

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D471/04



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00811826.4

A61K 31/437 A61P 35/00
/(C07D471/04, 235 : 00,
221 : 00) (C07D471/04,
231 : 00,
221 : 00)

[45] 授权公告日 2004 年 11 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1174981C

[22] 申请日 2000.8.15 [21] 申请号 00811826.4

[30] 优先权

[32] 1999.8.21 [33] GB [31] 9919778.2

[86] 国际申请 PCT/GB2000/003139 2000.8.15

[87] 国际公布 WO2001/014375 英 2001.3.1

[85] 进入国家阶段日期 2002.2.20

[71] 专利权人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 A·P·托马斯 G·A·布雷奥特

J·F·贝蒂 P·J·朱伊斯伯里

审查员 刘 雷

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

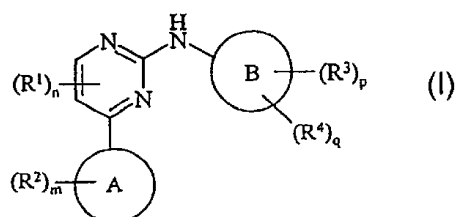
代理人 王景朝 姜建成

权利要求书 7 页 说明书 70 页

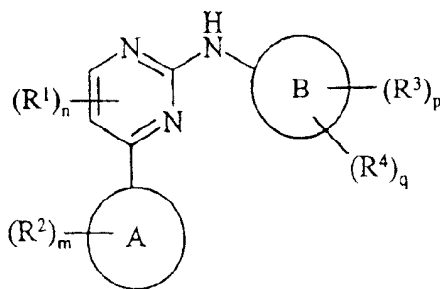
[54] 发明名称 咪唑并 [1,2-A] 吡啶和吡唑并 [2,3-A] 吡啶衍生物

[57] 摘要

本发明描述了式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯,其中环A是咪唑并[1,2a]吡啶-3-基或吡唑并[2,3a]吡啶-3-基; R^2 如本文所定义; m 是0-5;其中 R^2 可以相同或不同; R^1 如本文所定义; n 是0-2,其中 R^1 可以相同或不同;环B是苯基或与 C_{5-7} 环烷基环稠合的苯基; R^3 如本文所定义; p 是0-4;其中 R^3 可以相同或不同; R^4 如本文所定义; q 是0-2;其中 R^4 可以相同或不同;并且其中 $p+q \leq 5$ 。本发明还描述了式(I)化合物在抑制细胞周期激酶CDK2、CDK4和CDK6中的应用。本发明详细描述了式(I)化合物的药物组合物、方法以及制备工艺。



1. 式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯:



(I)

5 其中:

环 A 是咪唑并[1,2a]吡啶-3-基或吡唑并[2,3a]吡啶-3-基;

R^2 与环碳原子相连, 并且选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 链烷酰基、 C_{1-6} 链烷酰
 10 氧基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基、 C_{1-6} 链烷酰氨基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的
 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $N-(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$
 氨基磺酰基、苯基、杂环基、苯硫基或(杂环基)硫基; 其中任何 C_{1-6} 烷基、
 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基或杂环基可以任选地在碳上被一个或多个
 15 G 取代; 并且其中如果所述杂环基含有 $-NH-$ 部分, 则氮可以任选地被
 选自 Q 的基团取代;

m 是 0-5; 其中 R^2 可以相同或不同;

R^1 是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、
 羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔
 20 基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 链烷酰基、 $N-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 氨基、 $N,N-(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$
 氨基、 C_{1-3} 链烷酰基氨基、 $N-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-2} \text{ 烷基})_2$ -氨
 基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-3} 烷基 $S(O)_a$ 、 $N-(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 氨基磺酰基或
 $N,N-(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 氨基磺酰基; 其中任何 C_{1-2} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基
 或 C_{2-3} 炔基可以任选地在碳上被一个或多个 J 取代;

25 n 是 0-2, 其中 R^1 可以相同或不同;

环 B 是苯基或与 C_{5-7} 环烷基环稠合的苯基;

R^3 是卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、
 氨磺酰基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基；

p 是 0-4；其中 R^3 可以相同或不同；

R^4 是基团 A-E-；其中

5 A 选自 C_{1-6} 烷基、苯基、杂环基、 C_{3-8} 环烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、(杂
 环基) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 环烷基；其中 C_{1-6} 烷基、苯基、杂环
 基、 C_{3-8} 环烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、(杂环基) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 环
 烷基可以任选地在碳上被一个或多个 D 取代；并且其中如果所述杂环
 基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地被选自 R 的基团取代；

10 E 是一个键或 -O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-N(R^a)C(O)-、-
 C(O)N(R^a)-、-N(R^a)-、-S(O)_r-、-SO₂N(R^a)-或 -N(R^a)SO₂-；其中 R^a 是氢
 或任选地被一个或多个 D 取代的 C_{1-6} 烷基，并且 r 是 0-2；

15 D 独立地选自氧代、卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、三氟甲
 氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链
 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} -链烷酰基、 C_{1-6} 链烷酰氧基、N-(C_{1-6}
 烷基)氨基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 链烷酰氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基
 甲酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-6} 烷基 S(O)_a、
 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、苄氧羰基氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨磺
 酰基和 N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨磺酰基；其中任何 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、
 20 C_{2-6} 炔基或苯基可以任选地在碳上被一个或多个 K 取代；

q 是 0-2；其中 R^4 可以相同或不同；并且其中 $p + q \leq 5$ ；

25 G、J 和 K 独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三
 氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、
 甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、
 二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-乙
 基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、N-
 甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺
 酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、N-甲基氨磺酰基、
 N-乙基氨磺酰基、N,N-二甲基氨磺酰基、N,N-二乙基氨磺酰基或 N-甲
 30 基-N-乙基氨磺酰基；和

Q 和 R 独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 链烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-4}
 烷氧羰基、氨基甲酰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)氨基

甲酰基、苄基、苄氧羰基、苯甲酰基和苯磺酰基。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物其可药用盐或体内可水解的酯, 其中 R^1 是溴或 2-羟基乙硫基, 并且 n 是 0-1。

5 3. 权利要求 1 或 2 的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯, 其中环 A 是咪唑并[1,2a]吡啶-3-基。

4. 权利要求 1 或 2 中任一项的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯, 其中 R^2 与环碳相连, 并且选自氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、乙硫基、2-羟基乙硫基或 2-二甲氨基乙硫基, 并且 m 是 0-2; 其中 R^2 可以相同或不同。

10 5. 权利要求 1 或 2 中任一项的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯, 其中 R^3 是氟、氯、溴或氨磺酰基; 并且 p 是 1。

6. 权利要求 1 或 2 中任一项的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯, 其中 R^4 是甲基、乙基、甲氧基、甲硫基、乙酰基、苄氧基、甲磺酰基、N,N-二乙氨基乙氧基、3-N,N-二甲氨基-2-羟基丙氧基、苄氧基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-(3-咪唑-1-基丙基)氨基甲酰基、N-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)丙基]氨基甲酰基、3,5-二氧杂哌啶-1-基磺酰基、N-环丙基氨磺酰基、N-环丙基甲基氨磺酰基、苯氨基磺酰基、N-噻啶-2-基氨磺酰基、N-甲基氨磺酰基、N-丙基氨磺酰基、N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基、N-(2-甲氨基乙基)氨磺酰基、N-(2-异丙基氨基乙基)氨磺酰基、N-(2-二甲氨基乙基)氨磺酰基、N-(2-二乙氨基乙基)氨磺酰基、N-[2-(羟基乙氨基)乙基]氨磺酰基、N-[2-(二乙氨基乙基)乙基]氨磺酰基、N-(吡咯烷-1-基乙基)氨磺酰基、N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨磺酰基、N-(2-哌啶-1-基乙基)氨磺酰基、N-(2-哌嗪-1-基乙基)氨磺酰基、N-(2-吗啉代乙基)氨磺酰基、N-(2-咪唑-4-基乙基)氨磺酰基、N-(3-羟基丙基)氨磺酰基、N-(2,3-二羟基丙基)氨磺酰基、N-(3-甲氧基丙基)氨磺酰基、N-(3-氨基丙基)氨磺酰基、N-(3-甲氨基丙基)氨磺酰基、N-(3-二甲氨基丙基)氨磺酰基、N-(3-二乙氨基丙基)氨磺酰基、N-(3-异丙基氨基丙基)氨磺酰基、N-(3-叔丁氧羰基氨基丙基)氨磺酰基、N-(3-苄氧羰基氨基丙基)氨磺酰基、N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨磺酰基、N-(3-吗啉代丙基)氨磺酰基、N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨磺酰基、N-(3-咪唑-1-基丙基)氨磺酰基或 N-(5-羟基戊基)氨磺酰基; 并且 q 是 1。

15
20
25
30

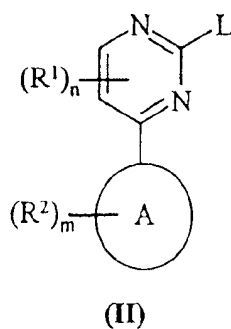
7. 权利要求 1 或 2 中任一项的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯, 其中环 B 是苯基。

8. 选自下列的权利要求 1 的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯:

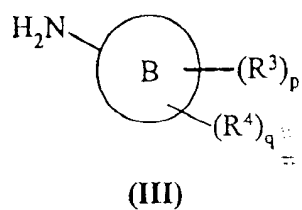
- 5 2-(4-氨磺酰基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶;
 2-[4-(N-甲基氨磺酰基)苯氨基]-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶;
 2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶;
 2-{4-[N-(3-甲氧基丙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶;
 10 2-{4-[N-(3-异丙基氨基丙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶;
 2-{4-[N-(3-二甲氨基丙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶;
 15 2-{4-[N-(2-二甲氨基乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶;
 2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶;或
 2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-[5-(2-羟基乙硫基)咪唑并
 20 [1,2a]吡啶-3-基]嘧啶。

9. 制备权利要求 1 的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯的方法, 该方法包括:

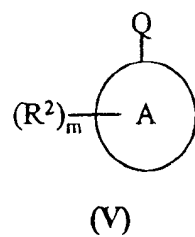
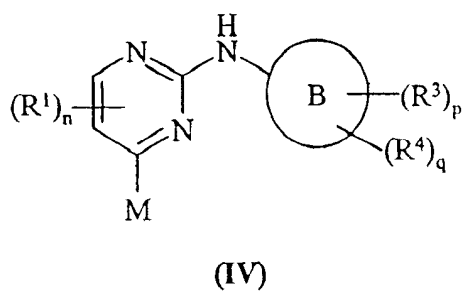
a) 将式(II)的嘧啶与式(III)的胺反应:



其中 L 是可替换基团,



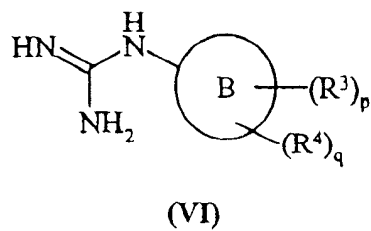
b) 将式(IV)的嘧啶与式(V)化合物反应:



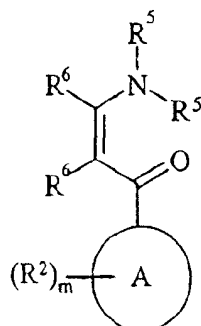
5

其中 M 和 Q 中的一个可置换基团 X, 而另一个是含金属的试剂 Y;
或

c) 将式(VI)化合物与式(VII)化合物反应:



10



(VII)

其中 R⁵ 是 C₁₋₆ 烷基, 并且 R⁶ 是氢或 R¹;

并且之后, 如果需要:

- i) 将式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;
- 5 ii) 除去任何保护基;
- iii) 形成可药用盐或可在体内水解的酯,

其中除非另外指明, R¹、R²、R³、R⁴、环 A、环 B、m、p、q 和 n 如在权利要求 1 的式(I)中所定义。

- 10 10. 药物组合物, 其中含有权利要求 1 的式(I)的化合物或其可药用盐或体内可水解的酯与可药用稀释剂或载体。

- 15 11. 权利要求 1 的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯在制备用于治疗癌症、纤维增殖和分化疾病、牛皮癣、类风湿性关节炎、卡波济氏肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化、动脉再狭窄、自免疫疾病、急性和慢性炎症、骨病和与视网膜血管增生有关的眼病的药物中的应用。

12. 权利要求 11 的应用, 用于制备治疗癌症的药物。

13. 权利要求 12 的应用, 其中癌症选自白血病和乳腺癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌和卵巢癌。

- 20 14. 权利要求 12 的应用, 其中癌症选自白血病、恶性淋巴瘤和组织中的实体瘤。

- 15 15. 权利要求 12 的应用, 其中癌症选自结肠、乳腺、前列腺、肺和皮肤的原发和复发实体瘤。

16. 权利要求 12 的应用, 其中癌症选自其生长与蔓延明显依赖于 CDK 的原发和复发实体瘤。

- 25 17. 权利要求 1 的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯在

制备用于在温血动物产生细胞周期抑制作用的药物中的应用。

18. 权利要求 17 的应用，其中的温血动物是人。

19. 权利要求 1 的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯在制备用于产生 CDK 抑制作用的药物中的应用。

咪唑并[1,2-A]吡啶和咪唑并[2,3-A]吡啶衍生物

5 本发明涉及嘧啶衍生物或其可药用盐或其体内可水解酯，它们具有细胞周期抑制活性，因此适用于其抗细胞增殖（如抗癌）活性，并且因此适用于人或动物体的治疗方法。本发明还涉及所述嘧啶衍生物的制备方法，含有它们的药物组合物，以及这些化合物在制备用于产生温血动物例如人的抗细胞增殖作用的药物中的应用。

10 一类被称作细胞周期蛋白的细胞内蛋白在细胞周期中起着重要作用。细胞周期蛋白的合成与降解受到严格的控制，因此其表达水平在细胞周期中波动。细胞周期蛋白与细胞周期蛋白依赖的丝氨酸/苏氨酸激酶(CDKs)结合，并且该缔合作用是细胞中 CDK (如 CDK1、CDK2、CDK4 和/或 CDK6) 活动所必需的。尽管对这些因子中的每一种如何结合去调节 CDK 活性不甚了解，但是其两种间的平衡却指示是否细胞将进行细胞周期。

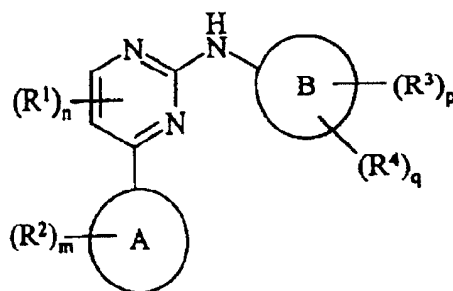
20 目前对致癌基因和肿瘤抑制基因的研究焦点被认为是，调节进入细胞周期是肿瘤致有丝分裂的关键控制点。此外，CDK 出现在许多致癌基因信号传输途径的下游。上调细胞周期蛋白和/或缺失内原抑制剂而不调节 CDK 活性显示了致有丝分裂信号传输途径与肿瘤细胞增殖之间的重要轴。

因此认识到，细胞周期激酶抑制剂、特别是 CDK2、CDK4 和/或 CDK6 (它们分别在 S-期、G1-S 和 G1-S 期活动)抑制剂将是有价值的细胞增殖、如哺乳动物癌细胞生长的选择性抑制剂。

25 本发明是基于以下发现而完成的，即某些嘧啶化合物出人意料地抑制细胞周期激酶的作用，对 CDK2、CDK4 和 CDK6 表现出选择性，因此具有抗细胞增殖性质。该性质预期对于与异常细胞周期和细胞增殖有关疾病的治疗是有价值的，所述疾病是例如癌症（实体瘤和白血病）、纤维增殖和分化疾病、牛皮癣、类风湿性关节炎、卡波济氏肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病、动脉粥样化、动脉粥样硬化、动脉再狭窄、自免疫疾病、急性和慢性炎症、骨疾病和与视网膜血管增生有关的眼病。

因此，本发明提供了式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的

酯:



(I)

其中:

5 环 A 是咪唑并[1,2a]吡啶-3-基或吡唑并[2,3a]吡啶-3-基;

R^2 与环碳原子相连, 并且选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 链烷酰基、 C_{1-6} 链烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 链烷酰氨基、
10 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基甲酰基, 其中 a 是 0 - 2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基磺酰基、苯基、杂环基、苯硫基或(杂环基)硫基; 其中任何 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、苯基或杂环基可以任选地在碳上被一个或多个 G 取代; 并且其中如果所述杂环基含有-NH-部分, 则氮
15 可以任选地被选自 Q 的基团取代;

m 是 0-5; 其中 R^2 可以相同或不同;

R^1 是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 链烷酰基、 $N-(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-2}$ 烷基)₂ 氨基、 C_{1-3} 链烷酰氨基、 $N-(C_{1-3}$ 烷基)氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-2}$ 烷基)₂-
20 氨基甲酰基, 其中 a 是 0 - 2 的 C_{1-3} 烷基 $S(O)_a$ 、 $N-(C_{1-3}$ 烷基)氨基磺酰基或 $N,N-(C_{1-3}$ 烷基)₂ 氨基磺酰基; 其中任何 C_{1-2} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基或 C_{2-3} 炔基可以任选地在碳上被一个或多个 J 取代;

n 是 0 - 2, 其中 R^1 可以相同或不同;

25 环 B 是苯基或与 $C_{5,7}$ 环烷基环稠合的苯基;

R^3 是卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、

氮磺酰基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 炔基；

p 是 0-4；其中 R^3 可以相同或不同；

R^4 是基团 A-E-；其中

A 选自 C_{1-6} 烷基、苯基、杂环基、 C_{3-8} 环烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、(杂
5 环基) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 环烷基；其中 C_{1-6} 烷基、苯基、杂环
基、 C_{3-8} 环烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、(杂环基) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6}
环烷基可以任选地在碳上被一个或多个 D 取代；并且其中如果所述
杂环基含有 -NH- 部分，则氮可以任选地被选自 R 的基团取代；

E 是一个键或 -O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-N(R^a)C(O)-、-
10 C(O)N(R^a)-、-N(R^a)-、-S(O)_r-、-SO₂N(R^a)-或 -N(R^a)SO₂-；其中 R^a 是
氢或任选地被一个或多个 D 取代的 C_{1-6} 烷基，并且 r 是 0-2；

D 独立地选自氧代、卤素、硝基、氟基、羟基、三氟甲基、三氟
甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氮磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链
烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} -链烷酰基、 C_{1-6} 链烷酰氧基、N-(C_{1-6}
15 烷基)氨基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 链烷酰氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基
甲酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-6} 烷基
S(O)_a、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、苄氧羰基氨基、N-(C_{1-6} 烷
基)氮磺酰基和 N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氮磺酰基；其中任何 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6}
链烯基、 C_{2-6} 炔基或苯基可以任选地在碳上被一个或多个 K 取代；

20 q 是 0-2；其中 R^4 可以相同或不同；并且其中 $p+q \leq 5$ ；

G、J 和 K 独立地选自卤素、硝基、氟基、羟基、三氟甲氧基、
三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氮磺酰基、甲基、乙基、
甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲氨基、乙氨基、二甲氨基、
二乙氨基、N-甲基-N-乙基氨基、乙酰氨基、N-甲基氨基甲酰基、N-
25 乙基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N,N-二乙基氨基甲酰基、
N-甲基-N-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基
亚磺酰基、甲磺酰基、乙磺酰基、甲氧羰基、乙氧羰基、N-甲基氮磺
酰基、N-乙基氮磺酰基、N,N-二甲基氮磺酰基、N,N-二乙基氮磺酰基
或 N-甲基-N-乙基氮磺酰基；和

30 Q 和 R 独立地选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 链烷酰基、 C_{1-4} 烷基磺酰基、
 C_{1-4} 烷氧羰基、氨基甲酰基、N-(C_{1-4} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-4} 烷基)
氨基甲酰基、苄基、苄氧羰基、苯甲酰基和苯磺酰基。

为了避免产生疑问, 短语"其中任何 C_{1-6} 烷基任选地被取代"以及其他这样的短语也包括在含有 C_{1-6} 烷基的其他基团上的任选取代的可能, 所述其他基团是例如 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 链烷酰基、 C_{1-6} 链烷酰氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂氨基、 C_{1-6} 链烷酰氨基、N-(C_{1-6} 5 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基、N-(C_{1-6} 烷基)氮磺酰基或 N,N-(C_{1-6} 烷基)₂氮磺酰基。

