



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202309007 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：111116298

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl.：

*C07D401/14 (2006.01)**C07D401/04 (2006.01)**C07D277/22 (2006.01)**C07D417/04 (2006.01)**C07D403/04 (2006.01)**C07D413/04 (2006.01)**A61K31/4439(2006.01)**A61K31/426 (2006.01)**A61K31/496 (2006.01)**A61K31/501 (2006.01)**A61K31/497 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/02 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)*

(30)優先權：2021/04/30

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/091613

2021/08/31

世界智慧財產權組織

PCT/CN2021/115754

(71)申請人：大陸商南京艾美斐生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) NANJING IMMUNOPHAGE BIOTECH CO., LTD (CN)

中國大陸

(72)發明人：席建備 XI, JIANBEI (CN)；范國煌 FAN, GUOHUANG (CN)；王建飛 WANG, JIANFEI (CN)；方建朝 FONG, KIN CHIU (CN)

(74)代理人：王仕偉

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 133 頁

(54)名稱

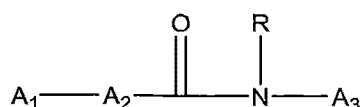
化合物及其作為 CD 38 抑制劑的用途

(57)摘要

本發明提供了能夠用作 CD38 抑制劑的式 I 的化合物；用於生產本發明的化合物的方法；包含本發明的化合物的醫藥組合物；以及用於通過投予本發明的化合物治療由 CD38 介導的疾病的用途和方法。

The present invention provides compounds of Formula I which can be used as CD38 inhibitors; methods for the production of the compounds of the invention; pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention; as well as uses and methods for treating a disease mediated by CD38 by administering the compounds of the invention.

特徵化學式：



式 I

【發明摘要】

【中文發明名稱】 化合物及其作為CD38抑制劑的用途

【英文發明名稱】 COMPOUNDS AND THEIR USES AS CD38

INHIBITORS

【中文】

本發明提供了能夠用作CD38抑制劑的式I的化合物；用於生產本發明的化合物的方法；包含本發明的化合物的醫藥組合物；以及用於通過投予本發明的化合物治療由CD38介導的疾病的用途和方法。

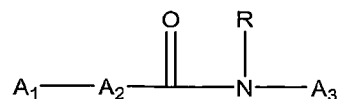
【英文】

The present invention provides compounds of Formula I which can be used as CD38 inhibitors; methods for the production of the compounds of the invention; pharmaceutical compositions comprising the compounds of the invention; as well as uses and methods for treating a disease mediated by CD38 by administering the compounds of the invention.

【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】



式 I

【發明說明書】

【中文發明名稱】 化合物及其作為CD38抑制劑的用途

【英文發明名稱】 COMPOUNDS AND THEIR USES AS CD38
INHIBITORS

5

【技術領域】

【0001】 本發明涉及新穎化合物；用於生產本發明的化合物的方法；
包含本發明的化合物的醫藥組合物；以及用於通過投予本發明的化合物治
療由CD38介導的疾病的用途和方法。特別地，本發明的化合物可以用作
10 CD38抑制劑。

【先前技術】

【0002】 CD38是由分別位於人和小鼠4號和5號染色體上的同源基因
編碼的300個胺基酸的蛋白質。在細胞內，發現CD38通常位於細胞表面，
15 但是它也可以在細胞內區室（如內質網、核膜和線粒體）中被檢測到。在
結構上，CD38是具有單個跨膜區段的單鏈糖蛋白，並且根據其膜取向在拓
撲學上可以表現為II型或III型膜蛋白。在最常見的II型取向上，CD38的短胺
基尾埋進胞質溶膠中，而CD38的催化結構域面向細胞外環境。還已經報導
了催化結構域面向胞質溶膠的III型取向。考慮到CD38的酶底物和產物將在
20 細胞外或細胞內區室中被消耗和產生，這兩個取向具有功能意義。

【0003】 CD38使用菸醯胺腺嘌呤二核苷酸（NAD⁺）作為底物催化菸
醯胺（NAM）和ADPR的合成。NAD⁺（一種調節能量代謝的必需輔因子）
可以隨著NAM的釋放轉化為cADPR。有趣的是，CD38也可以將cADPR水
解為ADP-核糖。因此，CD38具有ADP-核糖基環化酶和cADPR水解酶兩種

酶活性。ADPR和cADPR兩者都充當通過鈣（ Ca^{2+} ）動員控制幾種細胞功能的第二信使。除了其酶功能，CD38還可以充當CD31的受體。通過後者的相互作用，CD38可以充當粘附分子，介導造血細胞與內皮細胞的選擇素樣結合並促進它們向組織遷移。

5 **【0004】** CD38是在多種組織中表現的普遍存在的蛋白質。非造血組織表現包括小鼠和人兩者的前列腺上皮細胞、胰島星形膠質細胞、平滑肌細胞、視網膜管、腎、腸和腦。然而，CD38在造血組織（如骨髓和淋巴結）中最高度表現。在免疫細胞內，CD38在B細胞、巨噬細胞、樹突細胞（DC）、固有淋巴樣細胞（ILC）、自然殺傷（NK）細胞、T細胞、嗜中性粒細胞和單核細胞中高度表現。然而，如在物種之間的轉錄比較中所觀察到的，這些群體中CD38的表現水準在人和小鼠之間可能不同。

10

【0005】 表面標記物和多功能酶CD38似乎提供了炎症與年齡和疾病相關的組織穩態下降之間的聯繫，因此代表了治療干預的關鍵靶標。回應於細胞因子、內毒素和干擾素的刺激，CD38主要在免疫細胞上表現。酶的表現由含有NF- κ B、RXR、LXR和STAT的結合位點的啓動子區域調節，表明它在炎症反應中起關鍵作用。CD38表現引起細胞NAD⁺水準的顯著下降，因此改變了酶的底物可用性，調節細胞穩態。因此，在感染、衰老或腫瘤發生期間表現CD38的免疫細胞的浸潤有可能改變實質組織或腫瘤微環境中的NAD⁺穩態；破壞正常的代謝過程；並且破壞組織完整性。

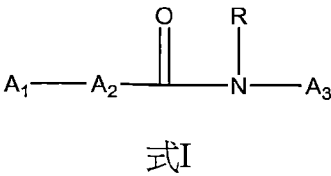
15

20 **【0006】** CD38在多種疾病（包括神經退行性變、神經炎症、癌症發展和自身免疫性疾病）中的重要作用表明CD38的靶向抑制是治療神經退行性疾病、癌症、自身免疫性疾病和其他炎性疾病的潛在治療方法。靶向CD38的最重要策略之一是開發針對CD38的小分子抑制劑，其已經展示出有希望的臨床前功效。

【發明內容】

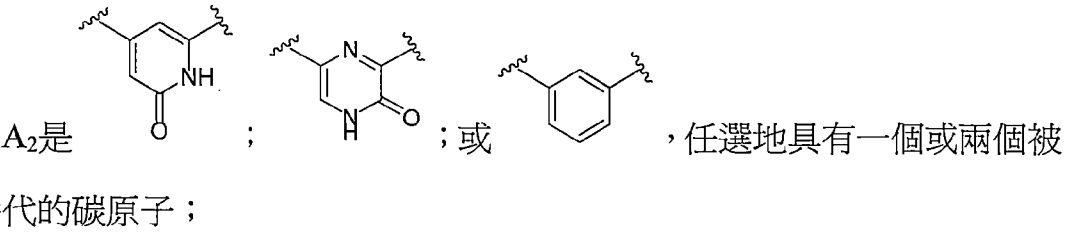
【0007】 本發明提供了用作CD38抑制劑的新穎化合物。本發明的發明人已經發現，本文公開的一些化合物（其中作為A₃的環烷基（例如，環己基）已經被任選地具有一個或兩個被N替代的碳原子的苯基（例如，苯基、吡啶基或嘧啶基）替代）顯示出改進的抑制活性和改進的CYP抑制，表明藥物-藥物相互作用（DDI）降低。由於如上所提及在作為A₃的苯基中用N替代C，所得化合物顯示出更好的溶解度和更好的藥動學（PK）特徵（包括更長的半衰期、更高的體內暴露和更慢的體內代謝），並且那些化合物已經被證明在動物試驗中具有良好的耐受性，表明安全窗良好。

【0008】 在一個方面，本發明提供了一種式I的化合物：

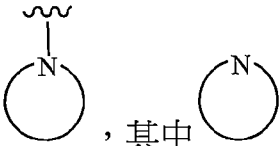


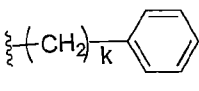
其中

A₁是鹵素；或含有1至3個選自N、O和S的雜原子且任選地被一個或兩個任選地被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₆烷基取代的5或6元不飽和單環雜環；



其中A₂任選地被以下取代：0或1個-OH；-CN；鹵素；任選地被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₆烷基；C₂₋₆炔基；C₁₋₆烷氧基；C₃₋₆環烷氧基，其中環烷基任選地具有一個被O或S替代的碳原子；-NR₁R₂，其中R₁和R₂各自獨立地是H、

C₁₋₆烷基、-C(O)C₁₋₆烷基；，其中是含有1至3個選自N、O和S的雜原子且任選地被1-2個C₁₋₆烷基取代的5或6元飽和或不飽和雜環；

A₃選自；C₁₋₆烷基；-(CHR₃)_n-C₃₋₈環烷基，其中C₃₋₈環烷基任選地具有一個或兩個被N、O或S替代的碳原子，n為0、1或2，並且R₃是H或C₁₋₆烷基；或，其中苯基任選地具有一個或兩個被N替代的碳原子，k為0、1或2；

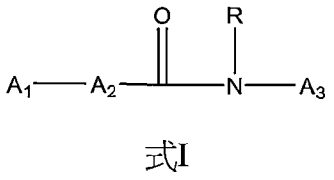
其中A₃任選地被0、1或2個獨立地選自以下的取代基取代：-OH；-CN；-OCH₂CH₂OCH₃；-CO-C₁₋₆烷基；鹵素；任選地被1-3個鹵素、甲氧基或羥基取代的C₁₋₆烷基；任選地被NH₂、二甲基胺基、羥基或羧基取代的C₁₋₆烷氧基；

C₃₋₆環烷氧基；或C₃₋₈環烷基，其中所述C₃₋₈環烷基任選地具有一個或兩個被N、O或S替代的碳原子，並且任選地被1-3個鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基或羥基取代；

R是H或C₁₋₆烷基；

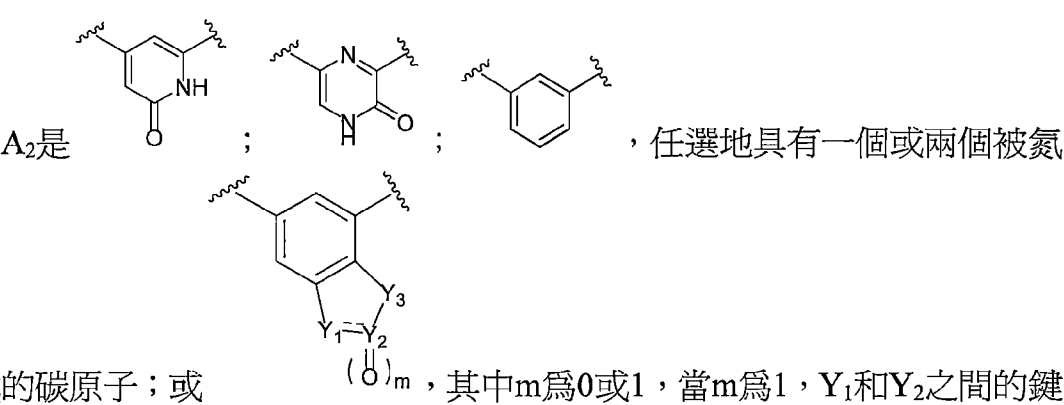
或其醫藥上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體、溶劑合物、前驅藥或組合。

【0009】 在一些實施例中，本發明提供了一種式I的化合物：



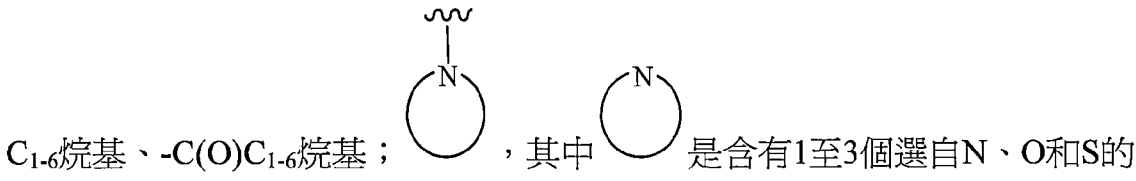
其中

A₁是鹵素；或含有1至3個選自N、O和S的雜原子且任選地被一個或兩個任選地被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₆烷基取代的5或6元不飽和單環雜環；

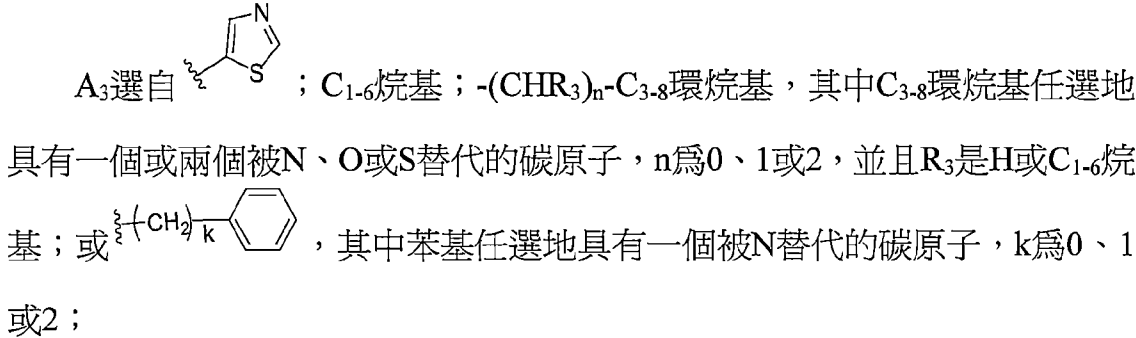


5 替代的碳原子；或
為單鍵時, Y₁和Y₃各自獨立地是CH₂、O、S或NH, Y₂是C, 當m為0且Y₁和Y₂
之間的鍵為雙鍵時, Y₁和Y₂各自獨立地是CH或N, Y₃是CH₂、O、S或NH, 當
m為0且Y₁和Y₂之間的鍵為單鍵時, Y₁、Y₂和Y₃各自獨立地是CH₂、O、S或NH;

其中A₂任選地被以下取代: 0或1個-OH; -CN; 鹵素; 任選地被1、2或3
個鹵素取代的C₁₋₆烷基; C₂₋₆炔基; C₁₋₆烷氧基; C₃₋₆環烷氧基, 其中環烷基任
選地具有一個被O或S替代的碳原子; -NR₁R₂, 其中R₁和R₂各自獨立地是H、



10 雜原子且任選地被1-2個C₁₋₆烷基取代的5或6元飽和或不飽和雜環;



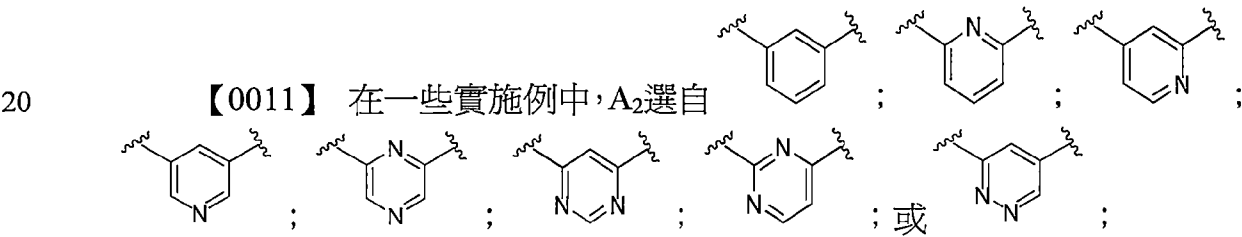
15 其中A₃任選地被0、1或2個獨立地選自以下的取代基取代: -OH; -CN;
-OCH₂CH₂OCH₃; -CO-C₁₋₆烷基; 鹵素; 任選地被1-3個鹵素取代的C₁₋₆烷基;
C₁₋₆烷氧基; C₃₋₆環烷氧基;

R是H或C₁₋₆烷基;

或其醫藥上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體、溶劑合物、前驅藥或組合。

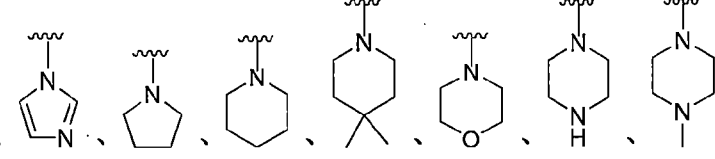
【0010】 在一些實施例中，所述化合物不是以下中的任一種：

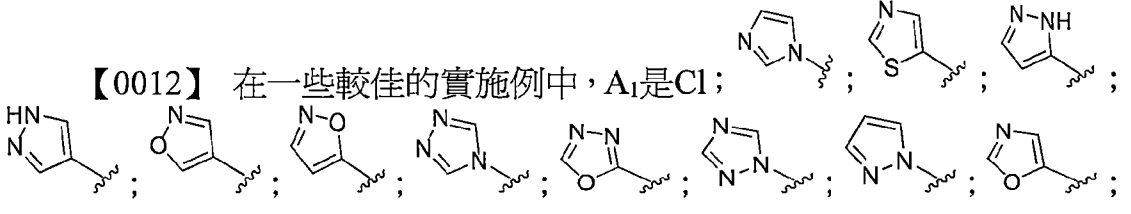
- 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；
- 5 N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺；
- 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；
- 6-(1H-咪唑-1-基)-N-苯基吡啶甲醯胺；
- 3-(1H-咪唑-1-基)-N-(2-甲氧基環己基)苯甲醯胺；
- 3-(1H-咪唑-1-基)-N-(噻唑-4-基)苯甲醯胺；
- 10 N-環己基-3-(噻唑-2-基)苯甲醯胺；
- N-(3,5-二甲基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基異菸醯胺；
- 5-氯-N-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
- 5-氯-N-(2-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
- 5-溴-N-(4-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
- 15 5-氯-N-(2-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
- 5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-苯基嘧啶-4-甲醯胺；
- 5-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-對甲苯基嘧啶-4-甲醯胺；
- 5-溴-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；或
- 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶甲醯胺。

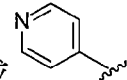


其中A₂任選地被0或1個-OH、-CN、-F、-Cl、甲基、異丙基、三氟甲基、

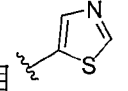
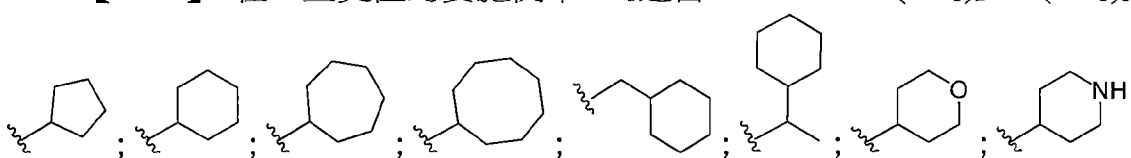
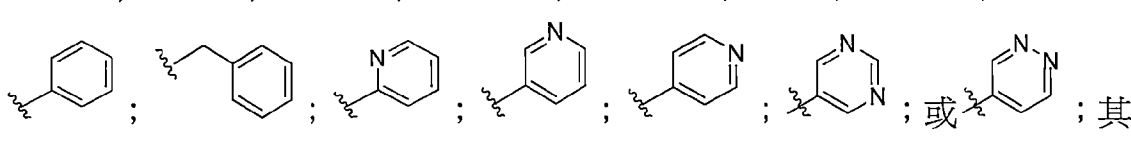
甲氧基、異丙氧基、環丁氧基、氧雜環丁烷-3-基氧基、乙炔基、-NH₂、-NHCH₃、

