz), 8.052 (s, 1H), 7.99 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 7.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 5H), 7.19 (t, 1H, J= 8.2 Hz), 6.99 (d, 1H, J= 8.5 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.75 (t, 4H, J= 4.4 Hz), 3.05 (t, 4H, J= 4.4Hz)

(实施例 11)



5-氯-7-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶(57.94mg, 0.2mmol)和 4-氨基苯甲腈(35.44mg, 0.3mmol)在混合物 2.5ml 2-丙醇和 1.5ml H₂O 中的悬浮液中加入浓盐酸。然后将混合物在 85-90℃ 搅拌过夜，然后冷却至室温。过滤收集产生的固体，用制备型 TLC 提纯获得需要的产物 4-[7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-苯甲腈。(38mg, 51.2%)

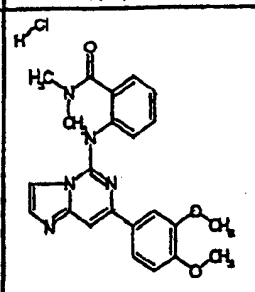
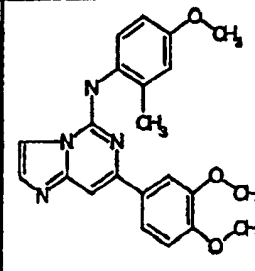
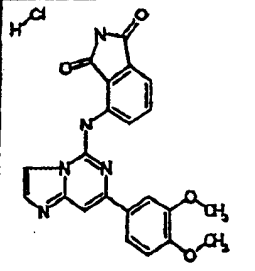
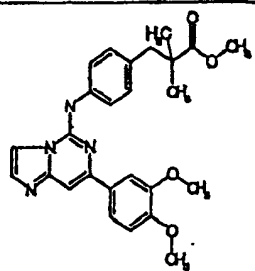
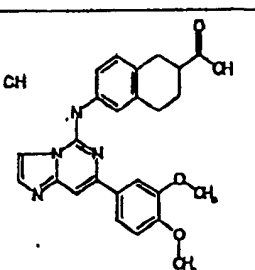
分子量: 371.3983

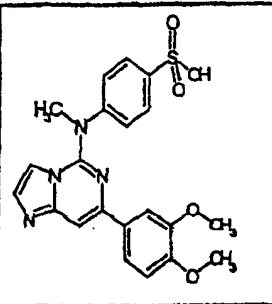
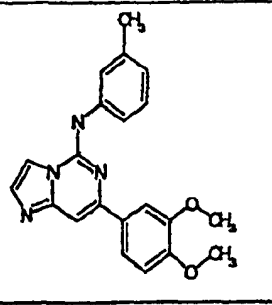
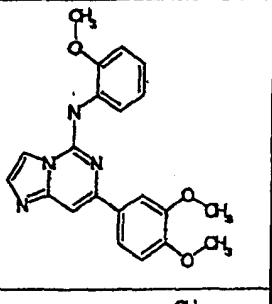
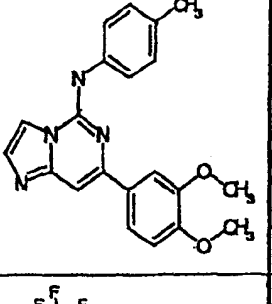
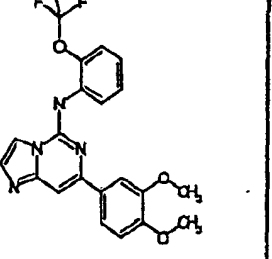
10 质谱: 372

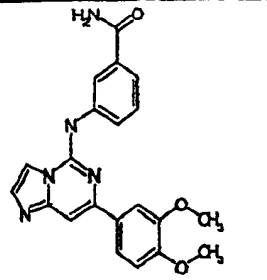
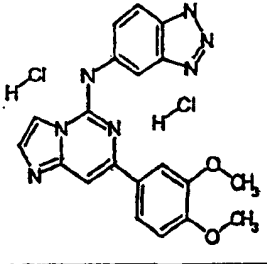
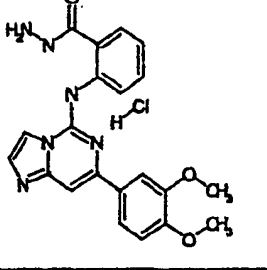
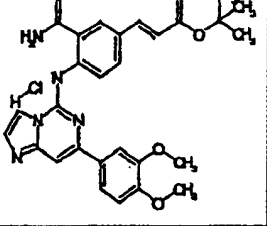
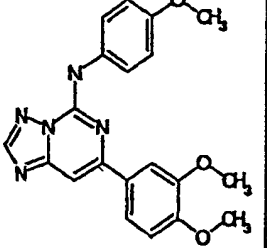
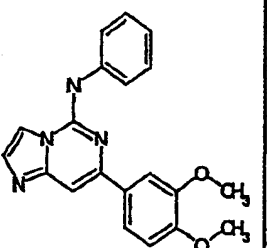
活性等级: A

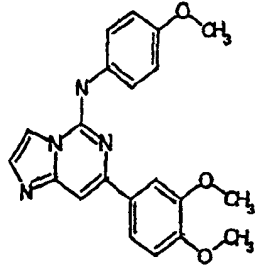
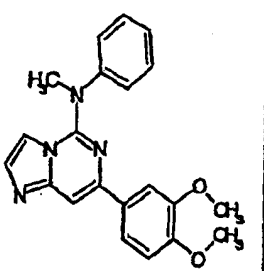
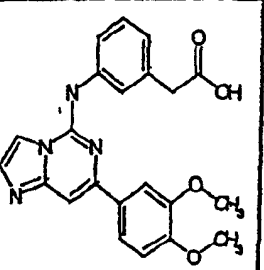
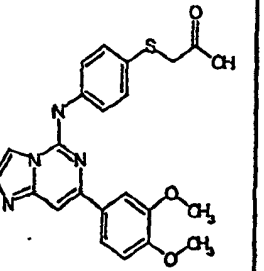
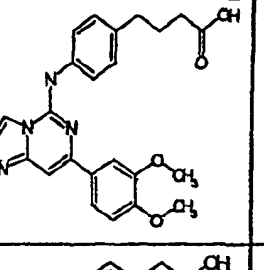
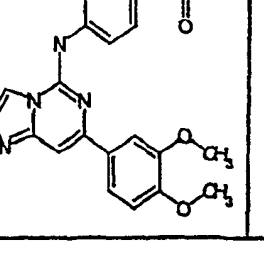
用中间体 I 或 II 任何一种按照实施例 11 的类似步骤制备下表 10 所列化合物。

表 10

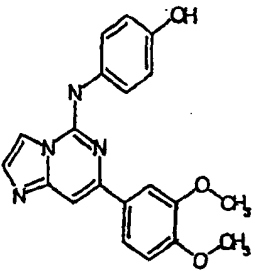
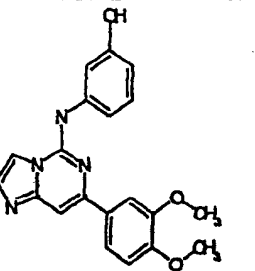
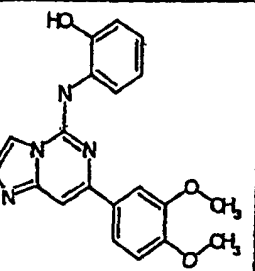
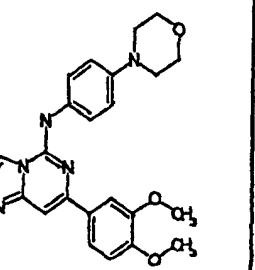
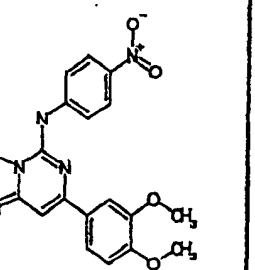
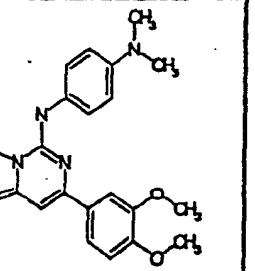
Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
11-1		417.4715	B		(MeOD) 2.88 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.43-7.53 (2H, m), 7.57-7.66 (4H, m), 7.86 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.95 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J=2.3 Hz)
11-2		390.4456	A		(MeOD) 2.28 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.85 (1H, dd, J=2.9, 8.6 Hz), 6.92 (2H, m), 7.34 (2H, m), 7.49-7.56 (3H, m), 7.93 (1H, s)
11-3		415.4119	A		(DMSO) 3.88 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.17 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.73 (1H, d, J=7.9 Hz), 7.80 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.85 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.94 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.13 (1H, m), 9.27 (1H, d, 8.3 Hz), 12.35 (1H, s), 12.28
11-4		460.5375	A		(d8-DMSO) 1.11(6H, s), 2.84 (2H, s), 3.39 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz), 7.68-7.83 (5H, m), 8.07 (1H, m), 8.75 (1H, m), 10.49 (1H, s)
11-5		444.4944	A		(d8-DMSO) 1.72-1.85 (1H, m), 2.10-2.19 (1H, m), 2.42-2.58 (1H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 2.81-2.91 (2H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.31(2H, m), 3.83 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.20 (1H, d, J=8.2Hz), 7.55-7.85 (6H, m), 8.39 (1H, s)

11-6		440.4814	C	441	
11-7		360.4192	A	361	
11-8		376.4185	A	377	
11-9		360.4192	A		(DMSO d-6) 2.31 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.86(3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.6Hz), 7.25 (2H, d, J=8.7Hz), 7.60 (2H, s), 7.67-7.80 (4H, m), 8.26 (1H, s), 9.45 (1H, s)
11-10		430.3698	B	431	

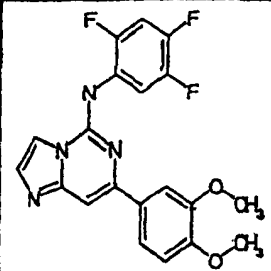
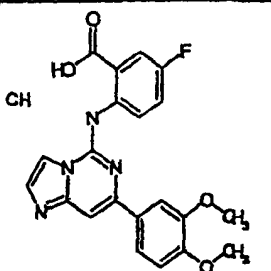
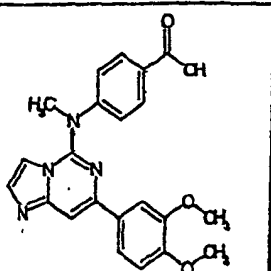
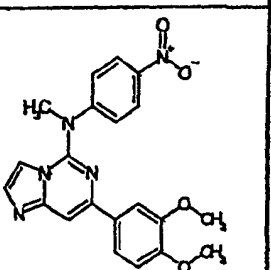
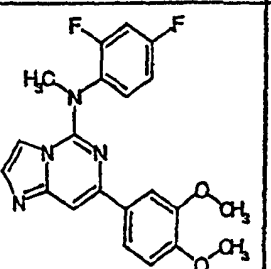
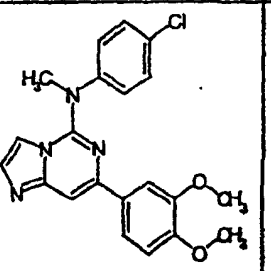
11-11		389.4173	A		(DMSO d-6) 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.5Hz), 7.39 (1H, s), 7.51 (1H, t, J=7.9Hz), 7.63-7.85 (3H, m), 7.73 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.06 (1H, d, 7.9Hz), 8.30 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.67 (1H, s)
11-12		387.4042	A		(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=8.5Hz), 7.76-7.80 (3H, m), 7.93 (1H, d, J=8Hz), 8.04 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.95 (1H, s), 10.95 (1H, s)
11-13		404.432	C	405	
11-14		515.5738	A	516	
11-15		377.4061	A	378	
11-16		346.3921	A	347	

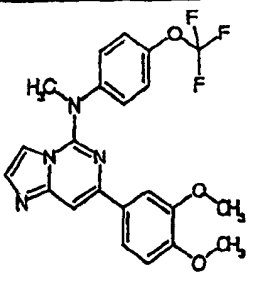
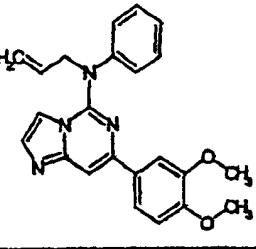
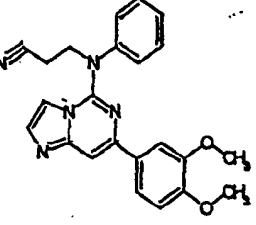
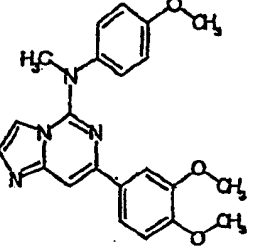
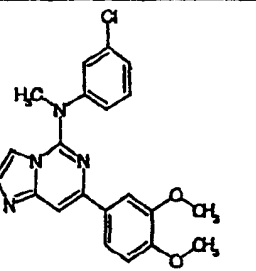
11-17		376.4185	A	377	
11-18		360.4192	A		
11-19		404.4291	ND	405	
11-20		436.4931	A	437	
11-21		432.4833	A	433	
11-22		404.4291	A	405	

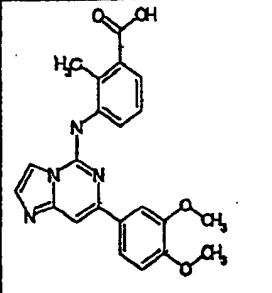
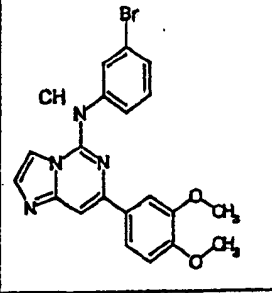
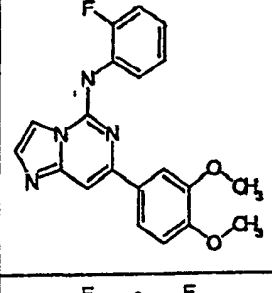
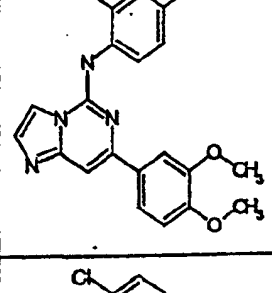
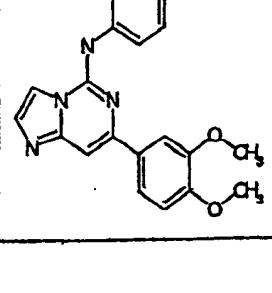
11-23		447.4543	A	448	
11-24		418.4562	A	419	(DMSO-d6) 2.58 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.85 (6H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.70-7.80 (5H, m), 8.07 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.77 (1H, s), 10.51 (1H, s)
11-25		390.4456	B	377	(DMSO-d6) 3.56 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.28 (1H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.79-7.84 (2H, m)
11-26		404.4291	A	405	(DMSO-d6) 3.85 (3H, s), 3.88 (6H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.81 (3H, m), 8.06-8.13 (5H, m), 8.77 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.71 (1H, s)
11-27		454.5085	A	455	(DMSO d-6) 3.49 (2H, t, J=6.4Hz), 3.73 (2H, q, J=6.4Hz), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.84-7.79 (6H, m), 8.31 (2H, s), 8.55 (1H, s), 9.88 (1H, s)
11-28		390.402	A	391	

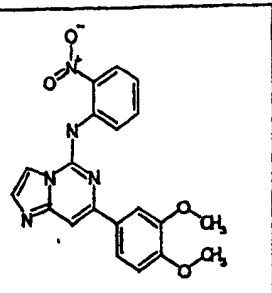
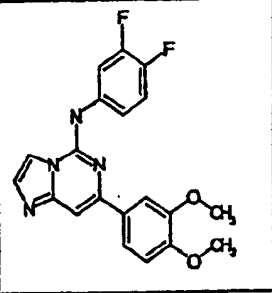
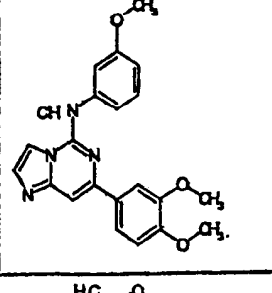
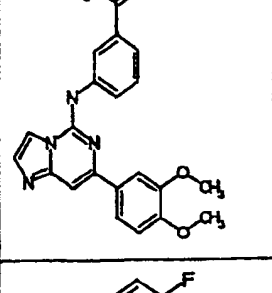
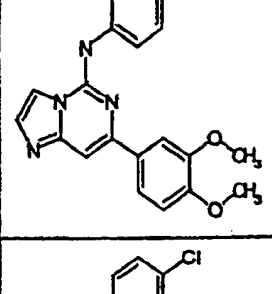
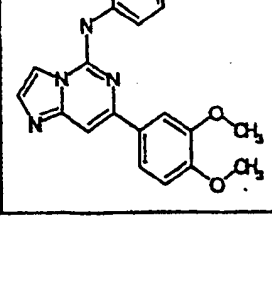
11-29		362.3914	A	363	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 6.85 (1H, s), 6.88 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.1Hz), 7.58-7.61 (3H, m), 7.71-7.73 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.94 (1H, s)
11-30		362.3914	A	363	(DMSO d-6) 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.67 (1H, d, J=7.8Hz), 7.11 (1H, d, J=8.6Hz), 7.24 (1H, t, J=8.6Hz), 7.31 (1H, d, J=7.8Hz), 7.44 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.52 (1H, s)
11-31		362.3914	A	363	(DMSO d-6) 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.91 (1H, t, J=7.6Hz), 6.96-7.00 (2H, m), 7.13 (1H, t, 7.9Hz), 7.52 (1H, s), 7.55-7.61 (4H, m), 8.23 (1H, s)
11-32		431.4986	A	432	
11-33		391.3896	A	392	(DMSO d-6) 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.74-7.80 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=9.4Hz), 8.32 (2H, d, J=9.4Hz), 8.87 (1H, s), 8.88 (1H, brs), 10.3 (1H, brs)
11-34		389.4609	A	390	(DMSO d-6) 3.80 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.82 (1H, d, J=9.2Hz), 7.02 (1H, d, J=8.6Hz), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.63-7.68 (3H, m), 7.72 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.36 (1H, s)