在本申请说明书中, 术语"烷基"包括直链和直链烷基, 但是对于单个烷基如"丙基"则仅仅是具体指直链丙基。例如, " C_{1-6} 烷基"包 10 括 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 烷基、丙基、异丙基和叔丁基。无论如何, 单个烷基如'丙基'仅仅是具体指直链丙基, 而单个支链烷基如'异丙基'仅仅是具体指支链丙基。类似的约定也适用于其他基团, 例如"苯基 C_{1-6} 烷基"包括苯基 C_{1-4} 烷基、苄基、1-苄乙基和 2-苄乙基。术语"卤素"是指氟、氯、溴和碘。

15 如果任选的取代基选自"一个或多个"基团, 则应理解为该定义包括所有取代基选自指定基团中的一个, 或者取代基选自指定基团中的两个或多个。

"杂环基"是含有 4-12 个原子的饱和、部分饱和或不饱和的单或双环, 其中至少一个原子选自氮、硫或氧, 除非另外指明, 该基团可以 20 通过碳或氮连接, 其中 $-CH_2-$ 基团可以任选地被 $-C(O)-$ 置换, 环氮原子可以任选地带有 C_{1-6} 烷基以及形成季铵化合物, 或者环氮原子和/或硫原子可以任选地被氧化形成 N-氧化物和/或 S-氧化物。合适的术语"杂环基"的实例是吗啉代、哌啶基、吡啶基、吡喃基、吡咯基、异噻唑基、吲哚基、喹啉基、噻吩基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、噻二 25 唑基、哌嗪基、噻唑烷基、吡咯烷基、硫代吗啉代、吡咯啉基、高哌嗪基(homopiperazinyI)、3,5-二氧杂哌啶基、四氢吡喃基、咪唑基、噻啶基、吡嗪基、哒嗪基、异噻唑基、N-甲基吡咯基、4-吡啶酮、1-异噻诺酮、2-吡咯烷酮、4-噻唑烷酮、吡啶-N-氧化物和喹啉-N-氧化物。优选的"杂环基"是含 5 或 6 个原子的饱和、部分饱和或不饱和的 30 单或双环, 其中至少一个原子选自氮、硫或氧, 除非另外指明, 该基团可以通过碳或氮连接, 其中 $-CH_2-$ 基团可以任选地被 $-C(O)-$ 置换, 环氮原子可以任选地带有 C_{1-6} 烷基以及形成季铵化合物, 或者环氮原

子和/或硫原子可以任选地被氧化形成 N-氧化物和/或 S-氧化物。

合适的与 C_{5-7} 环烷基环稠合的苯基是 2,3-二氢化茚基或四氢化萘基。

" C_{1-6} 链烷酰氧基"的实例是乙酰氧基。" C_{1-6} 烷氧羰基"的实例包括 C_{1-4} 烷氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、正-和叔丁氧羰基。" C_{1-6} 烷氧基"的实例包括 C_{1-3} 烷氧基、甲氧基、乙氧基和丙氧基。" C_{1-6} 链烷酰氨基"的实例包括 C_{1-3} 链烷酰氨基、甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰氨基。"其中 a 是 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ "的实例包括 C_{1-4} 烷基磺酰基、 C_{1-3} 烷基 $S(O)_a$ 、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基和乙磺酰基。" C_{1-6} 链烷酰基"的实例包括 C_{1-4} 链烷酰基、 C_{1-3} 链烷酰基、丙酰基和乙酰基。" $N-C_{1-6}$ 烷基氨基"的实例 $N-(C_{1-3}$ 烷基)氨基、甲氨基和乙氨基。" $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基"的实例包括 $N,N-(C_{1-2}$ 烷基)₂ 氨基、二-N-甲基氨基、二-(N-乙基)氨基和 N-乙基-N-甲基氨基。" C_{2-6} 链烯基"的实例是 C_{2-3} 链烯基、乙烯基、烯丙基和 1-丙烯基。" C_{2-6} 炔基"的实例是 C_{2-3} 炔基、乙炔基、1-丙炔基和 2-丙炔基。" $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基"的实例是 $N-(C_{1-3}$ 烷基)氨基磺酰基、 $N-($ 甲基)氨基磺酰基和 $N-($ 乙基)氨基磺酰基。" $N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基磺酰基"的实例是 $N,N-(C_{1-3}$ 烷基)₂ 氨基磺酰基、 $N,N-($ 二甲基)氨基磺酰基和 $N-($ 甲基)- $N-($ 乙基)氨基磺酰基。" $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基"的实例是 $N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基、 $N-(C_{1-3}$ 烷基)氨基甲酰基、甲氨基羰基和乙氨基羰基。" $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂ 氨基甲酰基"的实例是 $N,N-(C_{1-4}$ 烷基)氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-2}$ 烷基)₂ 氨基甲酰基、二甲氨基羰基和甲基乙基氨基羰基。" C_{5-7} 环烷基环"的实例是环丙基和环己基。"(杂环基) C_{1-6} 烷基"的实例包括吡啶基甲基、3-吗啉代丙基和 2-噻啶-2-基乙基。"(杂环基)硫基"的实例包括噻吩硫基和吡啶硫基。" C_{3-8} 环烷基"的实例包括环丙基和环己基。" C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 环烷基"的实例包括环丙基甲基和 2-环己基丙基。" C_{1-6} 烷氧羰基氨基"的实例包括甲氧羰基氨基和叔丁氧羰基氨基。

本发明化合物适宜的可药用盐是例如具有足够碱性的本发明化合物的酸加成盐，例如与无机或有机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸的酸加成盐。此外，具有足够酸性的本发明化合物适宜的可药用盐是碱金属盐例如钠或钾盐、碱土金属盐例如钙或镁盐、铵盐或者与能提供生理可接受阳离子的有机碱形成的盐，

例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟乙基)胺的盐。

式(I)化合物可以以其前药形式给药,所述前药在人或动物体内被打破,形成式(I)化合物。前药的实例包括体内可水解的式(I)化合物的酯。

- 5 含有羧基或羟基的体内可水解的式(I)化合物的酯是例如在人或动物体内水解形成母体酸或醇的可药用酯。适宜的羧基的可药用酯包括 C_{1-6} 烷氧基甲基酯例如甲氧基甲基酯、 C_{1-6} 链烷酰氧基甲基酯例如新戊酰氧甲基酯、苯并呋喃酮基酯、 C_{3-8} 环烷氧羰氧基 C_{1-6} 烷基酯例如 1-环己基羰氧基乙基酯; 1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯例如 5-
10 甲基-1,3-二氧杂环戊烯-2-酮基甲基酯; 和 C_{1-6} 烷氧羰基氧乙基酯例如 1-甲氧羰基氧乙基酯, 并且可以在本发明化合物的任何羧基上成酯。

- 含有羟基的式(I)化合物的体内可水解酯包括无机酯如磷酸酯和 α -酰氧基烷基酯以及相关的、可在体内将酯水解产生母体羟基的化合物。 α -酰氧基烷基酯的实例包括乙酰氧基甲氧基和 2,2-二甲基丙酰氧基-甲氧基。所选择的可在体内水解形成羟基的酯包括链烷酰基、苯
15 甲酰基、苯基乙酰基和取代的苯甲酰基和苯基乙酰基、烷氧羰基 (得到烷基碳酸酯)、二烷基氨基甲酰基和 N-(二烷基氨基乙基)-N-烷基氨基甲酰基 (得到氨基甲酸酯)、二烷基氨基乙酰基和羧基乙酰基。苯甲酰基上取代基的实例包括吗啉代和哌嗪子基, 这些取代基通过亚甲基由
20 环氮原子与苯甲酰基的 3-或 4-位相连。

某些式(I)化合物可以具有手性中心和/或几何异构中心 (E-和 Z-异构体), 并且应该理解, 本发明包括所有这些具有 CDK 抑制活性的旋光异构体、非对映异构体和几何异构体。

- 25 本发明涉及任何以及所有具有 CDK 抑制活性的式(I)化合物的互变异构形式。

还应该理解, 某些式(I)化合物可以以溶剂化物或非溶剂化物的形式存在, 例如以水合物形式存在。应该理解, 本发明包括所有具有 CDK 抑制活性的这些溶剂化物形式。

- 30 本发明另一方面提供了式(I)化合物 (如上所述) 或者其可药用盐或体内可水解的酯, 其中:

环 A 是咪唑并[1,2a]吡啶-3-基或吡唑并[2,3a]吡啶-3-基;

R^2 与环碳相连, 并且选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、

三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 链烷酰基、 C_{1-6} 链烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂氨基、 C_{1-6} 链烷酰氨基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基和 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂氨基磺酰基；

m 是 0-5；其中 R^2 可以相同或不同；

R^1 是卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 链烷酰基、 $N-(C_{1-3}$ 烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-2}$ 烷基)₂氨基、 C_{1-3} 链烷酰氨基、 $N-(C_{1-3}$ 烷基)氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-2}$ 烷基)₂氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-3} 烷基 $S(O)_a$ 、 $N-(C_{1-3}$ 烷基)氨基磺酰基或 $N,N-(C_{1-3}$ 烷基)₂氨基磺酰基；

n 是 0-2，其中 R^1 可以相同或不同；

环 B 是苯基或与 $C_{5,7}$ 环烷基环稠合的苯基；

R^3 是卤素、硝基、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{2-6} 链烯基或 C_{2-6} 链炔基；

p 是 0-4，其中 R^3 可以相同或不同；

R^4 是基团 A-E；其中

A 任选地在碳上被一个或多个 D 取代，并且选自 C_{1-6} 烷基、苯基、杂环基、苯基 C_{1-6} 烷基或(杂环基) C_{1-6} 烷基；

E 是一个键或 -O-、-C(O)-、-OC(O)-、-C(O)O-、-N(R^a)C(O)-、-C(O)N(R^a)-、-N(R^a)-、-S(O)_r-、-SO₂N(R^a)-或 -N(R^a)SO₂-；其中 R^a 是氢或任选地被一个或多个 D 取代的 C_{1-6} 烷基，并且 r 是 0-2；

D 独立地选自氧代、卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 链烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 链烷酰基、 C_{1-6} 链烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂氨基、 C_{1-6} 链烷酰氨基、 $N-(C_{1-6}$ 烷基)氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $N(C_{1-6}$ 烷基)氨基磺酰基和 $N,N-(C_{1-6}$ 烷基)₂氨基磺酰基；和

q 是 0-2，其中 R^4 可以相同或不同；并且其中 $p + q \leq 5$ 。

优选的 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 n 、 m 、 p 、 q 、环 A 和环 B 如下所述。如果合适，这些含义可与上下文中的任何定义、权利要求书或具体实施方案一起使用。

在本发明的一个方面中，环 A 优选为咪唑并[1,2a]吡啶-3-基。

5 在本发明另一个方面中，环 A 优选吡唑并[2,3a]吡啶-3-基。

R^2 优选与环碳相连，并且选自卤素、硝基、氟基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 链烷酰基、 C_{1-3} 链烷酰氧基、 N -(C_{1-3} 烷基)氨基、 N,N -(C_{1-2} 烷基)₂氨基、 C_{1-3} 链烷酰氨基、 N -(C_{1-3} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-2} 烷基)₂氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-3} 烷基 $S(O)_a$ 、 N -(C_{1-3} 烷基)氨磺酰基和 N,N -(C_{1-3} 烷基)₂氨磺酰基。

更优选的是， R^2 与环碳相连，并且是 C_{1-3} 烷基。

尤其是 R^2 与环碳相连，并且是甲基。

在本发明另一方面中， R^2 优选与环碳相连，并且选自卤素、硝基、氟基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、硫基、氨磺酰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 链烷酰基、 C_{1-3} 链烷酰氧基、 N -(C_{1-3} 烷基)氨基、 N,N -(C_{1-3} 烷基)₂氨基、 C_{1-3} 链烷酰氨基、 N -(C_{1-3} 烷基)氨基甲酰基、 N,N -(C_{1-3} 烷基)₂氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-3} 烷基 $S(O)_a$ 、 C_{1-3} 烷氧羰基、 N -(C_{1-3} 烷基)氨磺酰基、 N,N -(C_{1-3} 烷基)₂氨磺酰基、苯基、杂环基、苯硫基或(杂环基)硫基；其中任何 C_{1-3} 烷基， C_{2-3} 链烯基， C_{2-3} 炔基，苯基或杂环基可以任选地在碳上被一个或多个 G 取代；并且其中如果所述杂环基含有 $-NH$ -部分，则氮原子可以任选地被选自 Q 的基团取代。

在本发明另一方面中，更优选的是 R^2 与环碳相连，并且选自卤素、氟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、其中 a 是 0 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、苯基、苯硫基或(杂环基)硫基；其中任何 C_{1-6} 烷基、苯基或杂环基可以任选地在碳上被一个或多个 G 取代；其中 G 选自羟基和二甲氨基。

在本发明另一方面中，尤其优选的是 R^2 与环碳相连，并且选自溴、氟基、甲基、甲氧基、乙硫基、2-羟基乙硫基、2-二甲氨基乙硫基、苯基、苯硫基或噻吩-2-基硫基。

在本发明另一方面中，更特别地 R^2 与环碳相连，并且选自溴、氟基、甲基、甲氧基、乙硫基、2-羟基乙硫基或 2-二甲氨基乙硫基。

在本发明另一方面中,特别优选的是 R^2 与环碳相连,并且选自 2-羟基乙硫基。

在本发明的又一个方面中, R^2 优选与环碳相连,并且选自氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、乙硫基、2-羟基乙硫基或 2-二甲氨基乙硫基。

m 优选为 0-2; 其中 R^2 可以相同或不同。

在本发明的一个方面中, m 优选为 0。

在本发明的另一方面中, m 优选为 1。

在本发明的又一个方面中, m 优选为 2; 其中 R^2 可以相同或不同。

在本发明的又一个方面中, R^2 优选与环碳相连,并且选自氟、氯、溴、氰基、甲基、甲氧基、乙硫基、2-羟基乙硫基或 2-二甲氨基乙硫基,并且 m 是 0-2; 其中 R^2 可以相同或不同。

R^2 优选与环碳相连,并且选自溴、氰基、甲基、甲氧基、乙硫基、2-羟基乙硫基或 2-二甲氨基乙硫基,并且 m 是 0-2, 其中 R^2 可以相同或不同。

优选的是,环 A 和 $(R^2)_m$ 一起形成咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、吡唑并[2,3a]吡啶-3-基、2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、2-甲基吡唑并[2,3a]吡啶-3-基或 2,5-二甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基。

在本发明的另一方面中,优选的是,环 A 和 $(R^2)_m$ 一起形成咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、吡唑并[2,3a]吡啶-3-基、2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、2-甲基吡唑并[2,3a]吡啶-3-基、2,5-二甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、6-苯基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、2-甲基-6-甲氧基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、5-溴咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、5-苯硫基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、5-乙硫基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、5-(2-羟基乙硫基)咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、5-噻吩-2-基硫基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、5-氰基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基或 5-(2-二甲氨基乙硫基)咪唑并[1,2a]吡啶-3-基。

在本发明的另一方面中,更优选的是,环 A 和 $(R^2)_m$ 一起形成咪唑并[1,2a]吡啶-3-基或 5-(2-羟基乙硫基)咪唑并[1,2a]吡啶-3-基。

n 优选是 0 或 1, 并且如果 n 是 1, 则 R^1 优选与嘧啶环的 5-位相连。

更优选的是, n 是 0。

R^1 优选为卤素或其中 a 是 0 的 C_{1-3} 烷基 $S(O)_a$; 其中 C_{1-3} 烷基可

以任选地在碳上被一个或多个 J 取代; 其中 J 是羟基。

更优选的是, R^1 是溴或 2-羟基乙硫基。

R^1 优选为溴或 2-羟基乙硫基, 并且 n 是 0-1。

环 B 优选为苯基或 2,3-二氢化茚基。

5 更优选的是, 环 B 是苯基或 2,3-二氢化茚-5-基。

尤其是, 环 B 是苯基。

R^3 优选为卤素或氨磺酰基。

更优选的是, R^3 是氟、氯、溴或氨磺酰基。

尤其是, R^3 是氯或氨磺酰基。

10 更优选的是, R^3 是氨磺酰基。

p 优选为 0-2; 其中 R^3 可以相同或不同。

在本发明的一个方面中, p 优选为 0。

在本发明另一方面中, p 优选为 1。

在本发明又一个方面中, p 优选为 2; 其中 R^3 可以相同或不同。

15 R^3 优选为氟、氯、溴或氨磺酰基; 并且 p 是 1。

在本发明又一方面中, 当环 B 是苯基并且 p 是 1 时, R^3 优选与式 (I) 上-NH-基团的间位连接。

R^a 优选为氢。

E 优选为 $-\text{NHSO}_2-$ 。

20 R^4 优选为基团 A-E-; 其中

A 任选地在碳上被一个或多个 D 取代, 并且选自 C_{1-4} 烷基、苯基、杂环基或苯基 C_{1-4} 烷基;

E 是一个键或 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{SO}_2-$; 其中 R^a 是氢、甲基或乙基, 并且 r 是 0-2;

25 D 是氧代、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 链烷酰基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基、 $\text{N},\text{N}-(\text{C}_{1-2}$ 烷基) $_2$ 氨基、 C_{1-3} 链烷酰氨基、 $\text{N}-(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨基甲酰基、 $\text{N},\text{N}-(\text{C}_{1-2}$ 烷基) $_2$ 氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-3} 烷基 $\text{S}(\text{O})_a$ 、 $\text{N}-(\text{C}_{1-3}$ 烷基)氨磺酰基或 $\text{N},\text{N}-(\text{C}_{1-3}$ 烷基) $_2$ 氨磺酰基。

30 更优选的是, R^4 是基团 A-E-; 其中

A 任选地在碳上被一个或多个 D 取代, 并且选自 C_{1-4} 烷基、苯基、杂环基或苯基 C_{1-4} 烷基;

E 是一个键或 -O-、-C(O)-或-S(O)_r-; 其中 r 是 0-2;

D 是羟基或 N,N-(C_{1,2} 烷基)₂ 氨基。

尤其是, R⁴ 是甲基、乙基、甲氧基、甲硫基、甲磺酰基、乙酰基、3-N,N-二甲氨基-2-羟基丙氧基、2-N,N-二乙氨基乙氧基、苄氧基、苯
5 氧基磺酰基、嘧啶-2-基氧基磺酰基、苯氧基、3,5-二氧杂哌啶-1-基磺
酰基。

在本发明另一方面中, 更优选的是 R⁴ 是基团 A-E-; 其中

A 选自 C₁₋₆ 烷基、苯基、杂环基、C₃₋₈ 环烷基、苯基 C₁₋₆ 烷基、(杂
10 环基) C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₆ 环烷基; 其中 C₁₋₆ 烷基、苯基、杂环
基、C₃₋₈ 环烷基、苯基 C₁₋₆ 烷基、(杂环基) C₁₋₆ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基 C₁₋₆
环烷基可以任选地在碳上被一个或多个 D 取代; 并且其中如果所述
杂环基含有 -NH- 部分, 则氮任选地被选自 R 的基团取代;

E 是一个键或 -O-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)_r-或-N(R^a)SO₂-;
其中 R^a 是氢或 C₁₋₆ 烷基, 并且 r 是 0-2;

15 D 独立地选自羟基、氨基、C₁₋₆ 烷氧基、N-(C₁₋₆ 烷基)氨基、N,N-(C₁₋₆
烷基)₂ 氨基、C₁₋₆ 烷氧羰基氨基或苄氧羰基氨基; 其中任何 C₁₋₆ 烷基
可以任选地在碳上被一个或多个 K 取代;

K 选自羟基或二乙氨基; 并且

R 是 C₁₋₄ 烷基。

20 在本发明另一方面中, 更优选的是 R⁴ 是基团 A-E-; 其中

A 选自甲基、乙基、丙基、戊基、苯基、嘧啶基、3,5-二氧杂哌
啶-1-基、环丙基、苄基、吡咯烷-1-基乙基、哌啶-1-基乙基、吡咯烷
-2-基乙基、3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)丙基、3-咪唑-1-基丙基、2-吗啉代
乙基、3-吗啉代丙基、2-咪唑-4-基乙基、2-哌嗪-1-基乙基、3-哌嗪-1-
25 基丙基或环丙基甲基; 其中 A 可以任选地在碳上被一个或多个 D 取
代; 并且其中吡咯烷-2-基、咪唑-4-基或哌嗪-1-基可以任选地在氮上
被选自 R 的基团取代;