-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、 取代。

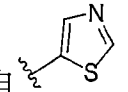
5 **【0012】** 在一些較佳的實施例中，A₁是Cl；


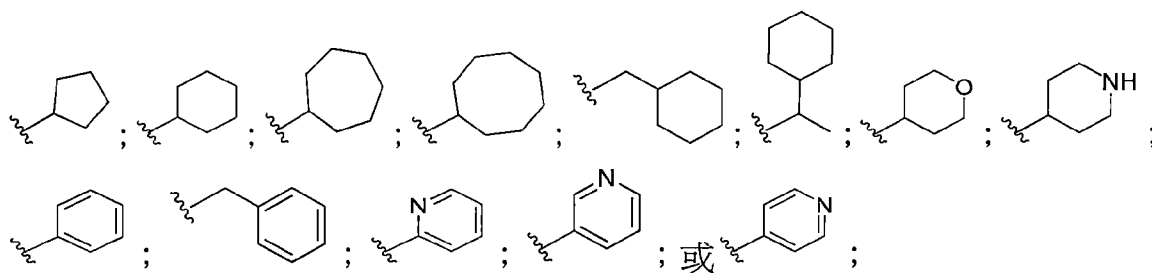
或  ；並且當它不是Cl時，A₁任選地被一個或兩個甲基或三氟甲基取代。

10 **【0013】** 在一些實施例中，A₃是具有一個或兩個被N替代的碳原子的苯基。在一些實施例中，A₃是具有一個被N替代的碳原子的苯基。在一些實施例中，A₃是具有兩個被N替代的碳原子的苯基。

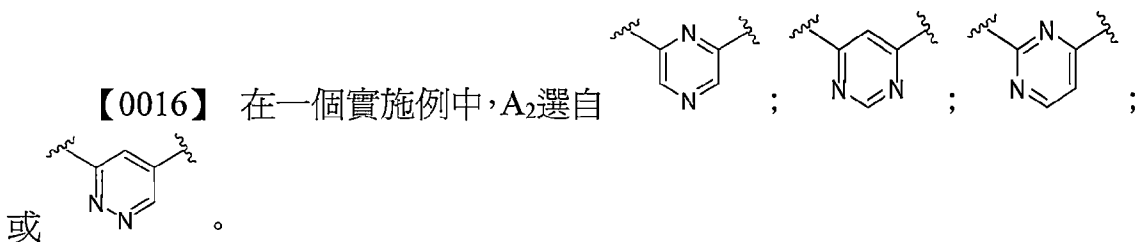
【0014】 在一些更佳的實施例中，A₃選自  ；-CH(CH₃)₂；-C(CH₃)₃；
 ；
 ；其中

15 中A₃任選地被0、1或2個獨立地選自以下的取代基取代：-OH、-CN、-OCH₂CH₂OCH₃、2-甲氧基丙-2-基、2-羥基丙-2-基、2-(二甲基氨基)乙氧基、-COCH₃、-F、-Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、環丙氧基、哌嗪-1-基、嗎啉代或3-羥基吡咯啉-1-基。

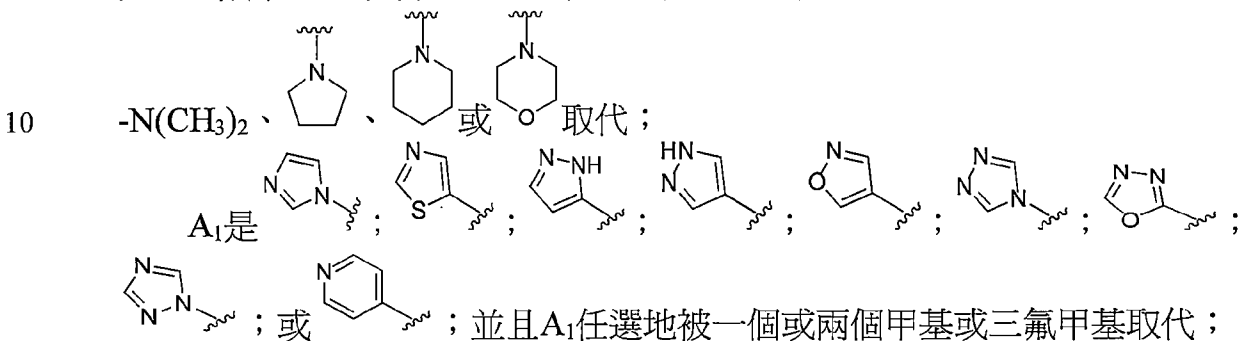
【0015】 在一些更佳的實施例中，A₃選自  ；-CH(CH₃)₂；-C(CH₃)₃；



其中A₃任選地被0、1或2個獨立地選自以下的取代基取代：-OH、-CN、
-OCH₂CH₂OCH₃、-COCH₃、-F、-Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、
環丙氧基、羥基乙氧基或羧基甲氧基。

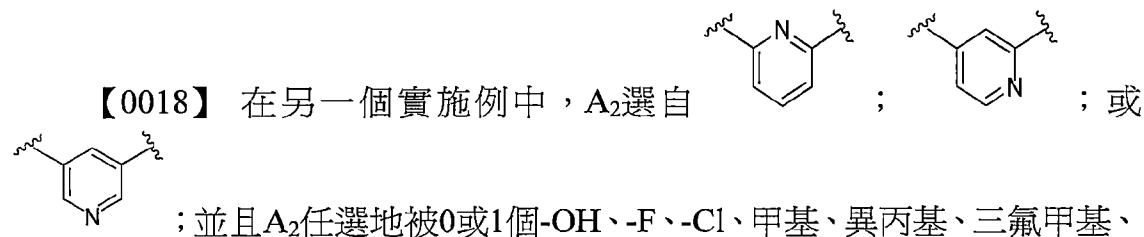


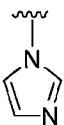
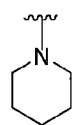
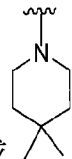
【0017】 在一個較佳的實施例中，A₂任選地被0或1個-CN、甲基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、環丁氧基、氧雜環丁烷-3-基氧基、-NH₂、-NHCH₃、



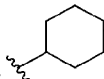
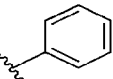
A₃任選地被0、1或2個獨立地選自以下的取代基取代：-CN、-OCH₂CH₂OCH₃、-COCH₃、-F、-Cl、甲基、三氟甲基或甲氧基；

15 R是H或甲基。

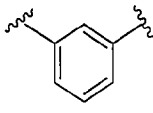


甲氧基、乙炔基、-NH₂、、或取代；

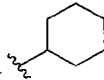
A₁是；或；並且A₁任選地被一個或兩個三氟甲基取代；

A₃是；或；並且A₃任選地被0、1或2個-F、甲基、甲氧基取代；

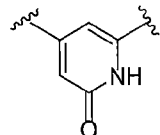
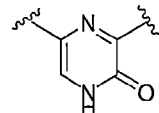
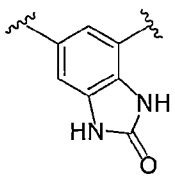
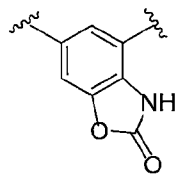
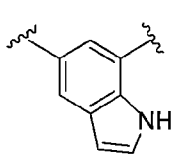
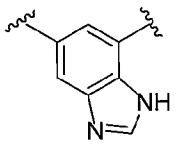
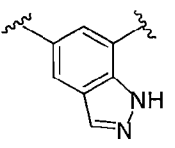
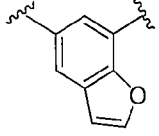
5 R是H。

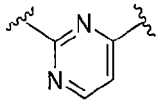
【0019】 在又另一個實施例中，A₂是；並且A₂任選地被0或1個-F、-NH₂或-NHC(O)CH₃取代；

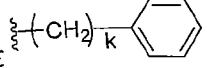
A₁是；或；並且A₁是未被取代的；

A₃是；並且A₃任選地被0、1或2個甲氧基取代；

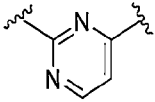
10 R是H。

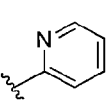
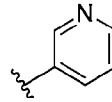
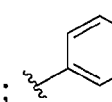
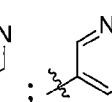
【0020】 在替代的實施例中，A₂選自；；；；；；；或；並且A₂是未被取代的。

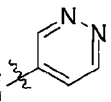
【0021】 在一個實施例中，A₂是，其是未被取代的；並且A₃

15 是，其中k為0、1或2，較佳地k為0並且所述苯基被0、1或2個獨立地選自以下的取代基取代：-OH；-CN；-OCH₂CH₂OCH₃；-CO-C₁₋₆烷基；

鹵素；任選地被1-3個鹵素、甲氧基或羥基取代的C₁₋₆烷基；任選地被NH₂或二甲基胺基取代的C₁₋₆烷氧基；C₃₋₆環烷氧基；或C₃₋₈環烷基，其中所述C₃₋₈環烷基任選地具有一個或兩個被N、O或S替代的碳原子，並且任選地被1-3個鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基或羥基取代。

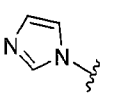
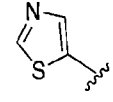
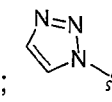
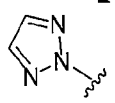
5 【0022】 在一個實施例中，A₂是 ，其任選地被0或1個-CN、甲基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、環丁氧基、氧雜環丁烷-3-基氧基、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂取代；較佳地被三氟甲基取代；並且A₃是具有一個或兩個

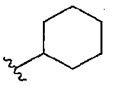
被N替代的碳原子的苯基，較佳地A₃是 ；；；；

或 ，其各自任選地被0、1或2個選自-CN、-OCH₂CH₂OCH₃、-COCH₃、

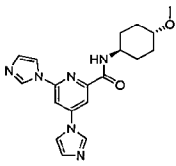
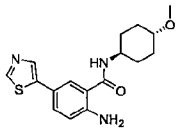
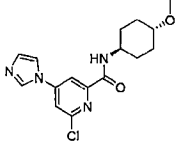
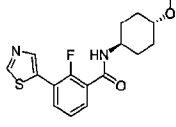
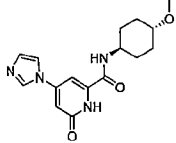
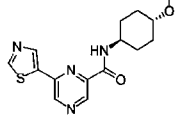
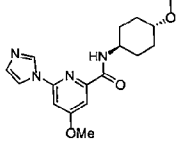
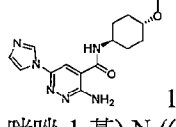
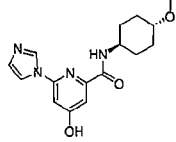
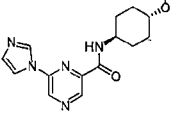
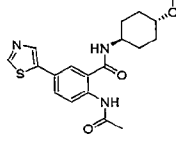
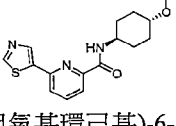
10 -F、-Cl、甲基、三氟甲基、羥基乙氧基、羧基甲氧基、羥基或甲氧基的取代基取代，較佳地被-OCH₂CH₂OCH₃、羥基乙氧基、羧基甲氧基、羥基或甲氧基取代。

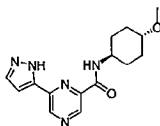
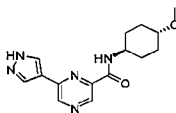
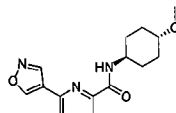
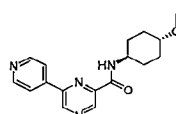
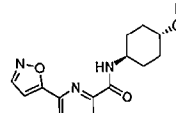
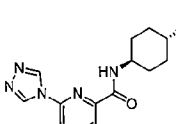
【0023】 在一個實施例中，R是H。

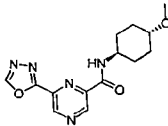
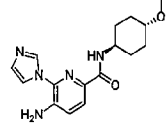
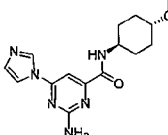
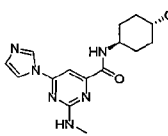
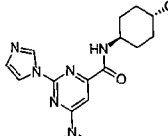
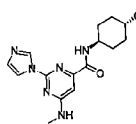
15 【0024】 在一個較佳的實施例中，A₁是 ；；；或 ；並且A₁是未被取代的。

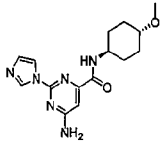
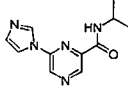
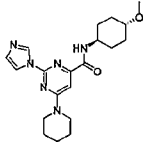
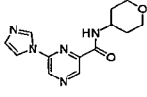
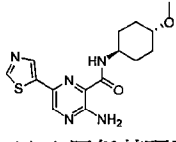
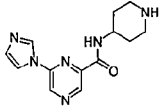
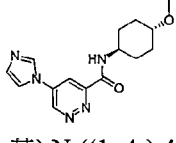
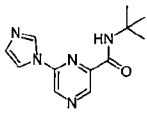
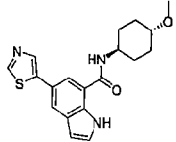
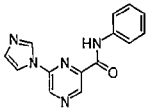
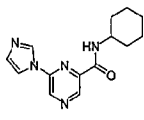
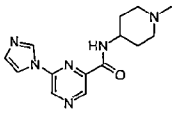
 【0025】 在一個更佳的實施例中，A₃是 ；並且A₃任選地被0、1或2個甲氧基取代。

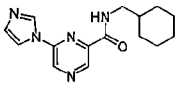
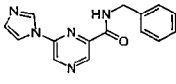
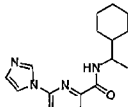
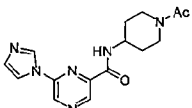
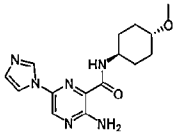
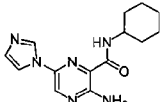
【0026】 在替代的實施例中，所述化合物選自：

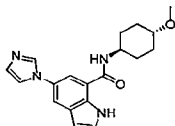
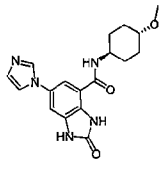
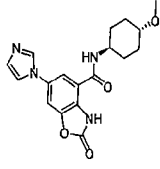
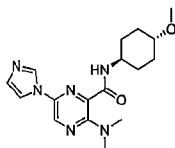
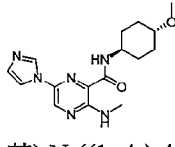
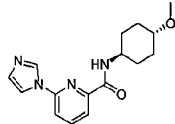
 1 4,6-二(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	 7 2-胺基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(噻唑-5-基)苯甲醯胺
 2 6-氯-4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	 8 2-氟-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-3-(噻唑-5-基)苯甲醯胺
 3 4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-氧代-1,6-二氫吡啶-2-甲醯胺	 9 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(噻唑-5-基)吡啶-2-甲醯胺
 4 6-(1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	 10 3-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)噻嗪-4-甲醯胺
 5 4-羥基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	 11 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶-2-甲醯胺
 6 2-乙醯胺基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(噻唑-5-基)苯甲醯胺	 12 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(噻唑-5-基)吡啶甲醯胺

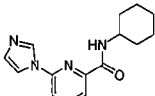
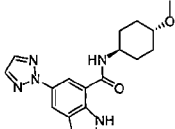
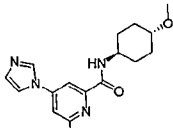
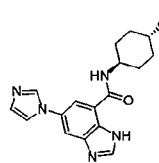
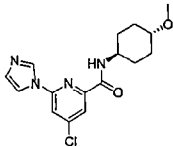
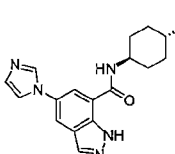
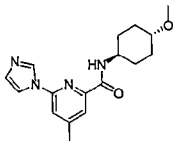
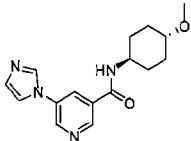
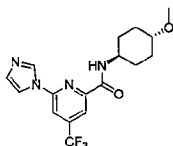
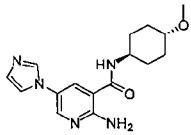
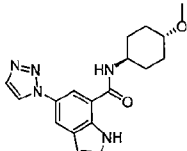
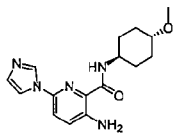
 13 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-甲醯胺
 14 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲醯胺
 15 6-(異噁唑-4-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶-2-甲醯胺
 16 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(吡啶-4-基)吡啶-2-甲醯胺
 17 6-(異噁唑-5-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺
 18 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(4H-1,2,4-三唑-4-基)吡啶-2-甲醯胺

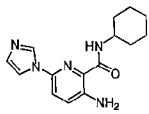
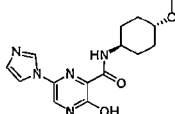
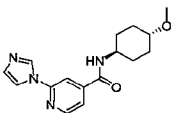
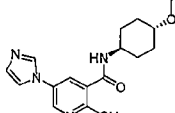
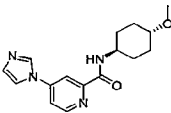
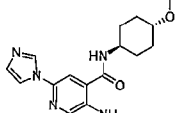
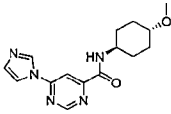
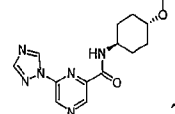
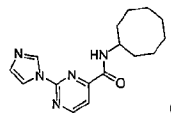
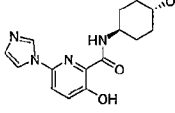
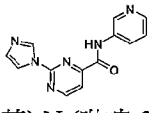
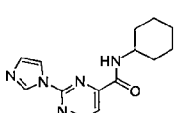
 19 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶-2-甲醯胺
 20 5-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺
 21 2-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺
 22 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(甲基胺基)嘧啶-4-甲醯胺
 23 6-(二甲基胺基)-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺
 24 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(甲基胺基)嘧啶-4-甲醯胺

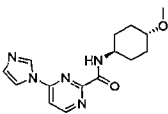
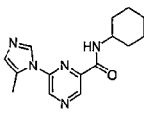
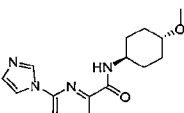
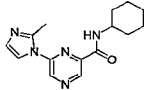
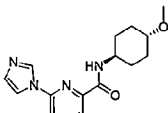
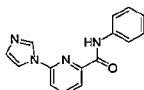
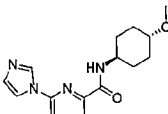
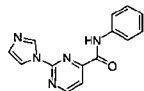
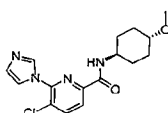
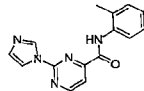
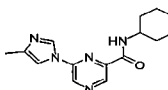
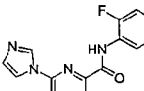
 25 6-胺基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	 31 6-(1H-咪唑-1-基)-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺
 26 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(吡啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 32 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡嗪-2-甲醯胺
 27 3-胺基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(噻唑-5-基)吡嗪-2-甲醯胺	 33 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)吡嗪-2-甲醯胺
 28 5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)噻嗪-3-甲醯胺	 34 N-(叔丁基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺
 29 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(噻唑-5-基)-1H-吲哚-7-甲醯胺	 35 6-(1H-咪唑-1-基)-N-苯基吡嗪-2-甲醯胺
 30 N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺	 36 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(1-甲基吡啶-4-基)吡嗪-2-甲醯胺

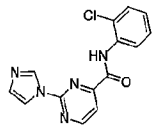
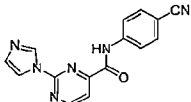
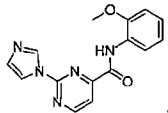
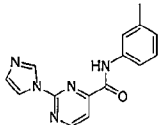
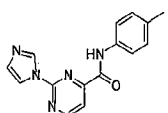
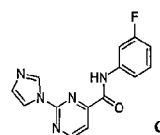
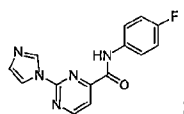
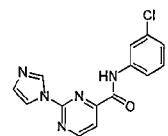
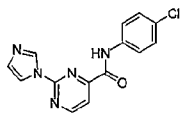
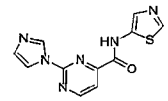
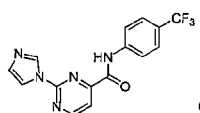
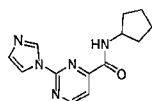
 37 N-(環己基甲基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺
 38 N-苄基-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺
 39 N-(1-環己基乙基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺
 40 N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺
 41 3-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺
 42 3-胺基-N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺