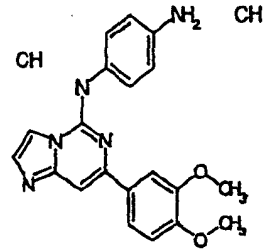
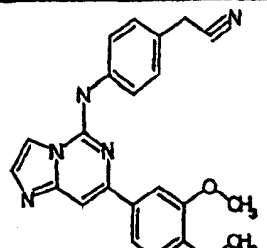
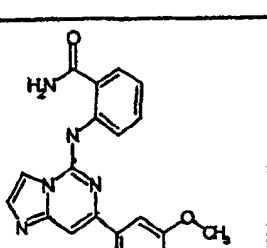
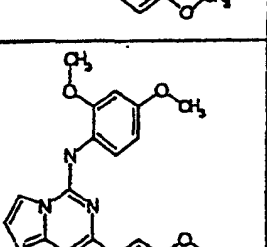
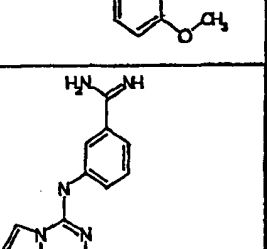
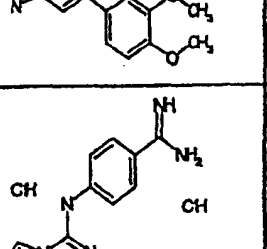
11-35		402.4568	A	403	
11-36		389.4173	A	390	
11-37		376.4185	A	377	(DMSO d-6) 3.84 (6H, s), 4.58 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=8.7Hz), 7.17 (1H, d, J=7.9Hz), 7.40 (1H, t, J=7.9Hz), 7.71-8.1 (3H, m), 7.89 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.28 (1H, brs), 10.64 (1H, s)
11-38	CH 	422.8776	A	387	(DMSO d-6) 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.12 (1H, J=8.8Hz), 7.60 (1H, d, J=8.7Hz), 7.75 (1H, s), 7.79-7.86 (3H, m), 8.08-8.15 (3H, m), 8.84 (1H, s), 10.66 (1H, s), 13.10 (1H, brs)
11-39		382.3729	A	383	

11-40		400.3634	A	401	
11-41		444.8534	A	445	(DMSO d-6) 3.83 (6H, s), 7.09 (1H, 8.7Hz), 7.64-7.82 (5H, m), 8.11 (1H, s), 8.16 (1H, q, J=4.1Hz), 8.34 (1H, s), 11.38 (1H, brs)
11-42		404.4291	C-D	405	(DMSO d-6) 3.70 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.69 (1H, s), 7.06-7.14 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.78-7.83 (2H, m), 7.91 (1H, s), 7.94 (1H, s)
11-43		405.4167	A	406	(DMSO d-6) 3.73 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.05-7.09 (2H, m), 7.16 (2H, d, J=9.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.75-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.19 (2H, d, J=9.4Hz)
11-44		396.4	A	397	
11-45		394.8642	B	395	

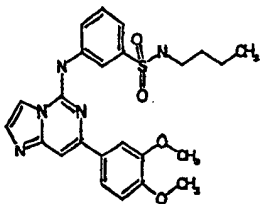
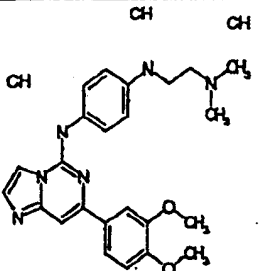
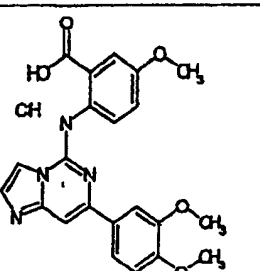
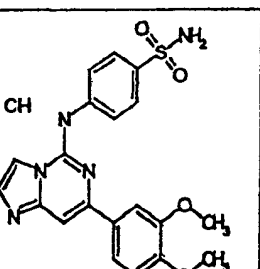
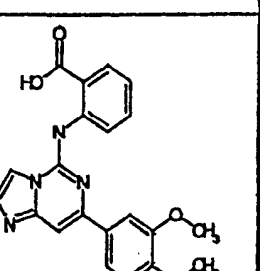
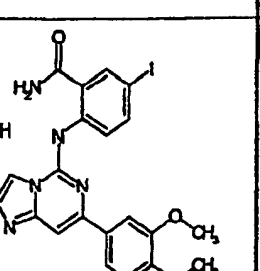
11-46		444.4169	B	445	(DMSO d-6) 3.66 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.28 (2H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 7.88 (1H, s)
11-47		386.4574	A	387	
11-48		399.4561	A	400	
11-49		390.4456	B	391	
11-50		394.8642	A	395	(DMSO d-6) 3.66 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.63 (1H, s), 6.99-7.09 (2H, m), 7.31-7.43 (4H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 7.88 (1H, s)

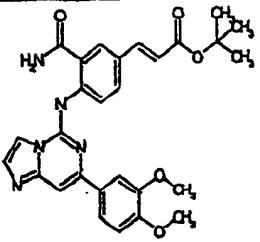
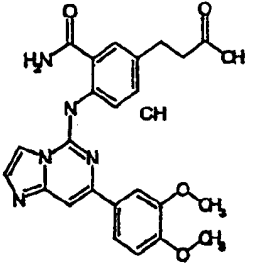
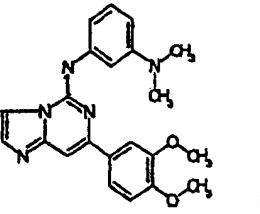
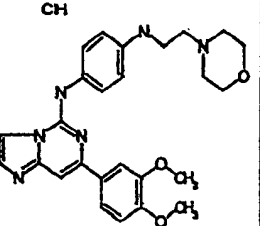
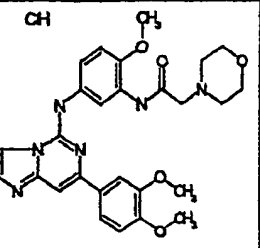
11-51		404.4291	B	405	
11-52		461.7491	A	425	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.34 (1H, d, J=7.9Hz), 7.42 (1H, t, J=7.9Hz), 7.63 (1H, s), 7.68-7.72 (3H, m), 7.87 (1H, d, J=6.8Hz), 8.27 (1H, s), 8.32 (1H, s), 9.65 (1H, s)
11-53		364.3825	A	365	(DMSO d-6) 3.74 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 7.36-7.40 (3H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 8.19 (1H, s), 9.57 (1H, s)
11-54		382.3729	A	383	(DMSO d-6) 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 6.97 (1H, d, J=9Hz), 7.22 (1H, d, J=7.5Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.72 (1H, d, J=7.7Hz), 8.15 (1H, s), 9.58 (1H, s)
11-55		380.8371	A	381	(DMSO d-6) 3.71 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.95 (1H, d, J=8.3Hz), 7.38 (1H, d, J=7.8Hz), 7.37-7.51 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=7.9Hz), 8.18 (1H, s), 9.59 (1H, brs)

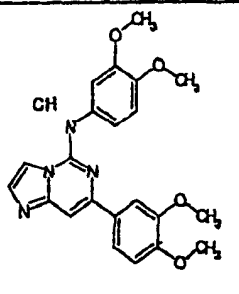
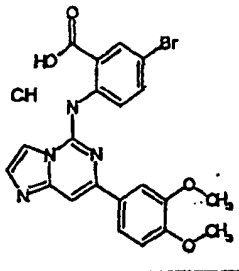
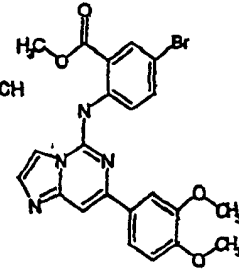
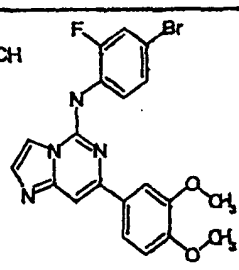
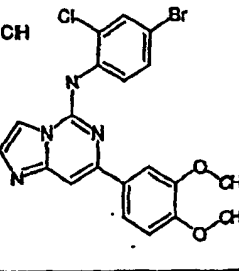
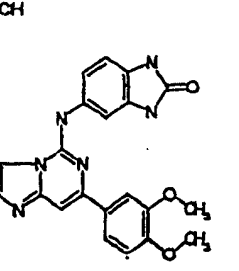
11-56		391.3896	A	392	(DMSO d-6) 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.97 (1H, J=8.3Hz), 7.50 (2H, s), 7.66 (2H, s), 7.69 (1H, s), 7.753 (1H, s), 8.03 (2H, s), 8.25 (1H, s), 10.17 (1H, brs)
11-57		382.3729	A	383	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.49-7.73 (6H, m), 8.12-8.24 (2H, m), 9.71 (1H, s)
11-58		412.8795	A	377	(DMSO d-6) 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=8.7Hz), 7.12 (1H, J=8.3Hz), 7.37-7.46 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.73-7.77 (3H, m), 8.08 (1H, s), 10.48 (1H, s)
11-59		388.4297	A	389	(DMSO d-6) 2.63 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.63-7.78 (6H, m), 8.22 (1H, d, J=6.2Hz), 8.29 (1H, s), 8.50 (1H, s), 9.72 (1H, s)
11-60		364.3825	A	365	(DMSO d-6) 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.7Hz), 7.26-7.32 (2H, m), 7.62 (2H, s), 7.65-7.71 (2H, m), 7.87-7.92 (2H, m), 8.24 (s, 1H), 9.57 (1H, s)
11-61		380.8371	A	381	(DMSO d-6) 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=8.3Hz), 7.50 (2H, d, J=9Hz), 7.62-7.72 (4H, m), 7.94 (2H, d, J=9Hz), 8.25 (1H, s)

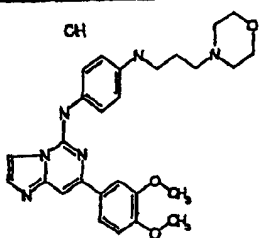
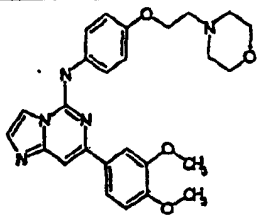
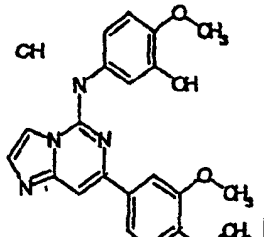
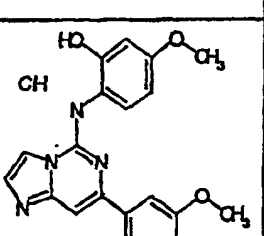
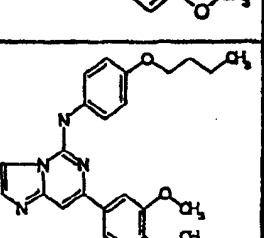
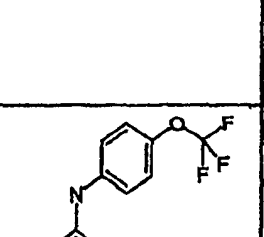
11-62		434.3287	A	362	(DMSO d-6) 3.85 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=8.5Hz), 7.37 (2H, d, J=8.7Hz), 7.72-7.77 (2H, m), 7.94 (2H, d, J=8.7Hz), 8.10 (1H, s), 8.92 (1H, s), 10.85 (1H, s)
11-63		385.429	A	386	(DMSO d-6) 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.05 (2H, s), 7.05 (1H, d, J=8.4Hz), 7.42 (2H, d, J=8.5Hz), 7.62-7.73 (4H, m), 7.92 (2H, d, 8.5Hz), 8.28 (1H, s), 9.61 (1H, s)
11-64		389.4173	A	390	(DMSO d-6) 3.86 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=8.5Hz), 7.30 (1H, t, J=7.6Hz), 7.72-7.82 (4H, m), 7.97-8.04 (3H, m), 8.14 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=8.3Hz), 13.16 (1H, s)
11-65		406.445	A	407	3.74 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.81 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=8.6Hz), 6.74 (1H, d, J=2.6Hz), 6.95 (1H, d, J=8.3Hz), 7.50-7.57 (5H, m), 8.18 (1H, s), 8.98 (1H, s)
11-66		388.4326	A	389	(DMSO d-6) 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.98 (1H, d, J=8.9Hz), 7.36 (1H, d, J=8.7Hz), 7.48 (1H, s), 7.58-7.63 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=8.7Hz), 8.93 (1H, s), 9.50 (1H, s)
11-67		461.3545	A	389	(DMSO d-6) 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.12 (1H, J=8.5Hz), 7.75-7.83 (3H, m), 7.98 (2H, d, J=8.7Hz), 8.09 (1H, s), 8.29 (2H, 8.7Hz), 9.05 (1H, s), 9.12 (1H, s), 9.34 (2H, s), 11.20 (1H, s)

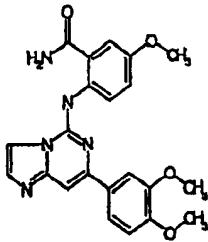
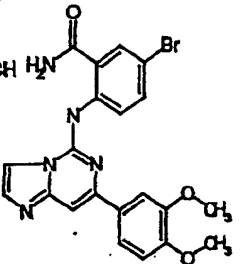
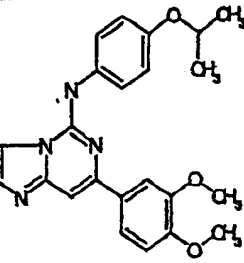
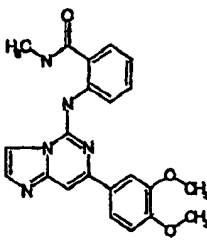
11-68		506.4365	A	434	
11-69		430.3899	A	431	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.3Hz), 7.14 (1H, d, J=7.2Hz), 7.57 (1H, t, J=8.3Hz), 7.64 (1H, s), 7.69-7.72 (3H, m), 7.90 (1H, d, J=7.2Hz), 8.13 (1H, s), 8.29 (1H, s), 9.76 (1H, s)
11-70		427.8506	A	392	
11-71		414.3905	A	415	(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.07 (1H, d, J=9Hz), 7.64 (1H, s), 7.71-7.73 (3H, m), 7.80 (2H, d, J=8.7Hz), 8.16 (2H, d, J=8.7Hz), 8.30 (1H, s), 9.89 (1H, brs)
11-72		439.9054	A	404	

11-73		481.5779	A	482	(DMSO d-6) 0.78 (3H, t, J=7.5Hz), 1.22 (2H, h, J=7.5Hz), 2.79 (2H, q, J=6Hz), 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.01 (1H, d, J=8.7Hz), 7.53-7.56 (2H, m), 7.64-7.70 (4H, m), 7.77 (1H, d, J=8.5Hz), 8.22 (1H, d, J=8.5Hz), 8.30 (1H, s), 8.44 (1H,
11-74		541.9079	A	433	(CD3OD) 2.97(6H, s), 3.43(2H, t, J = 6.0), 3.62(2H, t, J = 6.0), 3.87(3H, s), 3.90(3H, s), 6.96(2H, d, J = 8.7), 7.06(1H, d, J = 8.1), 7.57(1H, s), 7.64(2H, d, J = 8.7), 7.72-7.77(2H, m), 7.93(1H, d, J = 2.1), 8.33(1H, s)
11-75		456.8839	A	421	(DMSO-d6) 3.81(3H, s), 3.83(3H, s), 3.88(3H, s), 7.08(1H, d, J = 8.4), 7.35(1H, dd, J = 3.0 and 8.7), 7.53(1H, d, J = 3.0), 7.63-7.71(3H, m), 7.98(1H, d, J = 8.7), 8.11(1H, d, J = 1.8), 8.36(1H, d, J = 1.8), 11.06(1H, s)
11-76		461.928	A	426	(DMSO-d6) 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 7.14(1H, d, J = 8.4), 7.37(2H, s(br)), 7.73-8.97(3H, m), 7.93(2H, d, J = 8.4), 8.10-8.15(3H, m), 8.97(1H, s), 11.02(1H, s)
11-77		390.3972	A	391	
11-78		551.7661	A		(DMSO d-6) 3.88 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=8.6Hz), 7.72 (1H, s), 7.79-7.81 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.04-8.10 (3H, m), 8.33 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=8.7Hz), 8.59 (1H, brs), 12.95 (1H, brs)

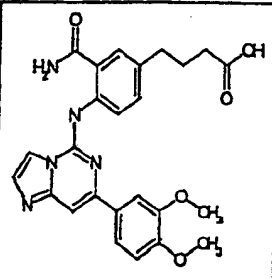
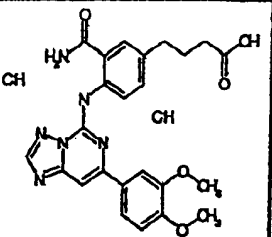
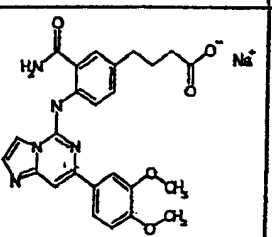
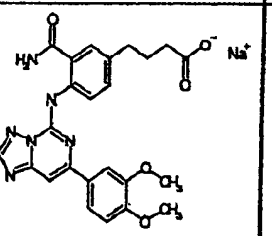
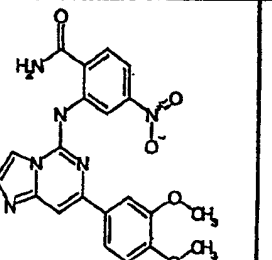
11-79		515.5671	A	516	
11-80		497.9366	A		
11-81	CH 	425.9176	A		(DMSO) 3.89 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.29-4.51 (6H, broad s), 6.75 (1H, s), 7.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (3H, s), 7.73 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.11 (1H, d, J=1.4 Hz), 8.78 (1H, s), 10.44 (1H, s)
11-82	CH 	511.0229	A		(DMSO) 3.30 (6H, m), 3.53 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.91 (4H, m), 6.79 (2H, AB, J=8.9 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.58 (2H, AB, J=8.9 Hz), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.76 (1H, m), 8.09 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.75 (1H, d, J=2.3 Hz), 10.41 (1H, s)
11-83	CH 	555.0319	B		(DMSO) 3.46 (4H, broad s), 3.81 (3H, s), 3.83 (4H, m), 3.84 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.17 (2H, broad s), 7.10 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.68 (3H, m), 7.80 (1H, dd, J=2.0, 8.5 Hz), 8.08 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.43 (1H, s), 8.85 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.66 (1H, s)

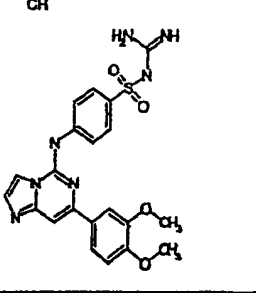
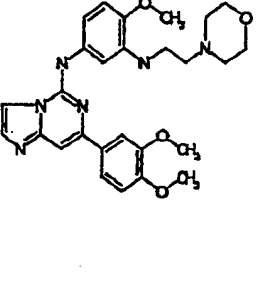
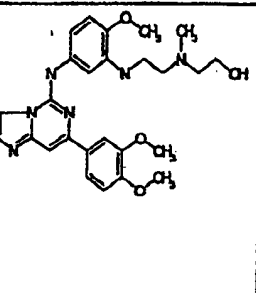
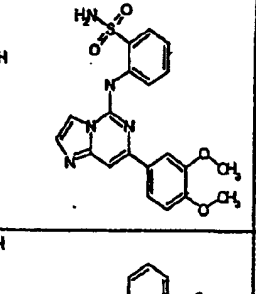
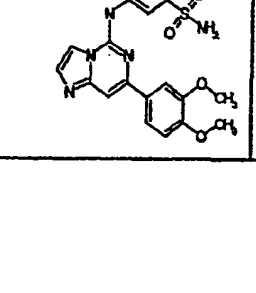
11-84		442.906	A	407	(CD3OD) 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 3.88(3H, s), 3.90(3H, s), 7.06(1H, dd, J = 3.6 and 8.4), 7.31(1H, dd, J = 2.4 and 8.4), 7.43(1H, d, J = 2.4), 7.56(1H, s), 7.74-7.79(2H, m), 7.92(1H, d, J = 2.1), 8.29(1H, d, J = 1.8)
11-85		505.759	A	469	(DMSO-d6) 3.84(3H, s), 3.85(3H, s), 7.11(1H, d, J = 8.4), 7.67(1H, d, J = 1.8), 7.72-7.78(2H, m), 7.97(1H, dd, J = 2.4 and 8.7), 8.13(2H, dd, J = 2.1 and 13.2), 8.24-8.30(2H, m), 11.68(1H, s)
11-86		519.7861	A	485	(DMSO-d6) 3.61(3H, s), 3.82(3H, s), 3.83(3H, s), 7.08(1H, d, J = 8.4), 7.60(1H, d, J = 1.8), 7.68(1H, dd, J = 2.1 and 8.7), 7.76(1H, s), 7.98-8.10(4H, m), 8.35(1H, s), 10.87(1H, s)
11-87		479.7395	A	445	(CD3OD) 3.81(3H, s), 3.88(3H, s), 7.32(1H, d, J = 8.4), 7.51(1H, m), 7.53-7.60(2H, m), 7.61-7.71(2H, m), 7.99(1H, d, J = 2.4), 8.28(1H, d, J = 2.1)
11-88		496.1941	A	461	(CD3OD) 3.79(3H, s), 3.85(3H, s), 6.98(1H, d, J = 9.0), 7.42(1H, s), 7.53-7.61(4H, m), 7.71-7.79(2H, m), 7.99(1H, s)
11-89		438.877	A	403	(DMSO) 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.76 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 8.06 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.62 (1H, d, J=1.9 Hz), 10.29 (1H, s), 10.65 (1H, s), 10.73 (1H, s)