E 是一个键或 -O-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)_r-或-N(R^a)SO₂-;
其中 R^a 是氢或甲基, 并且 r 是 0-2;

30 D 独立地选自羟基、氨基、甲氧基、甲氨基、乙氨基、异丙基氨
基、N,N-二甲氨基、N,N-二乙氨基、叔丁氧羰基氨基或苄氧羰基氨基;
其中任何甲基、乙基、异丙基或叔丁基可以任选地在碳上被一个或多

个 K 取代;

K 选自羟基或二乙氧基; 并且

R 是甲基。

在本发明另一方面中, R⁴ 优选为甲基、乙基、甲氧基、甲硫基、乙酰基、苄氧基、甲磺酰基、N,N-二乙氧基乙氧基、3-N,N-二甲氧基-2-羟基丙氧基、苄氧基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-(3-咪唑-1-基丙基)氨基甲酰基、N-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)丙基]氨基甲酰基、3,5-二氧杂哌啶-1-基磺酰基、N-环丙基氨基磺酰基、N-环丙基甲基氨基磺酰基、苄氨基磺酰基、N-嘧啶-2-基氨基磺酰基、N-甲基氨基磺酰基、N-丙基氨基磺酰基、N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基、N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基、N-(2-异丙基氨基乙基)氨基磺酰基、N-(2-二甲氨基乙基)氨基磺酰基、N-(2-二乙氧基乙基)氨基磺酰基、N-[2-(羟基乙氧基)乙基]氨基磺酰基、N-[2-(二乙氧基乙基)乙基]氨基磺酰基、N-(吡咯烷-1-基乙基)氨基磺酰基、N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨基磺酰基、N-(2-哌啶-1-基乙基)氨基磺酰基、N-(2-哌嗪-1-基乙基)氨基磺酰基、N-(2-吗啉代乙基)氨基磺酰基、N-(2-咪唑-4-基乙基)氨基磺酰基、N-(3-羟基丙基)氨基磺酰基、N-(2,3-二羟基丙基)氨基磺酰基、N-(3-甲氧基丙基)氨基磺酰基、N-(3-氨基丙基)氨基磺酰基、N-(3-甲氧基丙基)氨基磺酰基、N-(3-二甲氨基丙基)氨基磺酰基、N-(3-二乙氧基丙基)氨基磺酰基、N-(3-异丙基氨基丙基)氨基磺酰基、N-(3-叔丁氧羰基氨基丙基)氨基磺酰基、N-(3-苄氧羰基氨基丙基)氨基磺酰基、N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基磺酰基、N-(3-吗啉代丙基)氨基磺酰基、N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氨基磺酰基、N-(3-咪唑-1-基丙基)氨基磺酰基或 N-(5-羟基戊基)氨基磺酰基。

在本发明另一方面中, 更特别的是, R⁴ 是 N-甲基氨基磺酰基、N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基、N-(2-甲氧基乙基)氨基磺酰基、N-(2-二甲氨基乙基)氨基磺酰基、N-(3-甲氧基丙基)氨基磺酰基、N-(3-二甲氨基丙基)氨基磺酰基或 N-(3-异丙基氨基丙基)氨基磺酰基。

R⁴ 优选为甲基、乙基、甲氧基、甲硫基、乙酰基、苄氧基、甲磺酰基、N,N-二乙氧基乙氧基、3-N,N-二甲氧基-2-羟基丙氧基、苄氧基、N-甲基氨基甲酰基、N,N-二甲基氨基甲酰基、N-(3-咪唑-1-基丙基)氨基甲酰基、N-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)丙基]氨基甲酰基、3,5-二氧杂哌啶-1-基磺酰基、N-环丙基氨基磺酰基、N-环丙基甲基氨基磺酰基、苄氨基

基磺酰基、N-噻啉-2-基氧磺酰基、N-甲基氧磺酰基、N-丙基氧磺酰基、N-(2-甲氧基乙基)氧磺酰基、N-(2-甲氧基乙基)氧磺酰基、N-(2-异丙基氧基乙基)氧磺酰基、N-(2-二甲氧基乙基)氧磺酰基、N-(2-二乙氧基乙基)氧磺酰基、N-[2-(羟基乙氧基)乙基]氧磺酰基、N-[2-(二乙氧基乙基)乙基]氧磺酰基、N-(吡咯烷-1-基乙基)氧磺酰基、N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氧磺酰基、N-(2-哌啶-1-基乙基)氧磺酰基、N-(2-哌嗪-1-基乙基)氧磺酰基、N-(2-吗啉代乙基)氧磺酰基、N-(2-咪唑-4-基乙基)氧磺酰基、N-(3-羟基丙基)氧磺酰基、N-(2,3-二羟基丙基)氧磺酰基、N-(3-甲氧基丙基)氧磺酰基、N-(3-氧基丙基)氧磺酰基、N-(3-甲氧基丙基)氧磺酰基、N-(3-二甲氧基丙基)氧磺酰基、N-(3-二乙氧基丙基)氧磺酰基、N-(3-异丙基氧基丙基)氧磺酰基、N-(3-叔丁氧羰基氧基丙基)氧磺酰基、N-(3-苄氧羰基氧基丙基)氧磺酰基、N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氧磺酰基、N-(3-吗啉代丙基)氧磺酰基、N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧磺酰基、N-(3-咪唑-1-基丙基)氧磺酰基或 N-(5-羟基戊基)氧磺酰基；并且 q 是 1。

q 优选为 0-1。

在本发明的一个方面中，q 是 0。

在本发明另一方面中，q 是 1。

在本发明又一方面中，当环 B 是苯基并且 q 是 1 时，R⁴ 优选与式 (I) 的 -NH- 基团对位连接。

优选的是，环 B、(R³)_p 和 (R⁴)_q 一起形成苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-溴苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-乙基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-甲硫基苯基、4-甲硫基苯基、4-甲磺酰基苯基、3-氧磺酰基苯基、4-氧磺酰基苯基、3-乙酰基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氯-4-甲基苯基、4-(3-N,N-二甲氧基-2-羟基丙氧基)苯基、4-苄氧基苯基、4-苯氧基磺酰基苯基、4-(噻啉-2-基磺酰基)苯基、4-苯氧基苯基、4-(2-N,N-二乙氧基乙氧基)苯基、4-(3,5-二氧杂哌啶-1-基磺酰基)苯基或 2,3-二氢化茚基。

在本发明另一方面中，更优选的是环 B、(R³)_p 和 (R⁴)_q 一起形成苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、3-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-甲硫基苯基、3-乙酰基苯基、3-乙基苯基、3-

5 氧磺酰基苯基、4-氟苯基、4-氯苯基、4-甲基苯基、4-甲氧基苯基、4-氧磺酰基苯基、3-甲基-4-氧磺酰基苯基、4-(N-甲基氨基甲酰基)苯基、4-(N,N-二甲基氨基甲酰基)苯基、4-甲硫基苯基、4-甲磺酰基苯基、4-(N-甲基氧磺酰基)苯基、4-(N-丙基氧磺酰基)苯基、3-氯-4-(N-丙基氧磺酰基)苯基、4-(N,N-二乙氨基乙氧基)苯基、4-苄氧基苯基、4-苯氧基苯基、4-(N-环丙基氧磺酰基)苯基、4-(N-环丙基甲基氧磺酰基)苯基、4-(3,5-二氧杂哌啶-1-基磺酰基)苯基、4-苯氨基磺酰基苯基、4-(N-噻啶-2-基氧磺酰基)苯基、4-[N-(2-甲氧基乙基)氧磺酰基]苯基、3-氯-4-[N-(2-甲氧基乙基)苯基、3-甲基-4-[N-(2-甲氧基乙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(3-二乙氨基丙基)氧磺酰基]苯基、4-{N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氧磺酰基}}苯基、3-氯-4-氟苯基、3,4-二氯苯基、2-氯-4-甲基苯基、4-(3-N,N-二甲氨基-2-羟基丙氧基)苯基、4-[N-(3-羟基丙基)氧磺酰基]苯基、4-{N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氧磺酰基}苯基、4-[N-(5-羟基戊基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(3-甲氧基丙基)氧磺酰基]苯基、2,3-二氢化茚-5-基氨基、4-[N-(3-异丙基氨基丙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(2-异丙基氨基乙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(3-咪唑-1-基丙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(3-二甲氨基丙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(3-吗啉代丙基)氧磺酰基]苯基、3-甲基-4-[N-(3-吗啉代丙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(3-氨基丙基)氧磺酰基]苯基、4-{N-[2-(羟基乙氨基)乙基]氧磺酰基}苯基、4-[N-(2-咪唑-4-基乙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(3-甲氨基丙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(2-哌嗪-1-基乙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧磺酰基]苯基、4-[N-(2,3-二羟基丙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(3-咪唑-1-基丙基)氨基甲酰基]苯基、4-[N-[2-(二乙氨基乙基)乙基]氧磺酰基]苯基、4-[N-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)丙基]氨基甲酰基]苯基、4-[N-(2-二甲氨基乙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(2-吗啉代乙基)氧磺酰基]苯基、3-甲基-4-[N-(2-吗啉代乙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(吡咯烷-1-基乙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(2-甲氨基乙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(2-哌啶-1-基乙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(2-二乙氨基乙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(3-叔丁氧羰基氨基丙基)氧磺酰基]苯基、4-[N-(3-苄氧羰基氨基丙基)氧磺酰基]苯基或 4-[N-(3-二乙氨基丙基)氧磺酰基]苯基。

10
15
20
25
30

在本发明另一方面中，特别是，环 B、 $(R^3)_p$ 和 $(R^4)_q$ 一起形成 4-

氨磺酰基苯基, 4-(N-甲基氨磺酰基)苯基, 4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯基, 4-[N-(3-甲氧基丙基)氨磺酰基]苯基, 4-[N-(3-异丙基氨基丙基)氨磺酰基]苯基, 4-[N-(3-二甲氨基丙基)氨磺酰基]苯基, 4-[N-(2-二甲氨基乙基)氨磺酰基]苯基或 4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯基。

- 5 因此, 本发明一方面提供了如上所述的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯, 其中:

环 A 是咪唑并[1,2a]吡啶-3-基或吡唑并[2,3a]吡啶-3-基;

- R^2 与环碳相连, 并且选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 链烷酰基、 C_{1-3} 链烷酰氧基、N-(C_{1-3} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-2} 烷基)₂氨基、 C_{1-3} 链烷酰氨基、N-(C_{1-3} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-2} 烷基)₂氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-3} 烷基 S(O)_a、N-(C_{1-3} 烷基)氨磺酰基和 N,N-(C_{1-3} 烷基)₂氨磺酰基;

m 是 0-2; 其中 R^2 可以相同或不同;

- 15 n 是 0;

环 B 是苯基或 2,3-二氢化茚基;

R^3 是卤素或氨磺酰基;

R^4 是式 A-E-基团; 其中

- 20 A 任选地在碳上被一个或多个 D 取代, 并且选自 C_{1-4} 烷基、苯基、杂环基或苯基 C_{1-4} 烷基;

E 是一个键或 -O-, -C(O)-, -N(R^a)C(O)-, -S(O)_r-或 -N(R^a)SO₂-; 其中 R^a 是氢、甲基或乙基, 并且 r 是 0-2;

p 是 0-2; 其中 R^3 可以相同或不同;

- 25 D 是氧代、氰基、羟基、氨基、羧基、氨基甲酰基、氨磺酰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{2-3} 链烯基、 C_{2-3} 炔基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 链烷酰基、N-(C_{1-3} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-2} 烷基)₂氨基、 C_{1-3} 链烷酰氨基、N-(C_{1-3} 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C_{1-2} 烷基)₂氨基甲酰基、其中 a 是 0-2 的 C_{1-3} 烷基 S(O)_a、N-(C_{1-3} 烷基)氨磺酰基或 N,N-(C_{1-3} 烷基)₂氨磺酰基;

q 是 0-1; 其中 R^4 可以相同或不同。

- 30 因此, 本发明又一方面提供了如上所述的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯, 其中:

环 A 是咪唑并[1,2a]吡啶-3-基或吡唑并[2,3a]吡啶-3-基;

R^2 与环碳相连, 并且是 C_{1-3} 烷基;

m 是 0-2; 其中 R^2 可以相同或不同;

n 是 0;

环 B 是苯基或 2,3-二氢化茚-5-基;

5 R^3 是氟、氯、溴或氨磺酰基;

p 是 0-2; 其中 R^3 可以相同或不同;

R^4 是甲基、乙基、甲氧基、甲硫基、甲磺酰基、乙酰基、3-N,N-二甲氨基-2-羟基丙氧基、2-N,N-二乙氨基乙氧基、苄氧基、苯氨基磺酰基、嘧啶-2-基氨磺酰基、苯氧基、3,5-二氧杂哌啶-1-基磺酰基;

10 q 是 0-1; 其中 R^4 可以相同或不同。

因此, 本发明另一方面提供了如上所述的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯, 其中:

环 A 和 $(R^2)_m$ 一起形成咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、吡唑并[2,3a]吡啶-3-基、2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基、2-甲基吡唑并[2,3a]吡啶-3-基或
15 2,5-二甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基;

n 是 0;

环 B、 $(R^3)_p$ 和 $(R^4)_q$ 一起形成苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-氯苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-溴苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、3-乙基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、3-甲硫基苯基、4-
20 甲硫基苯基、4-甲磺酰基苯基、3-氨磺酰基苯基、4-氨磺酰基苯基、3-乙酰基苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、2-氯-4-甲基苯基、4-(3-N,N-二甲氨基-2-羟基丙氧基)苯基、4-苄氧基苯基、4-苯氨基磺酰基苯基、4-(嘧啶-2-基磺酰基)苯基、4-苯氧基苯基、4-(2-N,N-二乙氨基乙氧基)苯基、4-(3,5-二氧杂哌啶-1-基磺酰基)苯基或 2,3-二氢化茚
25 基。

因此, 本发明又一方面提供了如上所述的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯, 其中:

环 A 是咪唑并[1,2a]吡啶-3-基或吡唑并[2,3a]吡啶-3-基;

R^1 是卤素或 C_{1-3} 烷基 $S(O)_a$, 其中 a 是 0; 其中 C_{1-3} 烷基可以任选
30 地在碳上被一个或多个 J 取代; 其中 J 是羟基;

n 是 0-1;

R^2 与环碳相连, 并且选自卤素、氟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、

其中 a 是 0 的 C_{1-6} 烷基 $S(O)_a$ 、苯基、苯硫基或(杂环基)硫基；其中任何 C_{1-6} 烷基、苯基或杂环基可以任选地在碳上被一个或多个 G 取代；其中 G 选自羟基和二甲氧基；

m 是 0-2；其中 R^2 可以相同或不同；

5 环 B 是苯基或 2,3-二氢化茚-5-基；

R^3 是氟、氯、溴或氧磺酰基；

p 是 0-1；

R^4 是式 A-E-基团；其中

10 A 选自 C_{1-6} 烷基、苯基、杂环基、 C_{3-8} 环烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、(杂环基) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 环烷基；其中 C_{1-6} 烷基、苯基、杂环基、 C_{3-8} 环烷基、苯基 C_{1-6} 烷基、(杂环基) C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 环烷基 C_{1-6} 环烷基可以任选地在碳上被一个或多个 D 取代；并且其中如果所述杂环基含有-NH-部分，则氮可以任选地被选自 R 的基团取代；

E 是一个键或-O-、-C(O)-、-N(R^a)C(O)-、-S(O)_r-或-N(R^a)SO₂-；

15 其中 R^a 是氢或 C_{1-6} 烷基，并且 r 是 0-2；

D 独立地选自羟基、氨基、 C_{1-6} 烷氧基、N-(C_{1-6} 烷基)氨基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂ 氨基、 C_{1-6} 烷氧羰基氨基或苄氧羰基氨基；其中任何 C_{1-6} 烷基可以任选地被一个或多个 K 取代；

K 选自羟基或二乙氧基；并且

20 R 是 C_{1-4} 烷基；并且 q 是 0-1.

因此，本发明另一方面提供了如上所述的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯，其中：

环 A 是咪唑并[1,2a]吡啶-3-基；

n 是 0；

25 环 B 是苯基；

R^3 是氧磺酰基；

p 是 0-1；

R^4 是 N-甲基氧磺酰基、N-(2-甲氧基乙基)氧磺酰基、N-(2-甲氧基乙基)氧磺酰基、N-(2-二甲氧基乙基)氧磺酰基、N-(3-甲氧基丙基)氧磺酰基、N-(3-二甲氧基丙基)氧磺酰基或 N-(3-异丙基氨基丙基)氧磺酰基；并且

q 是 0-1.

在本发明又一方面中, 优选的本发明化合物是实施例 1-38 中任何一个化合物或其可药用盐或体内可水解的酯。

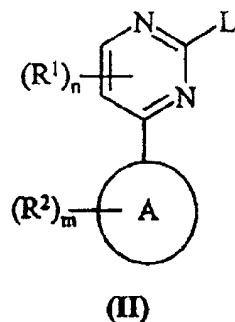
在本发明又一方面中, 优选的本发明化合物是实施例 1-98 中任何一个化合物或其可药用盐或体内可水解的酯。

5 在本发明又一方面中, 优选的本发明化合物是实施例 7、39、40、52、53、55、65、68 和 86 的化合物或其可药用盐或体内可水解的酯。

本发明优选的方面涉及式(I)化合物或其可药用盐。

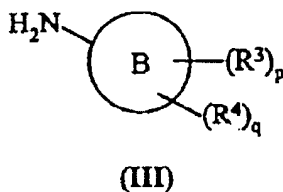
10 本发明另一方面提供了制备式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯的方法, 该方法(除非另外指明, 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、环 A、环 B、m、p、q 和 n 如在式(I)中所定义)包括:

a) 将式(II)的嘧啶与式(III)的胺反应:

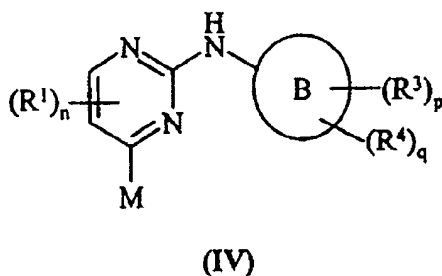


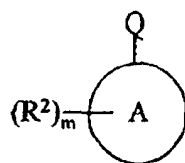
其中 L 是可替换的基团,

15



b) 将式(IV)的嘧啶与式(V)化合物反应:

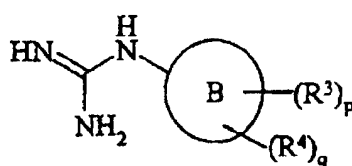




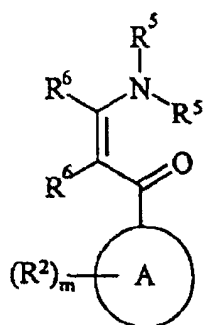
(V)

其中 M 和 Q 中的一个可置换基团 X, 而另一个是含金属的试剂 Y;
或

- 5 c) 将式(VI)化合物与式(VII)化合物反应:



(VI)



(VII)

其中 R^5 是 C_{1-6} 烷基, 并且 R^6 是氢或 R^1 ;

并且之后, 如果需要:

- 10 i) 将式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;
ii) 除去任何保护基;
iii) 形成可药用盐或可在体内水解的酯。

L 是可置换基团, 合适的 L 是例如卤素或磺酰氧基如氯、溴、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。