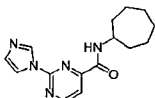
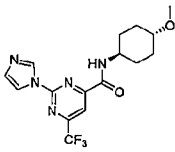
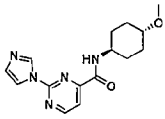
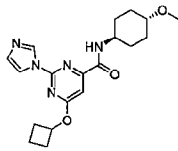
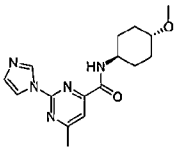
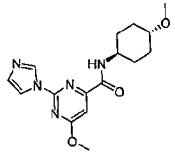
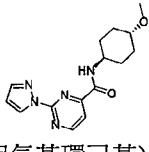
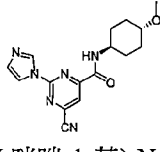
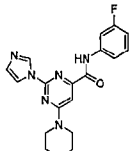
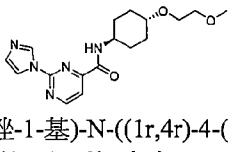
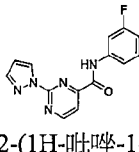
 43 5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)-1H-吲哚-7-甲醯胺
 44 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)-2-氧代-2,3-二氫-1H-苯並[d]咪唑-4-甲醯胺
 45 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)-2-氧代-2,3-二氫苯並[d]噁唑-4-甲醯胺
 46 3-(二甲基胺基)-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺
 47 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)-3-(甲基胺基)吡嗪-2-甲醯胺
 48 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺

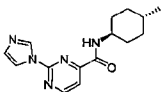
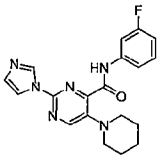
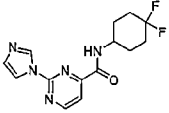
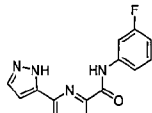
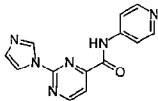
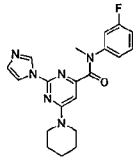
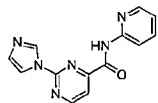
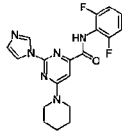
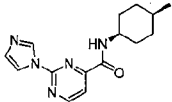
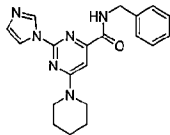
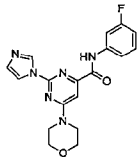
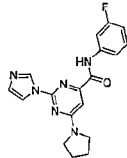
 49 N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺	 55 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H-咪[7,2-b]吡啶-7-甲醯胺
 50 4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-甲基吡啶甲醯胺	 56 5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-1H-苯並[d]咪唑-7-甲醯胺
 51 4-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	 57 5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-1H-咪[7,2-b]吡啶-7-甲醯胺
 52 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-4-甲基吡啶甲醯胺	 58 5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)菸醯胺
 53 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	 59 2-胺基-5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)菸醯胺
 54 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-咪[7,2-b]吡啶-7-甲醯胺	 60 3-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺

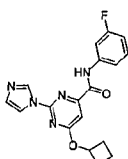
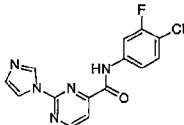
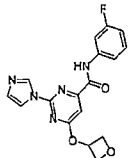
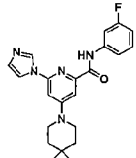
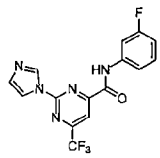
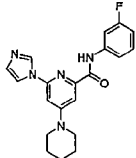
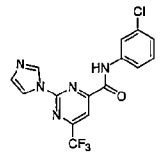
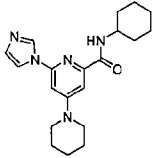
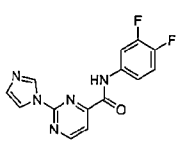
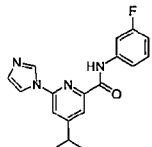
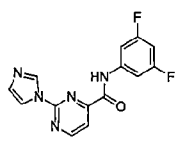
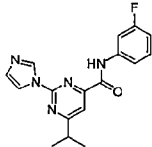
 61 3-胺基-N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺	 67 3-羥基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶-2-甲醯胺
 62 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)異菸醯胺	 68 2-羥基-5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)菸醯胺
 63 4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	 69 5-胺基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)異菸醯胺
 64 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶-4-甲醯胺	 70 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-2-甲醯胺
 65 N-環辛基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 71 3-羥基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺
 66 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)嘧啶-4-甲醯胺	 72 N-環己基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

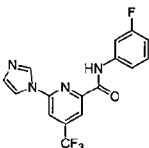
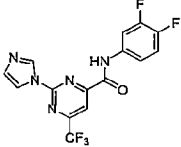
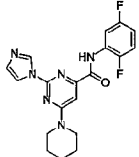
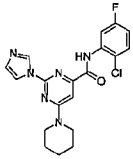
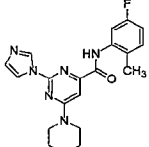
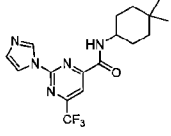
 73 4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶-2-甲醯胺	 79 N-環己基-6-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-甲醯胺
 74 6-(1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	 80 N-環己基-6-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-甲醯胺
 75 3-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	 81 6-(1H-咪唑-1-基)-N-苯基吡啶甲醯胺
 76 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-甲基吡啶甲醯胺	 82 2-(1H-咪唑-1-基)-N-苯基吡啶-4-甲醯胺
 77 5-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	 83 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(鄰甲基苯基)吡啶-4-甲醯胺
 78 N-環己基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-2-甲醯胺	 84 N-(2-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)吡啶-4-甲醯胺

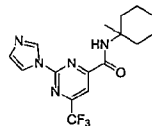
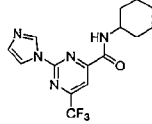
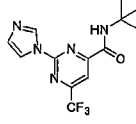
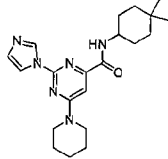
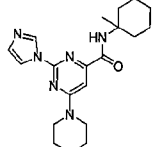
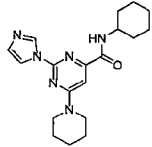
 85 N-(2-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 91 N-(4-氰基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 86 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺	 92 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(間甲苯基)嘧啶-4-甲醯胺
 87 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(對甲苯基)嘧啶-4-甲醯胺	 93 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 88 N-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 94 N-(3-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 89 N-(4-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 95 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(噻唑-5-基)嘧啶-4-甲醯胺
 90 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-甲醯胺	 96 N-環戊基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

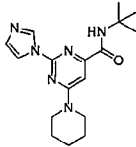
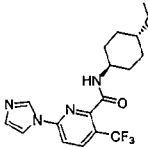
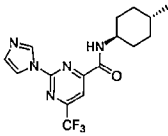
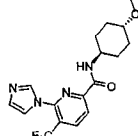
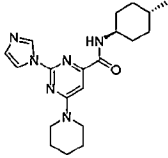
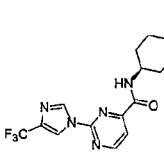
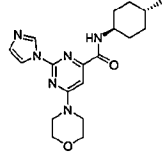
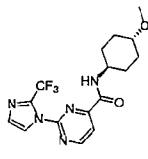
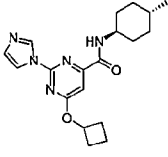
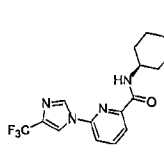
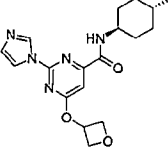
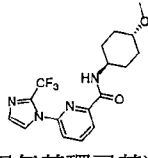
 97 N-環庚基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 103 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺
 98 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	 104 6-環丁氧基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺
 99 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-甲基嘧啶-4-甲醯胺	 105 2-(1H-咪唑-1-基)-6-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺
 100 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 106 6-氰基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺
 101 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 107 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)嘧啶-4-甲醯胺
 102 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 108 N-(4,4-二甲基環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

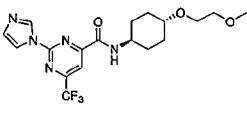
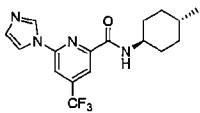
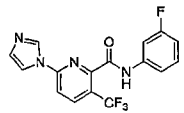
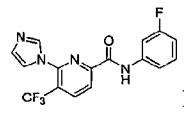
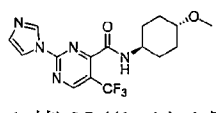
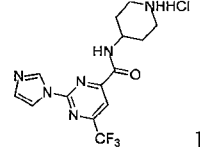
 109 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	 115 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-5-(吡啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 110 N-(4,4-二氟環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 116 N-(3-氟苯基)-2-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-甲醯胺
 111 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺	 117 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基-6-(吡啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 112 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺	 118 N-(2,6-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(吡啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 113 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1s,4s)-4-甲基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	 119 N-苄基-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(吡啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 114 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-嗎啉代嘧啶-4-甲醯胺	 120 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(吡啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

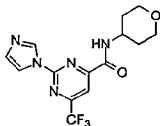
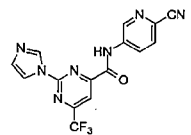
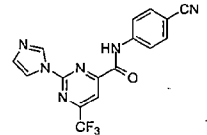
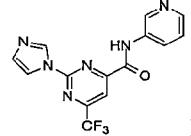
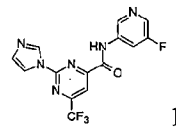
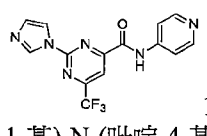
 121 6-環丁氧基-N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 127 N-(4-氯-3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 122 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)嘧啶-4-甲醯胺	 128 4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺
 123 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	 129 N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-4-(哌啶-1-基)吡啶甲醯胺
 124 N-(3-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	 130 N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)-4-(哌啶-1-基)吡啶甲醯胺
 125 N-(3,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 131 N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-4-異丙基吡啶甲醯胺
 126 N-(3,5-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 132 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-異丙基嘧啶-4-甲醯胺

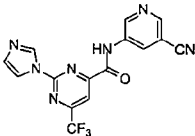
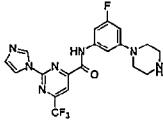
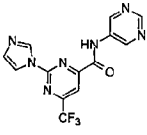
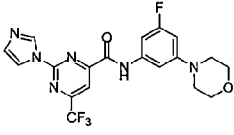
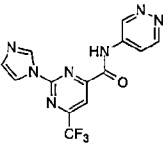
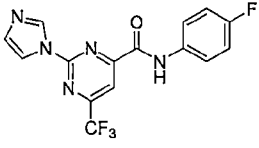
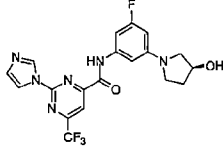
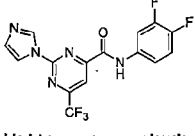
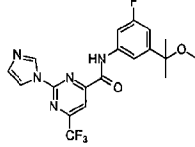
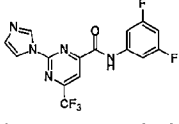
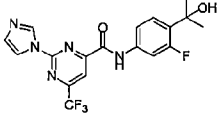
 133 N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲酰胺
 134 N-(3,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺
 135 N-(2,5-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰胺
 136 N-(2-氯-5-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰胺
 137 N-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰胺
 138 N-(4,4-二甲基環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺

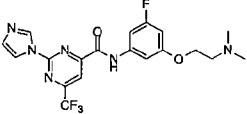
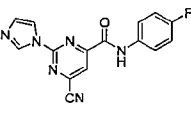
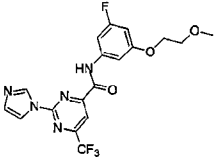
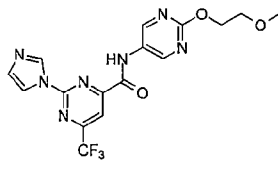
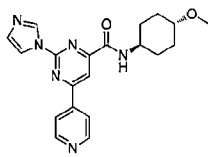
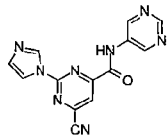
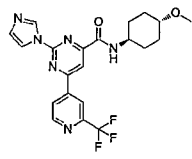
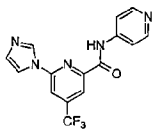
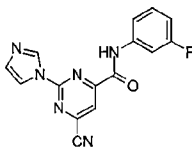
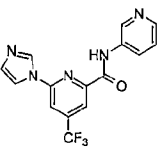
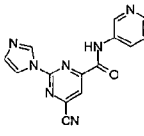
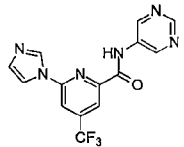
 139 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(1-甲基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺
 140 N-環己基-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺
 141 N-(叔丁基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺
 142 N-(4,4-二甲基環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰胺
 143 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(1-甲基環己基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰胺
 144 N-環己基-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰胺

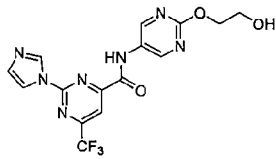
 145 N-(叔丁基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 151 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-3-(三氟甲基)吡啶甲醯胺
 146 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	 152 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(三氟甲基)吡啶甲醯胺
 147 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 153 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 148 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-6-嗎啉代嘧啶-4-甲醯胺	 154 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 149 6-環丁氧基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	 155 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺
 150 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)嘧啶-4-甲醯胺	 156 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺

	157
2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	
	158
6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	
	159
N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	
	160
N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	
	161
2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	
	162
2-(1H-咪唑-1-基)-N-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺鹽酸鹽	

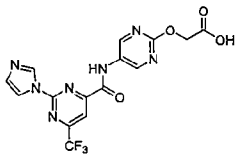
	163
2-(1H-咪唑-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	
	164
N-(6-氰基吡啶-3-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	
	165
N-(4-氰基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	
	166
2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	
	167
N-(5-氟吡啶-3-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	
	168
2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	

 169 N-(5-氟基吡啶-3-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三 氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	 175 N-(3-氟-5-(咪嗪-1-基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)- 6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺
 170 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)-6-(三氟甲基) 嘧啶-4-甲醯胺	 176 N-(3-氟-5-嗎啉代苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6- (三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺
 171 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(嘧啶-4-基)-6-(三氟甲基) 嘧啶-4-甲醯胺	 177 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(3-嗎啉代苯基)-6-(三 氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺
 172 N-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基) 嘧啶-4-甲醯胺	 178 (S)-N-(3-氟-5-(3-羟基吡咯啶-1-基)苯基)-2- (1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺
 173 N-(3,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲 基)嘧啶-4-甲醯胺	 179 N-(3-氟-5-(2-甲氧基丙-2-基)苯基)-2-(1H-咪唑 -1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺
 174 N-(3,5-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲 基)嘧啶-4-甲醯胺	 180 N-(3-氟-4-(2-羟基丙-2-基)苯基)-2-(1H-咪唑- 1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺

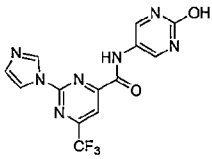
 181 N-(3-(2-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-5-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	 187 6-氰基-N-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺
 182 N-(3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	 188 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-5-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺
 183 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺	 189 6-氰基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)嘧啶-4-甲醯胺
 184 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺	 190 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺
 185 6-氰基-N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	 191 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺
 186 6-氰基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)嘧啶-4-甲醯胺	 192 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



193
N-(2-(2-羟基乙氧基)嘧啶-5-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺



194
2-((5-(2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺基)嘧啶-2-基)氧基)乙酸



195
N-(2-羟基嘧啶-5-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酰胺

【0027】 在另一個方面，本發明提供了一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含以上所述的式I的化合物或其醫藥上可接受的鹽；以及醫藥上可接受的載劑或賦形劑。

5 【0028】 在又另一個方面，本發明提供了以上所述的式I的化合物或醫藥組合物用於治療由CD38介導的疾病的用途。

 【0029】 較佳地，由CD38介導的所述疾病是：

 選自癡呆、阿爾茨海默病（AD）、帕金森病的神經退行性疾病；

 選自膠質母細胞瘤、肺癌、結腸癌、肝癌、乳腺癌、胃癌、膀胱癌、黑素瘤的腫瘤；

10 選自糖尿病、類風濕性關節炎（RA）、多發性硬化（MS）、系統性紅斑狼瘡（SLE）的自身免疫性疾病；

 選自哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的炎性疾病。

15 【0030】 在又另一個方面，本發明提供了以上所述的式I的化合物或醫藥組合物用於生產用以治療由CD38介導的疾病的藥物的用途。

 【0031】 較佳地，由CD38介導的所述疾病是：

 選自癡呆、阿爾茨海默病（AD）、帕金森病的神經退行性疾病；

 選自膠質母細胞瘤、肺癌、結腸癌、肝癌、乳腺癌、胃癌、膀胱癌、黑素瘤的腫瘤；

20 選自糖尿病、類風濕性關節炎（RA）、多發性硬化（MS）、系統性紅斑狼瘡（SLE）的自身免疫性疾病；

 選自哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的炎性疾病。

 【0032】 在又另一個方面，本發明提供了一種治療有需要的受試者的

由CD38介導的疾病的方法，所述方法包括向所述受試者投予治療有效量的以上所述的式I的化合物或其醫藥上可接受的鹽。

【0033】 較佳地，由CD38介導的所述疾病是：

選自癡呆、阿爾茨海默病（AD）、帕金森病的神經退行性疾病；

5 選自膠質母細胞瘤、肺癌、結腸癌、肝癌、乳腺癌、胃癌、膀胱癌、黑色素瘤的腫瘤；

選自糖尿病、類風濕性關節炎（RA）、多發性硬化（MS）、系統性紅斑狼瘡（SLE）的自身免疫性疾病；

10 選自哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的炎性疾病。

【0034】 更佳地，所述受試者是人。

【0035】 在又另一個方面，本發明提供了一種抑制CD38功能的方法，所述方法包括使以上所述的式I的化合物或其醫藥上可接受的鹽與所述CD38接觸。

15 【0036】 在一個實施例中，所述CD38在細胞中。

【0037】 在另一個實施例中，所述接觸在體外發生。在又另一個實施例中，所述接觸在體內發生。

【實施方式】

20 定義

【0038】 在本發明中，以下定義是適用的：

【0039】 短語「CD38抑制劑」包括本發明所述的CD38抑制劑的任何和所有可能的異構體、立體異構體、對映異構體、非對映異構體、互變異構體、醫藥上可接受的鹽、水合物、溶劑合物和前驅藥。

【0040】冠詞「一個/一種(a)」和「一個/一種(an)」在本發明中用於指代一個/一種或多於一個/一種(即,至少一個/一種)所述冠詞的語法賓語。舉例來說,「一個/一種要素」意指一個/一種要素或多於一個/一種要素。

5 【0041】除非另外指示,否則術語「和/或」在本發明中用於意指「和」或「或」。

 【0042】如本發明中所用的術語「雜環」是指含有3-10個原子的環狀烴,其中至少一個原子是O、N或S,其中單環雜環可以含有至多兩個雙鍵。雜環的例子包括但不限於氮雜環丙烷、氧雜環丙烷、硫雜環丙烷、氮雜環丁烷、氧雜環丁烷、硫雜環丁烷、吡咯啉、四氫呋喃、四氫噻吩、哌啉、四氫吡喃、噻烷(thiane)、咪唑烷、噁唑烷、噻唑烷、二氧戊環、二硫雜環戊烷、哌嗪、噁嗪、二噻烷和二噁烷。在一些實施例中,雜環是含有1至3個選自N、O和S的雜原子的5或6元不飽和單環雜環。在進一步的實施例中,含有1至3個選自N、O和S的雜原子的5或6元不飽和單環雜環是芳族的,並且包括但不限於咪唑基、吡唑基、異噁唑基、噁唑基、異噻唑基、噻唑基、三唑基、噁二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基。