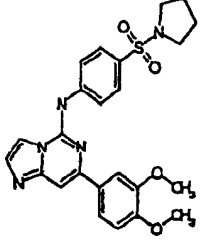
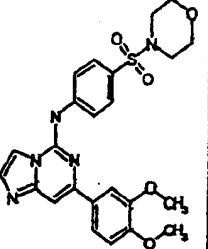
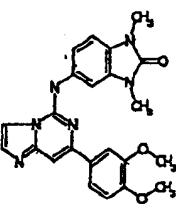
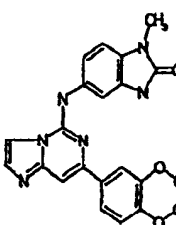
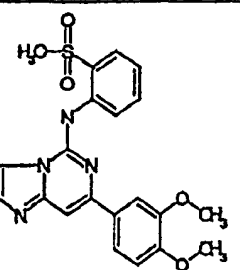
11-90		525.0554	A	489	(DMSO d-6) 2.04 (2H, quint., J=7.7 Hz), 3.20 (6H, m), 3.84 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (6H, m), 6.83 (2H, d, J=7.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.62 (3H, m), 7.75(2H, m), 8.08 (1H, d, J=2.2 Hz), 8.81 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.48 (1H, s)
11-91		475.5522	A	476	(DMSO d-6) 2.58 (4H, t, J=4.4Hz), 2.81 (2H, t, J=5.6Hz), 3.74 (4H, t, J=4.4Hz), 3.91 (6H, s), 4.11 (2H, t, J=5.6Hz), 6.90-6.94 (3H, m), 7.40 (1H, s), 7.54-7.68 (6H, m), 7.87 (1H, s)
11-92		428.8789	A	393	(CD3OD) 3.90(9H, s(br)), 6.99-7.13(3H, m), 7.43(1H, d, J=2.4), 7.56(1H, s), 7.74(1H, dd, J=1.8 and 6.3), 7.85(1H, d, J=1.8), 7.93(1H, d, J=2.1), 8.31(1H, s)
11-93		428.8789	A	393	(CD3OD) 3.78(3H, s), 3.80(3H, s), 3.87(3H, s), 6.57-6.59(2H, m), 7.02(1H, d, J=8.4), 7.42(1H, d, J=8.4), 7.49(1H, s), 7.64-7.67(m, 2H), 7.87(1H, d, J=2.1), 8.20(2H, d, J=1.5)
11-94		418.4998	C	419	(CDCl3) 1.00 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.48-1.58 (2H, m), 1.80 (2H, quint., J=6.5 Hz), 3.93 (3H, s), 3.95 (3H, s), 3.99 (2H, t, J=6.5 Hz), 6.55 (1H, s), 6.91-6.98 (3H, m), 7.37 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.57-7.61 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0 Hz)
11-95		430.3899	A	431	(CDCl3) 3.94 (6H, s), 6.76 (1H, s), 6.97 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.29 (1H, AB, J=8.9 Hz), 7.46 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.69 (1H, d, J=1.4 Hz), 7.79 (2H, AB, J=8.9 Hz)

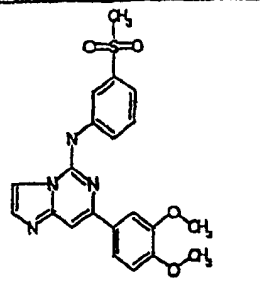
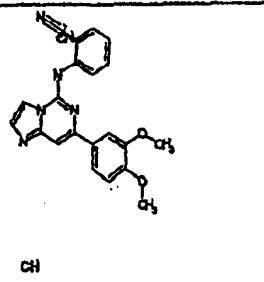
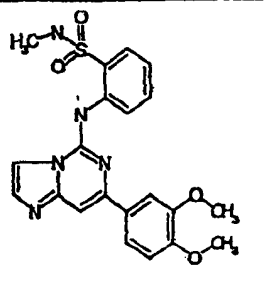
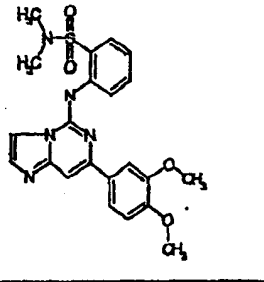
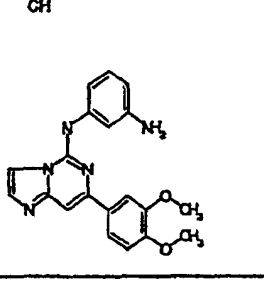
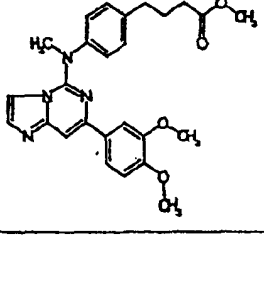
11-96	CH 	455.9048	A	420	(MeOD) 3.90 (3H, s), 3.92 (6H, s), 7.09 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.9, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.58 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.76 (1H, m), 7.96 (2H, m), 8.68 (1H, d, J=9.2 Hz)
11-97	CH 	504.7743	A	468, 469	(DMSO) 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.13 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.80 (2H, m), 7.90-7.95 (2H, m), 8.07 (2H, s), 8.20 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=8.9 Hz), 12.9 (1H, s)
11-98		404.4727	A	405	(DMSO) 1.29 (6H, d, J=6.0 Hz), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.61 (1H, sept, J=6.0 Hz), 7.00 (2H, AB, J=8.9 Hz), 7.03 (1H, m), 7.58 (2H, AB, J=8.9 Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.9, 8.4 Hz), 7.74 (3H, m), 8.22 (1H, s), 9.39 (1H, s)
11-99	CH 	439.9054	A	404	(MeOD) 2.93 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.99 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.20 (1H, t, J=6.9 Hz), 7.47-7.54 (2H, m), 7.61-7.66 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.85 (1H, s), 7.95 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=7.7 Hz)

11-100		394.409	A	395	(DMSO) 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.05 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.24 (1H, t, J=9.3 Hz), 7.54 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.61 (2H, s), 7.68 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.74 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.99 (1H, dd, J=2.5, 13.9 Hz), 8.23 (1H, s), 9.54 (1H, s)
11-101		535.3856	A		(DMSO d-6) 2.63 (2H, t, J=7.7Hz), 2.88 (2H, t, J=7.7Hz), 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=9Hz), 7.55 (1H, d, J=8.7Hz), 7.72 (1H, brs), 7.81-7.84 (3H, m), 7.88 (1H, s), 8.33 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 8.96 (1H, s, 8.6Hz)
11-102		463.323	A		(DMSO d-6) 3.85 (3H, s), 3.92 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=9Hz), 7.22 (1H, t, J=7.3Hz), 7.66 (1H, t, J=7.3Hz), 7.75 (1H, brs), 7.82-7.85 (2H, m), 7.90-7.95 (2H, m), 8.36 (1H, brs), 8.58 (1H, s), 9.07 (1H, d, 8.2Hz)
11-103		496.764	A		(DMSO d-8) 3.84 (3H, s), 3.86 (3H, s), 7.10 (1H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, d, J=8.7Hz), 7.76-7.86 (4H, m), 8.05 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.63 (1H, s), 10.30 (1H, s)
11-104		483.4578	A		(DMSO d-6) 2.64 (2H, t, J=7.8Hz), 2.89 (2H, t, J=7.8Hz), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.12 (1H, d, J=8.3Hz), 7.57 (1H, d, J=8.6Hz), 7.73-7.80 (3H, m), 7.87-7.94 (4H, m), 8.48 (1H, s), 8.75 (1H, d, J=8.5Hz)

11-105		475.5025	A		(DMSO d-6) 1.89 (2H, p, J=7.4Hz), 2.27 (2H, t, J=7.4Hz), 2.65 (2H, t, J=7.4Hz), 3.83 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.51 (1H, d, J=7.0Hz), 7.68-7.78 (5H, m), 7.83 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.49 (1H, s), 8.93 (1H, d, J=8.8Hz), 12.06 (1H, brs),
11-106		549.4124	A		
11-107		497.4846	A		
11-108		498.4727	A		(DMSO d-6) 1.81 (2H, p, J=7.3Hz), 2.02 (2H, t, J=7.3Hz), 2.58 (2H, t, J=7.3Hz), 3.83 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.09 (1H, d, J=8.3Hz), 7.36-7.67 (3H, m), 7.79-7.83 (3H, m), 8.39 (1H, brs), 8.87 (1H, d, J=8.5Hz)
11-109		434.4102	A		(DMSO d-6) 3.86 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=8.8Hz), 7.71 (1H, s), 7.85-7.88 (2H, m), 7.90 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.11-8.12 (2H, m), 8.23-8.26 (2H, m), 8.82 (1H, s), 13.10 (1H, brs)

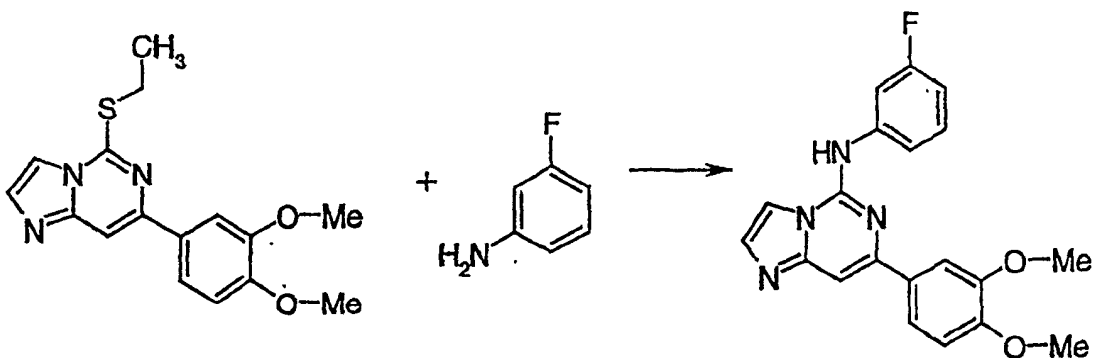
11-110	CH 	503.9688	A		(DMSO-d6) 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 6.74(4H, m(br)), 7.14(1H, d, J = 8.4), 7.74-7.87(5H, m), 7.99-8.07(2H, m), 8.07(1H, d, J = 2.1), 8.67(1H, d, J = 1.8), 10.63(1H, s)
11-111		504.5878	C		(CDCl3) 2.45 (4H, t, J=4.6 Hz), 2.65 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.19 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.70 (4H, t, J=4.6 Hz), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.84 (1H, s), 6.78 (2H, m), 6.91 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.95 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.61 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66 (1H, s)
11-112		492.5768	B		(CDCl3) 2.31 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=5.3 Hz), 2.70 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.26 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.63 (2H, t, J=5.3 Hz), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=8.5 Hz), 6.92 (1H, s), 6.95 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J=2.4, 8.5 Hz).
11-113	CH 	461.928	A		(CD3OD) 3.98(3H, s), 4.02(s, 3H), 7.20(1H, d, J = 8.5), 7.59(1H, t, J = 7.5), 7.79-7.88(4H, m), 8.08(1H, d, J = 2.0), 8.16-8.22(2H, m), 8.59(1H, d, J = 8.0)
11-114	CH 	461.928	A		(DMSO-d6) 3.85(3H, s), 3.86(3H, s), 7.09(1H, d, J = 8.5), 7.44(2H, s), 7.70(3H, d, J = 5.0), 7.78-7.84(2H, m), 8.06-8.15(2H, m), 8.38(1H, s), 8.65(1H, s), 10.58(1H, s)

11-115	CH 	516.0194	A	(DMSO-d6) 1.66-1.69(4H, m), 3.17-3.18(4H, m), 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 7.14(1H, d, J = 8.5), 7.75-7.82(3H, m), 7.93(2H, d, J = 8.5), 8.07(1H, d, J = 2.0), 8.18(2H, d, J = 8.5), 8.76(1H, s), 10.79(1H, s)
11-116	CH 	532.0184	A	(DMSO-d6) 2.91(4H, t(br), J = 4.5), 3.66(4H, t(br), J = 4.5), 7.15(1H, d, J = 8.5), 7.76-7.88(5H, m), 8.11-8.22(3H, m), 8.76-8.79(1H, s(br)), 10.86-10.96(1H, s(br))
11-117	CH 	466.9267	A	(DMSO) 3.37 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 7.11 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.26 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.51 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.63 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.70 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 8.08 (1H, d, J=1.9 Hz)
11-118	CH 	452.8999	A	(DMSO) 3.32 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.10 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.18 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.56 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.68 (1H, s), 7.71 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.76 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 8.07 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.64 (1H, d)
11-119		424.479	A	(DMSO d-6) 3.82 (6H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, br), 7.58-7.75 (4H, m), 7.88 (2H, s), 8.02 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.73 (1H, br)

11-120		424.479	A		(DMSO d-6) 3.25 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64-7.79 (5H, m), 8.28-8.30 (3H, m), 8.57 (1H, br), 9.88 (1H, br)
11-121	 CH	407.8592	B		(CDCl3) 3.74 (3H,s), 3.81 (3H,s), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.54-7.58 (2H,m), 7.63-7.65 (1H,m), 7.75-7.78 (2H,m), 7.87-7.90 (1H,m), 8.04 (1H, d, J=7.9Hz), 8.09 (1H,s), 8.51 (1H,s), 10.94 (1H, bs).
11-122		439.4939	A		(DMSO) 3.57 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.40 (1H, s), 7.66 (3H, m), 7.72 (1H, s), 7.80 (3H, s), 7.90 (1H, d, J=5.4 Hz), 8.57 (1H, d, J=8.1 Hz), 9.46 (1H, s)
11-123		453.5207	A		(DMSO d-6) 2.58 (6H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.45-7.50 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 8.3 Hz), 9.61 (1H, br)
11-124	 CH	397.864	A		
11-125		460.5312	B		(DMSO d-6) 1.76-1.86 (2H, m), 2.27 (2H, t, 7.5 Hz), 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.62 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.40 (1H, s), 7.06-7.11 (3H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.78-7.85 (3H, m), 12.04 (1H, br)

11-126		474.558	10000		(DMSO d-6) 1.35 (3H, t, J = 4.2 Hz), 1.78-1.85 (2H, m), 2.20-2.28 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.11-4.18 (2H, m), 6.31 (1H, s), 7.08-7.10 (3H, m), 7.25-7.26 (2H, m), 7.30 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.79-7.82 (2H, m), 12.00 (1H, br)
11-127		424.479	A		(DMSO), 3.22(3H, s), 3.82(3H, s), 3.88(3H, s), 7.08(1H, d, J=9.0Hz), 7.23(1H, s), 7.65(1H, d, J=1.5Hz), 7.74(2H, s), 7.98(2H, d, J=8.7Hz), 8.21(2H, d, J=8.7Hz), 8.30(1H, s), 9.94(1H, s)
11-128		432.4816	A		(DMSO d-6) 3.11 (36H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=9Hz), 7.05 (1H, d, J=8.5Hz), 7.52 (1H, brs), 7.69-7.84 (6H, m), 8.18 (1H, brs), 8.47 (1H, s)
11-129		404.432	A	405	

(实施例 12)



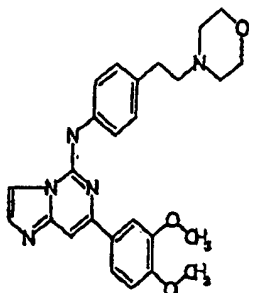
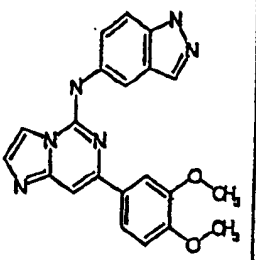
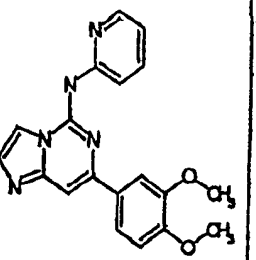
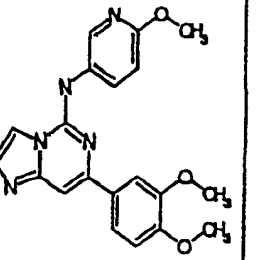
间氟苯胺(88.90mg, 0.8mmol)的无水 DMSO(1.5ml)溶液中加入叔丁醇钾(94.26mg, 0.84mmol)和 5-乙基乙硫基-7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(126.16mg, 0.4mmol)。将所得溶液搅拌过夜, 然后加入 3ml 冰水。过滤收集产生的沉淀, 用水、2-丙醇以及乙醚洗涤获得(3-氟苯基)-[7-(3,4-[二甲氧基苯基]-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基]胺的粗产物。粗产物用制备型 TLC 提纯获得纯产物(127.000mg, 87.1%)。

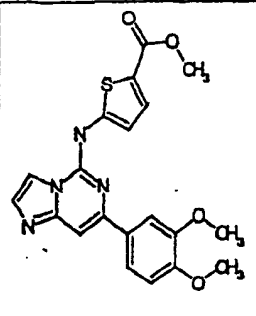
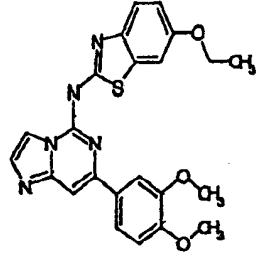
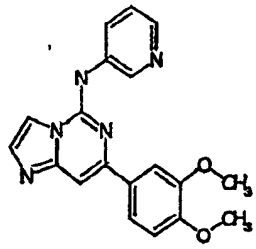
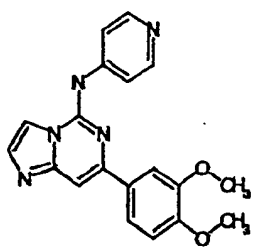
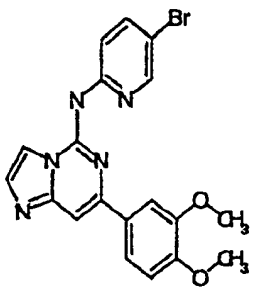
质谱: 365