- 15 合适的可置换基团 X 是例如卤素或磺酰基如溴、碘或三氟甲磺酰基。

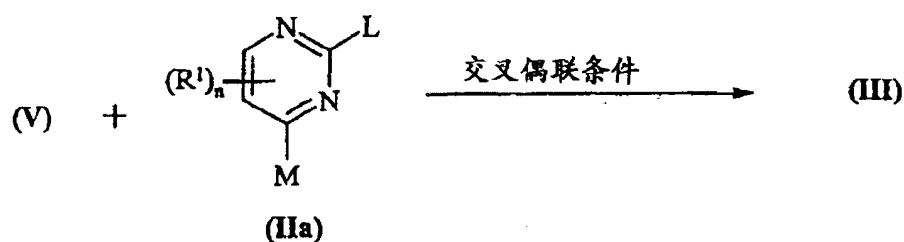
合适的含金属基团 Y 是例如铜、锂、有机硼试剂例如 $-B(OH)_2$, -

$B(OPr^i)_2$ 或 $-B(Et)_2$ 或有机锡化合物如 $SnBu_3$ 、有机硅化合物如 $Si(Me)F_2$ 、有机锆化合物如 $ZrCl_3$ 、有机铝化合物如 $AlEt_2$ 、有机镁化合物如 $MgBr$ 、有机锌化合物如 $ZnCl$ 或有机汞化合物如 $HgBr$ 。

上述反应具体的反应条件如下。

- 5 a) 式(II)的嘧啶和式(III)的胺可以在下述条件下反应: i) 在合适的溶剂例如酮如丙酮或醇如乙醇或丁醇或芳香烃如甲苯或 N-甲基吡咯烷存在下, 任选地在合适的酸例如无机酸如盐酸或硫酸或有机酸如乙酸或甲酸(或合适的路易斯酸)存在下, 以及在 $0^\circ C$ 至回流温度、优选回流温度下; 或 ii) 在标准 Buchwald 条件下(例如参见 J. Am. Chem. Soc., 118, 7215; J. Am. Chem. Soc., 119, 8451; J. Org Chem., 62, 1568 和 6066), 例如在乙酸铯存在下, 在合适的溶剂例如芳族溶剂如甲苯, 苯或二甲苯中, 与合适的碱例如无机碱如碳酸铯或有机碱如叔丁醇钾一起, 在合适的配体如 2,2'-二(二苯膦基)-1,1'-联萘和在 $25-80^\circ C$ 的温度范围内。

- 15 可以按照反应方案 I 制备式(II)的嘧啶:



反应方案I

其中 M 和 Q 中的一个是如上定义的可置换基团 X, 而另一个是如上所定义的含金属的试剂 Y。

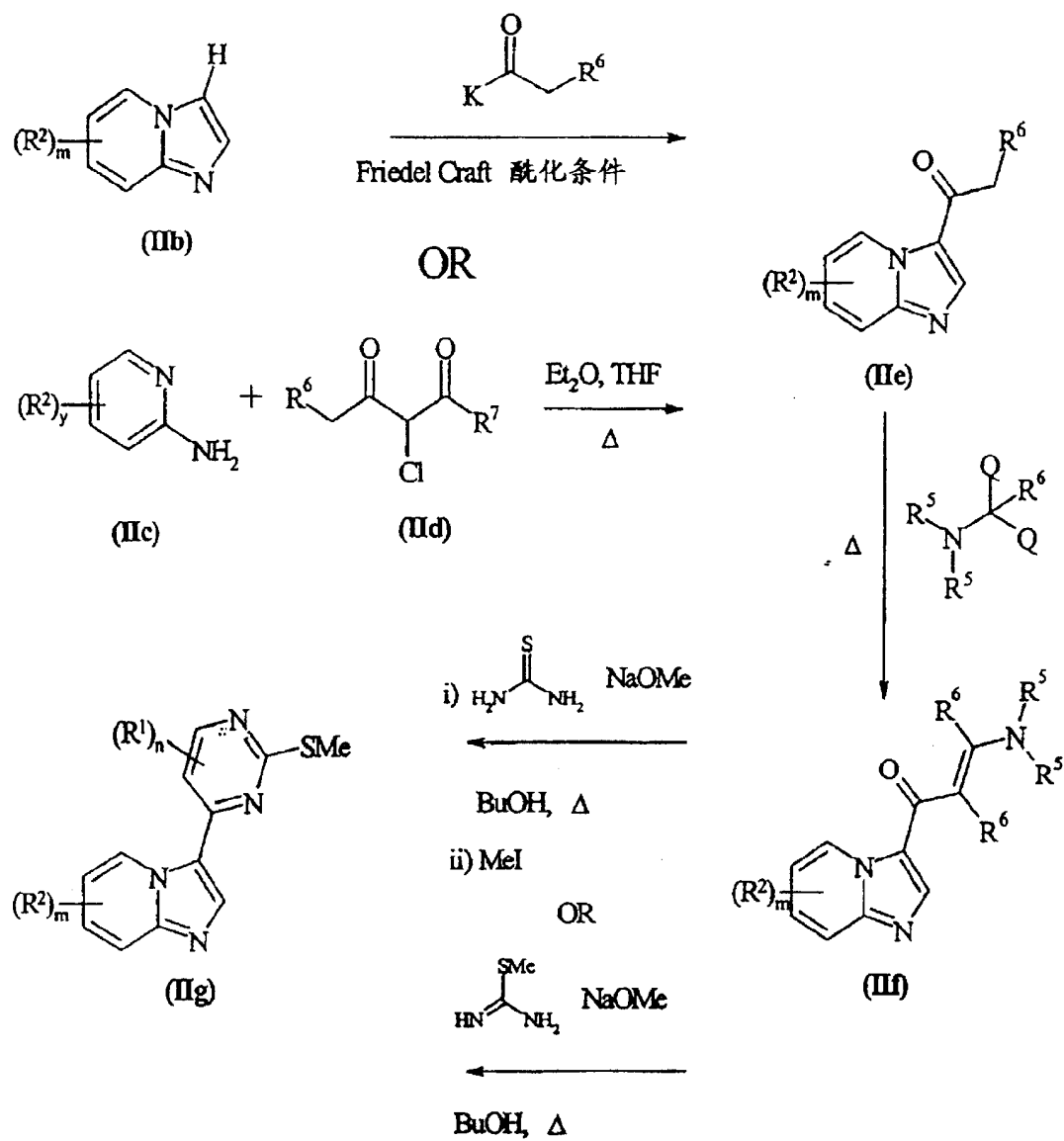
- 20 交叉偶联条件是本领域公知的。合适的条件包括例如在下面 b) 中所述的那些。

环 A 是咪唑并[1,2a]吡啶-3-基的式(II)化合物还可以按照反应方案 II 制备。

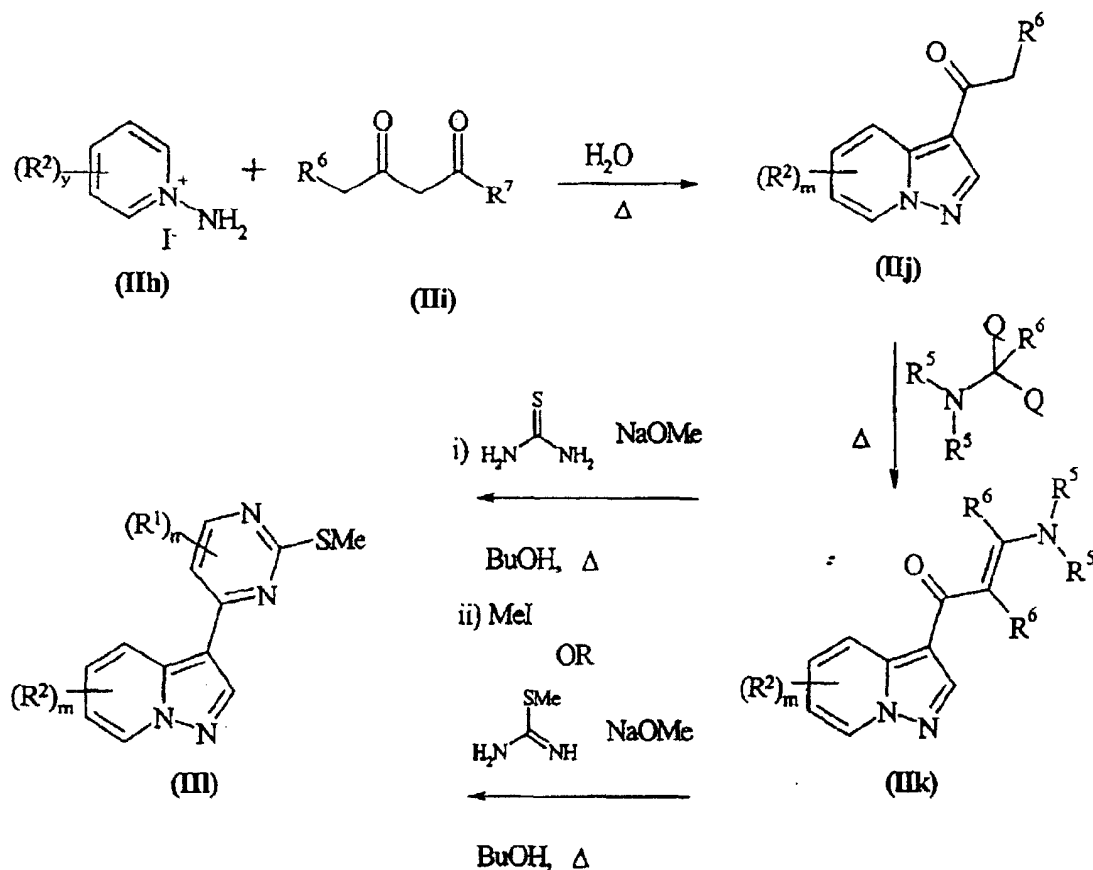
- 25 K 是合适的离去基团(例如 C_{1-6} 链烷酰氧基), R^6 如上所定义, y 是 0-4, R^7 是氢或 R^2 ; Q 是合适的离去基团(例如 C_{1-6} 烷氧基), 并且 R^5 如上所定义。

环 A 是吡唑并[2,3a]吡啶-3-基的式(II)化合物也可以按照反应方

案 III 制备。



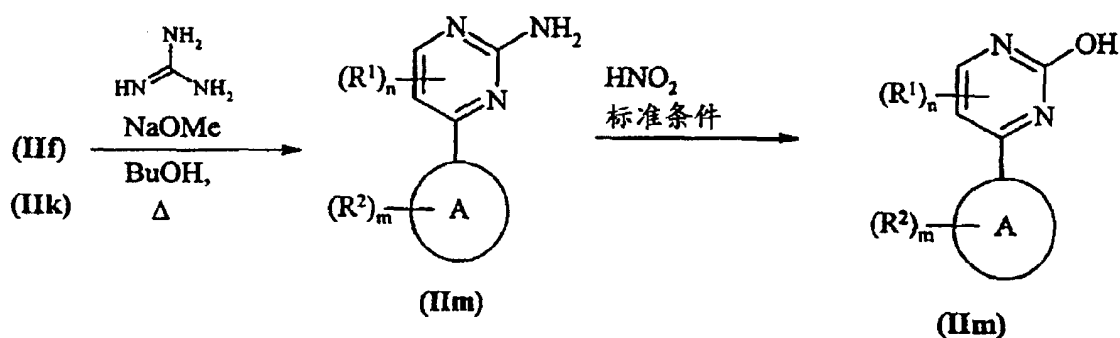
反应方案 II



反应方案 III

其中 R^5 、 R^6 和 R^7 如上所定义。

5 可以对式(IIf)或(IIk)化合物作进一步修饰, 得到式(IIn)化合物:



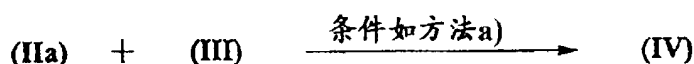
反应方案 IV

10 对于本领域专业人员显而易见的是, 通过本领域标准的官能团修饰反应还可以将式(IIn)化合物修饰, 生成式(II)化合物, 其中 L 是其他离去基团例如氯、溴、甲苯磺酰基和甲磺酰基。

式(IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIh), (IIi)和(III)是市售化合物, 或者它们是文献中已知的, 或者它们可以按照本领域标准的方法制备。

b) 式(IV)化合物和式(V)化合物可以在标准交叉偶联条件下一起反应。其实例是在催化剂例如金属催化剂如四(三苯膦)钯(0)、氯化钯(II)、溴化钯(II)、氯化镍(II)、溴化镍(II)或氯化二(三苯膦)镍(II)存在下, 在合适的惰性溶剂或稀释剂例如四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、苯、甲苯、二甲苯、甲醇或乙醇存在下进行反应。该反应优选在合适的碱例如碳酸钠或碳酸钾、吡啶、4-二甲氨基吡啶、三乙胺或吗啉存在下, 以及方便地在例如 10 - 250℃、优选 60 - 120℃的温度范围内进行。

式(IV)化合物可以按照反应方案 V 制备



反应方案 V

15

式(V)化合物是市售化合物, 或者它们是文献中已知的, 或者它们可以按照本领域已知的标准方法制备。

c) 将式(VI)化合物与式(VII)化合物在合适的溶剂如 N-甲基吡咯烷酮或丁醇中, 在 100-200℃、优选 150-170℃温度内一起进行反应。该反应优选在合适的碱例如甲醇钠或碳酸钾存在下进行。

式(VI)和(VII)化合物是市售化合物, 或者它们是文献中已知的, 或者它们可以按照本领域已知的标准方法制备, 或者式(VII)化合物可以按照对上述(IIf)和(IIk)所述类似的方法制备。

显而易见的是, 在本发明化合物中的某些环取代基可以通过标准芳族取代反应引入, 或者通过常规官能团修饰方法产生, 所述环取代基的引入和产生可以在上述方法之前或者紧接着上述方法进行, 因此也包括在本发明方法中。该反应和修饰包括例如通过芳族取代反应、取代基的还原、取代基的烷基化和取代基的氧化等手段引入取代基。该反应的试剂和条件是化学领域公知的。芳族取代反应的具体实例包括用浓硝酸引入硝基; 在 Friedel Crafts 条件下, 用例如酰卤和路易斯酸 (如三氯化铝) 引入酰基; 在 Friedel Crafts 条件下, 用烷基卤

和路易斯酸 (如三氯化铝) 引入烷基; 和引入卤素基团。修饰的具体实例包括通过例如用镍催化剂催化氢化或者在盐酸存在下在加热下用铁处理, 将硝基还原成氨基; 将烷硫基氧化成烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

- 5 显而易见, 在上述某些反应中, 可能必须/期望保护化合物中的任何敏感基团。必须或期望保护的情况以及适宜的保护方法是本领域公知的。按照标准操作规程, 可以使用常规的保护基 (例如参见 T. W. Green, 有机合成中的保护基 (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons, 1991)。因此, 如果反应物中包括如
- 10 氨基、羧基或羟基这样的基团, 则在某些上述反应中期望保护这些基团。

- 氨基或烷氨基的合适保护基是例如酰基, 例如链烷酰基如乙酰基, 烷氧羰基例如甲氧羰基、乙氧羰基或叔丁氧羰基, 芳基甲氧羰基例如苄氧羰基, 或芳酰基例如苯甲酰基。上述保护基的脱保护条件必须
- 15 根据所选择的保护基而变化。因此, 例如酰基如链烷酰基或烷氧羰基或芳酰基可以例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠水解除去。或者, 可以通过用合适的酸如盐酸, 硫酸或磷酸或三氟乙酸处理除去酰基如叔丁氧羰基, 以及通过用催化剂如披钨
- 20 碳氢化、或者通过用路易斯酸例如三(三氟乙酸)硼处理除去芳基甲氧羰基如苄氧羰基。合适的伯氨基的其它保护基是例如邻苯二甲酰基, 它可以通过用烷基胺例如二甲氨基丙基胺或用肼处理除去。

- 合适的羟基保护基是例如酰基例如链烷酰基如乙酰基、芳酰基例如苯甲酰基, 或芳基甲基例如苄基。上述保护基的脱保护条件必须根据所选择的保护基而变化。因此, 例如酰基如链烷酰基或芳酰基可以
- 25 例如通过用合适的碱如碱金属氢氧化物如氢氧化锂或氢氧化钠水解除去。或者, 芳基甲基例如苄基可以例如通过用催化剂如披钨碳催化氢化除去。

- 合适的羧基保护基是例如酯化基团例如甲基或乙基, 它们可以例如通过用碱如氢氧化钠水解除去, 或者例如叔丁基, 它可以通过例如
- 30 用酸例如有机酸如三氟乙酸处理除去, 或者例如苄基, 它可以通过用催化剂如披钨碳氢化除去。

可以在合成中任何方便的时期, 用化学领域公知的常规技术除去

保护基。

如上所述，本发明所定义的化合物具有抗细胞增殖活性如抗癌活性，据信这是由化合物的 CDK 抑制活性造成的。这些性质可以采用例如下述方法进行估价：

5 分析

使用下列缩写：

HEPES 是 N-[2-羟基乙基]哌嗪-N'-[2-乙磺酸]

DTT 是二硫苏糖醇

PMSF 是苯基甲磺酰基氟

- 10 使用 Scintillation Proximity Assay 装置(得自 Amersham 的 SPA)，在 96 孔培养板中对本发明化合物进行体外激酶试验，以测量 $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -腺苷三磷酸与试验底物(GST-成视网膜细胞瘤蛋白质；GST-Rb)的结合。将试验化合物(用 DMSO 和水稀释以校正浓度)置于每一孔中，并在对照孔中加入 roscovitine 作为抑制剂对照或者加入 DMSO
- 15 作为阳性对照。

- 向每一孔中加入约 0.2 μL 在 25 μL 培养缓冲液中稀释的 CDK2/细胞周期蛋白 E 部分纯化的酶(加入量取决于酶的活性)，然后加入 20 μL GST-Rb/ATP/ATP33 混合物(在培养缓冲液中含有 0.5 μg GST-Rb 和 0.2 μM ATP 和 0.14 μCi $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]$ -腺苷三磷酸)，并将所得混合物轻轻
- 20 振摇，然后在室温培养 60 分钟。

然后向每孔中加入 150 μL 终止溶液，其中含有 0.8mg/孔蛋白 A-PVT SPA 珠(Amersham)、20pM/孔抗谷胱甘肽转移酶、兔 IgG(得自 Molecular Probes)、61mM EDTA 和 50mM HEPES (pH 7.5, 含 0.05% 叠氮化钠)。

- 25 该板用 Topseal-S 板密封器密封，放置 2 小时，然后以 2500rpm, 1124xg 的转速旋转 5 分钟。该板在 Topcount 上对每孔读数 30 秒。

用于稀释酶和底物混合物的培养缓冲液含有 50mM HEPES pH7.5、10mM MnCl_2 、1mM DTT、100 μM 钒酸钠、100 μM NaF、10mM 甘油磷酸钠、BSA (1mg/ml 终浓度)。

- 30 试验底物

在该分析中，仅仅使用部分成视网膜细胞瘤蛋白 (Science 1987 Mar 13; 235 (4794): 1394-1399; Lee W. H., Bookstein R., Hong F.,

Young L. J., Shew J. Y., Lee E. Y.), 与 GST 标记物融合。进行编码氨基酸 379-928 的成视网膜细胞瘤基因(得自成视网膜细胞瘤质粒 ATCC pLRbRNL)的 PCR, 并使用克隆到 pGEX 2T 融合载体中的序列(Smith D. B.和 Johnson, K. S. Gene 67, 31 (1988); 其中含有诱导表达的 tac 启动子, 用于任何大肠杆菌宿主中的内部 lac I^q 基因, 和凝血酶分裂编码区, 得自 Pharmacia Biotech)扩增氨基酸 792-928。再将该序列克隆至 pGEX 2T 中。

采用标准的诱导表达技术, 将如此得到的成视网膜细胞瘤 792-928 序列在大肠杆菌(BL21 (DE3) pLysS 细胞)中表达, 并如下进行纯化。

将大肠杆菌糊再悬浮于 10ml/g NETN 缓冲液 (50mM Tris pH 7.5, 120mM NaCl, 1mM EDTA, 0.5% v/v NP-40, 1mM PMSF, 1ug/ml 白胃素, 1ug/ml 抗蛋白酶肽和 1ug/ml 胃酶抑素) 中, 并对每 100 ml 匀浆进行 2 x 45 秒声处理。离心后, 将上清液上 10ml 谷胱甘肽 Sepharose 柱 (Pharmacia Biotech, Herts, UK), 并用 NETN 缓冲液洗涤。用激酶缓冲液 (50mM HEPES pH 7.5, 10mM MgCl₂, 1mM DTT, 1mM PMSF, 1ug/ml 白胃素, 1ug/ml 抗蛋白酶肽和 1ug/ml 胃酶抑素)洗涤后, 用在激酶缓冲液中的 50mM 还原谷胱甘肽洗脱蛋白质。合并含有 GST-Rb 的馏分 (792-927), 并在激酶缓冲液中透析过夜。使用 8-16% Tris-甘氨酸凝胶 (Novex, San Diego, USA), 通过 Sodium Dodeca Sulfate (SDS) PAGE (聚丙烯酰胺凝胶电泳) 对终产物进行分析。