10

15

 【0043】單獨或與其他基團組合的術語「C₁₋₆烷基」是指具有1至6個碳原子的直鏈或支鏈烷基。C₁₋₆烷基的例子包括但不限於甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、異丙基、異丁基、仲丁基、叔丁基、異戊基和新戊基。

20 【0044】單獨或與其他基團組合的術語「C₂₋₆炔基」是指較佳具有2至6個碳原子且具有至少1-2個炔基不飽和位點的炔基,較佳的炔基包括乙炔基(-C≡CH)、炔丙基(-CH₂C≡CH)等。

 【0045】術語「C₃₋₈環烷基」是指含有3-8個碳原子的環狀烴。環烷基的例子包括但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基。應理解,環烷基上的任何可取代氫都可以被鹵素、C₁-C₃烷基、羥基、烷氧基和

氰基取代。在一些實施例中，「C₃₋₈環烷基」任選地具有一個或兩個被N、O或S替代的碳原子。這種環烷基的例子包括但不限於氧雜環丙烷基、氮雜環丙烷基、氧雜環丁烷基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、吡咯啉基、四氫噻吩基、四氫噻喃基、四氫吡喃基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基或硫代嗎啉基。

5 **【0046】** 單獨或與其他基團組合的術語「C₁₋₆烷氧基」是指基團R'-O-，其中R'是C₁₋₆烷基。C₁₋₆烷氧基的例子包括但不限於甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、異戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基和己氧基。

10 **【0047】** 單獨或與其他基團組合的術語「C₃₋₆環烷氧基」是指基團R"-O-，其中R"是C₃₋₆環烷基。C₃₋₆環烷氧基的例子包括但不限於環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基和環己氧基。

【0048】 術語「鹵素」或「鹵代」是指氟、氯、溴或碘。較佳的「鹵素」基團是氟、氯或溴。

15 **【0049】** 術語「苯基」是指通過從苯除去一個氫而形成的基團。在一些實施例中，苯基任選地具有一個或兩個被N替代的碳原子，並且包括但不限於吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或噻嗪基。

【0050】 「任選的」或「任選地」意指隨後描述的事件或情況可以發生或者可以不發生，並且所述描述包括發生所述事件或情況的情形和不發生所述事件或情況的情形。

20 **【0051】** 「被取代的」基團包括單自由基價取代基結合到被取代的基團的單個原子（例如，形成支鏈）的實施例，並且還包括取代基可以是結合到被取代的基團的兩個相鄰原子從而在被取代的基團上形成稠環的雙自由基橋接基團的實施例。

【0052】 在給定基團（部分）在本發明中被描述為附接到第二基團且

附接位點不明確的情況下，給定基團可以在給定基團的任何可用位點處附接到第二基團的任何可用位點。例如，附接位點不明確的「C₁₋₆烷基取代的苯基」可以具有附接到苯基的任何可用位點的C₁₋₆烷基的任何可用位點。在這方面，「可用位點」是基團的氫可以被取代基替代的基團位點。

5 **【0053】** 「醫藥上可接受的鹽」是指保留游離鹼的生物有效性和性質並且通過與無機酸或有機酸反應獲得的那些鹽，所述無機酸例如酸、氫溴酸、硫酸、硝酸和磷酸，所述有機酸如磺酸、羧酸、有機磷酸、甲磺酸、乙磺酸、
10 甲磺酸、檸檬酸、富馬酸、馬來酸、琥珀酸、苯甲酸、水楊酸、乳酸、酒石酸（例如，(+) 或 (-) 酒石酸或其混合物）、胺基酸（例如，(+) 或 (-) 胺基酸或其混合物）等。這些鹽可以通過業內熟習此項技術者已知的方法製備。
「醫藥上可接受的鹽」是指在合理的醫學判斷範圍內適用於與人和低等動物的組織接觸而沒有過度毒性、刺激、過敏反應等並且與合理的效益/風險比相稱的那些鹽。醫藥上可接受的鹽在本領域是熟知的。例如，S. M. Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19（通過引用併入本文）中詳細描述了醫藥上可接受的鹽。
15

【0054】 如本發明中所用，術語「載劑」涵蓋載劑、賦形劑和稀釋劑，並且意指參與將藥劑從身體的一個器官或部分攜帶或輸送至身體的另一個器官或部分的材料、組合物或媒劑，如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或包封材料。

20 **【0055】** 短語「有效量」意指根據本發明的化合物的在它被投予或使用的背景下足以實現所需效果或結果的量。根據上下文，短語有效量可以包括醫藥有效量或治療有效量或者與其同義。有效量可以通過業內熟習此項技術者已知的方法確定。

【0056】 給定式的化合物（例如，式I的化合物）旨在涵蓋本發明的化

合物、以及此類化合物的醫藥上可接受的鹽、醫藥上可接受的酯、異構體、互變異構體、溶劑合物、同位素、水合物、多晶型物和前驅藥。另外，本發明的化合物可以具有一個或多個不對稱中心，並且可以作為外消旋混合物或者作為單獨的對映異構體或非對映異構體產生。在給定式的任何給定化合物中存在的立體異構體的數量取決於存在的不對稱中心的數量（可能存在 2^n 個立體異構體，其中 n 是不對稱中心的數量）。單獨的立體異構體可以通過在合成的某個適當階段拆分中間體的外消旋或非外消旋混合物或者通過常規手段拆分化合物來獲得。

【0057】 單獨的立體異構體（包括單獨的對映異構體和非對映異構體）以及立體異構體的外消旋和非外消旋混合物涵蓋在本發明的範圍內，除非另外特別指出，否則所有這些都旨在通過本說明書的結構來描繪。

【0058】 「異構體」是具有相同分子式的不同化合物。異構體包括立體異構體、對映異構體和非對映異構體。

【0059】 「立體異構體」是僅在原子空間排列方式上不同的異構體。

【0060】 「對映異構體」是作為彼此的不可重疊鏡像的一對立體異構體。一對對映異構體的1:1混合物是「外消旋」混合物。在適當的情況下，術語「 $(\pm)$ 」用於表示外消旋混合物。

【0061】 「非對映異構體」是具有至少兩個不對稱原子，但是不是彼此的鏡像的立體異構體。

【0062】 一些化合物作為互變異構體存在。互變異構體彼此平衡。例如，含有醯胺的化合物可以與亞胺酸互變異構體平衡存在。無論顯示哪種互變異構體，並且無論互變異構體之間的平衡性質如何，業內一般技術者都將化合物理解為包括醯胺和亞胺酸互變異構體兩者。因此，含有醯胺的化合物應理解為包括它們的亞胺酸互變異構體。同樣，含有亞胺酸的化合物應理解

為包括它們的鹽胺互變異構體。

【0063】術語「多晶型物」是指結晶化合物的不同晶體結構。不同的多晶型物可以由晶體堆積的差異（堆積多晶型）或同一分子的不同構象異構體之間的堆積差異（構象多晶型）產生。

5 【0064】術語「溶劑合物」是指通過組合本發明的化合物和溶劑形成的複合物。

【0065】術語「水合物」是指通過組合本發明的化合物和水形成的複合物。

10 【0066】術語「前驅藥」是指包括這樣的化學基團的本發明的化合物，所述化學基團在體內可以被轉化和/或可以從分子的其餘部分分離以提供活性藥物、其醫藥上可接受的鹽或其生物活性代謝物。

【0067】「受試者」是哺乳動物，例如人、小鼠、大鼠、豚鼠、狗、貓、馬、牛、豬或非人靈長類動物（如猴、黑猩猩、狒狒或恒河猴），並且術語「受試者」和「患者」在本發明中可互換使用。

15 【0068】術語「抑制(inhibition)」、「抑制(inhibit)」或「抑制(inhibiting)」指示生物活性或過程的基線活性的顯著降低。

【0069】除非另外指示，否則術語「疾病」在本發明中用於意指術語障礙、病症或病患，並且可與這些術語互換使用。

20 【0070】短語「神經退行性疾病」在本發明中用於定義以認知功能的進行性喪失、運動功能控制的進行性喪失和/或運動功能的進行性喪失為特徵的疾病。較佳地，神經退行性疾病選自癡呆、阿爾茨海默病（AD）、多發梗死性癡呆（MID）、皮克病、帕金森病、ALS、TIA和中風。更佳地，神經退行性疾病是癡呆、阿爾茨海默病（AD）或帕金森病。

【0071】如本發明中所用，術語「腫瘤」是指組織的異常生長。腫瘤

可以是良性的或惡性的。通常，惡性腫瘤被稱為癌症。癌症與良性腫瘤的區別在於惡性細胞侵入其他組織的能力，通過經由侵入直接生長到相鄰組織中或通過經由轉移（即，通過血液或淋巴系統輸送）植入到遠處部位。較佳地，腫瘤選自膠質母細胞瘤、肺癌、結腸癌、肝癌、乳腺癌、胃癌、膀胱癌、黑素瘤。

【0072】 如本發明中所用，短語「自身免疫性疾病」是指由身體對患者體內通常存在的物質和組織的不適當免疫反應（自身免疫）引起的疾病。自身免疫性疾病症狀的範圍可以從疲勞和輕度皮疹到罕見的嚴重警告徵象，如癲癇發作。較佳地，自身免疫性疾病選自類風濕性關節炎（RA）、多發性硬化（MS）、結節病、銀屑病、克羅恩病、系統性紅斑狼瘡（SLE）和1型糖尿病，更佳地，自身免疫性疾病選自糖尿病、類風濕性關節炎（RA）、多發性硬化（MS）和系統性紅斑狼瘡（SLE）。

【0073】 如本發明中所用，短語「炎性疾病」是指由炎症引起、由炎症造成或導致炎症的疾病。短語「炎性疾病」還可以指代失調的炎性反應，其引起巨噬細胞、粒細胞和/或T淋巴細胞的過度反應，導致異常組織損傷和/或細胞死亡。炎性疾病可以是急性或慢性炎性病，並且可以由感染或非感染性原因造成。炎性疾病較佳地是哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）。

【0074】 關於受試者，術語「治療」是指改進受試者的疾病的至少一種症狀。治療可以是治癒、改進或至少部分改善疾病。

【0075】 如本發明中所用，術語「投予（administer）」、「投予（administering）」或「投予（administration）」是指將化合物或化合物的醫藥上可接受的鹽或組合物直接投予給受試者，或者將化合物或化合物的醫藥上可接受的鹽的前驅藥衍生物或類似物或者組合物投予給受試者，所述前驅

藥衍生物或類似物或者組合物可以在受試者體內形成等效量的活性化合物。

醫藥組合物和投予

【0076】 本發明還包括可用於治療由CD38介導的疾病或可用於抑制CD38功能等的醫藥組合物。組合物可以適合於內服並且包含有效量的作為CD38抑制劑的本發明的化合物以及醫藥上可接受的載劑。CD38抑制劑是特別有用的，因為它們展示出非常低的全身毒性或沒有全身毒性。

【0077】 CD38抑制劑可以各自以足以治療或預防受試者的但不限於心血管和腦血管疾病、神經退行性疾病、自身免疫性疾病和炎性疾病、纖維化疾病、代謝障礙和腫瘤或預防其發展的量投予。

【0078】 CD38抑制劑的投予可以經由治療劑的任何投予方式完成。這些方式包括全身或局部（local）投予，如口服、鼻、腸胃外（靜脈內）、肌內、鞘內、玻璃體內、透皮、皮下、陰道、頰、直腸、局部（topical）投予方式或作為藥物洗脫支架。

【0079】 根據預期的投予方式，組合物可以呈固體、半固體或液體劑型，如注射劑、片劑、栓劑、丸劑、定時釋放膠囊劑、酏劑、酊劑、乳劑、糖漿劑、散劑、液體劑、混懸劑等，有時呈單位劑量並與常規製醫藥實踐一致。同樣，它們還可以以靜脈內（推注和輸注兩者）、腹膜內、囊內、玻璃體內注射、皮下或肌內形式投予，全部使用製藥學領域技術人員熟知的形式。

【0080】 說明性醫藥組合物是片劑和明膠膠囊劑，其包含CD38抑制劑以及醫藥上可接受的載劑，如：a) 稀釋劑，例如純化水、甘油三酯油（如氫化或部分氫化植物油或其混合物）、玉米油、橄欖油、葵花油、紅花油、魚油（如EPA或DHA）或其酯或甘油三酯或其混合物、 ω -3脂肪酸或其衍生物、乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露醇、山梨糖醇、纖維素、鈉、糖精、葡萄糖和/或甘胺酸；b) 潤滑劑，例如二氧化矽、滑石、硬脂酸、其鎂或鈣鹽、油酸鈉、

硬脂酸鈉、硬脂酸鎂、苯甲酸鈉、乙酸鈉、氯化鈉和/或聚乙二醇；也用於片劑；c) 粘合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊、明膠、黃芪膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、碳酸鎂、天然糖類（如葡萄糖或 β -乳糖）、玉米甜味劑、天然和合成膠（如阿拉伯膠、黃芪膠或海藻酸鈉）、蠟和/或聚乙烯吡咯啉酮（如果需要）；d) 崩解劑，例如澱粉、瓊脂、甲基纖維素、膨潤土、黃原膠、海藻酸或其鈉鹽或泡騰混合物；e) 吸收劑、著色劑、調味劑和甜味劑；f) 乳化劑或分散劑，如Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、維生素E TGPS或其他可接受的乳化劑；和/或g) 促進化合物吸收的試劑，如環糊精、 γ -環糊精、PEG400、PEG200。

【0081】 液體（特別是可注射）組合物可以例如通過溶解、分散等來製備。例如，將CD38抑制劑溶解在醫藥上可接受的溶劑（例如像水、鹽水、水性右旋糖、甘油、乙醇等）中或與其混合，從而形成可注射等滲溶液或懸浮液。蛋白質（如白蛋白、乳糜微粒或血清蛋白）可以用於溶解CD38抑制劑。

【0082】 CD38抑制劑也可以配製為栓劑，其可以由脂肪乳劑或混懸劑製備；使用聚亞烷基二醇（如丙二醇）作為載劑。

【0083】 在進一步的實施例中，本發明所述的藥物配製品包括但不限於水性液體分散液、自乳化分散液、固體溶液、脂質體分散液、氣溶膠、固體劑型、粉末、速釋配製品、控釋配製品、速融配製品、延遲釋放配製品、延長釋放配製品、脈衝式釋放配製品、多顆粒配製品和混合式速釋與控釋配製品。

【0084】 CD38抑制劑還可以按脂質體遞送系統（如小單層囊泡、大單層囊泡和多層囊泡）的形式投予。脂質體可以由多種磷脂形成，含有膽固醇、硬脂胺或磷脂酰膽鹼。在一些實施例中，將脂質組分的膜用藥物的水性溶液

水合成包封藥物的形式脂質層，如在美國專利號5,262,564中所描述。

【0085】 CD38抑制劑還可以通過使用單株抗體作為單獨載體來遞送，CD38抑制劑與所述抗體偶聯。CD38抑制劑還可以與作為可靶向藥物載體的可溶性聚合物偶聯。此類聚合物可以包括聚乙烯吡咯啶酮、吡喃共聚物、聚
5 羥丙基甲基丙烯酸鹽胺-苯酚、聚羥乙基天門冬氨酸胺酸苯酚或被棕櫚鹽基殘基取代的聚環氧乙烷聚離胺酸。此外，CD38抑制劑可以與一類可用於實現藥物受控釋放的可生物降解的聚合物偶聯，所述聚合物例如聚乳酸、聚ε己內酯、聚羥基丁酸、聚原酸酯、聚縮醛、聚二氫吡喃、聚氰基丙烯酸酯以及水凝膠的交聯的或兩親性嵌段共聚物。在一個實施例中，CD38抑制劑不共價結合到
10 聚合物（例如，聚羧酸聚合物或聚丙烯酸酯）。

【0086】 腸胃外注射投予通常用於皮下、肌內或靜脈內注射和輸注。注射劑可以按常規形式製備，作為液體溶液或懸浮液或者適於在注射前溶解在液體中的固體形式。

【0087】 組合物可以分別根據常規混合、造粒或包衣方法來製備，並
15 且本發明醫藥組合物可以含有按重量或體積計約0.1%至約80%、約5%至約60%或約1%至約20%的CD38抑制劑。

【0088】 利用CD38抑制劑的劑量方案是根據多種因素來選擇的，所述因素包括患者的類型、物種、年齡、體重、性別、種族、飲食和身體狀況；待治療的病症的嚴重程度；投予途徑；患者的腎功能或肝功能；以及所採用
20 的特定CD38抑制劑。本領域普通技術醫師或獸醫可以容易地確定和開出預防、抵抗或阻止病症進展所需的藥物的有效量。

【0089】 當用於所指示效果時，本發明的有效劑量量的範圍從每單位劑量可以投予約0.1 mg至約5000 mg活性成分。在一個實施例中，組合物呈可以刻痕的片劑形式。CD38抑制劑的適當劑量可以如Goodman, L. S.; Gilman,

A. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第5版; MacMillan: New York, 1975, 第201-226頁中所述確定。

【0090】 CD38抑制劑可以以單日劑量投予，或者每日總劑量可以以每日兩次、三次或四次的分劑量投予。此外，CD38抑制劑可以經由局部使用合適的鼻內媒劑以鼻內形式投予，或者經由透皮途徑使用業內一般技術者熟知的透皮皮膚貼劑的那些形式投予。爲了以透皮遞送系統的形式投予，在整個劑量方案中劑量投予可以是連續的而不是間歇的。其他說明性局部製劑包括乳膏劑、軟膏劑、洗劑、氣溶膠噴霧劑和凝膠劑，其中CD38抑制劑濃度的範圍可以從約0.1%至約15% w/w或w/v。

化合物及其組合物的用途

【0091】 以上所述的作爲CD38抑制劑的化合物和組合物可以用於治療或預防CD38相關疾病。這些疾病包括但不限於神經退行性疾病、自身免疫性疾病、腫瘤或者慢性或急性炎性疾病。此類疾病或病症的例子包括：

- 神經退行性疾病，包括但不限於癡呆、阿爾茨海默病（AD）、帕金森病、ALS、TIA、中風；
- 風濕性疾病（包括但不限於類風濕性關節炎、骨關節炎、銀屑病關節炎）、脊柱關節病（包括但不限於強直性脊柱炎、反應性關節炎、賴特症候群）、結晶性關節炎（包括但不限於痛風、假痛風、焦磷酸鈣沉積病）、萊姆病、風濕性多肌痛；
- 結締組織疾病，包括但不限於系統性紅斑狼瘡、系統性硬化病、多肌炎、皮肌炎、乾燥症候群；
- 血管炎，包括但不限於結節性多動脈炎、韋格納肉芽腫病、許爾-斯特勞斯症候群；
- 炎性疾病，包括哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺炎、非酒精性

脂肪性肝炎（NASH）、創傷或缺血的後果；

- o 結節病；
- o 血管疾病，包括動脈粥樣硬化血管疾病和梗死、動脈粥樣硬化以及血管閉塞性疾病（包括但不限於動脈粥樣硬化、缺血性心臟病、心肌梗死、中風、外周血管疾病）和血管支架再狹窄；
- o 自身免疫性疾病，包括但不限於糖尿病、甲狀腺炎、重症肌無力、硬化性膽管炎、原發性膽汁性肝硬化、類風濕性關節炎（RA）、多發性硬化（MS）、系統性紅斑狼瘡（SLE）；
- o 肺病，包括但不限於彌漫性間質性肺病、塵肺、纖維化肺泡炎、哮喘、支氣管炎、支氣管擴張、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫症候群；
- o 原發性或轉移性腫瘤，包括但不限於膠質母細胞瘤、前列腺癌、結腸癌、淋巴瘤、肺癌、肝癌、胃癌（gastric cancer）、膀胱癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、乳腺癌、胃癌（stomach cancer）、白血病、宮頸癌和轉移性癌症；
- o 腎病，包括腎小球腎炎、間質性腎炎；
- o 下丘腦-垂體-腎上腺軸的障礙；
- o 以改變的血管生成（例如，糖尿病性視網膜病變、類風濕性關節炎、癌症）、子宮內膜功能（月經、著床、子宮內膜異位症）為特徵的疾病；
- o 感染性障礙的併發症，包括內毒素性（膿毒性）休克、外毒素性（膿毒性）休克、感染性（真膿毒性）休克、瘧疾併發症、其他感染併發症、盆腔炎性疾病；
- o 移植排斥、移植物抗宿主病；