活性等级: A

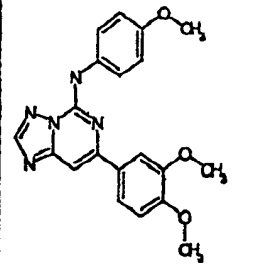
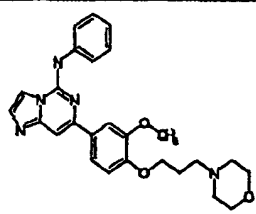
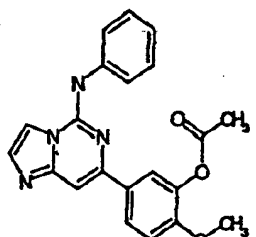
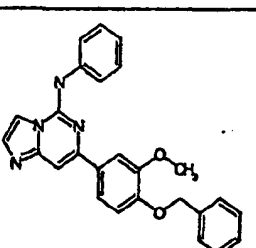
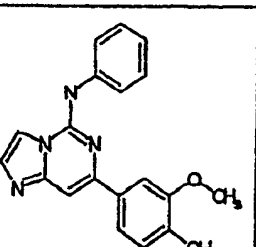
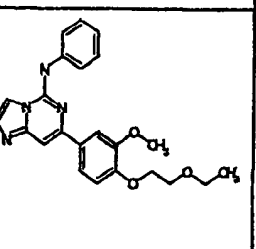
用中间体 I 或 II 任何一种按照实施例 12 的类似步骤制备下表 11 所列化合物。

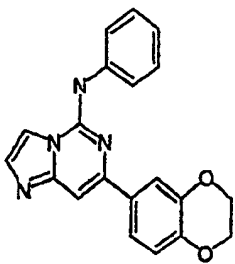
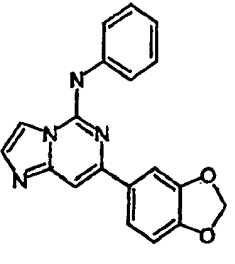
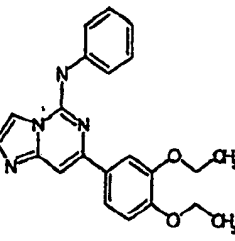
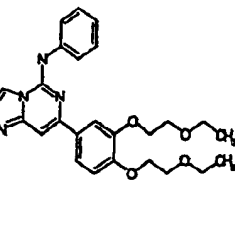
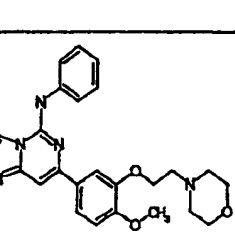
表 11

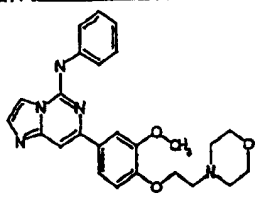
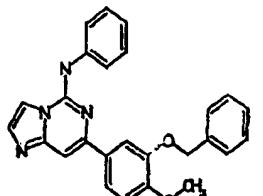
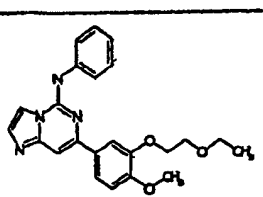
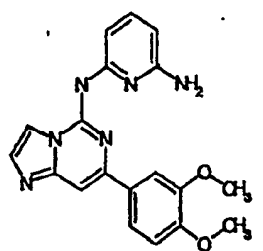
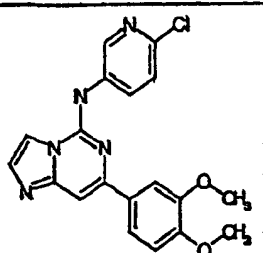
Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
12-1		459.5527	B		(CDCl ₃) 2.54 (4H, bs), 2.59-2.64 (2H, m), 2.79-2.87 (2H, m), 3.68-3.77 (4H, m) 3.94 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.78 (1H, bs), 6.95 (1H, d, J=7.5 Hz), 7.22-7.28 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.58-7.62 (1H, m), 7.65-7.71 (4H, m)
12-2		386.4166	A	387	
12-3		347.3796	A	348	
12-4		377.4061	A		(DMSO d-6) 3.80 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 6.94 (1H, d, J=8.9Hz), 7.02 (1H, d, 8.5Hz), 7.61-7.68 (4H, m), 8.17 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.56 (1H, s), 9.59 (1H, s)

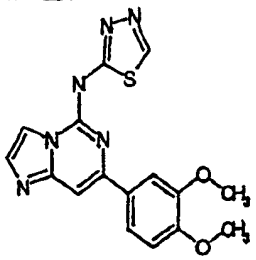
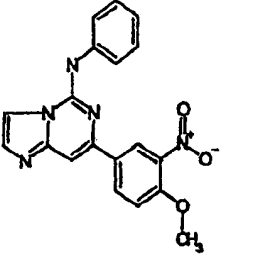
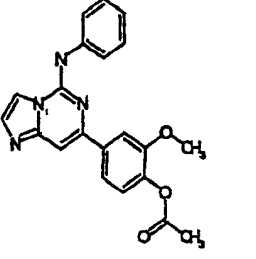
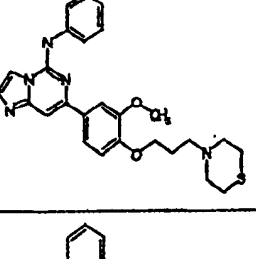
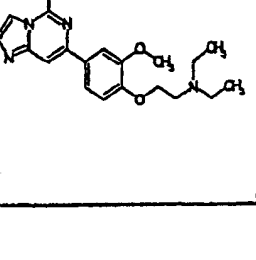
12-5		410.4549	B	411	
12-6		447.5196	B	448	
12-7		347.3796	A	348	
12-8		347.3796	A		(DMSO d-6) 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.65 (1H, s), 7.73-7.76 (3H, m), 7.97 (2H, d, J=5.9Hz), 8.29 (1H, s), 8.53 (2H, d, J=5.9Hz), 9.95 (1H, brs)
12-9		426.2767	A		(DMSO d-6) 3.82 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.06 (1H, s, J=8.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.70 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=9.0Hz), 8.35 (2H, m), 8.51 (1H, s), 10.64 (1H, brs)

12-10		332.365	A		(DMSO d-6) d 3.85 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 (1H, m), 7.49-7.64 (5H, m), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.9 Hz), 9.30 (1H, broad s), 10.15 (1H, s).
12-11		380.8371	A		
12-12		425.2881	A	425	
12-13		414.3905	B	415	
12-14		436.4716	A		

12-15		377.4061	A		(CDCl ₃) : d 3.95 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.97 (3H, d, J = 9Hz), 7.47 (1H, s), 7.65 (1H, dd, J = 2Hz, 8.4Hz), 7.72 (1H, d, J = 2Hz), 7.78 (2H, d, J = 9Hz), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, s)
12-16		459.5471	A	460	(CDCl ₃) d 2.05 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.48 (4H, t, J = 4.4 Hz), 2.56 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.73 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.94 (3H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.76 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.39-7.46 (3H, m), 7.51 (1H, s),
12-17		374.3982	A	375	(CDCl ₃) d 2.37 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.93 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.25-7.45 (4H, m), 7.61-7.71 (4H, m), 7.87 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz).
12-18		422.4858	B	423	(DMSO d-6) d 3.94 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.85 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.28-7.55 (8H, m), 7.65 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.72-7.78 (3H, m).
12-19		332.3614	A	333	(DMSO d-6) d 3.86 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.45 (2H, m), 7.55-7.60 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.26 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.50 (1H, s).
12-20		404.4676	A	405	(CDCl ₃) d 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.61 (1H, q, J = 7.0 Hz), 3.85 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.24 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.68 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.40-7.45 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.60-7.76 (4H, m).

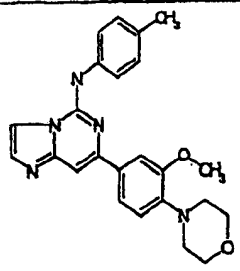
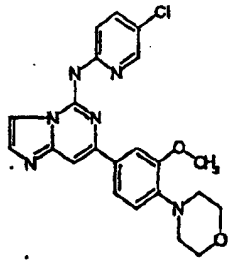
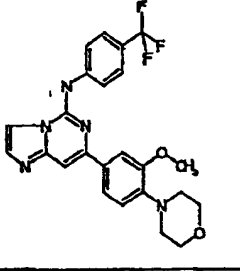
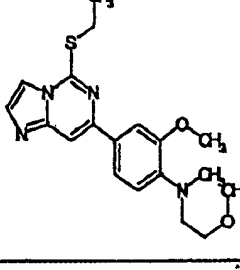
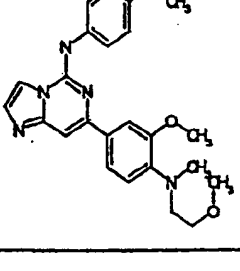
12-21		344.3724	B	345	(CDCl ₃) d 4.30 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, broad s), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.44 (3H, m), 7.52-7.64 (4H, m), 7.73 (2H, d, J = 7.8 Hz).
12-22		330.3456	B	331	(CDCl ₃) d 6.00 (2H, s), 6.70 (1H, broad s), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42-7.48 (4H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 1.7, 8.2 Hz), 7.66-7.71 (3H, m).
12-23		374.4418	A	375	(CDCl ₃) d 1.47 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.49 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.17 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.38-7.48 (4H, m), 7.55-7.71 (4H, m), 7.79 (2H, d, J = 8.0 Hz).
12-24		462.547	B	463	(CDCl ₃) d 1.24 (6H, t, J = 7.0 Hz), 3.62 (4H, m), 3.84 (4H, q, J = 5.1 Hz), 4.23 (4H, m), 6.75 (1H, s), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.40-7.49 (4H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.1, 8.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 21.3 Hz), 7.72-7.75 (3H, m).
12-25		445.5203	A	446	(CDCl ₃) d 2.59 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.73 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.90 (3H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, s), 7.39-7.76 (9H, m).

12-26		445.5203	A	446	(CDCl ₃) d 2.61 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.74 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (3H, s), 4.22 (2H, t, J = 6.0 Hz), 6.83 (1H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.39-7.76 (9H, m).
12-27		422.4858	C	423	(CDCl ₃) d 3.94 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.72 (1H, broad s), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25-7.44 (10H, m), 7.64 (2H, m), 7.72 (3H, m).
12-28		404.4676	A	405	(CDCl ₃) d 1.24 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.62 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.87 (2H, t, J = 5.3 Hz), 4.27 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.70 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.32-7.50 (4H, m), 7.60-7.75 (5H, m).
12-29		362.3912	A	363	
12-30		381.8214	A	382	

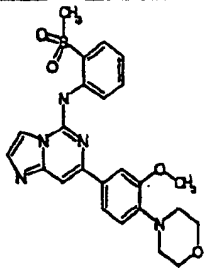
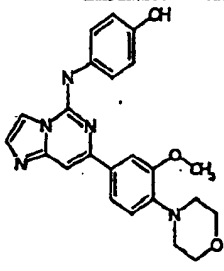
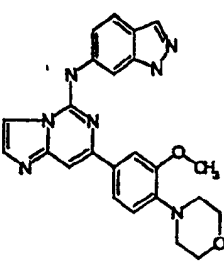
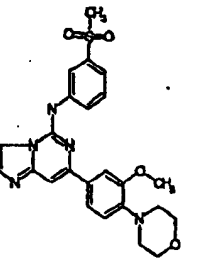
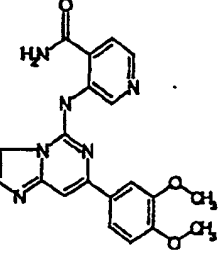
12-31		354.393	B	355	
12-32		361.3595	A		(d8-DMSO) 3.99 (3H, s), 7.12-7.22 (1H, m), 7.38-7.50 (3H, m), 7.65 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=7.9Hz), 8.31 (1H, s), 8.40 (1H, dd, J=2.3, 8.7Hz), 8.60 (1H, d, J=2.3Hz), 9.63 (1H, s)
12-33		374.3982	A		(CDCl3) d 2.41(3H, s), 3.65 (3H, s), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.12-7.21 (3H, m), 7.28-7.43 (4H, m), 7.60 (2H, m), 7.74 (2H, d, J = 7.7 Hz).
12-34		475.6141	A		(CDCl3) d 2.02 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.67-2.75 (8H, m), 3.94 (3H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.70 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.33-7.58 (9H, m).
12-35		431.5371	C		(CDCl3) d 0.96 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.57 (4H, q, J = 7.2 Hz), 2.89 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.96 (3H, s), 4.25 (2H, t, J = 5.1 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.16-7.60 (6H, m), 7.77 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.05 (2H, d, J = 7.6 Hz), 9.96 (1H, s).

12-36		472.5898	A		(CDCl ₃) d 2.05 (2H, quint, J = 6.8 Hz), 2.29 (3H, s), 2.31-2.58 (10H, m), 3.94 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.74 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.40-7.76 (9H, m).
12-37		431.4935	A		CDCl ₃ 7.64-7.61 (m, 4H), 7.57 (dd, 1H, J = 13.8, 3.2 Hz), 7.47 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 15.1 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.91 (t, 4H, J = 8.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.13 (t, 4H, J = 7.6 Hz)
12-38		488.5888	A		CDCl ₃ 7.67 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.93 (d, 2H, J = 9.1 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 3.27 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 2.51 (m, 4H), 1.86 (t, 2H, J = 6.4 Hz)
12-39		471.6057	A		CDCl ₃ 7.77 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.58 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.37 (s, 1H), 7.16 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 6.62 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.26 (d, 2H, J = 6.2 Hz), 2.55 (m, 10H), 2.32 (s, 3H), 1.85 (t, 2H, J = 6.4 Hz)
12-40		456.5472	A		MeOD-d ₄ 8.08 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 7.68-7.26 (m, 8H), 7.19 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.49-3.22 (m, 6H), 2.42 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 1.88 (m, 2H)
12-41		403.4835	A		(CDCl ₃) 2.94(3H, s), 3.34(3H, s), 3.38(2H, t, J=6.0Hz), 3.58(2H, t, J=6.0Hz), 3.94(3H, s), 6.77(1H, s), 7.00(1H, d, J=8.5Hz), 7.19(1H, t, J=7.6Hz), 7.43(1H, t, J=7.6Hz), 7.46(1H, s), 7.52(1H, s), 7.58(1H, dd, J=1.9Hz, J=8.2Hz), 7.67(1H, dd, J=1.9Hz, J=8.2Hz), 7.76(2H, d, J=7.8Hz)

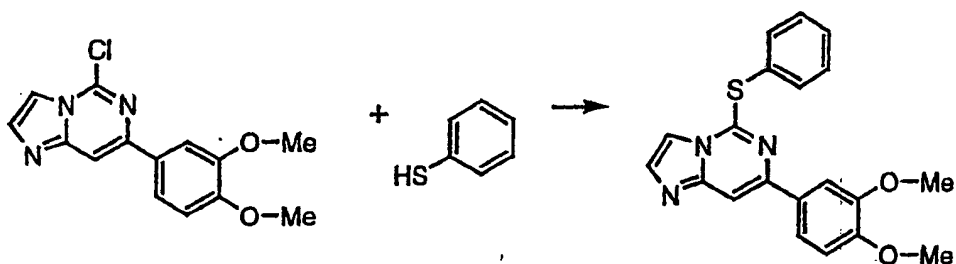
12-42		417.5103	A	(CDCl ₃), 2.38(3H, s), 2.95(3H, s), 3.34(3H, s), 3.39(2H, t, J=6.0Hz), 3.57(2H, t, J=6.0Hz), 3.96(3H, s), 6.85(1H, s), 7.00(1H, d, J=8.2Hz), 7.21(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(2H, d, J=11.0Hz), 7.57(1H, dd, J=2.2Hz, J=8.5Hz), 7.64(2H, d, J=8.5Hz), 7.65(2H, d, J=1.9Hz)
12-43		471.4806	A	(CDCl ₃), 2.95(3H, s), 3.35(3H, s), 3.39(2H, t, J=6.0Hz), 3.59(2H, t, J=6.0Hz), 3.95(3H, s), 7.02(2H, d, J=8.5Hz), 7.04(1H, s), 7.53(1H, s), 7.56(1H, s), 7.60(1H, s), 7.68(1H, d, J=3.7Hz), 7.69(1H, d, J=3.5Hz), 7.93(2H, d, J=8.5Hz)
12-44		481.5743	A	(CDCl ₃), 2.94(3H, s), 3.06(3H, s), 3.35(3H, s), 3.40(2H, t, J=5.9Hz), 3.60(2H, t, J=6.3Hz), 3.97(3H, s), 7.03(1H, d, J=8.2Hz), 7.29(1H, t, J=7.3Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 7.62(1H, s), 7.68(1H, s), 7.74(1H, td, J=1.6Hz, J=7.3Hz), 8.01(1H, dd, J=1.3Hz, J=7.9Hz), 9.11(1H, d, J=8.2Hz), 9.85(1H, s)
12-45		390.4012	A	(DMSO d-6) 3.82(3H, s), 3.88(3H, s), 7.07(1H, s), 7.70-7.79(6H, m), 8.18(1H, s), 8.47(1H, s), 8.65(1H, s), 10.04(1H, s), 11.97(1H, s)
12-46		482.3796	A	(CDCl ₃), 2.95(3H, s), 3.35(3H, s), 3.40(2H, t, J=6.0Hz), 3.59(2H, t, J=5.9Hz), 3.95(3H, s), 7.01(1H, d, J=8.2Hz), 7.20(1H, s), 7.50(1H, s), 7.52(2H, d, J=6.9Hz), 7.54(1H, d, J=1.9Hz), 7.56(1H, s), 7.59(1H, d, J=1.9Hz), 7.64(1H, d, J=1.0Hz), 7.71(2H, d, J=6.9Hz)

12-47		415.4945	A	(MeOD) 2.36 (3H, s), 3.09 (4H, t, J=4.3 Hz), 3.84 (4H, t, J=4.3 Hz), 3.91 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.23 (2H, AB, J=8.3 Hz), 7.40 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.62 (1H, dd, J=1.5, 8.3 Hz), 7.74 (2H, AB, J=8.3 Hz), 7.76 (1H, s), 8.05 (1H, s)
12-48		436.9009	A	(CDCl3) 3.17 (4H, t, J=4.5 Hz), 3.93 (4H, t, J=4.5 Hz), 4.00 (3H, s), 6.91 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.23 (2H, m), 7.36 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.6, 8.5 Hz), 7.96 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=2.6 Hz)
12-49		469.4648	A	(MeOD) 3.11 (4H, t, J=4.5 Hz), 3.85 (4H, t, J=4.5 Hz), 3.93 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J=1.9, 8.3 Hz), 7.69 (1H, s), 7.73 (2H, AB, J=4.5 Hz), 8.10 (3H, m)
12-50		372.4906	A	CDCl3 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.02 (d, 1H, J=8.9 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.59 (t, 1H, J=6.0 Hz), 3.51 (q, 2H, J=7.3 Hz), 3.40 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.35 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.59 (t, 3H, J=7.3 Hz)
12-51		433.5093	A	CDCl3 7.64 (d, 2H, J=9.3 Hz), 7.62 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.97 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.94 (d, 2H, J=9.3 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.57 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.36 (q, 2H, J=6.0 Hz), 3.34 (s, 3H), 2.92 (s, 3H)