CDK2 和细胞周期蛋白 E

通过用 HeLa 细胞和活化 T 细胞 mRNA 作为模板进行逆转录酶 PCR 以分离 CDK2 和细胞周期蛋白 E 开放读框, 并克隆到昆虫表达载体 pVL1393 (得自 Invitrogen, 1995 目录标号: V 1392-20)中。然后将 CDK2 和细胞周期蛋白 E 在昆虫 SF21 细胞系(Spodoptera Frugiperda 细胞, 由市售的 Fall Army Worm 卵巢组织产生)中双重表达[采用标准病毒 Baculogold 共感染技术]。

细胞周期蛋白 E/CDK2 的制备实施例

下面的实施例提供了在 SF21 细胞中制备细胞周期蛋白 E/CDK2 (在 TC100 + 10% FBS (TCS) + 0.2% Pluronic 中)的详细制备方法, 它对于细胞周期蛋白 E 和 CDK2 具有双重感染 MOI 3。

用在滚瓶培养基中生长至 2.33×10^6 个细胞/ml 的 SF21 细胞以 0.2×10^6 细胞/ml 的量接种 10 x 500 ml 滚瓶。所述滚瓶在 28℃ 于滚瓶设备上培养。

3 天(72 小时)后, 对细胞计数, 两个瓶观测的平均数为 1.86×10^6 细胞/ml (99% 存活)、然后对每一病毒在 MOI 3 上用两种病毒感染培养基。

在加至培养基中之前将病毒混合, 并将培养基放回到 28℃ 的滚瓶设备上。

感染 2 天(48 小时)后, 收获 5 升培养物。收获的总细胞数是 1.58×10^6 细胞/ml (99% 存活)。将 250 ml 的细胞以 2500rpm、于 4℃ 在 Heraeus Omnifuge 2.0 RS 中旋转 30 分钟。弃去上清液。

Cdk2 和细胞周期蛋白 E 的部分共纯化

将 Sf21 细胞再悬浮于溶胞缓冲液(50mM Tris pH 8.2, 10mM $MgCl_2$, 1mM DTT, 10mM 甘油磷酸盐, 0.1mM 原钒酸钠, 0.1mM NaF, 1mM PMSF, 1μg/ml 白胃素和 1μg/ml 抗蛋白酶肽)中, 并在 10ml Dounce 匀浆器中均化 2 分钟。离心后, 将上清液上 Poros HQ/M 1.4/100 阴离子交换柱 (PE Biosystems, Hertford, UK)。以 0-1M NaCl 梯度(走柱溶胞缓冲液不含蛋白酶抑制剂)开始, 经 20 个柱体积的量, 将 Cdk2 和细胞周期蛋白 E 一同洗脱下来。使用抗 Cdk2 和抗细胞周期蛋白 E 抗体(Santa Cruz Biotechnology, California, US), 通过蛋白质印迹法检测共洗脱液。

与此类似, 可以构建对 CDK4 和 CDK6 抑制的评价分析方法。可以将 CDK2 (EMBL 登记号 X62071)与细胞周期蛋白 A 或细胞周期蛋白 E (参见 EMBL 登记号 M73812)一起使用, 对该分析更详细的描述包括在 PCT 国际公开 WO99/21845, 相关的生物化学与生物学评价一节中, 该内容引入本发明作为参考。

尽管式(I)化合物的药理学性质随结构变化, 但是式(I)化合物通常具有的活性可以以 IC_{50} 浓度或 250 μM 至 1nM 的剂量证明。

当进行上述体外分析实验时, 所测量的实施例 11 的 CDK2 抑制活性是 $IC_{50} = 0.19 \mu M$, 实施例 12 的 $IC_{50} = 0.17 \mu M$ 。

本发明化合物的体内活性可以通过标准技术评价, 例如测量细胞

生长的抑制和评价细胞毒性。

细胞生长的抑制可以通过用 Sulforhodamine B (SRB)染色细胞进行测量, Sulforhodamine B (SRB)是一种荧光染料, 它可以使蛋白染色, 因此可以估计每孔中蛋白(即细胞)的量(参见 Boyd, M. R. (1989) 5 NCI 临床前抗肿瘤药物发现筛选的情况(Status of the NCI preclinical antitumour drug discovery screen.) Prin. Prac Oncol 10: 1-12). 因此下面详细提供了细胞生长抑制的测量方法:

在 96 孔板上, 将细胞涂布在 100 ml 体积的合适培养基上; 基质是 MCF-7, SK-UT-1B 和 SK-UT-1 的 Dulbecco's Modified Eagle 培养基。式细胞附着过夜, 然后加入各种浓度的抑制剂化合物, 最大浓度是 1% DMSO (v/v)。对对照板进行分析以得到给药前的细胞值。在 10 37°C (5% CO₂)培养细胞 3 天。

在 3 天结束时, 向板中加入 TCA 达到 16% (v/v)的终浓度。然后在 4°C 培养该板 1 小时, 除去上清液, 并用自来水洗涤该板, 干燥后, 15 在 37°C 加入 100ml SRB 染料(0.4% SRB, 1% 乙酸溶液), 保持 30 分钟。除去过量的 SRB, 并用 1% 乙酸洗涤该板, 将与蛋白结合的 SRB 溶解在 10mM Tris pH7.5 中, 在室温振摇 30 分钟。在 540nm 读取 OD 值, 并由抑制剂浓度对吸光度的半对数曲线测定导致 50%生长抑制的抑制剂浓度。使光密度降低至试验开始时涂布细胞时所得的光密度值的化合物浓度得到毒性值。

20 当进行 SRB 试验时, 本发明化合物典型的 IC₅₀ 值是 1mM 至 1nM。

本发明另一方面提供了药物组合物, 其中含有如上所定义的式(I)的嘧啶衍生物或其可药用盐或体内可水解的酯与可药用稀释剂或载体。 25

本发明再一方面提供了药物组合物, 其中含有如上所定义的式(I)的化合物或其可药用盐或体内可水解的酯与可药用稀释剂或载体。

该组合物可以是适于口服给药的形式例如片剂或胶囊, 作为无菌溶液、悬浮液或乳液形式的非肠道注射剂 (包括静脉内, 皮下, 肌肉, 30 血管内或输注给药), 局部给药形式如油膏或乳膏, 或者直肠给药形式如栓剂。

通常可以按照常规方式、使用常规赋形剂制备上述组合物。

式 (I) 化合物通常以每平方米动物体表面积 5-5000 mg、即约 0.1-100 mg/kg 的剂量对温血动物给药，并且这通常能提供治疗有效剂量。单位剂型如片剂或胶囊通常含有例如 1-250 mg 活性成分。优选使用的日剂量范围是 1-50 mg/kg。但是，日剂量必须根据所治疗的对象、具体的给药途径和所治疗疾病的严重程度进行变化。因此，可以由治疗具体患者的医师决定最佳剂量。

本发明再一方面提供了用于人或动物体治疗方法中的如上所定义的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯。

我们发现，本发明定义的化合物或其可药用盐或体内可水解的酯是有效的细胞周期抑制剂 (抗细胞增殖剂)，据信这种性质是由于其 CDK 抑制性质产生的。因此，预期本发明化合物适用于治疗仅由 CDK 酶介导或部分由 CDK 酶介导的疾病或病症，即该化合物可用于在需要该治疗的温血动物中产生 CDK 抑制作用。因此，本发明的这些化合物提供了治疗以抑制 CDK 酶为特征的恶性细胞增殖的方法，即该化合物可用于产生仅由抑制 CDK 或部分由抑制 CDK 介导的抗增殖作用。预期本发明化合物具有广泛的抗癌性质，因为在许多常见的人类癌症如白血病和乳腺癌、肺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌、前列腺癌、膀胱癌、胰腺癌和卵巢癌中均涉及 CDK。因此预期本发明化合物具有对抗这些癌症的抗癌活性。此外，预期本发明化合物具有对抗白血病、恶性淋巴瘤和实体瘤例如组织例如肝、肾、前列腺和胰腺癌和肉瘤。尤其是预期本发明化合物有利于减缓原发和复发实体瘤（如结肠、乳腺、前列腺、肺和皮肤）的生长。更特别是，本发明化合物或其可药用盐或体内可水解的酯抑制与 CDK 有关的原发和复发实体瘤的生长，特别是那些其生长与蔓延明显依赖于 CDK 的肿瘤，包括例如某些结肠、乳腺、前列腺、肺、外阴和皮肤肿瘤。

预期本发明化合物还具有在多种其他疾病中对抗细胞增殖的活性，所述疾病包括白血病、纤维增殖和分化疾病、牛皮癣、类风湿性关节炎、卡波济氏肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化、动脉再狭窄、自免疫疾病、急性和慢性炎症、骨病和与视网膜血管增生有关的眼病。

因此，本发明该方面提供了用作药物的如上定义的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯；以及如上定义的式(I)化合物或其可药

用盐或体内可水解的酯在制备于温血动物如人中产生细胞周期抑制（抗细胞增殖）作用的药物中的应用。尤其是，通过抑制 CDK2、CDK4 和/或 CDK6、特别是 CDK2 而阻止进入 S 期或阻止 S 期进行所产生该抑制作用。

- 5 因此，本发明进一步的特征是提供了如上定义的式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解的酯在制备治疗癌症(实体瘤和白血病)、纤维增殖和分化疾病、牛皮癣、类风湿性关节炎、卡波济氏肉瘤、血管瘤、急性和慢性肾病、动脉粥样化、动脉粥样硬化、动脉再狭窄、自免疫疾病、急性和慢性炎症、骨病和与视网膜血管增生有关的眼病的药物
- 10 中的应用。

 本发明该方面进一步的特征是提供了在需要该治疗的温血动物如人中产生细胞周期抑制（抗细胞增殖）作用的方法，该方法包括给所述动物施用有效量的如上刚刚定义的化合物。尤其是，通过抑制 CDK2、CDK4 和/或 CDK6、特别是 CDK2 而阻止进入 S 期或阻止 S

15 期进行所产生该抑制作用。

 如上所述，治疗或预防性治疗具体细胞增殖疾病所需剂量的大小需要根据所治疗的对象、给药途径和所治疗疾病的严重程度而变化。单位剂量是例如 1-100 mg/kg、预想 1-50 mg/kg 是优选的。

 如上所定义的 CDK 抑制活性可以单独用于用作，或者可以与除

20 本发明化合物之外的一种或多种其他物质和/或治疗方法结合。可以通过同时、顺序或单独施用每一治疗组分达到该联合治疗。在肿瘤医学中，通常的实践是采用不同形式治疗的组合治疗每一癌症患者。在肿瘤医学中，除上面定义的细胞周期抑制治疗之外的该联合治疗的其他组成可以是：外科手术、放疗或化疗。化疗可以包括三类主要的治

25 疗剂：

(i) 与如上定义的那些具有相同或不同作用机制的其他细胞周期抑制剂；

(ii) 细胞抑制剂如抗雌激素(例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、iodoxyfene)，孕激素(例如醋酸甲地孕酮)，芳香酶抑制剂(例如阿纳托(司)唑、来曲唑、伏罗唑、依西美坦)，抗孕激素，抗雄激素(例如氟他胺、尼鲁米特、bicalutamide、醋酸环丙孕酮)，LHRH 兴奋剂和拮抗剂(例如醋酸戈舍瑞林、luprolide)，睾酮 5 α -二氢还原酶

30

- 抑制剂(例如非那司提), 抗侵入剂(例如金属蛋白酶抑制剂如马马司他和尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能抑制剂)和生长因子功能抑制剂(如生长因子, 包括例如血小板产生的生长因子和肝细胞生长因子如抑制剂, 包括生长因子抗体、生长因子受体抗体、酪氨酸激酶抑制剂和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂); 和
- 5 (iii) 在肿瘤医学中使用的抗增殖/抗肿瘤药物及其组合, 如抗代谢物(例如抗叶酸剂如氨甲蝶呤, 氟嘧啶如 5-氟尿嘧啶, 嘌呤和腺苷类似物, 阿糖胞苷); 抗肿瘤抗体(例如蒽环霉素如阿霉素、柔红霉素、表阿霉素和伊达比星、丝裂霉素-C、放线菌素、普卡霉素); 铂衍生物(例如顺铂、卡铂); 烷基化试剂(例如氮芥、美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、环磷酰胺、异环磷酰胺、亚硝基脲、噻替哌); 抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱如长春新碱(vincristine)和紫杉烷类物质如紫杉酚、泰索帝); 拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼白毒素如依托泊甙和替尼泊甙、安吡啶、托泊替堪), 本发明该方面提供了药物产品, 其中含有
- 10 如上定义的式(I)化合物和另外的如上定义的用于联合治疗癌症的抗肿瘤物质。

除了上述治疗应用之外, 式(I)化合物或其可药用盐还适于用作体外和体内试验体系的开发和标准化药理学工具, 以评价细胞周期活性抑制剂在实验室动物如猫、狗、兔子、猴、大鼠和小鼠中的作用, 作为新治疗剂研究的一部分。

20

在上述其他药物组合物、工艺、方法、应用和药物制备中, 还可以使用其它的和优选的本文所述的本发明化合物的具体实施方案。

实施例

通过下列非限制性实施例对本发明进行说明, 除非另外指明, 其中:

25

- (i) 温度为摄氏度(°C); 操作在室温或环境温度、即 18-25°C 进行;
- (ii) 用无水硫酸镁干燥有机溶液; 使用旋转蒸发器减压蒸发溶剂(600-4000 帕斯卡; 4.5-30mmHg), 浴温最高为 60°C;
- (iii) 色谱是指闪式硅胶色谱; 在硅胶板上进行薄层色谱 (TLC); 其中硅胶 Bond Elut 柱是指装有 10g 或 20g 40 微米粒度硅胶的柱, 该硅胶装在 60ml 用后可弃注射器中并以多孔盘支撑, 以商品名 "Mega Bond Elut SF" 得自 Varian, Harbor City, California, USA, "Mega
- 30

Bond Elut"是商标;

(iv) 通常, 以 TLC 跟踪反应过程, 并且仅仅说明性地给出反应时间;

(v) 终产物具有令人满意的质子核磁共振(NMR)谱和/或质谱数据;

(vi) 仅仅是说明性地给出产率, 而非一定是通过努力开发工艺可以得到的; 如果需要更多的物质则重复制备;

(vii) 当给出 NMR 数据时, NMR 数据为主要测定质子的 δ 值, 该值为相对于内标四甲基硅烷(TMS)的百万分之份数 (ppm), 除非另外指明, 则是用全氘代二甲基亚砷(DMSO- d_6)作为溶剂、在 300 MHz 测定的;

(viii) 化学符合具有其通常的含义; 使用 SI 单位和符号;

(ix) 溶剂的比例为体积:体积(v/v)比; 并且

(x) 采用直接与探头接触的方法, 在化学电离(CI)方式中使用 70 电子伏特电子能量进行质谱分析; 其中所述电离是通过电子冲击(EI)、快原子轰击(FAB)或电子喷雾(ESP)实现的; 给出 m/z 值; 通常仅仅报告指示母体物质的离子;

(xi) 除非另外指明, 不拆分含有不对称取代的碳和/或硫原子的化合物;

(xii) 如果按照与前面实施例所述类似的方法描述合成, 则用量为与在前面的实施例中所用那些的毫摩尔比当量;

(xvi) 使用下列所写:

NMP 1-甲基-2-吡咯烷酮;

DMF N,N-二甲基甲酰胺;

DMFDMA N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙酰基;

DMSO 二甲基亚砷;

THF 四氢呋喃; 和

EA 元素分析。

实施例 1

2-(3-氯苯氨基)-4-(2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

在氮气氛下, 向 3-氯苯胺(496ml, 4.7mmol)在 NMP (10ml)中的溶液中加入氢化钠(236mg, 60%矿物油悬浮液, 5.9mmol)。在室温搅拌该混合物 30 分钟, 并加入 4-(2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)-2-甲硫基

- 嘧啶(方法 1) (600mg, 2.3mmol)在 NMP (2ml)中的溶液。将该混合物在 150℃加热 3 小时。使反应混合物冷却, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。干燥合并的提取物, 蒸发除去挥发性物质。残余物经色谱纯化, 用乙酸乙酯/己烷(1: 1)增加极性至乙酸乙酯/甲醇 (97: 3)洗脱。纯化的产物与乙醚和己烷一起研制, 过滤收集并干燥, 得到标题化合物 (159mg, 21%). NMR: 2.62 (s, 3H), 6.98-7.04 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.59-7.64 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 9.72 (d, 1H), 9.84 (s, 1H).

10 实施例 2-12

按照实施例 1 的方法, 并使用适当的原料, 制备下列化合物。

实 施 例	化合物	NMR	m/z [MH] ⁺
2	2-(4-氯磺酰基苯氨基)-4-(2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.64 (s, 3H), 7.05 (dd, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.44 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.92 (d, 2H), 8.68 (d, 1H), 9.75 (d, 1H)	381
3 ¹	2-苯氨基-4-(2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.64 (s, 3H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.75 (d, 1H)	302
4	2-(4-氯苯氨基)-4-(2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.75 (s, 3H), 6.82 (dd, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.60 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 9.53 (d, 1H)	336

5 ¹	2-(3-氯苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.02 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)	322
6 ¹	2-(3,4-二氯苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.15 (dd, 1H), 7.50 (dd, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.95 (s, 1H)	
7	2-(4-氯磺酰基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.20 (d, 3H), 7.55 (d, 2H), 8.80 (d, 3H), 8.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 10.10 (d, 1H)	367
8 ¹	2-(3-氯-4-氟苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.14 (dd, 1H), 7.32-7.55 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)	340
9	2-(2-氯苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.08 (dd, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 9.81 (d, 1H), 9.94 (dd, 1H)	322
10	2-(2-氯-4-甲基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.38 (s, 3H), 6.91 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (br s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.78 (d, 1H)	336
11 ¹	2-[4-(3,5-二氧杂哌啶-1-基)磺酰基苯氨基]-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	4.87 (s, 2H), 5.20 (s, 4H), 7.16 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.64 (s, 1H)	439

12 1,2	2-[4-(2-二乙氧基乙氧基)苯氨基]-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	0.98 (t, 6H), 2.50-2.62 (m, 4H), 2.78-2.82 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.84 (dd, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.42 (s, 1H)	403
-----------	--	---	-----

¹ 用二(三甲基甲硅烷基)氨基钠(1M THF 溶液)代替氢氧化钠。

² 产物经色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (100: 0 增至 80: 20) 洗脱, 用乙醚和己烷研制并过滤收集。

5

实施例 13

2-[4-(3-二甲氨基-2-羟基丙氧基)苯氨基]-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

将 4-(3-二甲氨基-2-羟基丙氧基)苯胺(497mg, 1.76mmol) (方法 11) 与氨基氰(185mg, 4.4mmol)在 NMP (1ml)中的混合物在 160℃ 加热 30 分钟。然后加入 3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)咪唑并[1,2a]吡啶(方法 5) (400mg, 1.76mmol)和甲醇钠(183mg, 3.5mmol)在 1-丁醇 (10ml) 中的混合物, 并将该混合物加热回流 3 小时。使该混合物冷却, 残余物经色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (97: 3 增加极性至 90: 10)洗脱, 得到标题化合物(30mg, 4%)。 NMR: 2.35 (s, 6H), 2.40-2.63 (m, 2H), 3.82-4.02 (m, 3H), 6.90 (d, 2H), 7.06 (dd, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.42 (s, 1H); m/z: 405 [MH]⁺。