- 過敏性疾病，包括過敏、特應性疾病、過敏性鼻炎；
 - 骨病（例如，骨質疏鬆症、佩吉特病）；
 - 皮膚病，包括銀屑病、特應性皮炎、UV（B）誘導的真皮細胞活化（例如，曬傷、皮膚癌）；疼痛、睪丸功能障礙和傷口癒合；
- 5 ○ 胃腸疾病，包括炎性腸病（包括但不限於潰瘍性結腸炎、克羅恩病）、消化性潰瘍形成、胃炎、食管炎、肝病（包括但不限於肝硬化、肝炎）。

組合療法

【0092】 CD38抑制劑可以與一種或多種另外的治療劑（例如，治療化
10 合物、組合物、治療、療法和/或醫療程序）組合使用。在此類組合療法中，
本發明的治療劑可以與一種或多種其他所需療法一起配製，或者同時、之前
或之後投予。在組合方案中將採用的特定療法組合將考慮所需治療劑和/或程
序的相容性以及待實現的所需治療效果。還應理解的是，所採用的療法可以
實現對相同病症、疾病或障礙的所需效果，或者它們可以實現不同的效果（例
15 如，控制任何有害作用）。

【0093】 通常，爲了用於治療，本文所述的化合物可以單獨使用，作
爲兩種或更多種化合物的混合物使用，或者與其他藥劑、化合物和/或藥物組
合使用。可以與本文所述的化合物組合的其他藥劑的例子包括已知用於治療
神經退行性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病或腫瘤的藥劑。待與本文所述
20 的化合物組合的潛在藥劑的另一個例子將包括用於治療不同但關聯或相關
症狀或適應證的藥劑。根據投予方式，藥劑可以配製成合適的組合物以允許
容易遞送。組合療法的每種組分可以按本領域已知的多種方式配製。例如，
組合療法的第一和第二藥劑可以一起或分開配製。本發明的化合物和另外的
藥劑可以一次或在一系列治療中適當地投予給患者。

【0094】 如本文所述，在一些實施例中，組合療法可以提供「協同作用」並證明是「協同的」，即當活性成分一起使用時所實現的效果大於分開使用化合物所產生的效果的總和。當活性成分：(1) 在組合的單位劑量配製品中共同配製和投予或同時遞送；(2) 作為單獨的配製品交替或平行遞送；或
 5 (3) 通過一些其他方案進行時，可以獲得協同效應。當在交替療法中遞送時，當化合物、藥劑和/或治療順序地投予或遞送時，例如通過在單獨的注射器中不同注射，可以獲得協同效應。通常，在交替療法期間，每種活性成分的有效劑量順序地（即，連續地）投予，而在組合療法中，兩種或更多種活性成分的有效劑量一起投予。任何以上共同投予的藥劑的合適劑量是目前使用的
 10 那些劑量，並且由於本發明的化合物和其他共同投予的藥劑或治療的組合作用（協同作用）可以降低。

【0095】 如本文所述，組合療法的每種化合物可以按本領域已知的多種方式配製。例如，組合療法的第一和第二藥劑可以一起或分開配製。單獨或分開配製的藥劑可以作為套組包裝在一起。非限制性例子包括但不限於含
 15 有例如兩種丸劑、丸劑和散劑、栓劑、和小瓶中的液體、兩種局部乳膏劑等的套組。套組可以包括有助於向患者投予單位劑量的任選元件，如用於重構粉末形式的小瓶、用於注射的注射器、定制的IV遞送系統、吸入器等。另外，單位劑量套組可以含有用於製備和投予組合物的說明書。套組可以被製造為用於一名患者的單次使用單位劑量、用於特定患者的多次使用（以恒定劑量
 20 或其中單獨化合物的效力可以隨著治療進展而變化）；或者，套組可以含有適於向多名患者投予的多個劑量（「散裝包裝」）。套組元件可以組裝在紙箱、bl-Ver包裝、瓶、管等中。兩種或更多種化合物可以在片劑、膠囊劑或其他媒劑中混合在一起，或者可以被分區。在一個例子中，第一化合物包含在片劑的內部，並且第二化合物在外部，使得第二化合物的大部分在第一化合

物釋放之前被釋放。

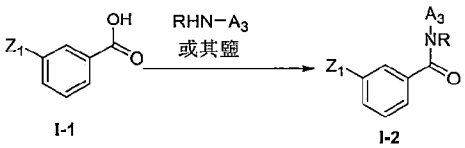
【0096】 業內一般技術者可以根據常規製藥學原理選擇用於組合療法的合適藥劑。可以能夠用較低劑量的每種藥劑實現治療功效，從而降低不良副作用的可能性。

5 通用合成

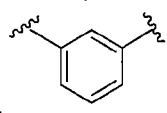
【0097】 根據本發明的化合物的典型實施例可以使用以下所述的通用反應方案來合成。鑒於本文的描述，應顯而易見的是，可以通過用具有類似結構的其他材料替代起始材料來改變通用方案，以產生相應不同的產物。以下合成的描述提供了關於起始材料可以如何變化以提供相應產物的許多實
10 例。起始材料通常從商業來源獲得或者使用公開的方法合成。本發明的化合物可以從商業起始材料開始並利用業內熟習此項技術者已知的一般合成技術和程序來製備。以下概述了適於製備此類化合物的反應方案。在以下詳述的具體實例中找到了進一步的示例。

【0098】 本發明公開的化合物可以具有手性中心，例如手性碳原子。
15 此類化合物因此包括所有立體異構體（包括對映異構體、非對映異構體和阻轉異構體）的外消旋混合物。此外，本發明公開的化合物包括在任何或所有不對稱手性原子處富集或拆分的光學異構體。換言之，從描繪中顯而易見的手性中心作為手性異構體或外消旋混合物提供。外消旋和非對映體兩種混合物以及分離或合成的基本上不含它們的對映體或非對映體配偶體的單獨
20 的光學異構體都在本發明的範圍內。外消旋混合物可以通過熟知的技術分離成它們單獨的基本上光學純的異構體，所述技術例如像分離與光學活性助劑（例如，酸或鹼）形成的非對映體鹽，然後轉化回光學活性物質。所需光學異構體也可以依靠立體特異性反應合成，從所需起始材料的適當立體異構體開始。

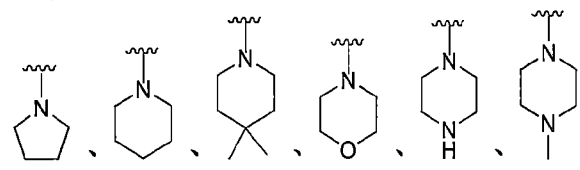
方案1



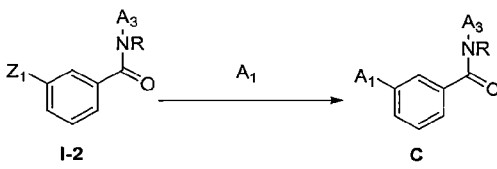
【0099】 在方案1中，**I-1**和NHR-A₃或其鹽之間的反應在適當條件下（例如，使用HATU、DIEA、DMF/DCM）得到**I-2**。R和A₃與本發明中所述的相同；Z₁是離去基團，如但不限於鹵素、乙醯基、胺基；並且
5 任選地具有一個或兩個被氮替代的碳原子，並且任選地被0或1個-OH、-CN、-F、-Cl、甲基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、環丁氧基、氧雜環



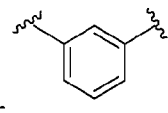
丁烷-3-基氧基、乙炔基、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、
10 取代。



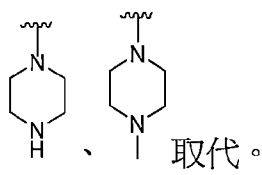
方案2



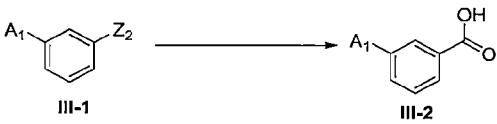
【0100】 在方案2中，**I-2**和A₁之間的反應在適當條件（例如，使用NaH、THF、加熱）下得到**C**。A₁、R和A₃與本發明中所述的相同；Z₁是離去基團，如但不限於鹵素、乙醯基、胺基；並且
15 任選地具有一個或兩個被氮替代的碳原子，並且任選地被0或1個-OH、-CN、-F、-Cl、甲基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、環丁氧基、氧雜環丁烷-3-基氧基、乙炔基、



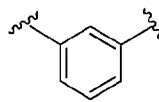
-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、

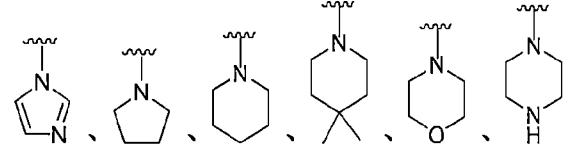
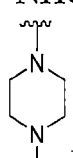


方案3

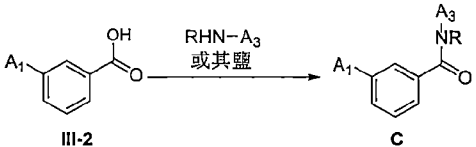


【0101】 在方案3中，**III-2**可以通過兩步程序由**III-1**製備。首先，在適當條件下（例如，使用CO、Et₃N、Pd(dppf)Cl₂、MeOH、加熱）將**III-1**轉化為羧酸酯。其次，在適當條件下（例如，使用NaOH、H₂O、MeOH、加熱）將羧酸酯轉化為羧酸**III-2**。A₁與本發明中所述的相同；Z₂是離去基團，如但

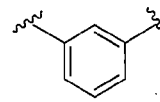
不限於鹵素、乙醯基、胺基；並且  任選地具有一個或兩個被氮替代的碳原子，並且任選地被0或1個-OH、-CN、-F、-Cl、甲基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、環丁氧基、氧雜環丁烷-3-基氧基、乙炔基、-NH₂、

-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、、 取代。

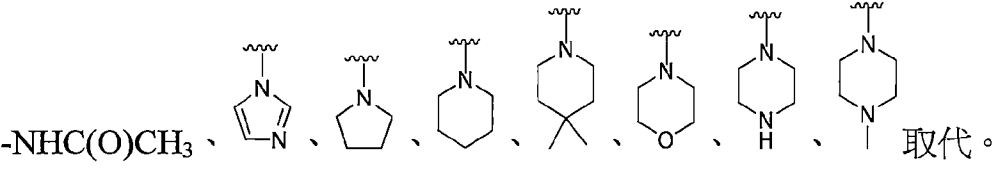
方案4



【0102】 在方案4中，**III-2**和NHR-A₃或其鹽之間的反應在適當條件下（例如，使用CuI、Cs₂CO₃、DMF、加熱、MW）得到**C**。A₁、R和A₃與本發明中所述的相同；並且

 任選地具有一個或兩個被氮替代的碳原子，

並且任選地被0或1個-OH、-CN、-F、-Cl、甲基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、環丁氧基、氧雜環丁烷-3-基氧基、乙炔基、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、



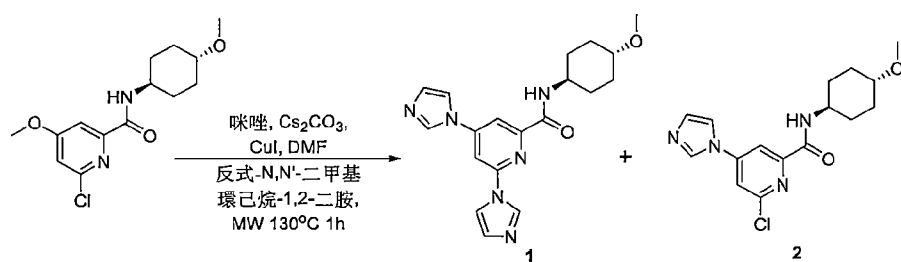
5 **實例**

【0103】 根據以下實例可以更好地理解本發明。然而，業內熟習此項技術者應容易理解，實例中描述的內容僅僅旨在說明本發明，而不是限制申請專利範圍中詳細描述的本發明。

【0104】 除非另外指示，否則本發明的化合物可以從商業起始材料開始並利用業內熟習此項技術者已知的一般合成技術和程序來製備。層析用品和設備可以購自例如像威斯康辛州伯林頓AnaLogix, Inc；新澤西州波普頓普萊恩斯Analytical Sales and Services, Inc.；內布拉斯加州林肯Teledyne Isco；新澤西州布里奇波特VWR International；和麻塞諸塞州沃本Rainin Instrument Company等公司。化學品和試劑可以購自例如像Aldrich、Argonaut Technologies、VWR and Lancaster、Invitrogen、Sigma、Promega、Solarbio、Cisbio、Signalchem、MCE等公司。耗材可以購自例如像Corning、Labcyte、Greiner、Nunc等公司。儀器可以購自例如像Labcyte、PerkinElmer、Eppendorf、ThermoFisher等公司。

實例1

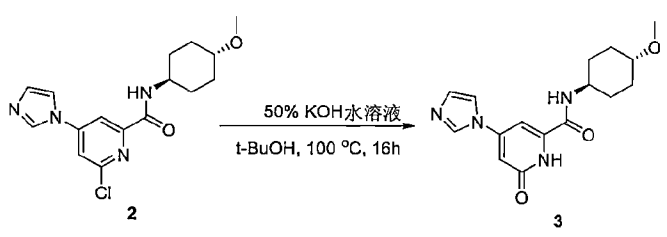
4,6-二(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺（化合物1）
和
6-氯-4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺（化合物2）



【0105】 將6-氯-4-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺 (150 mg, 0.503 mmol)、反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 (14.2 mg, 0.10 mmol)、咪唑 (68.0 mg, 1.00 mmol)、CuI (4.7 mg, 0.025 mmol)、Cs₂CO₃ (327 mg, 1.00 mmol) 在DMF (2 mL) 中的混合物用N₂鼓泡3分鐘。將反應管密封並在微波反應器中在120°C下加熱30分鐘。將反應混合物冷卻並用製備型HPLC (Waters 2767/2545/2489/Qda, 柱名: Inertsil ODS-3 10 um 20*250 nm, 移動相A: 0.1% HCOOH水溶液, 移動相B: CH₃CN, 流速: 20 mL/min; 柱溫: 室溫) 純化以得到呈白色固體的**化合物1** (9.74 mg, 5.3%產率)。MS (ESI): m/z 367.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.85 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.14 (s, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 2H); 和呈白色固體的**化合物2** (34.58 mg, 20.6%產率)。MS (ESI): m/z 335.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.11 - 3.09 (m, 1H), 2.03 - 2.01 (m, 2H), 1.84 - 1.81 (m, 2H), 1.54 - 1.51 (m, 2H), 1.23 - 1.20 (m, 2H)。

實例2

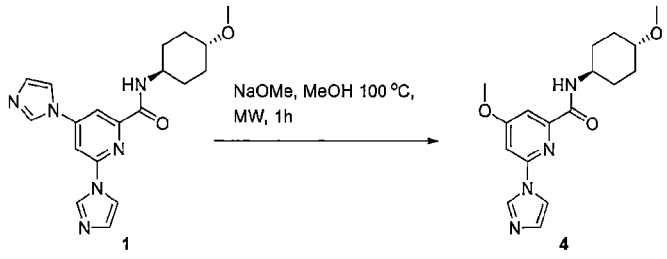
4-((1H-咪唑-1-基)-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-氯代-1,6-二氫吡啶-2-甲醯胺 (化合物3)



【0106】 將**化合物2**（180 mg，0.53 mmol）在t-BuOH（6 mL）和50% KOH水溶液（2 mL）中的混合物加熱回流16小時。將溶液冷卻至室溫並通過製備型HPLC（Waters 2767/2545/2489，Waters Xbridge C18 10 um OBD 19*250 mm，移動相A：0.1% FA水溶液，移動相B：CH₃CN，流速：20 mL/min，柱溫：室溫）純化得到呈白色固體的標題化合物（13.49 mg，7.9%產率）。MS (ESI): m/z 335.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.88 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.02 (dd, *J* = 12.2, 2.6 Hz, 2H), 1.90 (dd, *J* = 12.8, 2.2 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 2H)。

實例3

6-(1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺(化合物4)

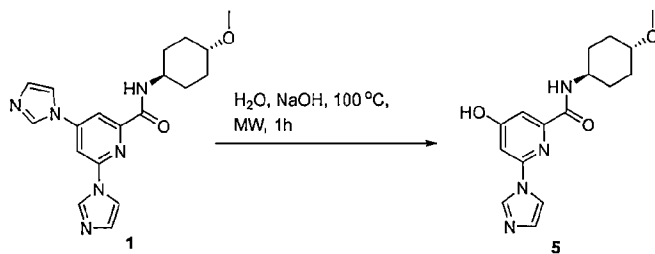


【0107】 將**化合物1**（100 mg，0.272 mmol）在MeOH（5 mL）中的溶液用MeONa（14.0 mg，0.272 mmol）處理。將所得反應混合物在微波反應器中在100°C下加熱1小時。在真空中除去溶劑並且將殘餘物通過矽膠層析法（CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 - 40/1）純化以得到呈白色固體的標題化合物（30.29 mg，67.2%產率）。MS (ESI): m/z 335.5 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-

d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.88 - 3.76 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.64 - 1.48 (m, 2H), 1.30 - 1.15 (m, 2H)。

5 實例4

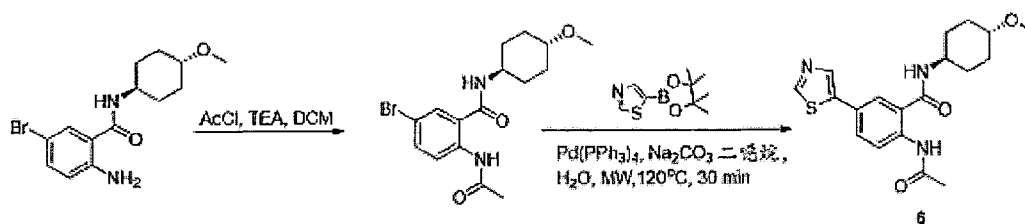
4-羥基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺(化合物5)



【0108】 將化合物1 (100 mg, 0.273 mmol) 在H₂O (5 mL) 中的溶液
10 用NaOH (22 mg, 0.546 mmol) 處理。將所得反應混合物在微波反應器中在
100°C下加熱1小時。將反應混合物通過製備型HPLC(Waters 2767/2545/2489,
Waters Xbridge C18 10 um OBD 19*250 mm, 移動相A: 0.1% NH₄OH水溶液,
移動相B: CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 柱溫: 室溫) 純化以得到呈白色固體
的標題化合物 (3.76 mg, 4.4%產率)。MS (ESI): m/z 317.1. $[M+H]^+$; ¹H NMR
15 (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10
(s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.25 (s, 3H),
3.16 - 3.06 (m, 2H), 2.04 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 1.60 -
1.48 (m, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 2H)。

實例5

20 2-乙醯胺基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(噻唑-5-基)苯甲醯胺(化合物6)