12-52		389.4567	A		CDCl ₃ 7.72 (s, 1H), 7.68 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.63 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.43 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J=8.5 Hz), 6.93 (d, 2H, J=8.9 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.89 (s, 6H)
12-53		480.3638	A		CDCl ₃ 7.94 (br s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.59 (d, 1H, J=13.8 Hz), 7.52 (s), 7.48 (s, 2H), 6.97 (d, 1H, J=13.8 Hz), 3.95 (s, 3H), 3.91 (t, 4H, J=7.6 Hz), 3.14 (t, 4H, J=7.6 Hz)
12-54		401.4677	A		CDCl ₃ 7.80 (d, 2H, J=7.9 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H, J=8.2, 1.9 Hz), 7.50 (s), 7.40 (t, 2H, J=8.1 Hz), 7.18 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.97 (d, 1H, J=8.2 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.91 (t, 4H, J=4.6 Hz), 3.14 (t, 4H, J=4.5 Hz)
12-55		502.6156	A		CDCl ₃ 7.74-7.52 (m, 6H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.93 (d, 3H, J=15.0 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (t, 4H, J=7.7 Hz), 3.18 (t, 2H, J=12.6 Hz), 2.83 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 6H)
12-56		447.5361	A		CDCl ₃ 7.65 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J=6.0 Hz), 7.52 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.43 (s, 1H), 6.98-6.92 (m, 3H), 3.95 (m, 4H), 3.83 (s, 3H), 3.41 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.31 (s, 3H), 3.22 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.84 (s, 3H), 1.84 (m, 2H)

12-57		479.562	A	480	CDCI3 9.87 (s, 1H), 9.10 (d, 1H, J= 8.5Hz), 8.01 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 7.26 (t, 1H, J= 8.5 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.30 (t, 1H, J= 6.9 Hz), 7.02 (d, 1H, J= 7.9 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.92 (t, 4H, J= 4.1 Hz), 3.17 (s, 7H)
12-58		417.4715		418	DMSO 10.44 (s, 1H), 8.74 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 8.09 (d, 1H, J= 2.2 Hz), 7.70 (m, 2H,), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.59 (m, 3H), 7.010 (d, 1H, J= 8.9 Hz), 6.88 (d, 1H, J= 8.8 Hz), 3.87 (s, 3H), 3.75 (t, 4H, J= 4.1 Hz), 3.09 (t, 4H, J= 4.2 Hz)
12-59		441.4927	A	442	(MeOD) 3.14 (4H, t, J=4.4 Hz), 3.87 (4H, t, J=4.4 Hz), 4.01 (3H, s), 6.85 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.65 (1H, d, J=1.3 Hz), 7.78 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.80 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=1.9 Hz), 8.22 (1H, s), 8.91 (1H, s)
12-60		479.5585	A	480	(MeOD) 3.09 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.16 (3H, s), 3.85 (4H, t, J=4.7 Hz), 3.94 (3H, s), 7.02 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.49 (1H, d, J=0.6 Hz), 7.60 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.67 (2H, m), 7.72 (2H, m), 8.12 (1H, d, J=0.6 Hz), 8.16 (1H, m), 8.72 (1H, t, J=1.9 Hz)
12-61		390.4049	B	391	

(实施例 13)



5-氯-7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(0.26 mmol)和苯硫
酚(0.52 mmol)的 DMSO 溶液在室温搅拌过夜。反应混合物用饱和
5 NaHCO₃ 溶液中和, 然后用水稀释, 用 CHCl₃ 萃取。有机层用盐水洗
涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。浓缩所得产物 5-苯硫基-7-(3,4-二甲氧基苯基)咪
唑并[1,2-c]嘧啶, 用柱色谱提纯。

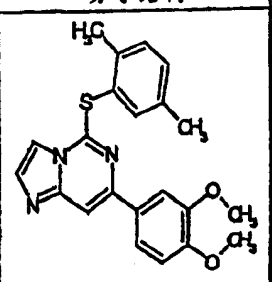
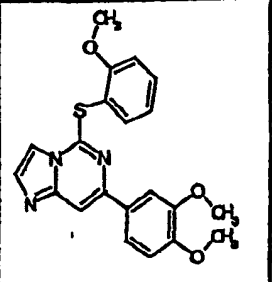
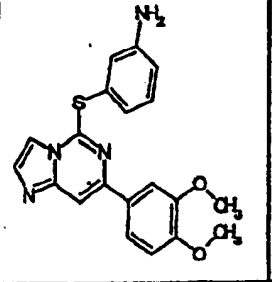
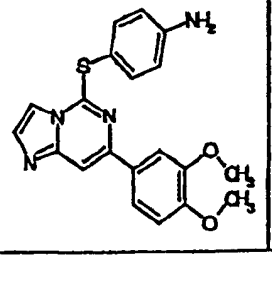
分子量: 363.4414

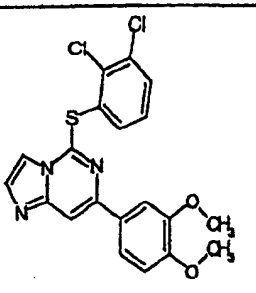
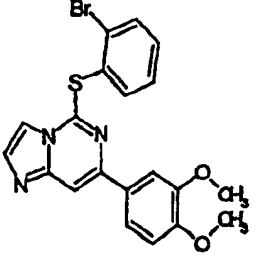
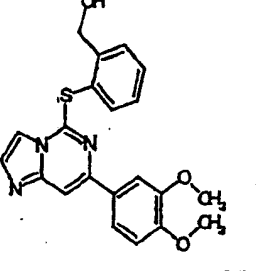
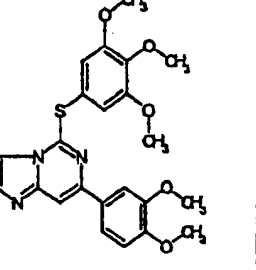
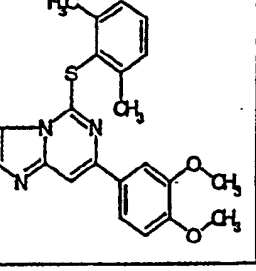
质谱: 364

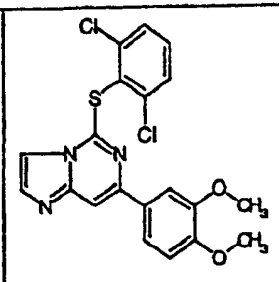
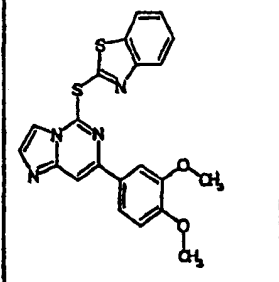
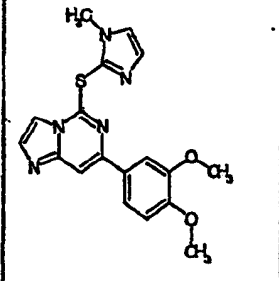
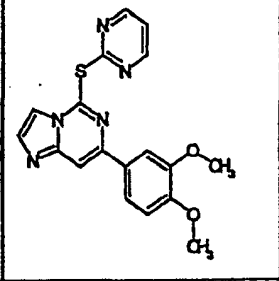
10 活性等级: A

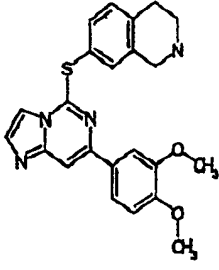
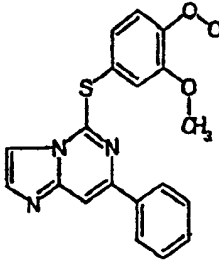
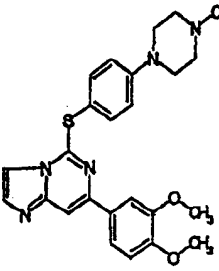
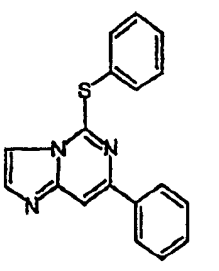
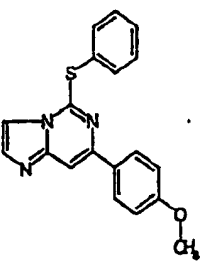
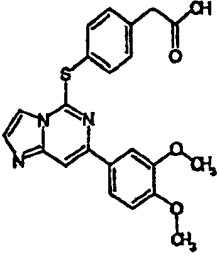
用中间体 I 或 II 任何一种按照实施例 13 的类似步骤制备下表 12
所列化合物。

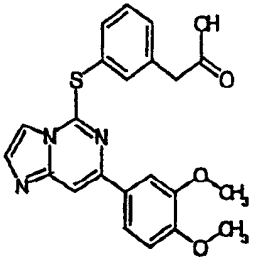
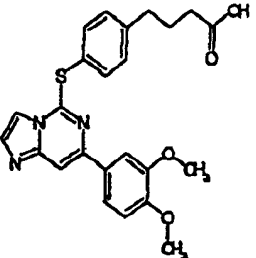
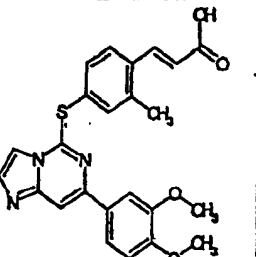
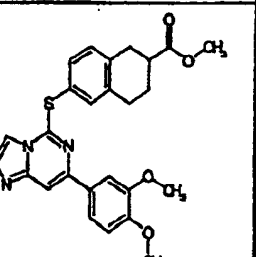
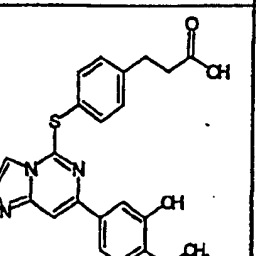
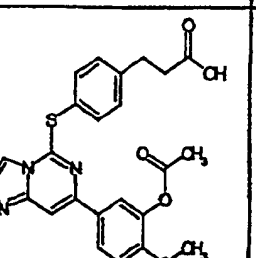
表 12

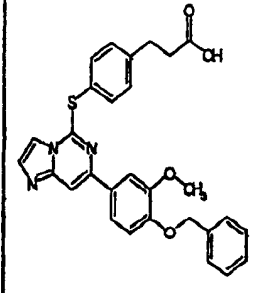
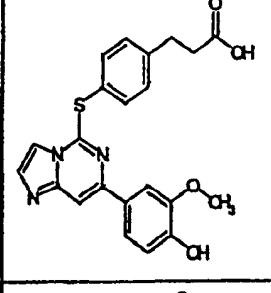
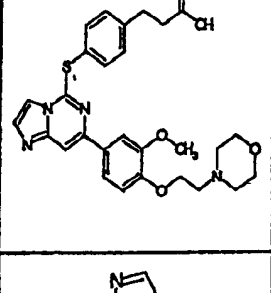
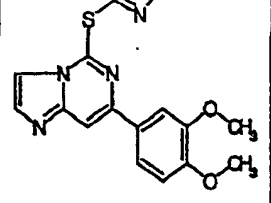
Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
13-1		391.4956	B		
13-2		393.4679	A		
13-3		378.4561	A		
13-4		378.4561	A		

13-5		432.3315	C		
13-6		442.3374	A		
13-7		393.4679	A		
13-8		453.5209	A	454	(DMSO-d6) 3.63 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 6.95 (d, 1H, J = 8.53 Hz), 7.14 (s, 2H), 7.41 (d, 2H, J = 1.99 Hz), 7.57 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H, J = 1.40 Hz), 7.97 (d, 2H, J = 8.02 Hz).
13-9		391.4956	C		(CDCl3) 2.48 (s, 6H), 3.65 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.84 (d, 1H, J = 8.464 Hz), 7.21-7.37 (m, 5H), 7.65-7.71 (m, 3H).

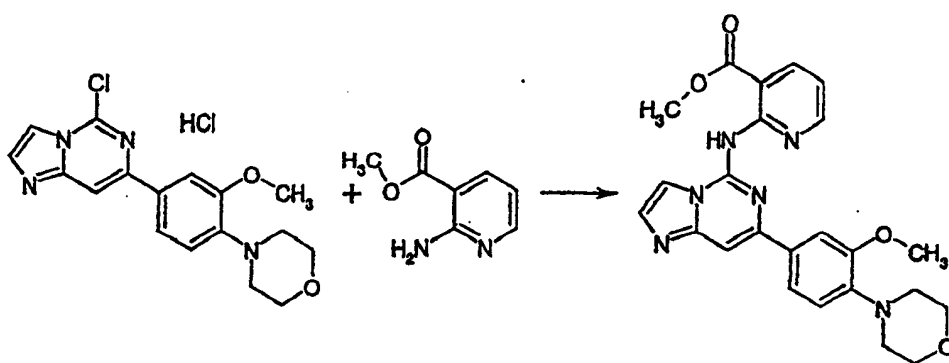
13-10		432.3315	B		(CDCl ₃) 3.73 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.85 (d, 1H, J = 8.45 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 2.09 Hz), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.38-7.44 (m, 1H), 7.54-7.57 (m, 2H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 1.43 Hz).
13-11		420.5153	A	421	(CDCl ₃) 3.60 (3H,s), 3.92 (3H,s), 6.92 (1H, d, J=8.2Hz), 7.45-7.58 (4H,m), 7.64 (1H,s), 7.76 (2H, d, J=12.6Hz), 7.89 (1H, d, J=7.3Hz), 8.12 (2H, d, J=7.3Hz).
13-12		367.4325	A	368	(CDCl ₃) 3.78 (3H,s), 3.85 (3H,s), 3.91 (3H,s), 6.88 (1H, d, J=8.5Hz), 7.25 (1H,s), 7.35 (1H, d, J=8.5Hz), 7.61 (1H,s), 7.68 (1H,s), 7.71 (1H,s).
13-13		365.4166	A	366	(CDCl ₃) 3.94 (3H,s), 3.98 (3H,s), 6.97 (1H, d, J=8.9Hz), 7.10 (1H, t, J=4.9Hz), 7.58 (1H,s), 7.62-7.66 (2H,m), 7.96 (1H,s), 8.50 (1H, d, J=4.9Hz).

13-14		418.5214	A	419	(DMSO) 2.58 (1H, bs), 2.75 (2H, t, J=5.3Hz), 2.98 (2H, t, J=5.3Hz), 3.61 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.5Hz), 7.29 (1H, d, J=7.9Hz), 7.34 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.51 (1H, d, J=7.9Hz), 7.56 (1H, d, J=8.5Hz), 7.96 (2H, d, J=6.3Hz).
13-15		363.4414		364	(DMSO-d6) 3.78 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32-7.40 (5H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.89-7.92 (2H, m), 7.99-8.03 (2H, m)
13-16		461.5902	A		(CDCl3) 2.37 (3H, s), 2.53 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.31 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.70 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.35-7.42 (2H, m), 7.55-7.67 (5H, m)
13-17		303.3884		304	(DMSO-d6) 7.35-7.37 (3H, m), 7.59-7.65 (3H, m), 7.79-7.85 (5H, m), 8.06 (2H, s)
13-18		333.4149		334	(DMSO-d6) 3.77 (3H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.58-7.64 (3H, m), 7.74-7.80 (5H, m), 7.95 (2H, d, J = 12.3)
13-19		421.4751	C-D		(DMSO-d6) : d 3.51(3H, s), 3.54 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.82 (1H, s), 6.89 (2H, s), 7.12-7.23 (4H, m), 7.55 (1H, d, J = 1Hz), 8.19 (1H, d, J = 1Hz), 12.28 (1H, s)

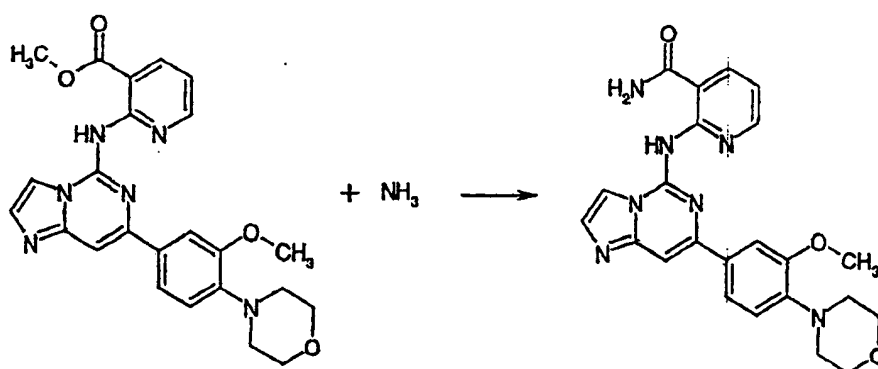
13-20		421.4784	A	422	
13-21		449.5287	C		(DMSO-d6) : d 1.72-1.86 (2H, m), 2.14-2.27 (2H, m), 2.56-2.62 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.73 (3H, s), 6.82-6.90 (3H, m), 7.11 (2H, d, J=8Hz), 7.18 (2H, d, J=8Hz), 7.55 (1H, s), 8.19 (1H, s), 12.01 (1H, s), 13.43 (1H, s)
13-22		447.5167	A	448	
13-23		475.5709	B	476	(CDCl3) 1.83 (1H,m), 2.22-2.27 (1H,m), 2.70-2.99 (3H,m), 3.07 (2H, d, J=7.7Hz), 3.74 (3H,s), 3.75 (3H,s), 3.90 (3H,s), 6.87 (1H, d, J=8.4Hz), 7.34 (1H, s, J=2.0Hz), 7.36-7.51 (3H,m), 7.60 (1H,s), 7.67 (1H,s), 7.68 (1H,s).
13-24		421.4751	A	422	(DMSO d-6) d 2.64 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.96 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.80 (3H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.2, 8.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, s), 7.89 (1H, d, J = 1.6 Hz),
13-25		463.5119	A	464	(CDCl3) d 2.36 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.80 (3H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22-7.26 (3H, m), 7.45 (3H, m), 7.62 (3H, m).

13-26		511.5995	A	512	(CDCl ₃) d 2.76 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.78 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.90-7.45 (9H, m), 7.53 (2H, d, J = 2.0 Hz), 7.64-7.68 (3H, m).
13-27		421.4751	A	422	(CDCl ₃) d 2.77 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.78 (3H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.32 (3H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (2H, d), 7.68 (3H, m).
13-28		534.634	A		(DMSO d-6) d 2.62 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.92 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.15-3.55 (6H, m), 3.66 (3H, s), 3.77 (2H, broad t), 3.97 (2H, broad t), 4.41 (2H, t, J = 4.7 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1H, dd).
13-29		354.393	A		(DMSO) 3.74 (3H, s), 3.79 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.40 (1H, s), 7.41-7.44 (1H, m), 7.51 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.80 (1H, s), 8.06 (1H, s).