20 实施例 14-15

按照实施例 13 的方法并使用合适的原料制备下列化合物。

实 施 例	化合物	NMR	m/z [MH] ⁺
14 ¹	2-[4-(3-二甲氨基-2-羟基丙氧基)苯氧基]-4-(2-甲基吡唑并[2,3a]吡啶-3-基)嘧啶	2.20 (s, 6H), 2.26-2.45 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.80-3.95 (m, 3H), 4.80 (s, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 9.21 (s, 1H)	419
15 ²	2-[4-(3-二甲氨基-2-羟基丙氧基)苯氧基]-4-(2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.63 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 3.12-3.26 (m, 2H), 4.27 (br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 6.90-7.04 (m, 4H), 7.40 (t, 1H), 7.60 (dd, 2H), 8.45 (d, 1H), 9.045 (s, 1H), 9.73 (d, 1H)	419

¹ 产物经色谱纯化, 用二氯甲烷/己烷(1: 1)增加极性至二氯甲烷/甲醇/三乙胺(96: 4: 0.5)洗脱。

² 产物经色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇/三乙胺(96: 4: 0.5)洗脱并从乙腈/甲醇中重结晶。

实施例 16-36

按照下列一般方法制备、纯化下列实施例的化合物并进行特征分析:

10 在氮气氛下, 将二(三甲基甲硅烷基)氨基钠(2.05ml 1M THF 溶液, 2.05mmol)加至苯胺(1.65mmol)在 NMP (1.5ml)中的溶液中。在室温搅拌该混合物 30 分钟, 并加入 4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)-2-甲硫基嘧啶(方法 4) (200mg, 0.83mmol)在 NMP (1 ml)中的溶液。反应混合物在 150℃加热 2.5 小时。蒸发除去溶剂和挥发性物质, 残余物经色谱
15 纯化, 用乙酸乙酯、然后用乙酸乙酯/甲醇 (97: 3)、最后用乙酸乙酯/甲醇 (97: 3)洗脱。在 4.6mm x 10cm Hichrom RPB 100A 柱上用 HPLC 对反应产物进行特征分析, 用水/乙腈/甲酸(95: 5: 0.1, 1.5 分钟, 然后用 10 分钟达到 5: 95: 0.1)梯度洗脱, 流速 1.0ml/分钟, 在 254nm (频

带宽度 10nm)检测。

实施例	化合物	HPLC 保留 时间 (分钟)	M/z [MH] ⁺
16	2-苯氨基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.26	288
17	2-(2-氟苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.26	306
18	2-(3-溴苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	8.30	368
19	2-(3-氟苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.70	306
20	2-(3-甲氧基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.39	318
21	2-(3-甲硫基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.98	334
22	2-(3-乙酰基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.13	330
23	2-(3-乙基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	8.11	316
24	2-(4-氟苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.47	306
25	2-(4-氯苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	8.15	322
26	2-(4-甲氧基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.02	318
27	2-(4-苄氧基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	8.65	394
28	2-[4-(苯氨基磺酰基)苯氨基]-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.79	443
29	2-(4-甲磺酰基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	6.84	366

30	2-(4-甲硫基苯氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.89	334
31	2-(4-甲基苯氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.65	302
32	2-(3-氯磺酰基苯氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	6.30	367
33	2-[4-(嘧啶-2-基氧磺酰基)苯氧基]-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	6.72	445
34	2-(4-苯氧基苯氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	8.86	380
35	2-(3-甲基苯氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	7.63	302
36	2-(2,3-二氢化茚-5-基氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	8.20	328

实施例 37

2-(3-氯苯氧基)-4-(2,5-二甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

在氮气氛围下，将 2-甲硫基-4-(2,5-二甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(方法 14) (200mg, 0.74 mmol)加入 3-氯苯胺(0.16ml, 1.48mmol)和氯化钠(60mg, 1.48mmol)在 NMP (1ml)中的溶液中。将该混合物在 150℃加热 4 小时，然后冷却。将粗反应混合物装 Bond Elut 柱，用二氯甲烷洗脱以除去 NMP，然后用二氯甲烷/甲醇/甲胺(75: 20: 5)洗脱产物。产物再经色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷(8: 2)、然后用乙酸乙酯洗脱，得到标题化合物(22mg, 9%)。NMR: 2.27 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 7.01 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.41 (s 1H), 9.83 (s, 1H); m/z: 350 [MH]⁺。

实施例 38

按照实施例 37 的方法并使用合适的原料制备下列化合物。

实 施 例	化 合 物	NMR	m/z [MH] ⁺
38	2-(3-氯苯氨基)-4-(2-甲基吡唑并[2,3a]吡啶-3-基)嘧啶	2.64 (s, 3H), 6.95-7.03 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.72 (d, 1H), 9.84 (s, 1H)	336

实施例 39

2-[4-(N-甲基氨磺酰基)苯氨基]-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

在氮气氛下，向三(dibenzidene 丙酮)二钯(0) (24mg, 0.026mmol)、
5 2,2'-二(二苯膦基)-1,1'-联萘 (21mg, 0.034mmol)、2-氯-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(方法 20; 150mg, 0.652mmol)和 4-(N-甲基氨磺酰基)苯胺(方法 23; 135mg, 0.725mmol)的混合物中加入甲苯 (4ml)。将烧瓶抽空，再充入氮气，并加入叔丁醇钠(140mg, 1.46mmol)，然后再将烧瓶抽空，并再通入氮气。该混合物在 100℃加热 3 小时，然后使其冷
10 却。该混合物用乙酸乙酯稀释，并用水洗涤。分离有机相，干燥并蒸发除去挥发性物质。残余物经色谱纯化，用乙酸乙酯/甲醇 (100: 0 增加极性至 97: 3)洗脱，得到标题化合物 15mg, (60%)。 NMR: 2.42 (d, 3H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.79-7.70 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H); m/z: 381 [MH]⁺。

实施例 40-44

按照实施例 39 的方法并使用合适的原料制备下列化合物。

实 施 例	化合物	NMR	m/z [MH] ⁺	SM
40 ¹	2-[4-[N-(2-甲氧基 乙基)氨基磺酰基] 苯氨基]-4-(咪唑 并[1,2a]吡啶-3- 基)嘧啶	2.90 (q, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.28-3.30 (m, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.71-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	425	方 法 24
41 ²	2-[4-(N-丙基氨基磺 酰基)苯氨基]-4- (咪唑并[1,2a]吡 啶-3-基)嘧啶	0.80 (t, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H) 7.17 (dd, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.63 (s, 1H)	409	方 法 25
42	2-[4-(N-环丙基氨基 磺酰基)苯氨基]- 4-(咪唑并[1,2a]吡 啶-3-基)嘧啶	0.00-0.05 (m, 2H), 0.09-0.12 (m, 2H), 1.70-1.75 (m, 1H), 6.79 (dd, 1H), 7.10-7.15 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 4H), 7.60 (d, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.75 (s, 1H)	405 [M-H] ⁻	方 法 26
43	2-[4-(N,N-二甲基 氨基甲酰基)苯氨 基]-4-(咪唑并 [1,2a]吡啶-3-基) 嘧啶	2.98 (s, 6H), 7.10 (dd, 1H), 7.38-7.50 (m, 3H), 7.72-7.82 (m, 3H), 8.45 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.82 (s, 1H)	359	
44 ³	2-[4-(N-甲基氨基 甲酰基)苯氨基]- 4-(咪唑并[1,2a]吡 啶-3-基)嘧啶	2.78 (d, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.75-7.82 (m, 5H), 8.24 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	345	

¹ 产物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(70: 30)增加极性至(0: 100)洗脱。

² 产物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)增加极性至乙酸乙酯/甲醇 (95: 5)洗脱。

³ 产物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(80: 20)增加极性至乙酸乙酯/甲醇 (90: 10)洗脱。

5

实施例 45

2-{4-[N-(3-羟基丙基)氯磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

将 2-苯氨基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(实施例 16; 100mg, 0.347mmol)溶解在亚硫酸氯(4ml)中, 并使该混合物冷却至 5℃。加入氯磺酸(0.06ml, 0.90mmol), 并在 5℃搅拌该混合物 30 分钟, 然后使其温热至室温, 并搅拌 60 分钟。然后将该混合物加热回流 90 分钟。蒸发除去挥发性物质, 残余物与甲苯共沸。向残余物中加入 3-氨基丙醇(3ml), 并在室温搅拌该混合物 30 分钟。该混合物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)增加极性至乙酸乙酯/甲醇 (85: 15)洗脱。60mg (41%)。NMR: 1.45-1.56 (m, 2H), 2.79 (q, 2H), 3.35 (q, 2H), 4.39 (t, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.70-7.79 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H); m/z: 423 [M-H]⁻。

20 实施例 46-50

按照实施例 45 的方法并使用合适的原料制备下列化合物。

实 施 例	化 合 物	NMR	m/z [MH] ⁺
46	2-{4-[N-(环丙基甲基)氯磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	0.00-0.04 (m, 2H), 0.25-0.32 (m, 2H), 0.70-0.78 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.28-7.42 (m, 3H), 7.68-7.75 (m, 3H), 7.87 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.60 (s, 1H)	421

47	2-{4-[N-(5-羟基戊基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.18-1.40 (m, 8H), 2.70 (t, 2H) 4.25 (br s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.70-7.78 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	453
48	2-(4-{N-[2-(1-甲基吡咯烷-2-基)乙基]氨磺酰基}苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.18-1.25 (m, 2H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.70-2.85 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.63 (s, 1H) ¹	476 [M-H] ⁻
49	2-{4-[N-(3-二乙氨基丙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	0.86 (t, 6H), 1.42 (q, 2H), 2.30 (q, 4H), 2.38-2.42 (m, 2H), 2.75 (q, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.65 (s, 1H)	480
50	2-{4-[N-(2-异丙基氨基乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	0.87 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 2.46-2.50 (m, 2H), 2.58 (q, 2H), 2.80 (t, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	452

¹ 产物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(70: 30)增加极性至(0: 100)洗脱。

² 产物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)增加极性至乙酸乙酯/甲醇(95: 5)洗脱。

³ 产物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(80: 20)增加极性至乙酸乙酯/甲醇 (90: 10)洗脱。

实施例 51

10 2-(4-{N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨磺酰基}苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

将 2-苯氨基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(实施例 16; 100mg, 0.347mmol)溶解在亚硫酸氯(3ml)中, 并将该混合物冷却至 5℃, 加入氯磺酸(0.06ml, 0.90mmol), 并在 5℃ 搅拌该混合物 30 分钟, 使其温热至室温, 并搅拌 60 分钟。将该混合物加热回流 90 分钟。蒸发除去挥发性物质, 残余物与甲苯共沸。向残余物中加入吡啶(3ml)和 3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙胺(3ml), 并在室温搅拌该混合物 1 小时。该混合物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)增加极性至乙酸乙酯/甲醇(80: 20)洗脱。60mg (36%)。NMR: 1.51-1.60 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.13 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.20 (t, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H); m/z: 492 [MH]⁺。

实施例 52-70

按照实施例 45 的方法并使用合适的原料制备下列化合物。

实 施 例	化 合 物	NMR	m/z [MH] ⁺
52	2-{4-[N-(3-甲氧基丙基)氯磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.55-1.62 (m, 2H), 2.75-2.81 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.96 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	439
53	2-{4-[N-(3-异丙基氨基丙基)氯磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.48 (t, 2H), 1.88 (d, 6H), 2.42 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	466

54	2-{4-[N-(3-咪唑-1-基丙基)氧磺酰基]苯氧基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.80 (m, 2H), 2.70 (q, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.14 (dd, 1H), 7.48-7.52 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	473 [M-H] ⁻
55 ¹	2-{4-[N-(3-二甲氨基丙基)氧磺酰基]苯氧基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.48 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.12 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	452
56	2-{4-[N-(3-吗啉代丙基)氧磺酰基]苯氧基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.52 (t, 2H), 2.18-2.22 (m, 6H), 2.78 (t, 2H), 3.43-3.48 (m, 4H), 7.15 (dd, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	494
57 ¹	2-{4-[N-(3-氨基丙基)氧磺酰基]苯氧基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.38-1.45 (m, 4H), 2.79 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	424
58 ¹	2-(4-{N-[2-(2-羟基乙基氨基)乙基]氧磺酰基}苯氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.75 (t, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.60 (t, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.42-7.55 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 3H), 8.00 (d, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	454
59 ²	2-{4-[N-(2-咪唑-4-基乙基)氧磺酰基]苯氧基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	3.10 (t, 2H), 3.95 (t, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.40 (s, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 10.1 (s, 1H)	

60 ¹	2-{4-[N-(3-甲氧基丙基)氧磺酰基]苯氧基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.70-1.78 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 3.00 (t, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.63 (s, 1H)	436 [M-H] ⁻
61 ¹	2-{4-[N-(2-哌嗪-1-基乙基)氧磺酰基]苯氧基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.30 (t, 2H), 2.40-2.43 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 2.83-2.90 (m, 4H), 7.18 (dd, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	
62 ¹	2-(4-{N-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]氧磺酰基}苯氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.49 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.15-2.25 (m, 8H), 2.78 (q, 2H), 3.25-3.29 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.80 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.65 (s, 1H)	507
63 ¹	2-(4-{N-[2-(2-二乙氧基乙基氧基)乙基]氧磺酰基}苯氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	0.93 (t, 6H), 2.40-2.58 (m, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.20-3.40 (m, 4H), 7.10 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	509
64 ¹	2-{4-[N-(2,3-二羟基丙基)氧磺酰基]苯氧基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.66 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 4.49 (t, 1H), 4.70 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	441
65	2-{4-[N-(2-二甲氧基乙基)氧磺酰基]苯氧基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.08 (s, 6H), 2.24 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 1.7 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.63 (s, 1H)	438

66	2-{4-[N-(2-吗啉代乙基)氨基磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.34-2.45 (m, 6H), 2.87-2.95 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 4H), 7.09 (d, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	478 [M-H] ⁻
67	2-{4-[N-(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.64-1.74 (m, 4H), 2.52-2.64 (m, 6H), 2.87-2.92 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	464
68	2-{4-[N-(2-甲氨基乙基)氨基磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.61-2.64 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.90 (t, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.68-7.78 (m, 4H), 7.95 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 8.51 (d, 2H), 8.64 (s, 1H)	424
69	2-{4-[N-(2-哌啶-1-基乙基)氨基磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.28-1.40 (m, 2H), 1.40-1.58 (m, 4H), 2.20-2.50 (m, 6H), 2.84-2.92 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.48-7.53 (d, 2H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	478
70	2-{4-[N-(2-二乙氨基乙基)氨基磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	0.86 (t, 6H), 2.32-2.42 (m, 6H), 2.79 (t, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 3H), 7.98 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	466

¹ 产物经色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (100: 0)增加极性至(70: 30)洗脱。

² 产物无需经色谱分离, 而是将反应混合物与二氯甲烷和甲醇一起研制。
5

实施例 71

2-{4-[N-(3-咪唑-1-基丙基)氨基甲酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-

3-基)嘧啶

在氮气氛下, 向 2-氨基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(方法 22; 200mg, 0.95mmol)、1-[3-(4-溴苯甲酰氨基)丙基]咪唑(方法 27; 350mg, 1.14mmol)、三(dibenzidene 丙酮)二钯(0) (43mg, 0.047mmol)和 2,2'-二(二苯膦基)-1,1'-联萘(28mg, 0.046mmol)中加入甲苯 (10ml). 加入叔丁醇钠(218mg, 0.0023mmol), 反应混合物用氮气吹扫, 然后在 100 °C 加热 24 小时. 蒸发除去挥发性物质, 残余物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)增加极性至乙酸乙酯/甲醇 (95: 5) 洗脱, 得到标题化合物, 99mg (24%). NMR: 1.90-2.00 (m, 2H), 3.22 (q, 2H), 4.02 (t, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.42-7.55 (m, 2H), 6.80 (s, 3H), 7.78 (d, 1H), 7.83 (s, 4H), 8.38 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.92 (s, 1H); m/z: 439 [MH]⁺.

实施例 72-74

按照实施例 71 的方法并使用合适的原料制备下列化合物.

实 施 例	化合物	NMR	m/z [MH] ⁺	SM
72 ¹	2-(4-{N-[3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基]氨基甲酰基}苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.70 (quin, 2H), 1.90 (quin, 2H), 2.21 (t, 2H), 3.18-3.24 (m, 4H), 3.30-3.38 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.82 (s, 4H), 8.27 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).	456	方法 28
73 ²	2-{3-氯-4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	3.00 (q, 2H), 3.12 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.64 (s, 1H)	459	

74 ³	2-[3-氯-4-(N-丙基 氧磺酰基)苯氧基]-4-(咪唑并 [1,2a]吡啶-3-基) 嘧啶	0.80 (t, 3H), 1.38 (m, 2H), 2.79 (q, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.78 (dd 2H), 7.92 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 10.10 (d, 1H), 10.26 (s, 1H)	443	
-----------------	---	--	-----	--

¹ 反应在 100℃ 加热 48 小时, 色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇 (90: 10) 洗脱。

² 由 2,4-二氯-1-(2-甲氧基乙基氧磺酰基)苯(方法 29)制备

5 ³ 由 2,4-二氯-1-(1-丙基氧磺酰基)苯(方法 30)制备。

实施例 75

2-(3-甲基-4-氧磺酰基苯氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

如实施例 45 所述对 2-(3-甲基苯氧基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(实施例 35; 80mg, 0.266mmol)进行处理, 不同的是使用 2M 氯的乙醇溶液, 得到标题化合物(6mg, 17%). NMR: 2.60 (s, 3H), 6.95-7.20 (m, 4H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 4H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.87 (s, 1H); m/z: 381 [MH]⁺.

15 实施例 76-78

按照实施例 75 的方法并使用合适的原料制备下列化合物。

实 施 例	化合物	NMR	m/z [MH] ⁺
76	2-{3-甲基-4-[N-(2-甲氧基乙基)氧磺酰基]苯氧基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.55 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.74-7.80 (m, 4H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)	439

77	2-{3-甲基-4-[N-(3-吗啉代丙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.49 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 4H), 3.24-3.32 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.42-3.48 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.75-7.80 (m, 4H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)	508
78	2-{3-甲基-4-[N-(2-吗啉代乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.18-2.21 (m, 4H), 2.30-3.38 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 3.42-3.48 (m, 4H), 7.12 (dd, 1H), 7.42-7.55 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 4H), 8.50 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)	494

实施例 79

5-溴-2-(4-氨磺酰基苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

- 如实施例 45 所述对 2-苯氨基-5-溴-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶 (实施例 97; 73mg, 0.2mmol) 进行处理, 不同的是使用 2M 氨的乙醇溶液, 得到标题化合物(18mg, 21%). NMR: 7.12 (dd, 1H), 7.19 (s, 2H), 7.53 (dd, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); m/z: 445 [MH]⁺.

10 实施例 80-82

按照实施例 79 的方法并使用合适的原料制备下列化合物。

实 施 例	化 合 物	NMR	m/z [MH] ⁺
80	5-溴-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.90 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.28 (q, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.66 (d, 1H)	503

81	5-溴-2-{4-[N-(2-二甲基氨基乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	2.06 (s, 6H), 2.25 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.75 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.65 (d, 1H), 10.28 (s, 1H)	516
82 ¹	5-溴-2-{4-[N-(3-二甲基氨基丙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.70-1.80 (m, 2H), 1.87-1.98 (m, 2H), 2.62 (d, 6H), 2.79 (q, 2H), 7.12 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.64 (d, 1H), 10.32 (s, 1H)	530

¹ 产物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)增加极性至乙酸乙酯/甲醇(70: 30)洗脱。

5 实施例 83

2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(5-溴咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

在实施例 51 所述的条件下, 用 2-甲氧基乙胺处理 2-苯氨基-4-(5-溴咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(实施例 98; 70mg, 0.2mmol), 得到标题化合物 23mg (25%)。NMR: 2.90 (q, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.26-3.29 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.74-7.78 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.62 (s, 1H); m/z: 503 [MH]⁺。

实施例 84

15 2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯氨基}-4-(5-苯硫基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

20 向在 NMP (4ml) 中的苯硫酚(0.102ml, 1.0mmol)中加入氯化钠(80mg, 在矿物油中的 60%悬浮液, 2.0mmol), 并搅拌该混合物 30 分钟。加入在 NMP (1ml) 中的 2-[4-(N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基)苯氨基]-4-(5-溴咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(实施例 83; 100mg, 0.19mmol), 并将该混合物在 150℃加热 18 小时。使该混合物冷却,

用水稀释,并用乙酸乙酯萃取。提取液用水洗涤,干燥并蒸发除去挥发性物质。残余物与乙醚一起研制并过滤收集,得到标题化合物 20mg (20%)。NMR: 2.85 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.24 (q, 2H), 7.10-7.30 (m, 5H), 7.38 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.66 (s, 1H); m/z: 533 [MH]⁺.