步驟1. 2-乙醯胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)苯甲醯胺。

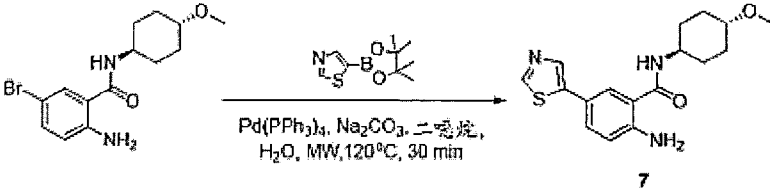
【0109】 向2-胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)苯甲醯胺(400 mg , 1.22 mmol) 在DCM (10 mL) 中的溶液中添加TEA (0.51 mL , 3.67 mmol) 和AcCl (0.17 mL , 2.45 mmol) 。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物使用矽膠柱層析法 (PE/EA = 10/1至1/1) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (270 mg , 59.8%產率) 。 MS (ESI): m/z 371.0 [M+H]⁺ 。

步驟2. 2-乙醯胺基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(噻唑-5-基)苯甲醯胺

【0110】 將2-乙醯胺基-5-溴-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)苯甲醯胺 (150 mg , 0.41 mmol) 、噻唑-5-基硼酸頻哪醇酯 (128 mg , 0.61 mmol) 、Pd(PPh₃)₄ (94 mg , 0.08 mmol) 、Na₂CO₃ (112 mg , 0.81 mmol) 、二噁烷 (2 mL) 和 H₂O (0.5 mL) 的混合物用氬氣鼓泡3分鐘。將反應管密封並在微波反應器中在120°C下加熱30分鐘。將所得混合物用製備型HPLC (Waters 2767/2545/2489 , Waters Xbridge C18 10 um OBD 19*250 mm , 移動相A : 0.1% HCOOH水溶液 , 移動相B : CH₃CN , 流速 : 20 mL/min , 柱溫 : 室溫) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (27 mg , 18%產率) 。 MS (ESI): m/z 374.1 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.13 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.06 - 2.03 (m, 2H), 1.92 - 1.90 (m, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.25 - 1.27 (m, 2H) 。

實例6

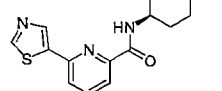
2-胺基-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-5-(噻唑-5-基)苯甲醯胺 (化合物7)



【0111】 將2-胺基-5-溴-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)苯甲醯胺(150 mg ,
0.459 mmol) 、噻唑-5-基硼酸頻哪醇酯 (145 mg , 0.687 mmol) 、Pd(PPh₃)₄
(105 mg , 0.090 mmol) 、Na₂CO₃ (97.0 mg , 0.92 mmol) 、二噁烷 (2 mL)
和H₂O (0.5 mL) 的混合物用氬氣鼓泡15分鐘。將反應管密封並在微波反應
器中在120°C下加熱30分鐘。將反應混合物用製備型HPLC (Waters
2767/2545/2489 , Waters Xbridge C18 10 um OBD 19*250 mm , 移動相A : 0.1%
HCOOH水溶液 , 移動相B : CH₃CN , 流速 : 20 mL/min , 柱溫 : 室溫) 純化
以得到呈白色固體的標題化合物 (9.14 mg , 6.0%產率) 。MS (ESI): *m/z* 332.2
[*M*+*H*]⁺ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.94 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H),
8.10 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* =
8.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17 - 3.06 (m, 1H),
2.05 - 2.02 (m, 2H), 1.88 - 1.85 (m, 2H), 1.41 - 1.33 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 2H) 。

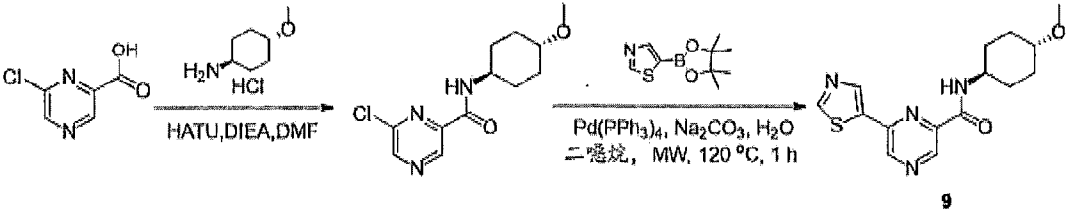
【0112】 按照針對化合物7描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [<i>M</i> + <i>H</i>] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
8		2- 氟 -N-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4- 甲氧基環己基)-3- (噻唑-5-基)苯甲醯 胺	335.0	9.23 (s, 0.5H), 8.40 (s, 0.5H), 8.38 - 8.36 (m, 0.66H), 8.19 - 8.15 (m, 0.36H), 7.93 - 7.90 (m, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1.5H), 7.36 - 7.32 (m, 0.77H), 7.26 - 7.22 (m, 0.76H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.11 - 3.10 (m, 1H), 2.01 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.37 - 1.18 (m, 4H) 。

12		N-((1r,4r)-4- 甲 氧 基環己基)-6-(噻唑 -5-基)吡啶甲醯胺	318.5	9.22 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 7.9$, 1.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.02 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 2H)。
----	---	--	-------	--

實例7

N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(噻唑-5-基)吡嗪-2-甲醯胺 (化合物9)



5 步驟1：6-氯-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺。

【0113】 向反式-4-甲氧基環己胺鹽酸鹽 (1.67 g, 10.1 mmol) 在DMF (10 mL) 中的溶液中添加DIEA (1.67 mL, 10.1 mmol)、HATU (3.84 g, 10.1 mmol) 和6-氯吡嗪-2-甲酸 (1.60 g, 10.1 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋。將有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱 (EA/PE = 1/100 至1/50) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (1.80 g, 66.1%產率)。MS (ESI): m/z 270.1 [M+H]⁺。

步驟2：N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(噻唑-5-基)吡嗪-2-甲醯胺。

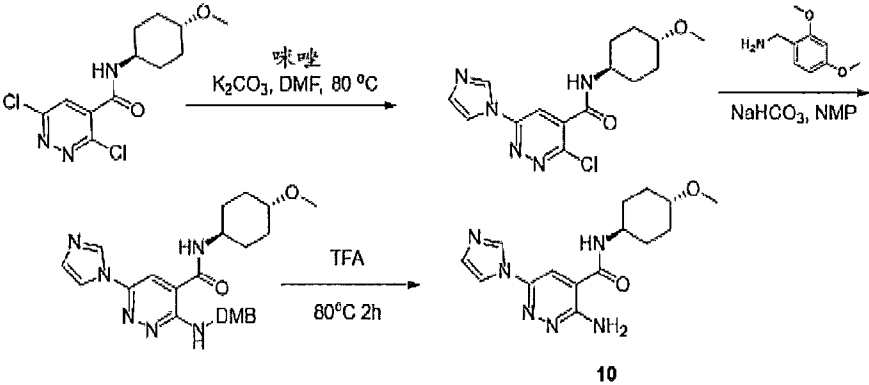
【0114】 將6-氯-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺 (100 mg, 371 mmol)、噻唑-5-基硼酸頻哪醇酯 (117 mg, 0.556 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (85.7 mg, 0.074 mmol)、Na₂CO₃ (78.6 mg, 0.742 mmol) 在二噁烷 (2 mL) 和H₂O (0.5 mL) 中的混合物用氬氣鼓泡3分鐘。將反應管密封並用微波反應器在120°C下加熱1小時。將混合物冷卻至室溫並用EA (20 mL) 稀釋。將有機層

用鹽水（50 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過製備型HPLC（Waters 2767/2545/2489，Waters Xbridge C18 10 um OBD 19*250 mm，移動相A：0.1%甲酸水溶液，移動相B：CH₃CN，流速：20 mL/min，柱溫：室溫）純化以得到呈白色固體的標題化合物（21.56 mg，18.3%產率）。

5 MS (ESI): m/z 391.1 [M+H]⁺。NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.29 - 1.20 (m, 2H)。

實例8

10 3-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)噻嗪-4-甲醯胺（化合物10）



步驟1. 3-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)噻嗪-4-甲醯胺

15 【0115】 將3,6-二氯-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)噻嗪-4-甲醯胺（380 mg，1.25 mmol）、咪唑（94.3 mg，1.38 mmol）和K₂CO₃（259 mg，1.87 mmol）在DMF（10 mL）中的混合物在80°C下加熱2小時。在CH₂Cl₂（20 mL）和水（20 mL）之間分配反應混合物。將有機層分離並且將水層用CH₂Cl₂（20 mL × 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法（CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 - 20/1）純

化以得到呈淺黃色固體的標題化合物 (90 mg, 21.4%產率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.02 - 1.96 (m, 4H), 1.36 - 1.22 (m, 4H)。

5 步驟2. 3-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)噻嗪-4-甲醯胺。

【0116】 將3-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)噻嗪-4-甲醯胺 (80.2 mg, 0.238 mmol)、(2,4-二甲氧基苄基)甲胺 (70.2 μL, 0.476 mmol)和NaHCO₃ (60.1 mg, 0.715 mmol)在NMP (5 mL)中的混合物在100°C
10 下加熱2小時。在EtOAc (20 mL)和水 (20 mL)之間分配反應混合物。將有機層分離並且將水層用EtOAc (20 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法 (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 - 20/1)純化以得到呈無色油狀物的標題化合物 (70.1 mg, 63.0%產率)。MS (ESI): *m/z* 467.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.73 - 3.70 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.91 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.41 - 1.26 (m, 5H)。

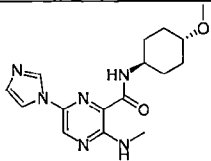
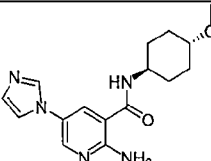
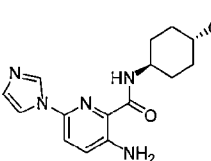
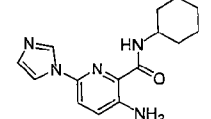
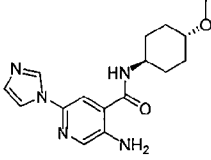
20 步驟3. 3-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)噻嗪-4-甲醯胺。

【0117】 將3-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)噻嗪-4-甲醯胺 (70 mg, 0.150 mmol)在TFA (5 mL)中的溶液在80°C下加熱2小時。在真空中除去揮發物並且在EtOAc (20 mL)和飽和

Na₂CO₃溶液（20 mL）之間分配殘餘物。將有機層分離並且將水層用EtOAc（20 mL × 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法（CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 - 10/1）純化以得到呈白色固體的標題化合物（5.29 mg，11.1%產率）。MS (ESI): m/z 317.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.67 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.04 (dd, *J* = 12.6, 2.7 Hz, 2H), 1.92 (dd, *J* = 13.1, 2.8 Hz, 2H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.28 - 1.17 (m, 2H)。

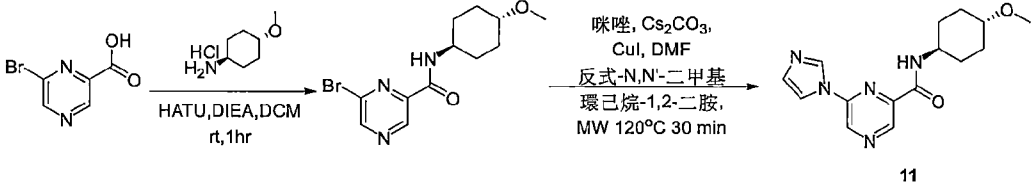
【0118】 按照針對化合物10描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
27		3-胺基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-(噻唑-5-基)吡嗪-2-甲醯胺	334.1	9.09 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.4Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 2.01 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 1.86 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.53 - 1.46 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 2H)。
41		3-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺	317.1	8.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.81 - 7.79 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.06 - 2.03 (m, 2H), 1.83 - 1.80 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.25 - 1.17 (m, 2H)。
42		3-胺基-N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺	287.1	8.74 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.12 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 4H), 1.64 - 1.61 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.12 (m, 2H)。
46		3-(二甲基胺基)-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺	345.5	8.61 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 3.03 (s, 5H),

				2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.28 - 1.16 (m, 2H)。
47		6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-3-(甲基氨基)吡嗪-2-甲醯胺	331.5	8.79 (s, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.99 - 3.49 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17 - 2.99 (m, 1H), 2.97 (d, $J = 4.9$ Hz, 3H), 2.05 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.29 - 1.10 (m, 2H)。
59		2-胺基-5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)菸醯胺	316.1	8.89 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.14 - 3.08 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.39 - 1.28 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H)。
60		3-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	316.1	8.66 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.52 - 1.48 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H)。
61		3-胺基-N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺	286.2	8.64 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 3.83 - 3.73 (m, 1H), 1.78-1.73(m, 4H), 1.63 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 1.21 - 1.10 (m, 1H)。
69		5-胺基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)異菸醯胺	316.2	8.56 - 8.39 (m, 1H), 8.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 - 7.78 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 1H), 6.51 (s, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.44 - 1.30 (m, 2H), 1.28 - 1.16 (m, 2H)。

實例9

6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺 (化合物11)



5 步驟1. 6-溴-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺

【0119】 向6-溴吡嗪-2-甲酸（100 mg，0.493 mmol）在DMF（3 mL）中的溶液中添加HATU（225 mg，0.591 mmol）、TEA（0.20 mL，1.48 mmol）和反式4-甲氧基環己胺鹽酸鹽（122 mg，0.739 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將所得混合物用水（10 mL）稀釋並用EA（10 mL × 3）萃
10 取。將合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並且濃縮濾液。將殘餘物通過矽膠柱層析法(PE/EA = 10/1至1/1)純化以得到呈黃色固體的標題化合物(100 mg，64.6%產率)。MS (ESI): m/z 315.9 [M+H]⁺。

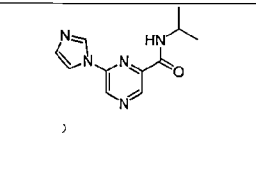
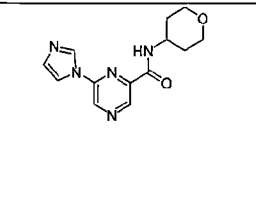
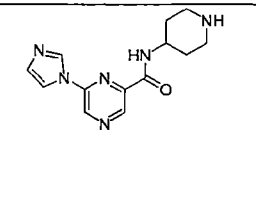
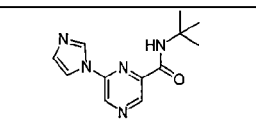
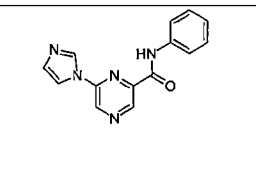
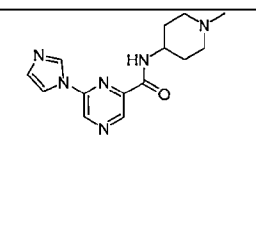
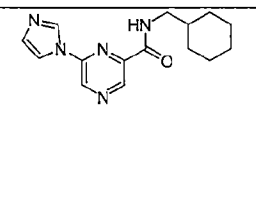
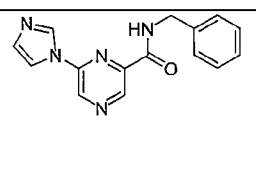
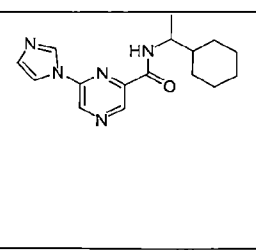
步驟2. 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺

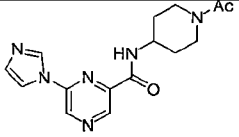
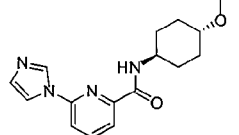
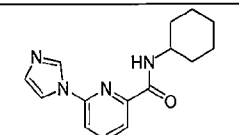
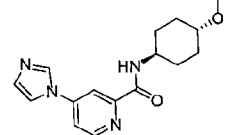
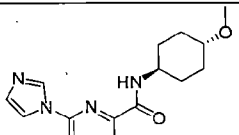
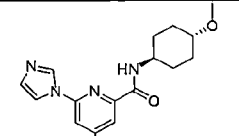
【0120】 將6-溴-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺（100 mg，0.32 mmol）、咪唑（43 mg，0.64 mmol）、CuI（3 mg，0.016 mmol），Cs₂CO₃（207 mg，0.64 mmol），反式-N1,N2-二甲基環己烷-1,2-二胺（9.0 mg，0.064 mmol）在DMF（2 mL）中的混合物用氬氣鼓泡3分鐘。將反應管密封並在微波反應器中在110°C下加熱30分鐘。將反應混合物冷卻至室溫並用製備型HPLC（Waters 2767/2545/2489/Qda，柱名：Inertsil ODS-3 10 um 20*250 nm，
15 移動相A：0.1% NH₄OH水溶液，移動相B：CH₃CN，流速：20 mL/min；柱溫：室溫）純化以得到呈白色固體的標題化合物(43.4 mg，45.0%產率)。MS (ESI): m/z 302.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.38 (s, 1H), 9.07 (s, 1H),
20

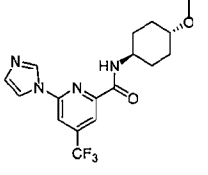
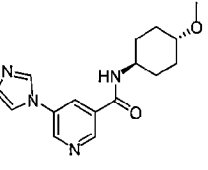
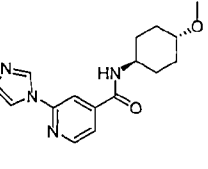
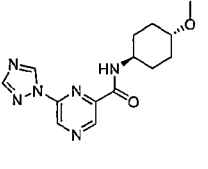
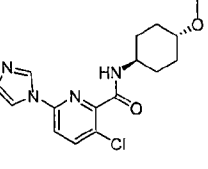
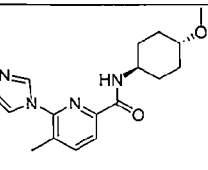
9.00 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.07 - 2.05 (m, 2H), 1.86 - 1.83 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H)。

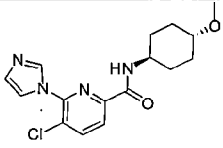
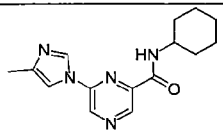
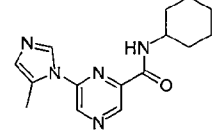
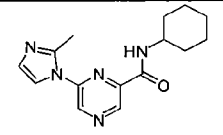
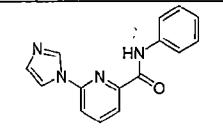
【0121】 按照針對化合物11描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
13		N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶-2-甲醯胺	302.1	9.33 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.50 - 4.50 (brs, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H)。
14		N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡啶-2-甲醯胺	302.2	13.31 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.20 - 3.08 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.63 - 1.48 (m, 2H), 1.32 - 1.15 (m, 2H)。
15		6-(異噁唑-4-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶-2-甲醯胺	303.1	8.91 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.24 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.75 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H)。
16		N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(吡啶-4-基)吡啶-2-甲醯胺	313.1	9.59 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.47 - 8.14 (m, 2H), 4.10 - 3.65 (m, 1H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 2H), 1.35 - 1.05 (m, 2H)。
30		N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡啶-2-甲醯胺	272.4	9.38 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 1.80 - 1.74 (m, 4H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 1H)。

31		6-(1H-咪唑-1-基)- N-異丙基吡嗪-2- 甲醯胺	232.4	9.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.36 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)。
32		6-(1H-咪唑-1-基)- N-(四氫-2H-吡喃- 4-基)吡嗪-2-甲醯 胺	274.0	9.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.11 (dd, $J = 15.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.88 - 1.65 (m, 4H)。
33		6-(1H-咪唑-1-基)- N-(哌啶-4-基)吡 嗪-2-甲醯胺	273.2	9.38 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.03-3.92 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H)。
34		N-(叔丁基)-6- (1H-咪唑-1-基)吡 嗪-2-甲醯胺	246.1	9.38 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 1.45 (s, 9H)。
35		6-(1H-咪唑-1-基)- N-苯基吡嗪-2-甲 醯胺	266.1	10.58 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (q, $J = 1.1$ Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H)。
36		6-(1H-咪唑-1-基)- N-(1-甲基哌啶-4- 基)吡嗪-2-甲醯胺	287.2	9.35 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 2.84 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H)。
37		N-(環己基甲基)- 6-(1H-咪唑-1-基) 吡嗪-2-甲醯胺	286.1	9.37 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 3.38 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.31-1.17 (m, 3H), 1.08-0.99 (m, 2H)。
38		N-苄基-6-(1H-咪 唑-1-基)吡嗪-2-甲 醯胺	280.0	9.70 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.57 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H)。
39		N-(1-環己基乙 基)-6-(1H-咪唑-1- 基)吡嗪-2-甲醯胺	300.1	9.38 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.76 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.43 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.16 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.03 (s,