(实施例 14)



在 5-氯-7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(2.0g, 5.80mmol)的 DMF 悬浮液中在 Ar 气氛下于 0℃加入 NaH(60%矿物油溶液, 197mg, 4.93mmol)。10 分钟后, 加入 2-氨基烟酸甲酯(1.06g, 6.96mmol), 然后加入再一部分 NaH(60 %矿物油溶液, 197mg, 4.93mmol)。然后将混合物在室温搅拌过夜。用 0.3ml 醋酸猝灭后, 将反应混合物倾入水中。有机层用 CH₂Cl₂ 萃取, 合并有机层用 MgSO₄ 干燥。真空浓缩后, 含有 2-[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-烟酸甲酯的混合物在下一步直接使用而无需再提纯。



将上述甲酯在饱和氨水 EtOH (20 mL)中的混合物搅拌 3 天。过滤收集所得固体, 用 MeOH 洗涤。真空烘箱干燥获得为浅黄色固体的 2-[7-(3-甲氧基-4-吗啉-4-基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基]-烟

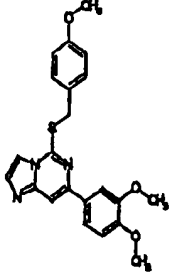
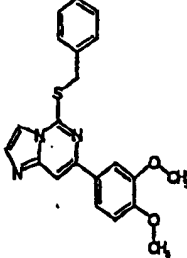
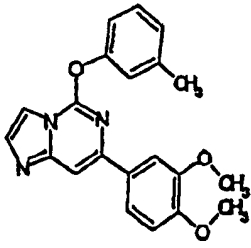
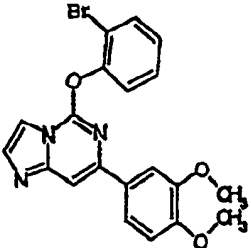
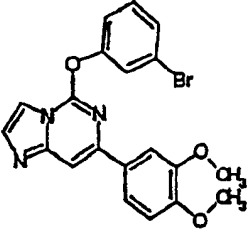
酰胺(780 mg, 40%)。

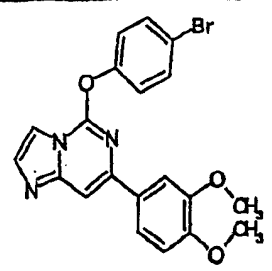
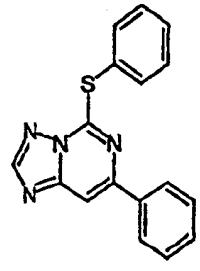
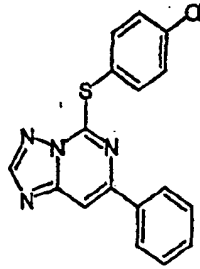
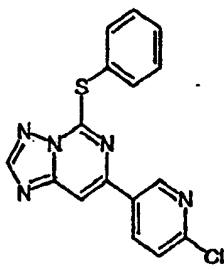
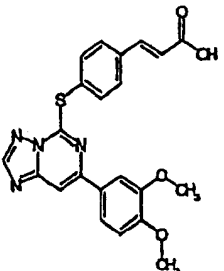
活性等级: A

用中间体 I 或 II 任何一种按照实施例 14 的类似步骤制备下表 13 所列化合物。

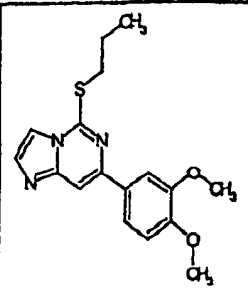
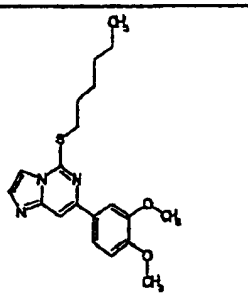
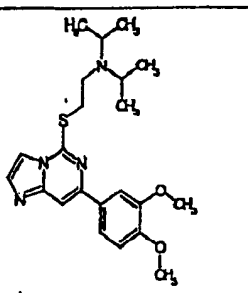
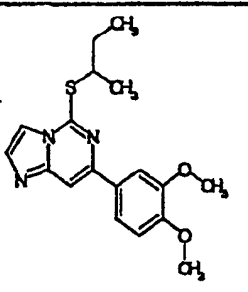
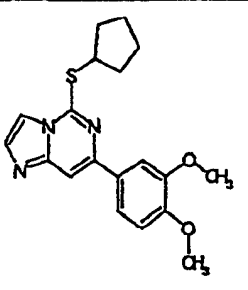
5

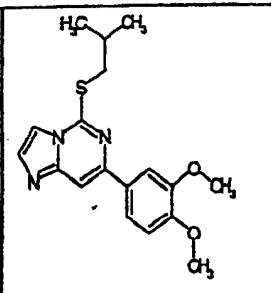
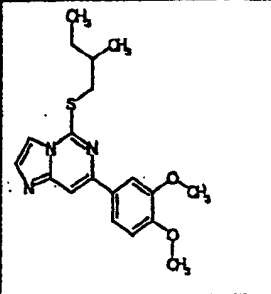
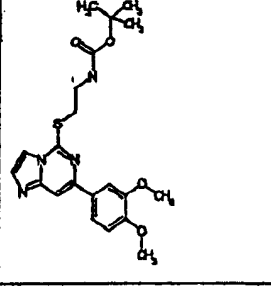
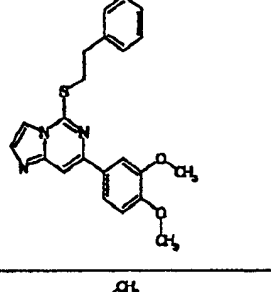
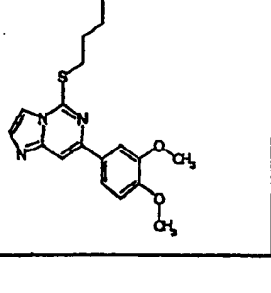
表 13

Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
14-1		407.495	B		(DMSO) 3.72 (3H,s), 3.83 (3H,s), 3.86 (3H,s), 4.80 (2H,s), 6.89 (2H,d, 8.6Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.47 (2H, d, J=8.6Hz), 7.69 (1H,s), 7.81 (1H,s), 7.84 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 8.01 (1H, s).
14-2		377.4685	A		(DMSO) 3.83 (3H,s), 3.84 (3H,s), 4.85 (2H,s), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.28-7.37 (3H,m), 7.58 (2H, d, J=8.4Hz), 7.71 (1H,s), 7.78 (1H,s), 7.78-7.86 (2H,m), 8.01 (1H,s).
14-3		361.4039	B		
14-4		426.2728	B		
14-5		426.2728	B		

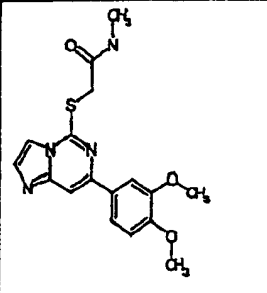
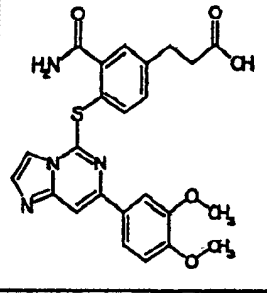
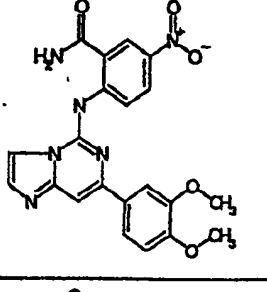
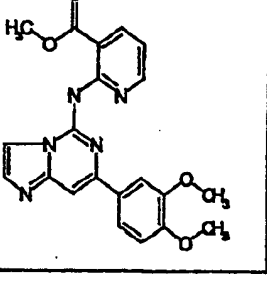
14-6		426.2728	B		
14-7		304.376	C	305	(CDCl ₃) 7.30-7.40 (3H, m), 7.70-7.60 (4H, m), 7.65-7.81 (5H, m), 8.43 (1H, s)
14-8		320.3754	C	321	(DMSO d-6) 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.36-7.43 (3H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.90-7.93 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.70 (1H, s)
14-9		339.8086	C-D	340	
14-10		434.4771	A	435	(DMSO d-6) 3.53 (3H, s), 3.78 (3H, s), 6.670 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60-7.95 (6H, m), 8.32 (1H, s), 8.68 (1H, s), 12.53 (1H, br)

14-11		437.4807	A	438	(CDCl ₃) 3.63 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.89 (2H, s), 6.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.16 (1H, s), 8.64 (1H, s), 12.66 (1H, br)
14-12		420.4285	B	421	(DMSO d-6) 2.59 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (1H, s), 7.47-7.59 (m), 8.40 (1H, s), 8.63 (1H, s), 12.13 (1H, br)
14-13		445.4669	C	446	(DMSO) 3.82 (3H, s), 3.83, (3H, s), 4.94 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54-7.65 (2H, m), 7.70 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.1 Hz, 8.5 Hz), 7.85 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.01 (1H, s).
14-14		387.4609	B	388	(DMSO) 1.06 (3H, t, d = 7.1 Hz), 1.75 (3H, d, J = 7.3 Hz), 3.83 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 4.84 (1H, q, J = 7.3 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.76-7.79 (2H, m), 7.86 (1H, s), 8.02 (1H, s).
14-15		411.9135	B	412	(DMSO) 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.85 (2H, s), 7.41 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.75 (2H, s), 7.81-7.88 (2H, m), 8.03 (1H, s).
14-16		369.3681	A	370	(DMSO) 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.67 (2H, q, J = 10.2 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.76-7.82 (3H, m), 7.98 (1H, s), 8.08 (1H, s).

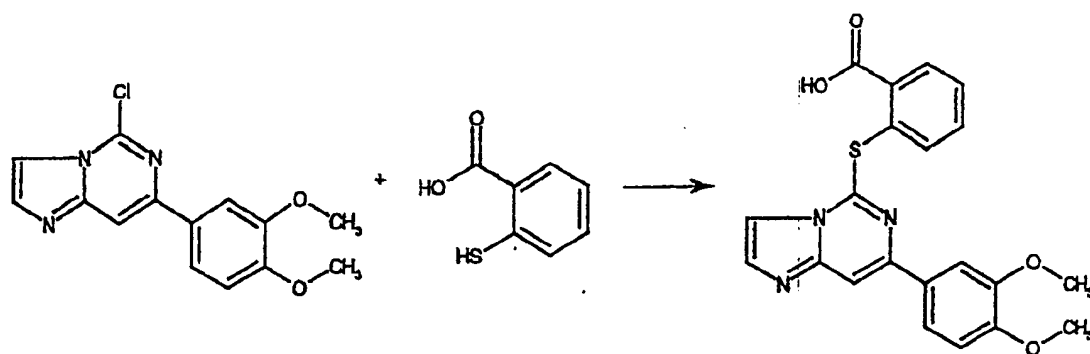
14-17		329.4239	A	330	(DMSO) 1.08 (3H, t, J=7.3Hz), 1.91 (2H, h, J=7.3Hz), 3.50 (2H, t, J=7.3Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.09 (1H, d, 8.3Hz), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz), 7.78-7.81 (3H,m), 7.99 (1H,s).
14-18		371.5052	C-D	372	(DMSO) 0.86 (3H, t, J=6.9Hz), 1.25-1.35 (4H,m), 1.44-1.52 (2H,m), 1.86 (2H, p, J=7.3Hz), 3.52 (2H, t, J=7.3Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.3Hz), 7.69 (1H, d, J=1.5Hz), 7.77-7.82 (3H,m), 7.98 (1H,s).
14-19		414.574	B	415	(DMSO) 0.96 (12H, d, J=6.6Hz), 2.87 (2H, t, J=7.1Hz), 3.04-3.08 (2H,m), 3.57 (2H, t, J=7.1Hz), 3.82 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H,s), 7.74 (1H,s), 7.78-7.82 (2H,m), 7.96 (1H,s).
14-20		343.451	A	344	(DMSO) 1.08 (3H, t, J=7.4Hz), 1.57 (3H, d, J=6.9Hz), 1.88-1.95 (2H,m), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 4.22-4.25 (1H,m), 4.23 (1H, d, J=8.4Hz), 7.68 (1H, d, J=1.5Hz), 7.76-7.81 (3H,m), 7.99 (1H,s).
14-21		355.4621	A	356	(DMSO) 1.72-1.82 (6H,m), 2.34-2.42 (2H,m), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 4.37-4.42 (1H,m), 7.09 (1H, d, J=9.0Hz), 7.68 (1H, d, J=1.4Hz), 7.77-7.82 (3H,m), 7.98 (1H,s).

14-22		343.451	A	344	(DMSO) 1.09 (6H, d, J=6.7Hz), 2.12-2.20 (1H,m), 3.46 (2H, d, J=6.7Hz), 3.83 (3H,s), 3.89 (3H,s), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.70 (1H, d, J=1.5Hz), 7.77-7.82 (2H,m), 7.84 (1H,s), 7.99 (1H,s).
14-23		357.4781	B	358	(DMSO) 0.93 (3H, t, J=7.4Hz), 1.06 (3H, d, J=6.7Hz), 3.42 (1H, dd, J=7.3Hz, 13.2Hz), 3.59 (1H, dd, J=6.0Hz, 13.2Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.69 (1H, s), 7.77-7.84 (3H,m), 7.98 (1H,s).
14-24		430.5298	B	431	(DMSO) 1.38 (9H,s), 3.47 (2H, bq), 3.59 (2H, bt), 3.82 (3H,s), 3.89 (3H,s), 7.06 (1H, d, J=8.5Hz), 7.14 (1H, bt), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz), 7.76-7.85 (3H,m), 7.99 (1H,s).
14-25		391.4956	B	392	(DMSO) 3.17 (2H, t, J=7.9Hz), 3.15-3.20 (8H,m), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.20-7.36 (5H,m), 7.69 (1H,s), 7.78 (1H, d, J=2.0Hz), 7.82 (1H,s), 7.84 (1H, d, J=2.0Hz), 7.99 (1H,s).
14-26		357.4781	B	358	(DMSO) 0.88 (3H, t, J=7.2Hz), 1.25-1.50 (4H,m), 1.87 (2H, p, J=7.3Hz), 3.52 (2H, t, J=7.2Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.08 (1H, d, J=8.3Hz), 7.69 (1H,s), 7.77-7.82 (3H,m), 7.98 (1H,s).

14-27		358.4657	A	359	(DMSO) 2.75 (2H, t, J=6.8Hz), 3.68 (2H, t, J=6.8Hz), 3.82 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.5Hz), 7.69 (1H,s), 7.77-7.84 (3H,m), 7.98 (1H,s).
14-28		357.4781	B	358	(DMSO) 0.97 (6H, d, J=6.2Hz), 1.73-1.80 (3H,m), 3.54 (2H, t, J=7.4Hz), 3.83 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.4Hz), 7.69 (1H, d, J=1.4Hz), 7.76-7.83 (3H,m), 7.98 (1H,s).
14-29		369.4892	A	370	(DMSO) 1.47-1.98 (8H,m), 2.23-2.28 (2H,m), 3.83 (3H,s), 3.89 (3H,s), 4.21-4.25 (1H,m), 7.09 (1H, d, J=9.0Hz), 7.68 (1H, d, J=1.5Hz), 7.77-7.80 (3H,m), 7.98 (1H,s).
14-30		395.459	B	396	(DMSO) 3.83 (3H,s), 3.85 (3H,s), 4.85 (2H,s), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.14-7.20 (2H,m), 7.57-7.62 (2H,m), 7.69 (1H,s), 7.77 (1H,s), 7.85 (2H, d, J=8.5), 8.02 (1H,s).
14-31		383.4943	A	384	(DMSO) 3.83 (3H,s), 3.86 (3H,s), 6.93-6.96 (1H,m), 7.08 (1H, d, J=8.5Hz), 7.21 (1H, d, J=3.4Hz), 7.38 (1H, d, J=5.2Hz), 7.70 (1H,s), 7.82-7.90 (3H,m), 8.04 (1H,s).
14-32		393.4708	A	394	(DMSO) 3.44 (2H, t, J=7.1Hz), 3.83 (6H,s), 3.96 (2H, t, J=7.1Hz), 7.05 (1H, d, J=8.5Hz), 7.68 (1H,s), 7.80 (2H,s), 7.85 (1H, dd, J=2.1Hz, 8.5Hz), 7.99 (1H,s), 8.51 (1H, d, J=2.5Hz), 8.59-8.61 (1H,m), 8.64 (1H, d, J=1.4Hz).