实施例 85-88

按照实施例 84 的方法并使用合适的原料制备下列化合物。

实 施 例	化 合 物	NMR	m/z [MH] ⁺
85 ¹	2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯氧基}-4-(5-乙硫基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶	1.18 (t, 3H), 2.84-2.95 (m, 4H), 3.18 (s, 3H), 3.26-3.30 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.71-7.79 (m, 4H), 7.90 (d, 2H), 8.50-8.55 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.89 (s, 1H)	485
86 ¹	2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯氧基}-4-[5-(2-羟基乙硫基)咪唑并[1,2a]吡啶-3-基]嘧啶	2.90 (t, 2H), 3.05 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.32 (t, 2H), 3.60 (q, 2H), 5.00 (t, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 10.05 (s, 1H)	501
87 ²	2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯氧基}-4-[5-(噻吩-2-基硫基)咪唑并[1,2a]吡啶-3-基]嘧啶	2.90 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.24 (q, 2H), 7.08-7.10 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.70-7.80 (m, 4H), 7.94 (d, 2H), 8.52 (d, 1H), 8.63 (s, 1H)	539

88 ³	2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氧磺酰基]苯氨基}-4-[5-(2-二甲氨基乙硫基)咪唑并[1,2a]吡啶-3-基]嘧啶	2.15 (s, 6H), 2.40-2.50 (m, 2H), 2.90 (q, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.28-3.32 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 3H), 7.72-7.80 (m, 3H), 7.95 (d, 2H), 8.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 10.11 (s, 1H)	528
-----------------	---	---	-----

¹ 产物经色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇(100:0)增加极性至(95: 5)洗脱。

² 产物经色谱纯化, 用乙酸乙酯洗脱。

³ 产物经色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇(100: 0)增加极性至(70: 30)洗

5 脱。

实施例 89

2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氧磺酰基]苯氨基}-4-(5-氟基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

10 用氮气吹扫在无水二噁烷 (6ml)中的 2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氧磺酰基]苯氨基}-4-(5-溴咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(实施例 83; 87mg, 0.17mmol)、氟化四乙铵(27mg, 0.17mmol)、二苯膦基二茂铁(23mg, 0.03mmol)、氟化铜(I) (62mg, 0.7mmol)和三(dibenzidene 丙酮)二钯(0) (7mg, 0.008mmol), 并将其加热回流 48 小时。蒸发除去挥发性物质,

15 残余物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)增加极性至(0: 100)洗脱, 得到标题化合物 16mg (21%)。NMR: 2.90 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.90-7.98 (m, 3H), 8.59 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 10.53 (s, 1H); m/z: 447 [M-H]⁻。

20

实施例 90

2-{4-[N-(3-二甲氨基丙基)氧磺酰基]苯氨基}-4-(5-溴咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

25 如实施例 45 所述, 对 2-苯氨基-4-(5-溴咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(实施例 98; 200mg, 0.52mmol)进行处理, 不同的是使用 3-二甲氨基丙胺进行处理, 得到标题化合物(92mg, 34%)。NMR: 1.48-1.58 (m, 2H),

2.10 (s, 6H), 2.20-2.28 (m, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.71-7.78 (m, 3H), 7.90 (d, 2H), 8.55 (d, 1H), 8.64 (s, 1H); m/z: 530 [MH]⁺.

5 实施例 91

5-(2-羟基乙硫基)-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氯磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

向在 NMP (4ml) 中的 2-巯基乙醇 (0.139ml, 2.0mmol) 中加入氯化钠 (158mg, 60% 矿物油中的悬浮液, 4.0mmol), 并搅拌该混合物 30 分钟。加入在 NMP (1ml) 中的 5-溴-2-{4-[N-(2-甲氧基乙基)氯磺酰基]苯氨基}-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶 (实施例 80; 100mg, 0.19mmol), 并将该混合物在 120℃ 加热 3 小时。使该混合物冷却, 用水稀释, 用 2M 盐酸中和并用乙酸乙酯萃取。提取液用水和盐水洗涤, 干燥并蒸发除去挥发性物质。残余物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯 (50: 50) 增加极性至乙酸乙酯/甲醇 (95: 5) 洗脱, 得到标题化合物 39mg (20%)。NMR: 2.85-2.98 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 3.24-3.30 (m, 2H), 3.51 (q, 2H), 4.82 (t, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.72 (d, 1H), 10.18 (s, 1H); m/z: 501 [MH]⁺.

20 实施例 92

2-(4-{N-[3-(叔丁氧羰基氨基)丙基]氯磺酰基}苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

将 2-苯氨基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶 (实施例 16; 290mg, 1.0mmol) 溶解在亚硫酸氯 (6ml) 中, 并将该混合物冷却至 0℃。缓缓加入氯磺酸 (0.266ml, 4.0mmol), 并在 0℃ 搅拌该混合物 30 分钟, 使其温热至室温, 搅拌 2 小时, 然后加热回流 1 小时。蒸发除去挥发性物质。将残余物溶解在无水吡啶 (5ml) 中, 并将所得溶液缓缓加入 3-(叔丁氧羰基氨基)丙胺 (0.209ml, 1.2mmol) 和二乙基甲胺 (1.21ml, 10mmol) 在吡啶 (10ml) 中的溶液中, 并在氮气氛下冷却至 0℃。在 0℃ 搅拌该混合物 1 小时, 然后在室温搅拌 2 小时。蒸发除去挥发性物质, 残余物与水共沸。残余物与水一起研制, 过滤收集, 然后经色谱纯化, 用

二氯甲烷/甲醇 (95: 5) 增加极性至 (90: 10)洗脱, 得到标题化合物 207 mg, (40%). NMR: 1.30 (s, 9H), 1.50 (quin, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.85 (m, 2 H), 7.38 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.80 (s, 1H); m/z: 524 [MH]⁺.

5

实施例 93

2-(4-{N-[3-(苄氧羰基氨基)丙基]氨磺酰基}苯氨基)-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

如实施例 92 所述对 2-苯氨基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(实施例 16; 290mg, 1.0mmol)和 3-(苄氧羰基氨基)丙胺(0.294ml, 1.2mmol)进行处理, 得到标题化合物 212 mg, (38%).

NMR: 1.50 (quin, 2H), 2.70 (q, 2H), 2.98 (dd, 2 H), 4.98 (s, 2H), 7.12-7.15 (m, 4H), 7.18 (t, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.60 (s, 1H); m/z: 558 [MH]⁺.

实施例 94

2-[4-(2-二乙氧基乙氧基)苯氨基]-4-(6-苯基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

向 4-(2-二乙氧基乙氧基)苯基胍 (方法 42; 60mg, 0.19 mmol) 和 甲醇钠(11mg, 0.21mmol)在正丁醇(1.5ml)中的溶液中加入 3-(3-二甲氧基丙-2-烯-1-酰基)-6-苯基咪唑并[1,2a]吡啶 (方法 38; 50mg, 0.17mmol), 并在 115℃将该混合物加热 15 小时。蒸发除去挥发性物质, 残余物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯 (50:50) 增加极性至乙酸乙酯/甲醇(80:20)洗脱, 得到标题化合物(5mg, 6%).

NMR: 1.07 (t, 6H), 2.64 (q, 4H), 2.92 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.37-7.60 (m, 4H), 7.70 (d, 2H), 7.92 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 9.80 (d, 1H); m/z: 479 [MH]⁺.

实施例 95

4-(6-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)-2-(4-氨磺酰基苯氨基)嘧啶

向 4-氨磺酰基苯基胍(方法 41; 1.5g, 7.0mmol)和 甲醇钠(758mg,

14mmol)在正丁醇(4ml)中的溶液中加入 3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)-2-甲基-6-甲氧基咪唑并[1,2a]吡啶(方法 39; 862mg, 3.51mmol), 并将该混合物加热回流 24 小时。将该混合物冷却, 过滤收集所得沉淀, 并经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)增加极性至乙酸乙酯/甲醇(90: 10)洗脱, 得到标题化合物。NMR: 2.60 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 6.70 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 8.52 (d, 1H), 9.68 (d, 1H), 9.97 (s, 1H); m/z: 411 [MH]⁺.

实施例 96

10 2-(3-氯苯氨基)-4-(咪唑并[2,3a]吡啶-3-基)嘧啶

向 3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)-2-甲基咪唑并[2,3a]吡啶(方法 18; 180mg, 0.84mmol)、3-氯苯基胍(142mg, 0.84mmol)和氢化钠(67mg, 60%矿物油中的分散液, 1.67mmol)的混合物中加入无水正丁醇(6.0ml), 并将该混合物在氮气氛下于 125℃加热 7 小时。蒸发除去挥发性物质, 残余物与乙醚和蒸馏水的混合物一起研制。过滤收集沉淀的固体, 用乙醚和蒸馏水洗涤并干燥, 得到标题化合物(78mg, 29%)。NMR: 7.00 (d, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.82 (d, 2H), 9.68 (s, 1H); m/z: 322 [MH]⁺.

20

实施例 97

2-苯氨基-5-溴-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

如实施例 71 所述, 对 2-氨基-5-溴-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(方法 31; 200mg, 0.67mmol)和溴苯(0.08ml, 0.76mmol)进行处理, 产物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)增加极性至(0: 100)洗脱, 得到标题化合物。NMR: 6.98-7.10 (m, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.01 (d, 1H), 9.82 (s, 1H).

30 实施例 98

2-苯氨基-4-(5-溴咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

如实施例 71 所述, 对 2-氨基-4-(5-溴咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

(方法 35; 1.0g, 3.4mmol)和溴苯(4.36ml, 4.1mmol)进行处理, 产物经色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (98: 2)增加极性至(90: 10)洗脱, 得到标题化合物 70mg (6%). NMR: 7.00 (dd, 1H), 7.30-7.40 (m, 4H), 7.59 (d, 1H), 7.65-7.75 (m, 3H), 8.42 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.70 (s, 1H); m/z: 364 [M-H]⁻.

制备原料

上述实施例的原料是市售的, 或者可以由已知物质按照标准方法制备。例如下列反应说明而非限制上述反应中所用的某些原料的制备。

方法 1

4-(2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)-2-甲硫基嘧啶

在氮气氛下, 将 3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)-2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶(方法 2) (20g, 87mmol)、硫脲(6.52g, 86mmol)和甲醇钠(1.19g, 22mmol)在丁醇 (220ml)中的混合物在 85℃加热 2 小时。加入碘甲烷(2ml, 32mmol), 并将该混合物在 85℃再加热 1 小时。加入甲醇并蒸发除去挥发性物质。残余物经色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (100: 0 增加极性至 97: 3)洗脱, 得到标题化合物(16g, 71%). NMR: 2.59 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 9.54 (d, 1H), m/z: 257 [MH]⁺.

方法 2

3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)-2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶

在氮气氛下, 将 3-乙酰基-2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶(方法 3) (40g, 0.23mol)和 DMFDMA (200ml)的混合物加热回流 4 天。蒸发除去挥发性物质, 残余物与热乙醚一起研制, 过滤收集固体产物, 得到标题化合物(21g, 40%). NMR: 2.64 (s, 3H), 3.29 (s, 6H), 5.50 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 9.55 (d, 1H), m/z: 230 [MH]⁺.

方法 3

3-乙酰基-2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶

将 2-氨基吡啶(60g, 0.64mol)和 3-氯-2,4-戊二酮(101.4g, 0.75mol)在乙醚(450ml)和 THF (750ml)中的混合物加热回流 12 小时, 然后在室温放置 18 小时。蒸发除去溶剂, 残余物经色谱纯化, 用二氯甲烷/己烷(1: 1)增加极性至二氯甲烷/甲醇 (98: 2)洗脱。纯化的产物与己烷一起研制, 得到标题化合物(46.2g, 40%)。NMR: 2.55 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 7.15 (dd, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 9.58 (d, 1H), m/z: 175 [MH]⁺。

方法 4

4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)-2-甲硫基嘧啶

将 3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)咪唑并[1,2a]吡啶(方法 5) (0.90g, 4.2mmol)、硫脲(0.32g, 4.2mmol)和甲醇钠(0.34g, 6.3mmol)的混合物在正丁醇(10ml)中于 85℃加热 2 小时。使该混合物冷却至 30℃, 滴加碘甲烷(0.6ml, 9.6mmol), 并继续搅拌小时。蒸发除去挥发性物质, 残余物经色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (100: 0 增加极性至 97: 3)洗脱, 得到标题化合物(0.94g, 93 %)。NMR: 2.61 (s, 3H), 7.22 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 9.83 (d, 1H); m/z: 243 [MH]⁺。

方法 5

3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)咪唑并[1,2a]吡啶

将粗产物 3-乙酰基咪唑并[1,2, a]吡啶(方法 6) (3.3g, 19.1mmol)和 DMFDMA (40ml)的混合物加热回流 60 小时。将该混合物冷却, 蒸发除去挥发性物质, 残余物与热乙醚一起研制。过滤收集固体产物, 得到标题化合物 2.29g, 52%。NMR: 2.90 (br s, 3H), 3.10 (br s, 3H), 5.81 (d, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.72 (d, 1H); m/z: 216 [MH]⁺。

方法 6

3-乙酰基咪唑并[1,2a]吡啶

将氯化铝(20.4g, 153.2mmol)分小份加入冷却至 5℃的咪唑并[1,2a]

吡啶(8.9g, 75.7mmol)在二氯甲烷(150ml)中的溶液中。使该混合物温热至室温, 并搅拌 1 小时, 然后加热回流。然后用 30 分钟缓缓加入乙酸酐(5.1ml, 53.9mmol), 并将该混合物再加热回流 90 分钟。使该混合物冷却, 蒸发除去溶剂, 并向残余物中加入冰/水。用 2M 氢氧化钠水溶液使该含水混合物碱化, 并用乙酸乙酯萃取。干燥合并的提取液, 蒸发除去挥发性物质, 得到棕色油。该油中存在约 35%标题化合物, 剩余的是咪唑并[1,2, a]吡啶。该混合物无需进一步纯化即可使用。NMR: 2.57 (s, 3H), 7.22 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.79 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 9.52 (d, 1H).

10

方法 7

4-(3,5-二氧杂哌啶-1-基)磺酰基苯胺

在氢气氛下, 将 1-(3,5-二氧杂哌啶-1-基)磺酰基-4-硝基苯(方法 8) (500mg, 1.82mmol)和 10%披钼木炭催化剂(150mg)在乙醇(25ml)和乙酸乙酯(25ml)中的混合物搅拌 3 小时。经硅藻土过滤除去催化剂, 并用乙醇和乙酸乙酯洗涤滤垫。蒸发除去滤液中的挥发性物质, 残余物与乙醚和己烷一起研制, 得到标题化合物(395mg, 88%). NMR: 4.90 (s, 2H), 5.10 (s, 4H), 6.02 (s, 2H), 6.58 (d, 2H), 7.50 (d, 2H).

方法 8

1-(3,5-二氧杂哌啶-1-基)磺酰基-4-硝基苯

将 4-硝基苯磺酰胺(2.02g, 10mmol)加入 1,3,5-三氧杂环己烷(1.96g, 20mmol)在乙酸(5ml)中的溶液中。搅拌该混合物 5 分钟, 并缓缓加入甲磺酸(10ml)。然后在 35℃搅拌该混合物 20 分钟, 冷却至 0℃, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。合并的提取液用水洗涤两次, 并用 5%碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 然后干燥并蒸发除去挥发性物质。残余物从乙醇中重结晶, 得到标题化合物(955mg, 35%). NMR: 4.87 (s, 2H), 5.30 (s, 4H), 8.20 (d, 2H), 8.42 (d, 2H).

方法 9

4-(2-二乙氧基甲氧基)苯胺

在氢气氛下, 将 4-(2-二乙氧基乙氧基)-1-硝基苯(方法 10) (1.0g,

4.2mmol)和 10%披钨木炭催化剂(200mg)在乙醇(30ml)中的混合物搅拌 3 小时。经硅藻土过滤除去催化剂,滤垫用甲醇洗涤。蒸发除去滤液中的挥发性物质,得到标题化合物(400mg, 46%), 为油。M/z: 209 [MH]⁺.

5

方法 10

4-(2-二乙氧基乙氧基)-1-硝基苯

向 4-硝基酚钠(10.5g, 65mmol)、2-(二乙氧基)乙基氯盐酸盐(8.6g, 50mmol)和碳酸钾(10.4g, 75mmol)的混合物中加入水(8ml)和二甲苯(35ml), 并将所得混合物加热回流 2 小时。然后安装迪安-斯榻克分水器并除去水。将有机溶液冷却至室温, 并放置 18 小时。从沉淀的固体中弃去溶液, 蒸发除去弃去溶液中的挥发性物质, 得到标题化合物(8.0g, 52%), 为油。NMR: 0.90 (t, 6H), 2.50 (q, 2H), 2.89 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 7.15 (d, 2H), 8.18 (d, 2H); m/z: 239 [MH]⁺.

15

方法 11

4-[3-(N,N-二甲基)氨基-2-羟基丙氧基]苯胺

将 3-N,N-二甲氨基-2-羟基-3-(4-硝基苯氧基)丙烷(方法 12) (3.75 g)溶解在乙醇(40 ml)中。在氮气氛下加入 10%披钨碳(0.4g)。用氢气置换氮气氛, 并将反应混合物搅拌过夜。经硅藻土过滤除去催化剂, 并将滤液蒸发至干。将残余物溶解在含少量异丙醇的乙醚中, 并加入氯化氢溶液(1M 乙醚溶液, 16 ml)。蒸发乙醚, 并将固体残余物悬浮在异丙醇中。将该混合物在蒸汽浴中加热几分钟, 然后冷却至室温。过滤收集所得粉末, 用异丙醇、乙醚洗涤并干燥(3.04 g 72.4%)。NMR: 2.80 (s, 6H), 3.15 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 5.93 (br S, 1H), 6.88 (m, 4H); m/z 211 [MH]⁺; EA C₁₁H₁₈N₂O₂ · 1.6 HCl 理论值 C; 49.2, H; 7.4, N; 10.4, Cl; 21.7%; 实测值: C; 49.2, H; 7.2, N; 10.1; Cl; 19.1%.