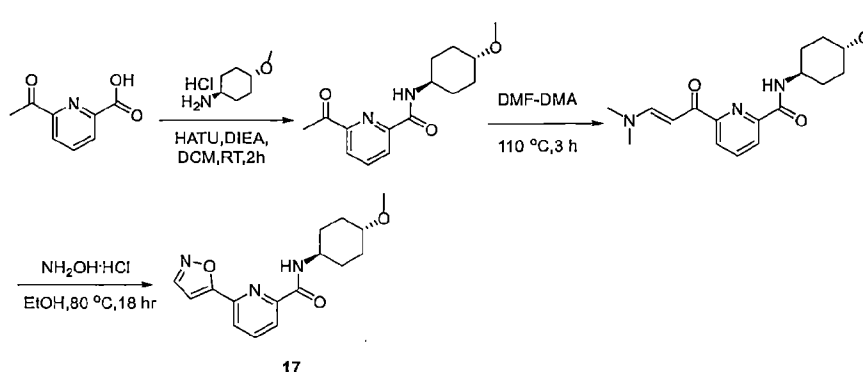
				3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 2H)。
40		N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺	315.1	9.39 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.45 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 2.84 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (t, $J=10.8$ Hz, 2H), 2.06 (d, $J=10.2$ Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H)。
48		6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	301.1	9.04 (s, 1H), 8.58 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.16 (dd, $J=14.3, 6.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.06 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J=10.6$ Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 2H), 1.28 - 1.17 (m, 2H)。
49		N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺	271.1	8.95 (s, 1H), 8.57 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 1H), 8.16 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J=16.1, 7.9$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 3.93 - 3.76 (m, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 4H), 1.69 - 1.60 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 1H)。
50		4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-甲基吡啶甲醯胺	315.2	8.60 (s, 1H), 8.38 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 - 3.08 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.02 (d, $J=10.5$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J=10.2$ Hz, 2H), 1.50 (td, $J=13.0, 3.0$ Hz, 2H), 1.23 (td, $J=13.1, 3.3$ Hz, 2H)。
51		4-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	335.1	8.99 (s, 1H), 8.65 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.83 (dd, $J=8.0, 3.7$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.06 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 1.83 (d, $J=10.6$ Hz, 2H), 1.57 (q, $J=10.5$ Hz, 2H), 1.22 (q, $J=10.4$ Hz, 2H)。
52		6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-4-甲基吡啶甲醯胺	315.2	9.49 - 9.40 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (s, 1H), 2.50 - 2.48 (m, 3H), 2.04 (s, 2H),

				1.82 (s, 2H), 1.55 (d, $J = 15.2$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H)。
53		6-(1H-咪唑-1-基)- N-((1r,4r)-4-甲氧 基環己基)-4-(三 氟甲基)吡啶甲醯 胺	368.9	9.09 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.85 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.54 (q, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.23 (q, $J = 10.4$ Hz, 2H)。
58		5-(1H-咪唑-1-基)- N-((1r,4r)-4-甲氧 基環己基)菸醯胺	301.1	9.07 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.43 - 8.39 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.92 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 2H)。
62		2-(1H-咪唑-1-基)- N-((1r,4r)-4-甲氧 基環己基)異菸醯 胺	301.1	9.03 - 8.93 (br, 1H), 8.64 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.40 - 8.15 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 3.80 - 3.60 (m, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.04 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.91 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 1H)。
70		N-((1r,4r)-4-甲氧 基環己基)-6-(1H- 1,2,4-三唑-1-基) 吡嗪-2-甲醯胺	303.2	9.99 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 4.00 - 3.66 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.88 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)。
75		3-氯-6-(1H-咪唑- 1-基)-N-((1r,4r)-4- 甲氧基環己基)吡 啶甲醯胺	335.1	8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 2H)。
76		6-(1H-咪唑-1-基)- N-((1r,4r)-4-甲氧 基環己基)-5-甲基 吡啶甲醯胺	315.2	8.34 - 8.29 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.02 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.82

				(d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H)。
77		5-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	335.1	8.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.37 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.17 (br s, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.13 - 3.06 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.82 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.55 - 1.45 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H)。
78		N-環己基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺	286.2	9.30 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.79 (t, $J = 12.8$ Hz, 4H), 1.65 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 2H), 1.16 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H)。
79		N-環己基-6-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺	285.8	9.18 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.50 - 1.30 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 1H)。
80		N-環己基-6-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺	286.2	9.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.85 - 1.71 (m, 4H), 1.67 - 1.59 (m, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.22 - 1.11 (m, 1H)。
81		6-(1H-咪唑-1-基)-N-苯基吡啶甲醯胺	265.1	10.48 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 2H)。

實例10

6-(異噁唑-5-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺 (化合物17)



步驟1：6-乙醯基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺

【0122】 向6-乙醯基吡啶甲酸（800 mg，1.93 mmol）在DCM（15 mL）中的溶液中添加HATU（882 mg，2.31 mmol）和DIEA（0.96 mL，5.80 mmol），添加反式-4-甲氧基環己胺鹽酸鹽（384 mg，2.32 mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物用DCM（300 mL）稀釋並用水（100 mL）洗滌。將有機層分離，用鹽水（100 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥並在真空中過濾。將殘餘物通過矽膠柱層析法（EA/PE = 1/100 - 3/1）純化以得到呈黃色固體的標題化合物（400 mg，67.4%產率）。MS (ESI): m/z 277.1 [M+H]⁺。

步驟2：6-((E)-3-(二甲基胺基)丙烯醯基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺。

【0123】 將6-乙醯基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺（400 mg，1.30 mmol）和DMF-DMA（10 mL）的混合物在110°C下攪拌3小時。將混合物冷卻至室溫並用EA（100 mL）稀釋，用鹽水（100 mL）洗滌。將有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法（EA/PE = 1/100 ~ 2/1）純化以得到呈黃色固體的標題化合物（330 mg，61.1%產率）。LC-MS (ESI): m/z 332.2 [M+H]⁺。

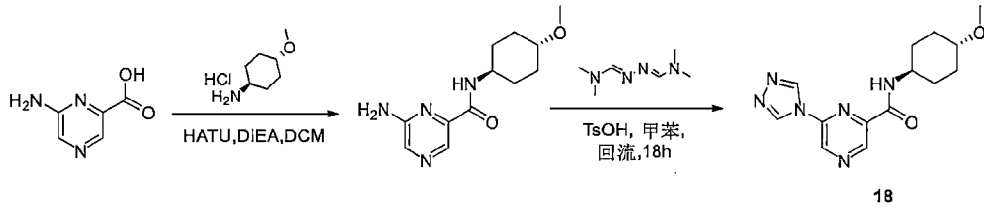
步驟3：6-(異噁唑-5-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺。

【0124】 向6-((E)-3-(二甲基胺基)丙烯醯基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)

吡啶甲醯胺(100 mg , 0.302 mmol)在EtOH(5 mL)中的溶液中添加NH₂OH.HCl (41.9 mg , 0.603 mmol) , 並且將反應混合物在85°C下攪拌12小時。將所得混合物冷卻並通過製備型HPLC (系統 : Waters 2767/2545/2489/Qda , Inertsil ODS-3 10 um 20*250 nm , 移動相A : 0.1% FA水溶液 , 移動相B : CH₃CN , 流速 : 20 mL/min ; 柱溫 : 室溫) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (29.80 mg , 32.8%產率) 。 MS (ESI): m/z 302.2 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.17 - 3.10 (m, 1H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.89 - 1.85 m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 2H), 1.29 - 1.22 (m, 2H) 。

實例11

N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-6-(4*H*-1,2,4-三唑-4-基)吡嗪-2-甲醯胺 (化合物18)



步驟1：6-胺基-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺

【0125】 向6-胺基吡嗪-2-甲酸 (300 mg , 2.16 mmol) 在DCM (15 mL) 中的溶液中添加HATU (983 mg , 2.59 mmol) 、 DIEA (1.07 mL , 6.47 mmol) 和反式-4-甲氧基環己胺鹽酸鹽 (456 mg , 2.75 mmol) 。將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將所得混合物在減壓下濃縮。將殘餘物用EA (100 mL) 和鹽水 (100 mL) 稀釋。將有機層分離 , 經無水Na₂SO₄乾燥並過濾。將濾液在減壓下濃縮以得到呈黃色固體的標題化合物 (200 mg , 37.1%產率) 。

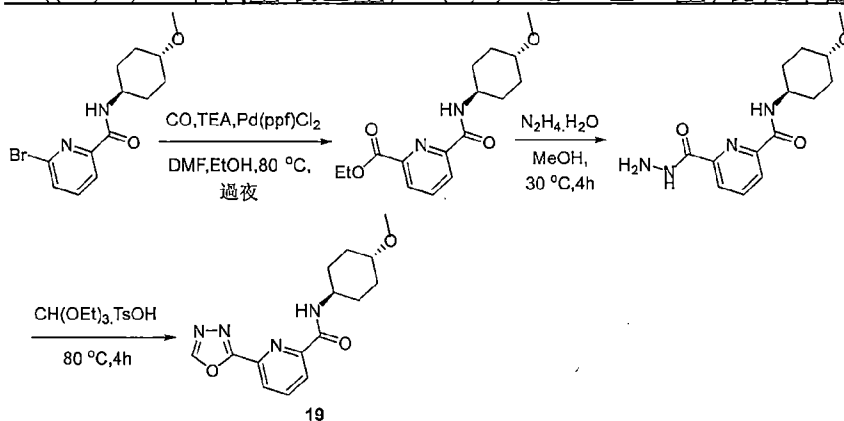
步驟2：N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-6-(4*H*-1,2,4-三唑-4-基)吡嗪-2-甲醯胺。

【0126】 將6-胺基-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺(120 mg ,

0.479 mmol)、N,N'-雙(二甲基胺基亞甲基)脒(81.8 mg, 0.575 mmol)、TsOH (44.9 mg, 0.623 mmol) 在甲苯(10 mL)中的混合物用氬氣脫氣3次。將反應混合物在120°C下攪拌18小時。將混合物冷卻至室溫並濃縮。將殘餘物通過製備型HPLC(系統: Waters 2767/2545/2489/Qda, Inertsil ODS-3 10 um 20*250 nm, 移動相A: 0.1% FA水溶液, 移動相B: CH₃CN, 流速: 20 mL/min; 柱溫: 室溫)純化以得到呈灰白色固體的標題化合物(66.1 mg, 45.6%產率)。
 MS (ESI): m/z 303.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (s, 1H), 9.43 (s, 0.5H), 9.16 (s, 0.5H), 8.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 0.5H), 8.22 (s, 0.5H), 8.05 (s, 0.5H), 7.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.5H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 0.5H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.5H), 3.94 - 3.65 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 10.1 Hz, 3H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.30 - 1.16 (m, 2H)。

實例12

N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶甲醯胺(化合物19)



步驟1. 6-(((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)胺甲醯基)吡啶甲酸乙酯

【0127】 將6-溴-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺(1.00 g, 3.19 mmol)、三乙胺(0.90 mL, 6.38 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(230 mg, 0.31 mmol)、DMF(10 mL)和EtOH(10 mL)的混合物在80°C下在CO氣氛(1 atm)下加

熱18小時。將混合物用EA (50 mL) 稀釋，用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱 (EA/PE = 1/100至1/3) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (667 mg, 68.2%產率)。MS (ESI): 307.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5 步驟2. 6-(胍羰基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺。

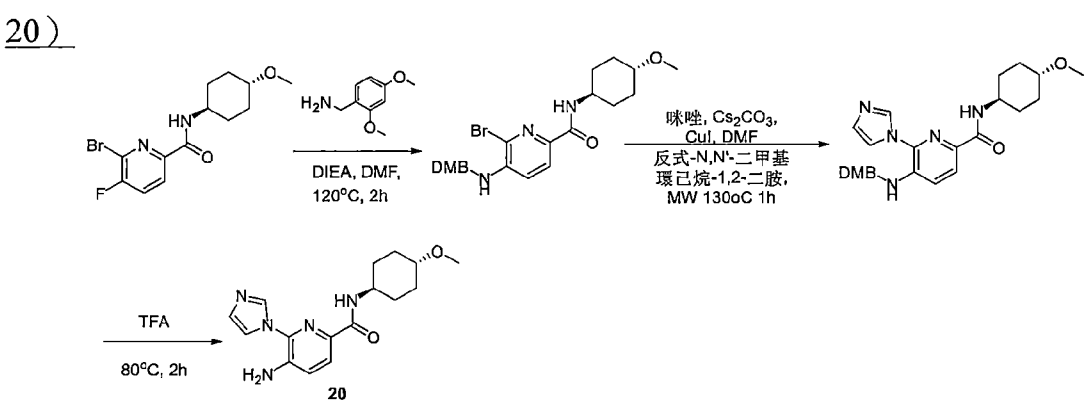
【0128】 將6-(((1r,4r)-4-甲氧基環己基)胺甲醯基)吡啶甲酸乙酯 (800 mg, 2.61 mmol)、MeOH (15 mL) 和水合胍 (0.215 mL, 4.44 mmol) 的溶液在30°C下攪拌過夜。將反應混合物通過反相柱 (ACN/ H_2O = 1/0至30/1) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (120 mg, 15.7%產率)，MS (ESI): m/z 293.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ，將其不經純化即用於下一步驟。

步驟3. N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡啶甲醯胺。

【0129】 將6-(胍羰基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺 (110 mg, 0.37 mmol)、TsOH (64.8 mg, 0.37 mmol) 和 $\text{CH}(\text{OEt})_3$ (2.00 mL, 12.0 mmol) 的混合物在80°C下攪拌4小時。將混合物用EA (50 mL) 稀釋，用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過製備型HPLC (Waters 2767/2545/2489, Waters Xbridge C18 10 μm OBD 19*250 mm, 移動相A: 0.1% HCOOH 水溶液, 移動相B: CH_3CN , 流速: 20 mL/min, 柱溫: 室溫) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (5.23 mg, 4.6%產率)。MS (ESI): m/z 303.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.51 (s, 1H), 8.38 - 8.32 (m, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.27 - 8.21 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.03 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.60 - 1.40 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H)。

實例13

5-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺(化合物



步驟1. 6-溴-5-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺

5 【0130】 將6-溴-5-氟-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺(120 mg , 0.362 mmol) 、(2,4-二甲氧基苄基)甲胺 (0.11 mL , 0.725 mmol) 和DIEA (0.18 mL , 1.08 mmol) 在DMF (2 mL) 中的混合物在100°C下攪拌2小時。將反應混合物用H₂O (20 mL) 稀釋並用EA (50 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法(PE/EA= 20/1 - 2/1) 純化以得到呈淺黃色油狀物的標題化合物(70.2 mg , 40.4%產率) 。 LC-MS (ESI): m/z 480.0 [M+H]⁺ 。

步驟2. 5-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺。

15 【0131】 將6-溴-5-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺 (70.2 mg , 0.146 mmol) 、咪唑 (11.9 mg , 0.176 mmol) 、CuI (2.79 mg , 0.015 mmol) 、Cs₂CO₃ (95.3 mg , 0.293 mmol) 、反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 (0.003 mL , 0.015 mmol) 在DMF (3 mL) 中的混合物用N₂鼓泡1分鐘。將反應管密封並在微波反應器中在120°C下加熱0.5小時。將反應混合物用H₂O (20 mL) 稀釋並用EA (20 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過

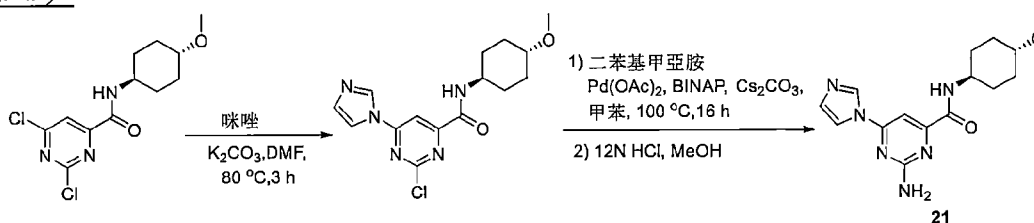
矽膠柱層析法 (DCM/MeOH = 200/1 - 40/1) 純化以得到呈淺黃色油狀物的標題化合物 (45.0 mg, 66.2%產率)。LC-MS (ESI): m/z 466.1 $[M+H]^+$ 。

步驟3.5-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺。

【0132】 將5-((2,4-二甲氧基苄基)胺基)-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺 (45.0 mg, 0.097 mmol) 和TFA (5 mL) 的混合物在80°C下攪拌2小時。將反應混合物用水 (20 mL) 稀釋, 然後用EA (30 mL $\times$ 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經無水 Na_2SO_4 乾燥, 過濾並濃縮。將殘餘物通過製備型HPLC (Waters 2767/2545/2489, Waters Xbridge C18 10 μ m OBD 19*250mm, 移動相A: 0.1% NH_4OH 的 H_2O 溶液, 移動相B: CH_3CN , 流速: 20 mL/min, 柱溫: 室溫) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (2.34 mg, 0.01 mmol, 7.7%產率)。MS (ESI): m/z 316.5 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.17 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.87 (s, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 - 3.04 (m, 1H), 2.00 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 2H)。

實例14

2-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺 (化合物21)



步驟1: 2-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺

【0133】 將2,6-二氯-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺 (1.00 g, 3.29 mmol)、咪唑 (220 mg, 3.29 mmol) 和 K_2CO_3 (910 mg, 6.58 mmol)

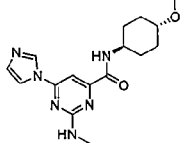
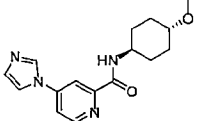
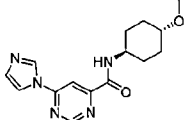
在DMF (10 mL) 中的混合物在80°C下加熱3小時。將反應混合物冷卻至室溫並在EtOAc (20 mL) 和水 (40 mL) 之間分配。將有機層分離並且將水層用EtOAc (20 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠層析法 (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 - 30/1) 純化以得到呈淺綠色固體的標題化合物 (591 mg, 53.5%產率)。MS (ESI): m/z 336.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.82 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.28 - 1.16 (m, 2H)。

10 步驟2：2-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺。

【0134】 將2-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺 (250 mg, 0.744 mmol)、二苯基甲亞胺 (150 μL, 0.893 mmol)、Pd(OAc)₂ (16.7 mg, 0.0741 mmol)、BINAP (46.4 mg, 0.0741 mmol) 和Cs₂CO₃ (485 mg, 1.49 mmol) 在甲苯 (1.0 mL) 中的混合物在100°C下在N₂氣氛下加熱16小時。將混合物冷卻並且在EtOAc (20 mL) 和水 (20 mL) 之間分配所得混合物。將有機層分離並且將水層用EtOAc (20 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解到MeOH (5 mL) 中，然後添加濃HCl (384 μL)。將所得混合物在室溫下攪拌2小時。添加飽和Na₂CO₃水溶液 (10 mL)。將所得混合物用CH₂Cl₂ (20 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠層析法 (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1 - 10/1) 純化以得到粗產物 (60 mg)，將其通過製備型HPLC (Waters 2767/2545/2489, Waters Xbridge C18 10 um OBD 19*250 mm, 移動相A: 0.1% NH₄OH水溶液，

移動相B：CH₃CN，流速：20 mL/min，柱溫：室溫）進一步純化以得到呈白色固體的標題化合物的HCl鹽（13.29 mg，5.1%產率）MS (ESI): m/z 317.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 2H)；以及呈白色固體的標題化合物（2.98 mg，1.3%產率）MS (ESI): m/z 317.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.82 - 1.76 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 2H)。