14-33		358.422	A	359	(DMSO) 2.63 (3H, d, J=4.6Hz), 3.82 (3H,s), 3.89 (3H,s), 4.23 (2H,s), 7.04 (1H, d, J=8.4Hz), 7.71 (1H,s), 7.47 (1H, d, J=2.1Hz), 7.79 (1H, dd, J=2.1Hz, 8.4Hz), 7.89 (1H,s), 7.98 (1H,s), 8.23 (1H, bq).
14-34		478.5268	A	479	
14-35		494.4102	B		(CDCl3), 3.94(3H, s), 3.97(3H, s), 6.85(1H, d, J=2.8Hz), 6.99(2H, d, J=4.7Hz), 7.49(1H, s), 7.65(2H, s), 7.67(2H, d, J=4.8Hz), 7.84(2H, d, J=2.8Hz), 7.99(1H, s), 8.02(1H, s)
14-36		405.4167	C	406	

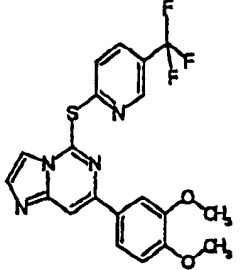
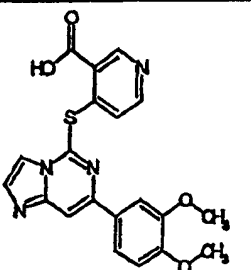
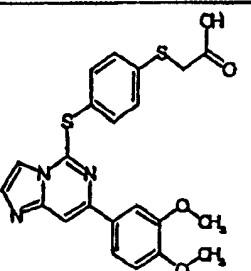
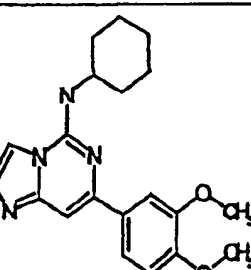
(实施例 15)



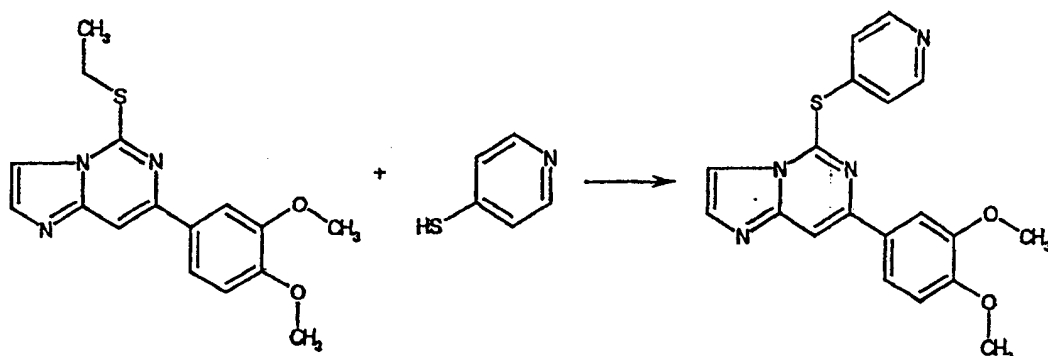
5-氯-7-(3,4-二甲氧基-苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶(50mg, 0.17mmol)、2-巯基-苯甲酸(53mg, 0.35mmol)和 K_2CO_3 (48mg, 0.35mmol)的 EtOH 悬浮液在室温搅拌过夜。反应混合物中加入水。用 1N HCl 中和, 然后用 $CHCl_3$ 萃取。 $CHCl_3$ 层用水洗涤, 然后用 Na_2SO_4 干燥。浓缩有机层获得粗产物。所得 2-(7-苯基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基硫基)-苯甲酸用 MeOH 重结晶提纯(40 mg, 57%)。

10 用中间体 I 或 II 任何一种按照实施例 15 的类似步骤制备下表 14 所列化合物。

表 14

Ex.No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
15-1		432.4274	A	433	
15-2		408.4389	A	409	
15-3		453.5424	A	454	
15-4		352.4399	B	353	(CD3OD) 0.85-2.30(11H, m), 3.88(3H, s), 3.92(3H, s), 7.03(1H, d, J = 8.4), 7.21(1H, s), 7.45(1H, d, J = 1.5), 7.65-7.75(1H, m), 7.77(1H, s), 7.84(1H, s)

(实施例 16)



将 7-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-乙硫基-咪唑并[1,2-C]嘧啶(335mg, 1.06mmol)溶于三氟醋酸(TFA, 5ml)。5 分钟后将 TFA 蒸发除去。将
 5 残余物溶于 10 ml CH₂Cl₂。将溶液冷却至 0℃, 加入 m-CPBA (70%, 524mg, 2.12mmol)。将反应混合物加热至室温, 搅拌 5 小时。加入二异丙胺(598mg, 4.63mmol)和硫醇(254mg, 2.28mmol), 将混合物在室温搅拌过夜。反应混合物中加入水, 用 CHCl₃ 萃取。有机层用盐水、饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。浓缩有机层获得
 10 粗产物 7-(3,4-二甲氧基-苯基)-5-(吡啶-4-基硫基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶, 将其用柱色谱法提纯(160mg, 41%)。

分子量: 364.429

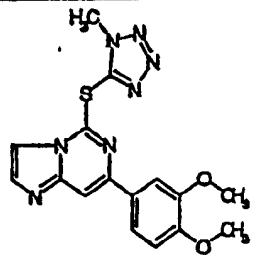
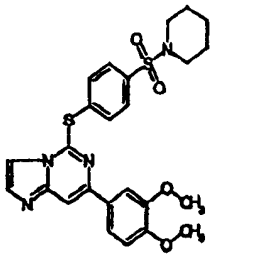
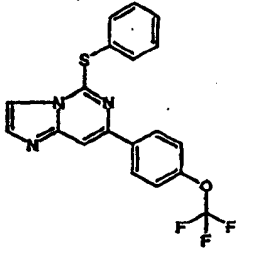
质谱: 365

活性等级: A

15 ¹H-NMR : (DMSO-d₆) 3.67 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.97 (d, 1H, J = 8.52 Hz), 7.38 (d, 1H, J = 2.06 Hz), 7.54 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 1.45 Hz), 7.80-7.83 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.74-8.76 (m, 2H)。

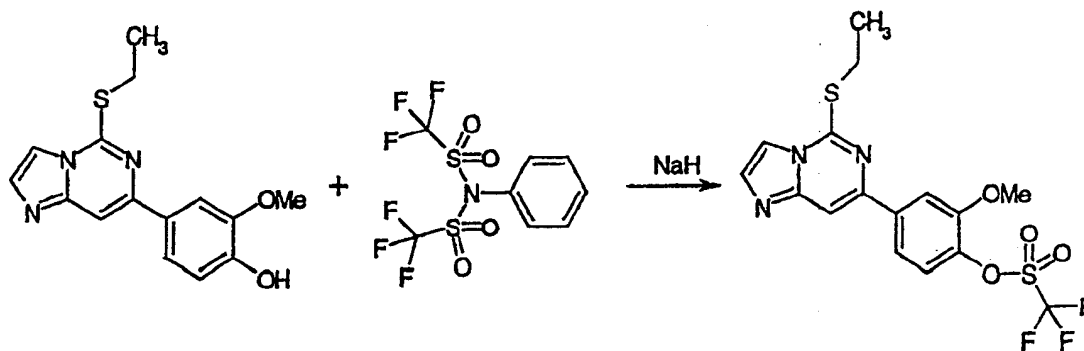
20 用中间体 I 或 II 任何一种按照实施例 16 的类似步骤制备下表 15 所列化合物。

表 15

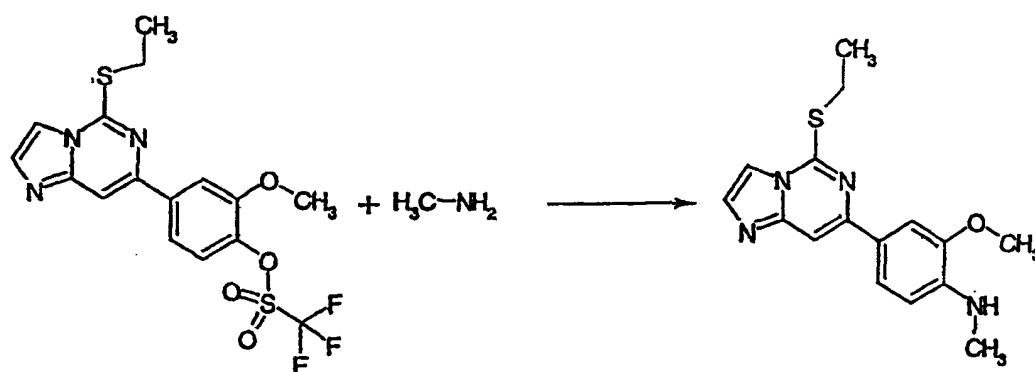
Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
16-1		369.4077	A		(DMSO-d6) 3.75 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.16 (s, 3H), 6.98 (d, 1H, J = 9.00 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 2.00 Hz), 7.38 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H, J = 1.45 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 0.69 Hz)
16-2		510.6383	A		(DMSO-d6) 1.38-1.44 (m, 2H), 1.56-1.85 (m, 4H), 2.95-2.98 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 6.89 (d, 1H, J = 8.55 Hz), 7.36 (d, 1H, J = 1.98 Hz), 7.48 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 1.47 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.42 Hz), 8.02-8.08 (m, 4H)
16-3		387.3862		388	(DMSO-d6) 7.34 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.57-7.64 (3H, m), 7.78-7.81 (3H, m), 7.94-7.97 (2H, m), 8.04 (1H, s), 8.12 (1H, s)

16-4		402.4008		403	5(DMSO-d6) 5.70 (2H, s), 6.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33-7.38 (4H, m), 7.77 (1H, s), 7.97-8.06 (4H, m)
16-5		496.6113	A	497	(DMSO-d6) (m) 3.65 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.90 (d, 1H, J = 8.52 Hz), 7.35 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 7.49 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H, J = 1.29 Hz), 7.97-8.08 (m, 6H).
16-6		512.6107	ND	513	(DMSO-d6) 3.00(m), 3.69(m), 3.69 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 6.92 (d, 1H, J = 8.56 Hz), 7.36 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H, J = 1.95 Hz), 7.77 (d, 1H, J = 1.38 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 8.45 Hz), 8.03-8.11 (m, 4H).
16-7		379.4437	A	380	(DMSO) 3.64 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 5.94 (br, 2H), 6.94 (d, 1H, J = 8.51 Hz), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 1.42 Hz), 7.82 (d, 1H, J = 4.94 Hz), 7.96 (d, 2H, J = 2.18 Hz), 8.24 (s, 1H).

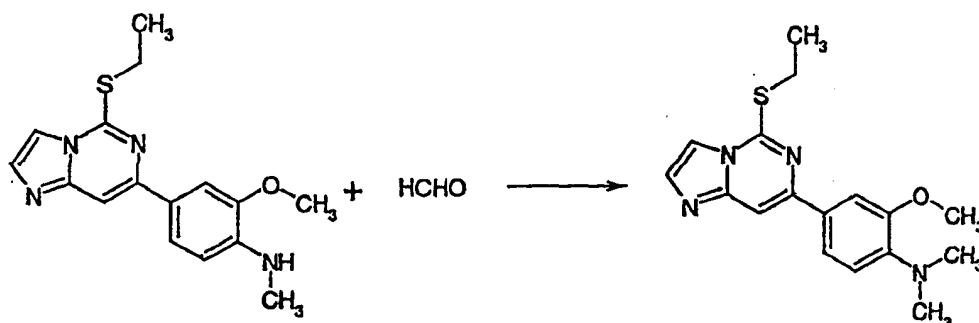
(实施例 17)



4-(5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基-苯酚(7.5g, 18.1mmol)的 THF(15 ml)溶液在 0°C 加入 NaH (2.3g, 56.6mmol)。15 分钟后在 0°C 加入 N-苯基三氟甲磺酰胺(10.2g, 28.6mmol)。反应混合物在 0°C 搅拌 1 小时, 然后加热到室温。1 小时后, 真空浓缩反应混合物。残余物用柱色谱法提纯获得为浅黄色固体的三氟甲磺酸酯(6.3 g, 80%)。



将初始三氟甲磺酸酯(100mg, 0.23mmol)、二叔基-2-联苯基磷(17mg, 0.06mmol)、Pd₂(dba)₃(21mg, 0.02mmol)和碳酸铯(113mg, 0.35 mmol)的混合物在封闭管中剧烈搅拌脱气, 并充入 Ar 气体。加入二噁烷(5ml)和相应的胺(50mg, 1.62mmol)后, 将混合物在 130-135°C 加热 1 天。冷却至室温, 将混合物用 30ml CHCl₃ 洗涤, 通过 Celite 垫过滤。浓缩滤液, 残余物用制备型薄层色谱法提出获得[4-(5-乙硫基-咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)-2-甲氧基-苯基]-甲基-胺(49mg, 68%)。



15

仲胺(45mg, 0.14mmol)、甲醛(37%水溶液, 30mg, 1.00mmol)

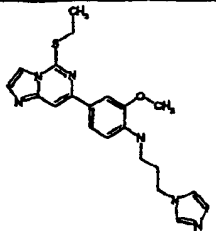
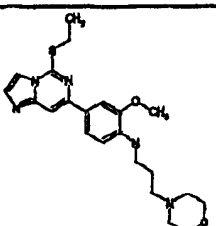
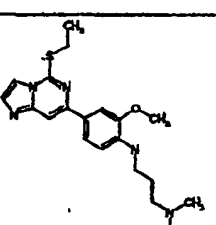
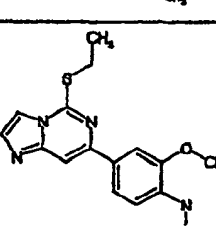
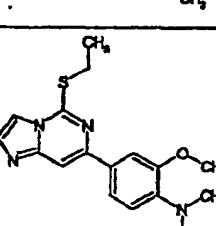
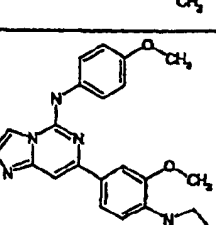
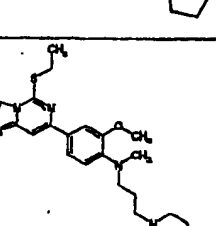
和 NaBH_3CN (15mg, 0.24mmol) 的 MeOH (5 ml) 溶液中加入 0.8ml 1N HCl 。在室温搅拌过夜后, 用 0.5ml 的 1N NaOH 猝灭反应。蒸发后, 残余物用制备型薄层色谱法提纯获得叔胺 (31mg, 66%)。

用中间体 I 或 II 中任何一种按照实施例 17 的类似步骤制备下表 5 16 所列化合物。

表 16

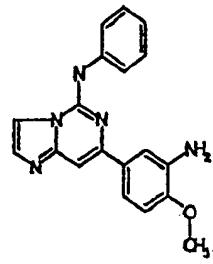
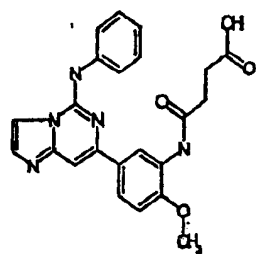
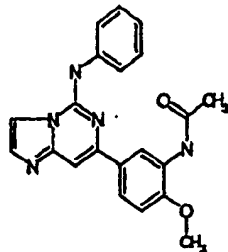
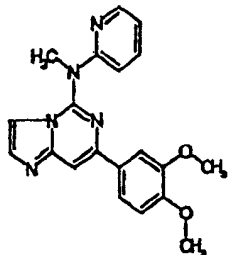
Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
17-1		399.5601	B		CDCl_3 7.62 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.44 (dd, 1H, $J=8.7, 2.3$ Hz), 7.30 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 6.86 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 3.91 (s, 3H), 3.50 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.29 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.80 (t, 1H, $J=7.3$ Hz), 2.62 (s, 6H), 1.82 (m, 4H), 1.57 (t, 3H, $J=7.3$ Hz)
17-2		314.4112	B		CDCl_3 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (dd, 1H, $J=8.3, 2.3$ Hz), 7.34 (d, 1H, $J=2.3$ Hz), 6.85 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 3.91 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 2.96 (s, 3H), 1.5 (t, 3H, $J=7.4$ Hz)
17-3		425.5543	A		CDCl_3 7.71-7.52 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H, $J=3.8$ Hz), 6.65 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 3.93 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, $J=7.4$ Hz), 3.41 (m, 4H), 3.25 (t, 2H, $J=6.8$ Hz), 2.41 (t, 2H, $J=8.1$ Hz), 2.03 (p, 2H, $J=7.7$ Hz), 1.88 (p, 2H, $J=7.3$ Hz), 1.60 (t, 3H, $J=7.4$ Hz)
17-4		440.6128	A		CDCl_3 7.67 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.58 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.67 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 3.97 (s, 3H), 3.52 (q, 2H, $J=7.3$ Hz), 3.27 (t, 2H, $J=6.4$ Hz), 2.54 (m, 8H), 2.35 (s, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.59 (t, 3H, $J=7.4$ Hz)

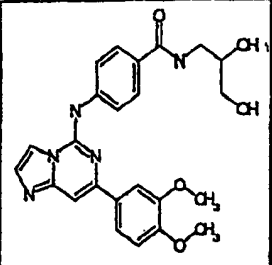
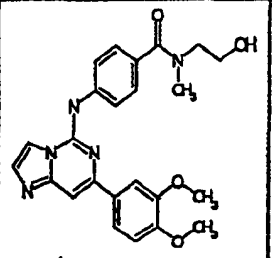
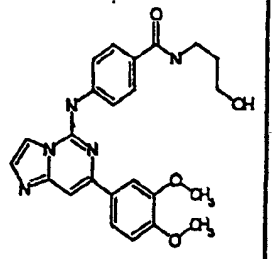
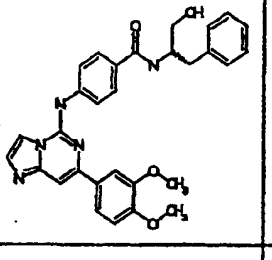
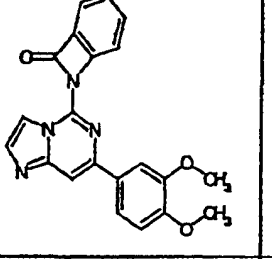
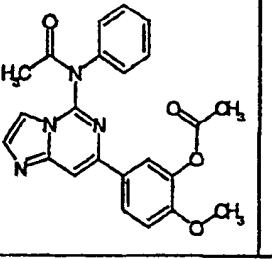
17-5		399.5601	B		CDCl ₃ 7.75 (d, 1H, J= 2.3 Hz), 7.71 (dd, 1H, J= 8.3, 2.3 Hz), 7.63 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J= 8.7 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.65 (p, 1H, J= 6.8 Hz), 3.51 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 3.18 (t, 2H, J= 6.8 Hz), 2.85 (s, 3H), 2.72 (s, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
17-6		385.5333	A		
17-7		371.5065	B		CDCl ₃ 7.67 (dd, 1H, J= 8.3, 1.9 Hz), 7.57 (d, 1H, J= 2.6 Hz), 7.55 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.96 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.5 Hz), 3.30 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 2.64 (t, 2H, J= 6.4 Hz), 2.31 (s, 6H), 1.58 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-8		371.5065	B		CDCl ₃ 7.63 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.33 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 3.29 (t, 2H, J= 6.1 Hz), 2.65 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 2.29 (s, 6H), 1.58 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-9		390.5088	C		CDCl ₃ 7.56-7.27 (m, 10H), 6.65 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 4.46 (br s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.50 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 1.57 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-10		358.4638	B		CDCl ₃ 7.65 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.88 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 4.76 (br s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (t, 2H, J= 5.3 Hz), 3.51 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 3.42 (s, 3H), 3.39 (t, 3H, J= 4.9 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.1 Hz)

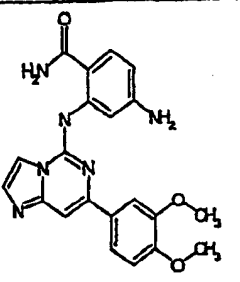
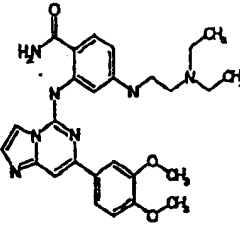
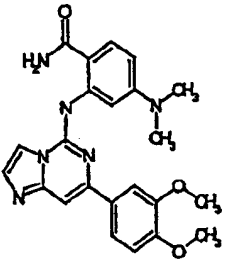
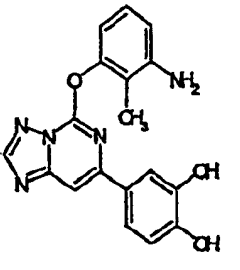
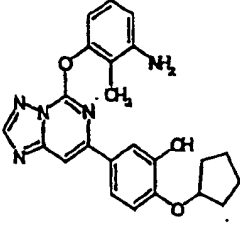
17-11		408.5276	A		CDCl ₃ 7.63 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J= 8.0 Hz), 7.33 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 3.29 (t, 2H, J= 6.1 Hz), 2.65 (t, 2H, J= 8.3 Hz), 2.29 (s, 6H), 1.58 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-12		427.5701	A		CDCl ₃ 7.63 (dd, 1H, J= 8.3, 1.9 Hz), 7.59 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 6.66 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 5.41 (br s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 3.50 (q, 2H, J= 7.2 Hz), 3.29 (br s, 2H), 2.52 (m, 4H), 1.87 (p, 2H, J= 6.4 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
17-13		386.5333	A		CDCl ₃ 7.69 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.67 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 3.27 (t, 2H, J= 6.9 Hz), 2.42 (t, 2H, J= 7.0 Hz), 2.27 (s, 6H), 1.85 (p, 2H, J= 6.8 Hz), 1.58 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
17-14		314.4112	B		CDCl ₃ 7.68 (dd, 1H, J= 8.2, 1.9 Hz), 7.59 (d, 1H, J= 1.6 Hz), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J= 1.9 Hz), 7.43 (s, 1H), 6.65 (d, 1H, J= 8.2 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.50 (q, 2H, J= 7.4 Hz), 2.93 (s, 3H), 1.58 (t, 3H, J= 7.4 Hz)
17-15		328.438	A		CDCl ₃ 7.65 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J= 8.6 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.51 (q, 2H, J= 7.3 Hz), 2.87 (s, 3H), 1.59 (t, 3H, J= 7.3 Hz)
17-16		415.4945	A		CDCl ₃ 7.64 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 7.42 (s, 2H), 6.95 (d, 2H, J= 9.1 Hz), 6.75 (d, 1H, J= 8.3 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.40 (t, 4H, J= 6.4 Hz), 1.94 (m, 4H)
17-17		441.5969	A		CDCl ₃ 7.65 (s, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J= 14.4 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.70 (t, 4H, J= 7.9 Hz), 3.51 (q, 2H, J= 12.1 Hz), 3.21 (t, 2H, J= 12.6 Hz), 2.87 (s, 3H), 2.44-2.36 (m, 6H), 1.77 (m, 2H), 1.59 (t, 3H, J= 12.3 Hz)