方法 12

3-N,N-二甲氨基-2-羟基-1-(4-硝基苯氧基)丙烷

将 1-(4-硝基苯氧基)-2,3-环氧丙烷(方法 13) (4.3 g)溶解在甲醇(30

ml)和 DMF (10 ml)中。加入二甲胺(2M 甲醇溶液, 17 ml), 并在室温搅拌该混合物过夜。将反应混合物蒸发至干, 并将残余物溶解在饱和碳酸氢钠溶液和乙酸乙酯中。分离乙酸乙酯层, 并用饱和盐水洗涤两次, 用无水硫酸钠干燥, 过滤并蒸发, 得到油, 该油在高真空下缓缓
5 结晶(4.79g, 89.9%)。NMR (CDCl₃): 2.33 (s, 6H), 2.98 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 4.00 (m, 3 H), 7.00 (d, 2H), 8.20 (d, 2H); m/z 241 [MH]⁺。

方法 13

1-(4-硝基苯氧基)-2,3-环氧丙烷

10 按照与 Zhen-Zhong Lui 等在 Synthetic Communications (1994), 24, 833-838 中所述类似的方法制备 1-(4-硝基苯氧基)-2,3-环氧丙烷。

将 4-硝基酚(4.0 g)、无水碳酸钾 (8.0 g)和四丁基溴化铵(0.4 g)与表溴醇(10 ml)混合。反应混合物在 100℃加热 1 小时。冷却至室温后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释并过滤。蒸发滤液至干, 残余物与甲苯一
15 同蒸馏两次。所得油经柱色谱纯化, 用乙醇 (1.0%): 二氯甲烷洗脱, 蒸发得到油, 使该油结晶(4.36 g, 77.7%)。NMR (CDCl₃): 2.78 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 4.02 (dd, 1 H), 4.38 (dd, 1H), 7.00 (d, 2H), 8.20 (d, 2H); m/z 196 [MH]⁺。

20 方法 14

2-甲硫基-4-(2,5-二甲基咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

将 3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)-2,5-二甲基咪唑并[1,2a]吡啶(方
法 15) (3.50g, 14.4mmol)、硫脲(1.09g, 14.4mmol)和甲醇钠(1.01g, 18.7mmol)的混合物在 1-丁醇 (50ml)中、于 85℃加热 2 小时。使该混
25 合物冷却至 30℃, 并滴加碘甲烷(1.8ml, 28.8mmol), 再搅拌该混合物 3 小时。蒸发除去挥发性物质, 残余物经色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (100: 0 增加极性至 97: 3)洗脱, 得到标题化合物(2.37g, 61%)。NMR: 2.41 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 9.39 (s, 1H); m/z: 271 [MH]⁺。

30

方法 15

3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)-2,5-二甲基咪唑并[1,2a]吡啶

将 3-乙酰基-2,5-二甲基咪唑并[1,2, a]吡啶(方法 16) (3.60g, 19.1 mmol)在 DMFDMA (20ml)中的溶液加热回流 60 小时。使该混合物冷却并蒸发除去溶剂。残余物与热乙醚一起研制, 过滤收集固体并干燥, 得到标题化合物(3.61g, 84%)。NMR: 2.30 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.90 (br s, 3H), 3.10 (br s, 3H), 5.48 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 9.39 (dd, 1H)。

方法 16

3-乙酰基-2,5-二甲基咪唑并[1,2a]吡啶

将 3-氯-2,4-戊二酮(6.5ml, 54.4mmol)加入 2-氨基-4-甲基吡啶(5.00g, 46.3mmol)和碘化钠(10mg)在 THF (60ml)中的悬浮液中, 并将该混合物加热回流 16 小时。使反应混合物冷却并蒸发除去溶剂。所得固体残余物与热己烷一起研制, 过滤收集并干燥, 得到标题化合物(3.69g, 43%)。NMR: 2.35 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 7.41 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 9.40 (d, 1H); m/z: 189 [MH]⁺。

方法 17

4-(2-甲基吡唑并[2,3a]吡啶-3-基)-2-甲硫基嘧啶

在氮气氛下, 将 3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)-2-甲基-吡唑并[2,3a]吡啶(方法 18) (3.89g, 17mmol)、硫脲(1.27g, 17mmol)和甲醇钠(0.929g, 17mmol)在丁醇(45ml)中的混合物在 85℃加热 2 小时。加入碘甲烷(1.05ml, 17mmol), 并在 85℃再加热该混合物 2 小时。蒸发除去挥发性物质, 残余物经色谱纯化, 用乙酸乙酯/甲醇 (100: 0 增加极性至 97: 3)洗脱, 得到标题化合物(3.1g, 68%)。NMR: 2.58 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 7.04 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.72 (d, 1H); m/z: 257 [MH]⁺。

方法 18

3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)-2-甲基吡唑并[2,3a]吡啶

在氮气氛下, 将 3-乙酰基-2-甲基吡唑并[2,3a]吡啶(方法 19) (2g, 11.5mmol)和 DMFDMA (10mol)的混合物在 110℃加热 48 小时。蒸发除去挥发性物质, 残余物与热乙醚一起研制, 过滤收集固体产物, 得

到标题化合物(1.98g, 75%). NMR: 2.60 (s, 3H), 3.30 (s, 6H), 5.49 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.62 (d, 1H); m/z: 230 [MH]⁺.

5 方法 19

3-乙酰基-2-甲基吡唑并[2,3a]吡啶

向碘化 1-氨基吡啶鎓(26.9g, 0.12mol)在水(336ml)中的溶液中加入碳酸钾(53.8g, 0.39mol), 然后加入 2,4-戊二酮(24.8g, 0.25mol), 并在 80℃ 加热该混合物 2 小时, 将其冷却至室温, 并放置 18 小时。加入水, 并用乙酸乙酯萃取该混合物。干燥合并的提取液并蒸发除去挥发性物质。残余物从热己烷中重结晶, 过滤收集产物。蒸发除去滤液中的溶剂, 并将其加至重结晶得到的不溶残余物中。所得粗混合物经色谱纯化, 用二氯甲烷/己烷(1: 1)增加极性至二氯甲烷/甲醇 (97: 3)洗脱。该产物与己烷一起研制, 并加至由最初重结晶得到的产物中, 得到标题化合物(9.6g, 33%). NMR: 2.50 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 7.09 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.72 (d, 1H); m/z: 175 [MH]⁺.

方法 20

2-氯-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

在氮气氛下, 将 2-羟基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(方法 21; 9.92g, 46%)在磷酸氯(200ml)和五氯化磷(11g, 53%)中的悬浮液加热回流 24 小时。蒸发除去过量的磷酸氯, 加入冰水, 并用 2M 氢氧化钠水溶液中和该混合物。含水混合物用乙酸乙酯萃取, 干燥并蒸发, 得到标题化合物 7.42g (69%). NMR: 7.15 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.72 (d, 1H); m/z: 231 [MH]⁺.

方法 21

2-羟基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

在 60℃, 将硝酸钠(11.04g, 0.16mol)在水(100ml)中的溶液加入 2-氨基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(方法 22; 11.27g, 0.053mol)在 70% 乙酸(330ml)中的溶液中。在 60℃ 加热该混合物 3 小时, 使其冷

却，并用 5M 氢氧化钠水溶液中和，过滤收集所得沉淀，用冷水快速洗涤，并在 50℃ 真空干燥，得到标题化合物 9.95g (89%)。NMR: 6.98 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.70 (s, 1H); m/z: 213 [MH]⁺.

5

方法 22

2-氨基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

将 3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)咪唑并[1,2a]吡啶(方法 5; 20g, 0.093mol)、甲醇钠(20.1g, 0.372mol)和盐酸胍(22.09g, 0.233mol)在正丁醇(1500ml)和甲醇(1000ml)中的混合物加热回流 60 小时。从不溶性物质中弃去所得溶液，蒸发除去挥发性物质，残余物经色谱纯化，用洗脱二氯甲烷/甲醇 (97: 3)洗脱，得到标题化合物 13g (67%)。NMR: 6.78 (s, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.70 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.15 (d, 1H); m/z: 212 [MH]⁺.

15

方法 23

4-(N-甲基氨磺酰基)苯胺

向对氨基苯磺酰氯(200mg, 1.1mmol)中加入甲胺(3ml 33%乙醇溶液)，然后加入三乙胺(0.159ml, 1.1mmol)，在 80℃ 加热该混合物 6 小时，然后在室温搅拌 18 小时。蒸发除去挥发性物质，残余物与甲苯共沸，得到标题化合物(160mg, 76%)。NMR: 2.30 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.60 (d, 2H), 7.39 (d, 2H); m/z: 187 [MH]⁺.

20

方法 24

4-[N-(2-甲氧基乙基)氨磺酰基]苯胺

将 2-甲氧基乙胺(859mg, 11.4mmol)、对氨基苯磺酰氯(1.0g, 5.71mmol)和三乙胺(1.72g, 22.9mmol)在正丁醇(15ml)中的混合物加热回流 18 小时。使该混合物冷却并蒸发除去挥发性物质。残余物经色谱纯化，用乙酸乙酯/己烷(50: 50)增加极性至(70: 30)洗脱，得到标题化合物(860mg, 65%)。NMR: 2.78 (q, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.58 (d, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.40 (d, 2H); m/z: 231 [MH]⁺.

30

方法 25-26

采用方法 24 的方法步骤制备下列化合物。

方法	化合物名称	NMR	m/z
25	4-(N-丙基氨磺酰基)苯胺	0.78 (t, 3H), 1.40-1.25 (m, 2H), 2.60 (q, 2H), 5.84 (s, 2H), 6.59 (d, 2H), 7.00 (t, 1H), 7.39 (d, 2H)	
26	4-(N-环丙基氨磺酰基)苯胺	0.01-0.15 (m, 4H), 1.70-1.75 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 6.30 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.10 (d, 2H)	211 [M-H] ⁻

5 方法 271-[3-(4-溴苯甲酰氨基)丙基]咪唑

向 4-溴苯甲酰氨基(4.0g, 0.018mol)在乙醇(250ml)中的溶液中加入 1-(3-氨基丙基)咪唑(2.39ml, 0.02mol)。该混合物在室温搅拌 18 小时。蒸发除去挥发性物质, 残余物经色谱纯化, 用己烷/二氯甲烷(50: 50)增加极性至二氯甲烷/甲醇(80: 20)洗脱, 得到标题化合物。NMR: 1.95 (m, 2H), 3.20 (q, 2H), 4.0 (t, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 8.58 (t, 1H); m/z: 308 [MH]⁺。

方法 2815 1-[3-(4-溴苯甲酰氨基)丙基]-2-氧代吡咯烷

按照方法 27 所述处理 1-(3-氨基丙基)-2-氧代吡咯烷(3.07ml 14mmol), 得到标题化合物。NMR: 1.68 (quin, 2H), 1.90 (quin, 2H), 2.0 (t, 2H), 3.15-3.22 (m, 4H), 3.29-3.33 (m, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 8.48 (t, 1H)。

方法 292,4-二氯-1-(2-甲氧基乙基氨磺酰基)苯

将 2,4-二氯苯磺酰氯(500mg, 2.1mmol)和 2-甲氧基乙胺(230mg,

3.1mmol)在正丁醇(10ml)中加热回流 1 小时。蒸发除去挥发性物质, 残余物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)洗脱, 得到标题化合物。NMR: 3.04 (t, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.22 (t, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.0 (s, 1H); m/z: 282 [M-H]⁻.

5

方法 30

2,4-二氯-1-(1-丙基氨磺酰基)苯

将 2,4-二氯苯磺酰氯(500mg, 2.1mmol)和 1-丙基胺(0.2ml, 2.4mmol)在正丁醇(10ml)中加热回流 48 小时。蒸发除去挥发性物质, 残余物与乙醚一起研制, 过滤收集产物, 得到标题化合物。NMR: 0.78 (t, 3H), 1.35 (q, 2H), 2.79 (t, 2H), 7.60 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.92 (d, 2H).

10

方法 31

2-氨基-5-溴-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

在室温, 向 2-氨基-4-(咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶(方法 22; 200mg, 0.95mmol)在乙酸(4ml)中的溶液中滴加溴(54ml, 0.0011mol)。该混合物在 65℃ 加热 90 分钟, 并使其冷却。过滤收集所得沉淀, 用己烷洗涤并干燥, 得到标题化合物。NMR: 7.44 (dd, 1H), 7.90-8.00 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.78 (d, 1H); m/z: 290 [MH]⁺.

15

方法 32

5-溴咪唑并[1,2a]吡啶

将溴乙醛二乙基缩醛(50ml, 0.332mol)在二噁烷(143ml)、水(85ml)和浓盐酸(5ml)中的溶液加热回流 30 分钟, 并使该混合物冷却。加热碳酸氢钠(53g), 然后加入 5-溴-2-氨基吡啶(30g, 0.174mol)在二噁烷(230ml)和水(85ml)中的溶液, 并将该混合物加热回流 24 小时。使该混合物冷却, 倒入水中, 并用 2M 盐酸酸化。该混合物用乙酸乙酯洗涤, 水层用 2M 氢氧化钠水溶液碱化。含水混合物用乙酸乙酯萃取。合并提取液, 干燥并蒸发除去挥发性物质。残余物经色谱纯化, 用己烷/乙酸乙酯(50: 50)增加极性至(25: 50)洗脱, 得到标题化合物 20g (59%). NMR: 7.30 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.89 (s, 1H); m/z: 197 [MH]⁺.

25

30

方法 33

3-乙酰基-5-溴咪唑并[1,2a]吡啶

用 10 分钟, 将氯化铝(10.2g, 77mmol)分批加入冷却至 0℃ 的 5-
5 溴咪唑并[1,2a]吡啶(方法 32; 5.0g, 26mmol)在二氯甲烷(100ml)中的溶
液中。将该混合物加热回流, 并用 15 分钟加入乙酰氯(2.54ml,
36mmol)。将该混合物加热回流 24 小时, 冷却至 0℃, 再加入氯化铝
(10.2g, 77mmol), 然后加入乙酰氯(3.26ml)。将该混合物加热回流 24
小时, 然后蒸发除去挥发性物质。加入冰水, 该混合物用 2M 氢氧化
10 化钠水溶液碱化, 并用乙酸乙酯萃取。提取液用水洗涤, 干燥并蒸发
溶剂, 得到标题化合物 4.0g, 该产物无需进一步纯化即可使用。NMR:
2.58 (s, 3H), 7.74-7.82 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 9.62 (s, 1H); m/z: 241
[MH]⁺。

15 方法 34

5-溴-3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)咪唑并[1,2a]吡啶

将 3-乙酰基-5-溴咪唑并[1,2a]吡啶(方法 33; 4.0g)溶解在
DMFDMA (200ml)中, 并在氮气氛围下将该混合物加热回流 72 小时。
蒸发除去过量 DMFDMA, 残余物与热乙醚一起研制, 过滤收集并用
20 乙醚洗涤, 得到标题化合物 2.6g (53%)。NMR: 2.90 (s, 3H), 3.12 (s,
1H), 5.82 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.44 (s, 1H),
9.90 (s, 1H); m/z: 294 [MH]⁺。

方法 35

25 2-氨基-4-(5-溴咪唑并[1,2a]吡啶-3-基)嘧啶

将 5-溴-3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)咪唑并[1,2a]吡啶(方法 34;
2.5g, 8.5mmol)、盐酸胍(2.01g, 21mmol)和甲醇钠(1.83g, 34mmol)在正
丁醇(140ml)和甲醇(45ml)中的混合物加热回流 18 小时。蒸发除去挥
发性物质, 残余物经色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(95:5)洗脱, 得到标
30 题化合物 1.1g (45%)。NMR: 6.86 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H),
7.68 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.51 (s, 1H); m/z: 290 [MH]⁺。

方法 36

6-苯基咪唑并[1,2a]吡啶

如方法 32 所述处理 2-氨基-4-苯基吡啶(0.90g, 5.29mmol), 得到标题化合物。 NMR: 7.07 (d, 1H), 7.35-7.53 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.83 (s, 1H), 8.18 (d, 1H); m/z: 195 [MH]⁺.

方法 37

3-溴-6-苯基咪唑并[1,2a]吡啶

向 6-苯基咪唑并[1,2a]吡啶(方法 36; 0.85g, 4.88mmol)在乙醇(15ml)中的溶液中加入溴(0.24ml, 4.6mmol)在水(10ml)中的溶液, 其在黑暗环境中搅拌该混合物 14 小时。该混合物用碳酸氢钠水溶液碱化, 并用二氯甲烷萃取。干燥提取液, 蒸发除去溶剂, 残余物与乙醚一起研制, 并过滤收集, 得到标题化合物。 NMR: 7.38-7.56 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.39 (d, 1H); m/z: 273 [MH]⁺.

方法 38

3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)-6-苯基咪唑并[1,2a]吡啶

在氮气氛下, 向 3-溴-6-苯基咪唑并[1,2a]吡啶(方法 37; 0.48g, 1.76mmol)在 THF 中的溶液中加入苯基溴化镁(2.7ml, 1M THF 溶液), 并将该混合物加热回流 2 小时。将该混合物冷却至 0℃, 并滴加 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺(0.3ml, 2.64mmol)。使该混合物温热至室温并搅拌 18 小时。该反应混合物用乙醚稀释, 并用碳酸氢钠水溶液然后用盐水洗涤, 蒸发除去挥发性物质。将残余物溶解在 DMFDMA (10ml)中, 在氮气氛下将该混合物加热回流 60 小时。蒸发除去过量 DMFDMA, 并将残余物与热乙醚一起研制, 过滤收集并用乙醚洗涤, 得到标题化合物 170mg (33%)。 NMR: 2.8-3.2 (br d, 6H), 5.85 (d, 1H), 7.38-7.58 (m, 4H), 7.67 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 9.76 (d, 1H); m/z: 292 [MH]⁺.

方法 39

3-(3-二甲氨基丙-2-烯-1-酰基)-2-甲基-6-甲氧基咪唑并[1,2a]吡啶

将在 DMFDMA (25ml)中的 3-乙酰基-6-甲氧基-2-甲基咪唑并

[1,2a]吡啶(方法 40; 1.49g, 7.3mmol)和甲苯磺酸(5mg)加热回流 20 小时。蒸发除去过量 DMFDMA。残余物与乙醚一起研制, 过滤收集产物, 得到标题化合物。NMR: 2.69 (s, 3H), 3.28 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 5.44 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 9.21 (d, 1H); m/z: 260 [MH]⁺。

方法 40

3-乙酰基-6-甲氧基-2-甲基咪唑并[1,2a]吡啶

将 3-氯乙酰丙酮(2.86 ml)在 THF (6ml)中的溶液加入 2-氨基-4-甲氧基吡啶(2.71g, 21.8mmol)在 THF (14ml)中的溶液中, 并在室温搅拌该混合物 30 分钟, 然后加热回流 3 小时。蒸发除去溶剂, 残余物经色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(100: 0)增加极性至(97: 3)洗脱。产物从叔丁基甲基醚中重结晶, 得到标题化合物(2.1g, 47%)。NMR: 2.05 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.83 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 9.20 (d, 1H); m/z: 205 [MH]⁺。

方法 41

4-氮磺酰基苯基胍

将磺酰苯胺(20g, 0.166mol)、苯甲酰基氨基胍(34g, 0.33mol)在乙醇(60ml)和浓盐酸(11ml)中的混合物在蒸汽浴中加热, 直至溶剂被蒸发除去。加入水, 并将该混合物加热回流 5 分钟。加入氢氧化钠(14.4g)并将该混合物加热回流。使该混合物冷却, 并用盐酸调节至 pH 2, 过滤除去沉淀的固体。中和滤液, 蒸发除去溶剂。残余物从水中重结晶, 得到粗制标题产物。m/z: 215 [MH]⁺。

方法 42

4-(2-二乙氨基乙氧基)苯基胍

将 3,5-二甲基吡唑甲酰胺硝酸盐(0.20g, 1mmol)、4-(2-二乙氨基甲氧基)苯胺(方法 9; 1.0g, 4.8mmol)在水(1ml)中的混合物加热回流 3 小时。蒸发除去溶剂, 残余物与热乙醚一起研制, 过滤收集产物, 得到粗制标题化合物。NMR: 0.98 (t, 6H), 2.57 (q, 4H), 2.79 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.15 (d, 2H); m/z: 251 [MH]⁺。

实施例 99

下面说明了典型的用于人的治疗或预防的含有式(I)化合物或其可药用盐或体内可水解酯(下文中的化合物 X)的药物剂型:

5

(a): 片剂 I	mg/片
化合物 X	100
乳糖, 欧洲药典	182.75
交联羧甲基纤维素钠	12.0
玉米淀粉糊(5% w/v 糊)	2.25
硬脂酸镁	3.0

(b): 片剂 II	mg/片
化合物 X	50
乳糖, 欧洲药典	223.75
交联羧甲基纤维素钠	6.0
玉米淀粉	15.0
聚乙烯吡咯烷酮 (5% w/v 糊)	2.25
硬脂酸镁	3.0

(c): 片剂 III	mg/片
化合物 X	1.0
乳糖, 欧洲药典	93.25
交联羧甲基纤维素钠	4.0
玉米淀粉糊(5% w/v 糊)	0.75
硬脂酸镁	1.0

(d): 胶囊	mg/胶囊
化合物 X	10
乳糖, 欧洲药典	488.5
硬脂酸镁	1.5

(e): 注射液 I	(50mg/ml)
化合物 X	5.0% w/v
1M 氢氧化钠溶液	15.0% v/v
0.1M 盐酸	(调节 pH 至 7.6)
聚乙二醇 400	4.5% w/v
注射用水	至 100%

(f): 注射液 II	10mg/ml
化合物 X	1.0% w/v
磷酸钠 BP	3.6% w/v
1M 氢氧化钠溶液	15.0% v/v
注射用水	至 100%

(g): 注射液 III	(1mg/ml, 缓冲至 pH6)
化合物 X	1.0% w/v
磷酸钠 BP	2.26% w/v
柠檬酸	0.38% w/v
聚乙二醇 400	3.5% w/v
注射用水	至 100%

5 注

上述制剂可以按照药物领域公知的常规方法获得。片剂(a)-(c)可以按照常规方法肠包衣, 例如提供乙酸邻苯二甲酸纤维素包衣。