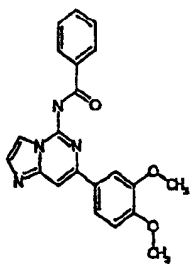
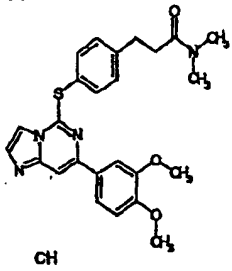
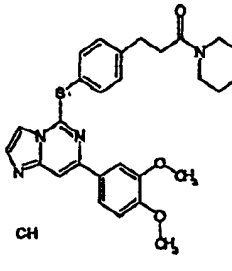
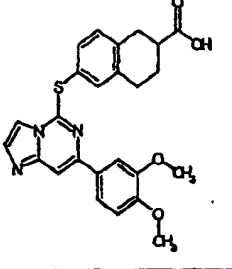
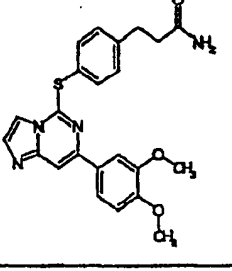
按照上述任何一种方法并结合已知的常规化学合成方法合成下表 17 所列化合物。上述定义的 IC₅₀ 等级列于表中。

表 17

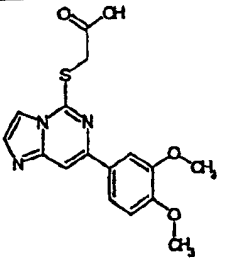
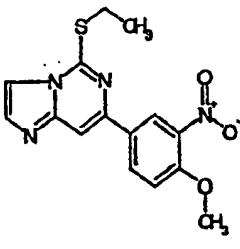
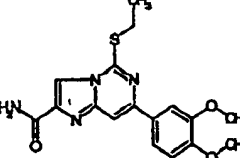
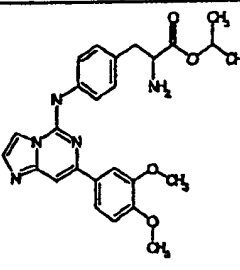
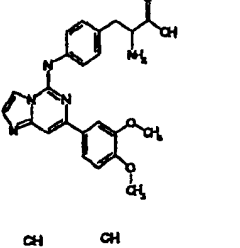
Ex. No.	分子结构	分子量	活性等级	MS	NMR
1		331.3802	B		(CD ₃ OD) 3.90 (3H, s), 6.92 (1H, d, J=9.1Hz), 7.11-7.19 (1H, m), 7.32 (1H, s), 7.39-7.51 (4H, m), 7.54 (1H, s), 7.86 (2H, d, J=8.7Hz), 8.06 (1H, s)
2		431.4549	A		(d ₈ -DMSO) 2.52-2.62 (2H, m), 2.65-2.76 (2H, m), 3.90 (3H, s), 7.10-7.19 (2H, m), 7.42-7.52 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.79-7.87 (1H, m), 8.01 (2H, d, J=7.9Hz), 8.32 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.21 (1H, s), 9.47 (1H, s)
3		373.4179	A		(d ₈ -DMSO) 2.14 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.08-7.19 (2H, m), 7.41-7.52 (3H, m), 7.61 (1H, s), 7.78-7.88 (1H, m), 7.95-8.05 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.82 (1H, s), 9.16 (1H, s), 9.47 (1H, s)
4		361.4067	C	362	(CDCl ₃) 3.82(3H, s), 3.95(3H, s), 3.99(3H, s), 6.70-6.77(2H, m), 6.96-7.02(2H, m), 7.46(1H, d, J=1.1 Hz), 7.60-7.71(4H, m), 8.32(1H, d, J=3.0 Hz)

5		463.4974	A	464	
6		447.498	A	448	
7		447.498	A	448	
8		523.5967	A	524	
9		372.3867	10000	373	
10		416.4402	C		(CDCl ₃) δ 2.24 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34-7.45 (6H, m), 7.63 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.81 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 2.2, 8.6 Hz).

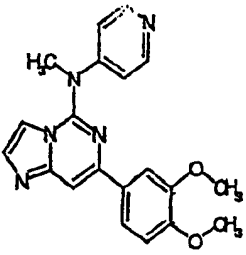
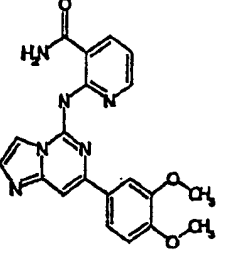
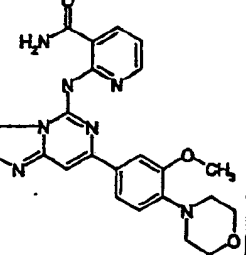
11		404.432	A	405	
12		503.6092	A	504	
13		432.4861	A	433	
14		349.352	10000	350	
15		417.4715	C	418	

16		374.4026	B	374	(CDCl ₃): d 3.97 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 8.4Hz), 7.17 (1H, d, J = 1Hz), 7.40 (1H, dd, J = 1Hz, 8.4Hz), 7.46-7.60 (5H, m), 8.11 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 8.4Hz)
17		499.0359	A	463	(CDCl ₃) 2.68 (2H, t, J=7.3Hz), 2.84 (3H,s), 2.91 (2H, t, J=7.3Hz), 2.97 (3H,s), 3.62 (3H,s), 3.80 (3H,s), 7.02 (1H, d, J=8.5Hz), 7.34 (1H, d, J=1.9Hz), 7.52 (2H, d, J=8.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.9Hz; 8.5Hz), 7.72 (2H, d, J=8.2Hz), 8.11 (1H,s), 8.17 (1H, d,
18		541.0735	A	505	(CDCl ₃) 2.70 (2H, t, J=7.2Hz), 2.93 (2H, t, J=7.2Hz), 3.44 (4H, t, J=5.1Hz), 3.53 (4H, t, J=5.1Hz), 3.62 (3H,s), 3.79 (3H,s), 6.99 (1H, d, J=8.6Hz), 7.34 (1H, d, J=1.8Hz), 7.48-7.61 (3H,m), 7.72 (2H, d, J=8.1Hz), 8.03 (1H,s), 8.07 (1H,s), 8.22 (1H,s).
19		461.5438	A	462	(CDCl ₃) 1.92-2.04 (1H,m), 2.25-2.31 (1H,m), 2.82-3.02 (3H,m), 3.11 (2H, d, J=7.8Hz), 3.75 (3H,s), 3.90 (3H,s), 6.86 (1H, d, J=8.4Hz), 7.32 (1H, d, J=2.1Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.47-7.52 (2H,m), 7.59 (1H,s), 7.64 (1H,s), 7.68 (1H,s).
20		434.5208	A	435	(CDCl ₃) 2.58 (2H, t, J=7.7Hz), 3.06 (2H, t, J=7.7Hz), 3.75 (3H,s), 3.90 (3H,s), 5.28-5.36 (2H,bs), 6.87 (1H, d, J=8.5Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0Hz), 7.36-7.41 (3H,m), 7.61 (1H,s), 7.65 (1H, d, J=1.8Hz), 7.69 (1H,s).

21		448.5479	A	449	(CDCl ₃) 2.50 (2H, t, J=7.9Hz), 2.78 (3H, d, J=4.8Hz), 3.05 (2H, t, J=7.9Hz), 3.75 (3H,s), 3.90 (3H,s), 5.39-5.40 (1H,bs), 6.87 (1H, d, J=8.5Hz), 7.29 (1H, d, J=2.0Hz), 7.34-7.39 (3H,m), 7.59-7.67 (5H,m).
22		389.4131	B		(DMSO-d ₆) : d 3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.5Hz), 7.39 (1H, t, J = 7.5Hz), 7.61-7.90 (1H, m), 8.43 (1H, s), 10.56 (1H, s), 11.74 (1H, s)
23		487.5849	A		(DMSO) 2.63 (2H, t, J=6.4Hz), 2.93 (2H, t, J=7.2Hz), 3.26-3.33 (4H,m), 3.63 (3H,s), 3.77 (3H,s), 6.95 (1H, d, J=8.7Hz), 7.35 (1H, d, J=1.9Hz), 7.45 (2H, d, J=8.3Hz), 7.51 (1H, dd, J=1.9Hz, 8.7Hz), 7.70 (2H, d, J=8.3Hz), 7.74 (1H, d, J=1.5Hz), 7.96 (1H, d,
24		459.5335	A		(DMSO) 3.16 (2H, t, J=8.8Hz), 3.27 (2H, t, J=8.8Hz), 3.64 (3H,s), 3.78 (3H,s), 6.95 (1H, d, J=8.3Hz), 7.36 (1H, d, J=1.9Hz), 7.45-7.49 (3H,m), 7.70 (1H,s), 7.73-7.74 (2H,m), 7.96 (1H,s), 7.98 (1H,s).
25		444.4357	A	331	(DMSO) 3.40 (2H,bq), 3.76 (2H, t, J=6.6Hz), 3.84 (3H,s), 3.90 (3H,s), 7.06 (1H, d, J=8.4Hz), 7.72 (1H, d, J=2.0Hz), 7.79 (1H,s), 7.83 (1H, dd, J=2.0Hz, 8.4Hz), 7.91 (1H,s), 7.99 (2H, bs), 8.07 (1H,s).

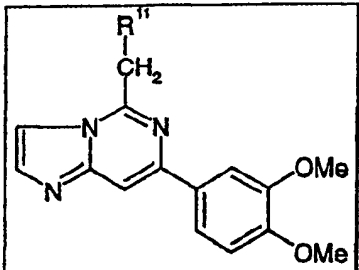
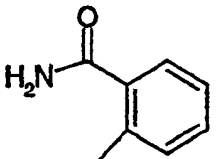
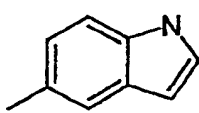
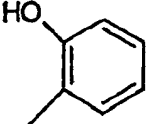
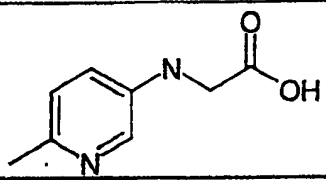
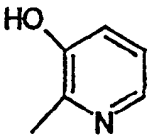
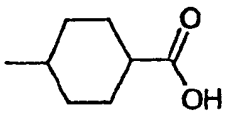
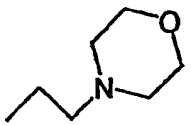
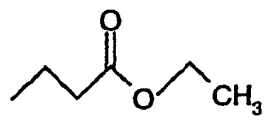
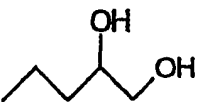
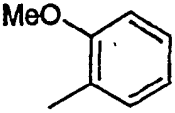
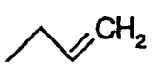
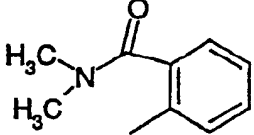

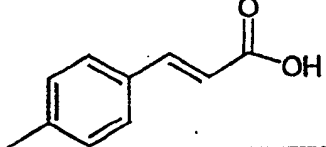
26		345.3796	C	346	(DMSO) 1.59 (3H,s), 3.81 (3H,s), 3.89 (3H,s), 4.00 (2H,s), 7.07 (1H, d, J=8.9Hz), 7.65 (1H, d, J=1.4Hz), 7.78-7.83 (3H,m), 7.88 (1H,s).
27		330.3666	A		(CDCl3) 1.58 (3H, t, J=7.1Hz), 3.52 (2H, q, J=7.1Hz), 4.04 (3H, s), 7.20 (1H, d, J=9.0Hz), 7.52 (1H, s), 7.68 (2H, s), 8.19 (1H, dd, J=2.3, 9.0Hz), 8.63 (1H, d, 2.3Hz)
28		358.4202	B		(DMSO d6) 1.52 (3H, t, J = 7.5 Hz), 3.53 (2H, q, J = 7.5 Hz), 3.83 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H), 7.72 (1H), 7.79-7.82 (2H), 7.93 (1H), 8.07 (1H)
29		475.5461	A		(DMSO) 1.04 (1H, d, J=6.0Hz), 1.09 (3H, d, J=6.3Hz), 1.17 (3H, d, J=6.3Hz), 3.81 (3H,s), 3.86 (3H,s), 4.82-4.87 (1H,m), 7.03 (1H, d, J=8.5Hz), 7.26 (2H, d, J=8.2), 7.39-7.40 (1H,m), 7.61 (2H, d, J=8.2Hz), 7.69 (1H, d, J=8.2Hz), 7.70 (1H,s), 7.74-7.81 (2H,
30		506.3875	A		(DMSO) 2.85-2.90 (1H,m), 3.11-3.15 (1H,m), 3.36-3.78 (3H,m), 3.81 (3H,s), 3.88 (3H,s), 7.04 (1H, d, J=8.5Hz), 7.31 (1H, d, J=8.2Hz), 7.60 (1H,s), 7.62 (1H,s), 7.71 (1H, d, J=8.2Hz), 7.77 (1H,s), 7.88 (1H, d, J=8.5Hz), 8.34 (1H,s).

31		414.4272	A		(DMSO) 3.82 (3H,s), 3.87 (3H,s), 7.07 (1H, d, J=8.2Hz), 7.39 (1H, t, J=7.9Hz), 7.64-7.70 (4H,m), 7.87 (1H,s), 8.17 (1H, d, J=7.9Hz), 8.26 (1H,s), 8.69 (1H, d, J=8.2Hz), 11.6 (1H, bs).
32		432.4816	A		(CDCl3) 3.00(6H, s), 3.95(3H, s), 4.01(3H, s), 6.87(1H, d, J=2.8Hz), 6.98(1H, d, J=8.5Hz), 7.04(1H, dd, J=9.1Hz, J=2.8Hz), 7.44(2H, s), 7.63(2H, d, J=4.7Hz), 7.65(2H, dd, J=8.5Hz, J=1.9Hz), 7.71(2H, d, J=1.9Hz)
33		404.428	A		(CD3OD) 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 6.98(1H, d, J=2.6Hz), 7.01(1H, s), 7.04(1H, s), 7.15(2H, d, J=2.6Hz), 7.36(2H, s), 7.56(2H, d, J=1.5Hz), 7.64(1H, dd, J=8.8Hz, J=2.3Hz), 7.71(2H, s), 7.76(1H, d, J=2.3Hz)
34		331.3733	B	332	(MeOD) 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 7.07 (1H, d, J=9.1 Hz), 7.59-7.72(5H, m), 7.76-7.79(1H, m), 7.87(1H, s), 7.91-7.99(1H, m), 8.00-8.03(2H, m)
35		345.4001	C	346	(MeOD) 3.85(3H, s), 3.87(3H, s), 4.56(2H, s), 7.03(1H, d, J=9.0 Hz), 7.23-7.40(5H, m), 7.57(1H, d, J=1.5 Hz), 7.66-7.70(2H, m), 7.79-7.81(2H, m)

36		361.4031	C	362	(MeOD) 3.75(3H, s), 3.89(3H, s), 3.92(3H, s), 6.91(2H, d, $J=6.6$ Hz), 7.07(1H, d, 8.2 Hz), 7.13(1H, m), 7.56(1H, d, $J=1.3$ Hz), 7.74-7.77(2H, m), 7.83(1H, d, $J=0.63$ Hz), 8.37(2H, d, $J=6.6$ Hz)
37		390.4012	A	391	(DMSO d_6) 3.86(3H, s), 3.90(3H, s), 7.12(1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.29(1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.690-7.74(3H, m), 7.91(1H, s), 8.01(s, 1H), 8.12(1H, s), 8.51(1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.63(1H, d, $J=7.4$ Hz), 8.96(1H, brs).
38		445.4849	A	446	DMSO 15.93 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.37 (d, 1H, $J=4.2$ Hz), 7.72 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (d, 1H, $J=1.9$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J=2.2$ Hz), 7.16-7.06 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.93 (t, 4H, $J=4.8$ Hz), 3.19 (t, 4H, $J=4.4$ Hz)

按照上述任何一种方法并结合已知的常规化学合成方法合成表18所列化合物。

表 18

			
No.	R ¹¹	No.	R ¹¹
1		9	
2		10	
3		11	
4		12	
5		13	
6		14	
7		15	

(制剂实施例 1)

实施例 1 合成的化合物(10.0 mg)和硬酯酸镁(3.0 mg)的混合物用可溶性淀粉水溶液(7.0 mg/0.07 ml)制粒。干燥所得颗粒,与 70.0 mg 乳糖以及 50.0 mg 玉米淀粉混合。将混合物压制成片。

5

(制剂实施例 2)

实施例 1 合成的化合物(5.0 mg)和氯化钠(20.0 mg)溶于蒸馏水中得到总体积 2.0 ml 溶液。过滤所得溶液,然后在无菌环境装入 2ml-安瓿中。安瓿经过消毒、封装获得注射溶液剂。

10

(大鼠过敏性支气管收缩)

用 10 μ g 小鼠抗 DNP IgE (SPE-7)静脉内致敏 6 周龄雄性 Wistar 大鼠,1 天后,在乌拉坦(10000 mg/kg, i.p.)和加拉明(50 mg/kg, i.v.)麻醉下,用 0.3 ml 含 1.5 mg DNP-BSA (30)的盐水静脉内刺激大鼠。进行气管插管以便进行人工呼吸(2 ml/次, 70 次/min)。通过与压力转换器连接的插管侧支记录肺膨胀压(PIP)。PIP 变化反映肺阻力和顺应性。为了评价制剂实施例 2 的药物,刺激前 5 分钟静脉内给予药物(3mg/kg)。本发明化合物表现出强烈的体内检测活性。

15