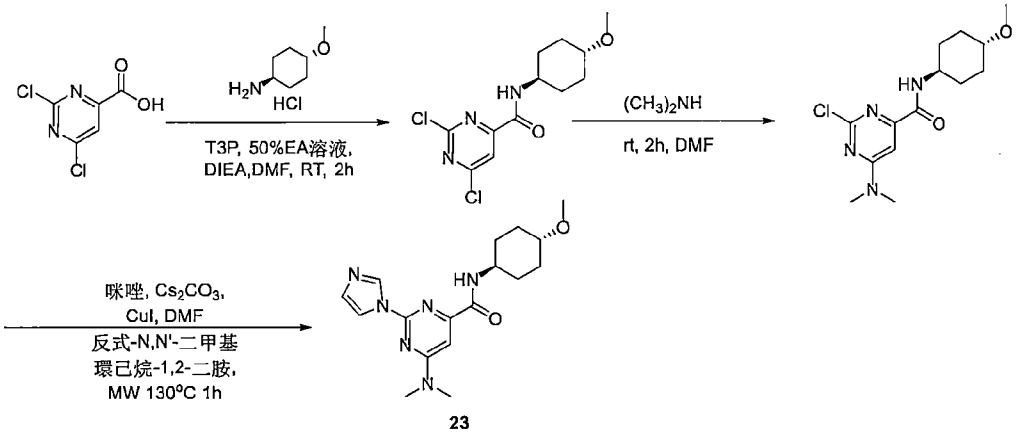
【0135】 按照針對化合物21描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
22		6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(甲基胺基)嘧啶-4-甲醯胺	331.1	8.72 - 8.62 (m, 1H), 8.30 - 7.93 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.01 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 1.87 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.54 - 1.33 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 2H)。
63		4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	301.4	8.71 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 5.5, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 2.02 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 1.85 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.29 - 1.17 (m, 2H)。
64		6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	302.1	9.19 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.85 - 8.77 (m, 2H), 8.37 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.03 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 1.83

				(d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 2H)。
--	--	--	--	---

實例15

6-(二甲基胺基)-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺 (化合物23)



步驟1：2,6-二氯-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺。

【0136】 向2,6-二氯嘧啶-4-甲酸 (1.00 g, 5.18 mmol) 在DMF (15 mL) 中的溶液中添加DIEA (5.15 mL, 31.1 mmol) 和T3P (4.95 mL, 15.5 mmol, 50% EA溶液)。將反應在室溫下攪拌30 min並且添加反式-4-甲氧基環己胺鹽酸鹽 (1.03 g, 6.22 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌1.5小時。將所得混合物用水 (150 mL) 稀釋，然後用DCM (100 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (150 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法 (PE/EA = 10/1至2/1) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (479 mg, 30.3%產率)。MS (ESI): m/z 304.1 [M+H]⁺。

步驟2：2-氯-6-(二甲基胺基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺。

【0137】 向2,6-二氯-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺 (150 mg, 0.49 mmol) 在DMF (6 mL) 中的溶液中添加二甲胺 (0.74 mL, 1.48 mmol, 15

2.0 mol/L THF溶液)並且將反應在室溫下攪拌2小時。將混合物用水(60 mL)稀釋並用EA (50 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌,經無水Na₂SO₄乾燥,過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法(PE/EA = 50/1至2/1)純化以得到呈黃色油狀物的標題化合物(110.7 mg, 71.8%產率)。

5 MS (ESI): m/z 313.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.79 - 3.64 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.03 - 1.97(m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 2H)。

10 步驟3: 6-(二甲基胺基)-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺。

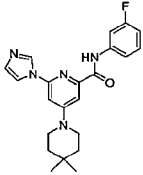
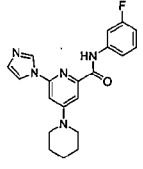
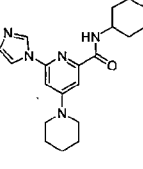
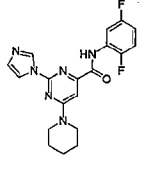
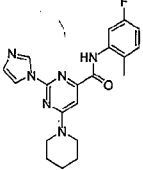
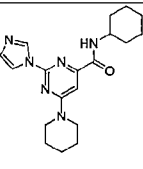
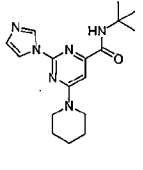
【0138】 將2-氯-6-(二甲基胺基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺(110.7 mg, 0.35 mmol)、咪唑(28.9 mg, 0.43 mmol)、CuI(6.74 mg, 0.035 mmol)、Cs₂CO₃(231 mg, 0.708 mmol)、反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺(0.01 mL, 0.035 mmol)和DMF(3 mL)的混合物用氬氣鼓泡3分鐘。將反應管密封並在微波反應器中在130°C下加熱1小時。將混合物用水(60 mL)稀釋並用EA(50 mL × 2)萃取。將合併的有機層用鹽水(50 mL)洗滌,經無水Na₂SO₄乾燥,過濾並濃縮。將殘餘物通過製備型HPLC(Waters 2767/2545/2489, Waters Xbridge C18 10 um OBD 19*250 mm, 移動相A: 0.1% NH₄OH水溶液, 移動相B: CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 柱溫: 室溫)純化以

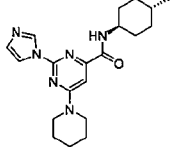
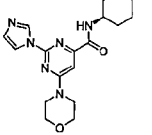
15 得到呈白色固體的標題化合物(62.8 mg, 51.5%產率)。MS (ESI): m/z 345.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.91 - 3.84 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 4H), 2.11 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H)。

20

【0139】 按照針對化合物23描述的程序合成以下化合物。

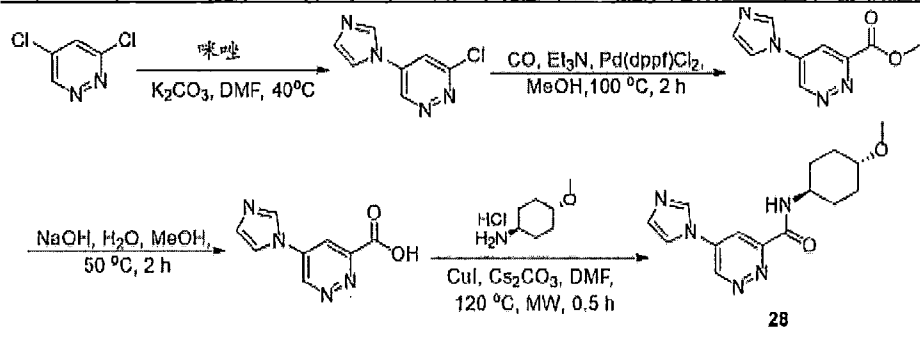
編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ
24		2-((1H-咪唑-1-基)- N-((1r,4r)-4-甲氧基 環己基)-6-(甲基胺 基)嘧啶-4-甲醯胺	331.1	8.87 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.18 - 8.06 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.23 - 6.81 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.12 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 2.95 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 3H), 2.05 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 1.80 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H)。
26		2-((1H-咪唑-1-基)- N-((1r,4r)-4-甲氧基 環己基)-6-(哌啶-1- 基)嘧啶-4-甲醯胺	385.2	8.85 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.88 - 3.57 (m, 5H), 3.26 (s, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.05 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 1.69 - 1.49 (m, 8H), 1.26 - 1.17 (m, 2H)。
10 1		N-(3-氟苯基)-2- (1H-咪唑-1-基)-6- (哌啶-1-基)嘧啶-4- 甲醯胺	367.3	10.51 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (dt, <i>J</i> = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 15.1, 8.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (td, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 3.80 (s, 4H), 1.73-1.55 (m, 6H)。
11 4		N-(3-氟苯基)-2- (1H-咪唑-1-基)-6- 嗎啉代嘧啶-4-甲醯 胺	369.2	10.53 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.84 (dt, <i>J</i> = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 15.1, 8.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 (td, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 3.91 - 3.62 (m, 8H)。
11 7		N-(3-氟苯基)-2- (1H-咪唑-1-基)-N- 甲基-6-(哌啶-1-基) 嘧啶-4-甲醯胺	381.1	8.17 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 6.99 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.37 (s, 3H), 1.64-1.63 (m, 2H), 1.53 (s, 4H)。
11 9		N-苄基-2-((1H-咪唑- 1-基)-6-(哌啶-1-基) 嘧啶-4-甲醯胺	363.1	9.55 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.14 (t, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2.9 Hz, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.66 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 2H), 1.58 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 4H)。

12 8		4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺	394.2	10.45 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.77 – 7.71 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 3.60 – 3.53 (m, 4H), 1.48 – 1.40 (m, 4H), 1.00 (s, 6H)。
12 9		N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-4-(哌啶-1-基)吡啶甲醯胺	366.1	10.45 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.90 – 7.81 (m, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.02 – 6.94 (m, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 4H), 1.72 – 1.54 (m, 6H)。
13 0		N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)-4-(哌啶-1-基)吡啶甲醯胺	354.2	8.89 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.88 – 3.73 (m, 1H), 3.60 – 3.48 (m, 4H), 1.86 – 1.70 (m, 4H), 1.70 – 1.53 (m, 7H), 1.53 – 1.40 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 2H), 1.23 – 1.06 (m, 1H)。
13 5		N-(2,5-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	385.1	10.46 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.12 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 – 7.13 (m, 1H), 7.13 – 7.09 (m, 1H), 3.81 (s, 4H), 1.74 – 1.65 (m, 2H), 1.65 – 1.54 (m, 4H)。
13 7		N-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	381.2	10.31 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 1H), 7.41 – 7.26 (m, 2H), 7.18 – 6.97 (m, 2H), 3.98 – 3.64 (m, 4H), 2.39 – 2.24 (m, 3H), 1.77 – 1.52 (m, 6H)。
14 4		N-環己基-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	355.2	8.86 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.91 – 3.66 (m, 5H), 1.84 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.55 (m, 7H), 1.54 – 1.42 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 2H), 1.22 – 1.07 (m, 1H)。
14 5		N-(叔丁基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	329.1	8.75 (s, 1H), 8.05 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.75 (s, 4H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.63 – 1.52 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

14 7		2-(1H-咪唑-1-基)- N-((1r,4r)-4-甲基環 己基)-6-(吡啶-1-基) 嘧啶-4-甲醯胺	369.2	8.85 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (t, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 3.89 – 3.61 (m, 4H), 3.58 – 3.20 (m, 1H), 1.84 – 1.63 (m, 6H), 1.62 – 1.44 (m, 6H), 1.43 – 1.27 (m, 1H), 1.12 – 0.96 (m, 2H), 0.90 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H)。
14 8		2-(1H-咪唑-1-基)- N-((1r,4r)-4-甲氧基環 己基)-6-嗎啉代嘧啶 -4-甲醯胺	371.2	8.88 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.88 – 3.60 (m, 9H), 1.79-1.68 (m, 4H), 1.59 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.26 (m, 1H), 1.14 – 0.96 (m, 2H), 0.94 – 0.87 (m, 3H)。

實例16

5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)噻嗪-3-甲醯胺（化合物28）



5 步驟1：3-氯-5-(1H-咪唑-1-基)噻嗪。

【0140】 將3,5-二氯噻嗪（2.10 g，14.1 mmol）、1H-咪唑（0.96 g，14.1 mmol）、K₂CO₃（3.90 g，28.2 mmol）在DMF（20 mL）中的混合物在40°C下攪拌過夜。將反應混合物用H₂O（20 mL）稀釋，然後用EA（50 mL × 2）萃取。將合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法（DCM/MeOH = 200/1至60/1）純化以得到呈白色固體的標題化合物（2.40 g，94.3%產率）。MS (ESI): *m/z* 181.1 [M+H]⁺。

步驟2：5-(1H-咪唑-1-基)噻嗪-3-甲酸甲酯。

【0141】 將3-氯-5-(1H-咪唑-1-基)噻嗪（1.02 g，5.53 mmol）、三乙胺

(1.54 mL, 11.1 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.41 g, 0.554 mmol) 和 MeOH (15 mL) 的混合物在 100°C 下在 CO 氣氛 (16 atm) 下在高壓釜中加熱 5 小時。將所得混合物冷卻並過濾。將濾液在減壓下濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法 (DCM/MeOH = 200/1 - 40/1) 純化以得到呈紅色固體的標題化合物 (340 mg, 30.1% 產率)。MS (ESI): m/z 205.0 [M+H]⁺。

步驟3：5-(1H-咪唑-1-基)噻嗪-3-甲酸。

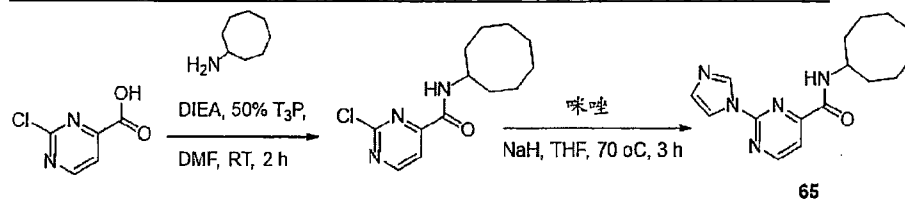
【0142】 將 5-(1H-咪唑-1-基)噻嗪-3-甲酸甲酯 (340 mg, 1.66 mmol)、NaOH (133 mg, 3.33 mmol)、MeOH (8 mL) 和 H₂O (2 mL) 的混合物在 50°C 下加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫。用稀 HCl (1.0 M) 將混合物的 pH 調節至 2~3。將所得混合物在減壓下濃縮以得到呈橙色固體的標題化合物 (560 mg, 100% 產率)，MS (ESI): m/z 191.1 [M+H]⁺，並且不經純化即用於下一步驟。

步驟4：5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)噻嗪-3-甲醯胺

【0143】 向 5-(1H-咪唑-1-基)噻嗪-3-甲酸 (100 mg, 0.526 mmol)、HATU (239 mg, 0.631 mmol)、DIEA (0.26 mL, 1.578 mmol) 在 DMF (5 mL) 中的混合物中添加反式-4-甲氧基環己胺鹽酸鹽 (105 mg, 0.631 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 2 小時。將反應混合物用 H₂O (20 mL) 稀釋並用 DCM (50 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法 (DCM/MeOH = 200/1 - 30/1) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (11.5 mg, 7.3% 產率)。MS (ESI): m/z 302.1 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.63 - 8.30 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.22 - 2.09 (m, 4H), 1.50 - 1.35 (m, 4H)。

實例17

N-環辛基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺 (化合物65)



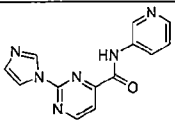
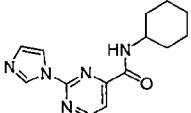
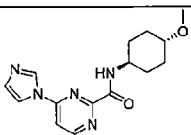
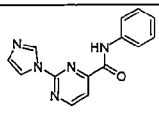
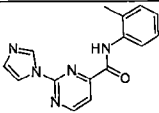
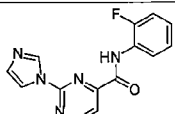
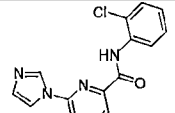
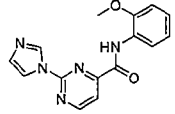
步驟1. 2-氯-N-環辛基嘧啶-4-甲醯胺

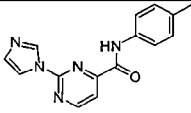
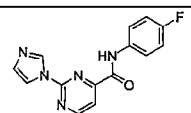
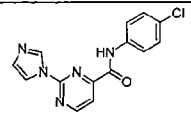
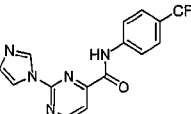
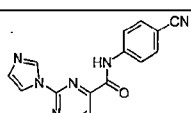
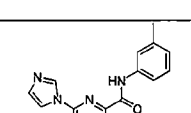
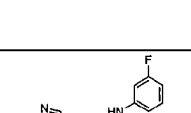
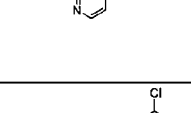
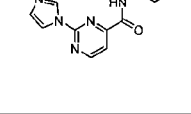
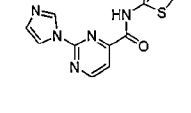
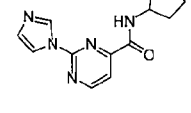
【0144】 將2-氯嘧啶-4-甲酸 (200 mg, 1.26 mmol)、DIEA (0.63 mL, 3.78 mmol)、T3P (0.63 mL, 3.78 mmol, 50% EA溶液)、環辛胺 (0.17 mL, 1.26 mmol) 在DCM (10 mL) 中的混合物在室溫下攪拌2小時。將反應混合物用H₂O (30 mL) 稀釋並且將所得混合物用EA (30 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法 (PE/EA = 20/1-7/1) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (300 mg, 88.8%產率)。MS (ESI): m/z 268.1 [M+H]⁺。

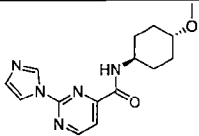
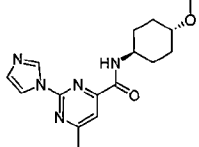
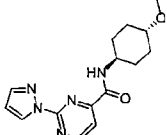
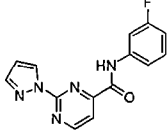
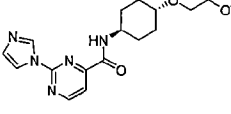
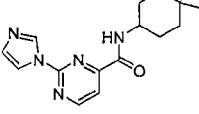
步驟2. N-環辛基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

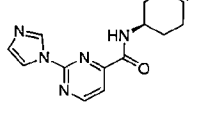
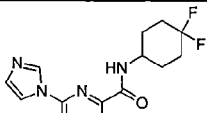
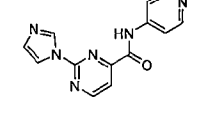
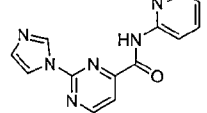
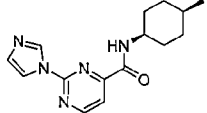
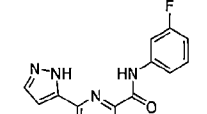
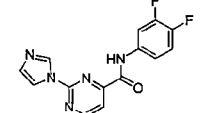
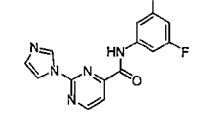
【0145】 在0°C下，向2-氯-N-環辛基嘧啶-4-甲醯胺 (228 mg, 3.36 mmol) 在THF (5 mL) 中的溶液中添加NaH (59.2 mg, 2.46 mmol, 60%，在油中)，將反應溫熱至室溫並在此溫度下攪拌0.5小時。將咪唑 (300 mg, 1.12 mmol) 添加到溶液中，並且將混合物在70°C下在N₂氣氛下加熱3小時。將溶液在0°C下用H₂O淬滅，並且將混合物用EA (30 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法 (DCM/MeOH = 200/1-80/1) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (178 mg, 53.2%產率)。MS (ESI): m/z 300.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 6H), 1.64 - 1.47 (m, 8H)。

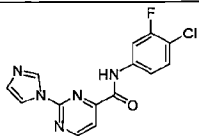
【0146】 按照針對化合物65描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
66		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)嘧啶-4-甲醯胺	267.2	10.89 (s, 1H), 9.16 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 9.05 - 9.02 (m, 2H), 8.43 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.7 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H)。
72		N-環己基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	272.2	9.06 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 8H), 1.88 - 1.72 (m, 4H), 1.65 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.57 - 1.38 (m, 2H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.21 - 1.10 (m, 1H)。
73		4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-2-甲醯胺	302.1	9.04 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.72 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.23 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.05 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 1.85 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H)。
82		2-(1H-咪唑-1-基)-N-苯基嘧啶-4-甲醯胺	266.1	10.70 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H)。
83		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(鄰甲苯基)嘧啶-4-甲醯胺	280.1	10.62 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.18 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)。
84		N-(2-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	284.1	10.77 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.21 (s, 1H)。
85		N-(2-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	300.0	10.77 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 7.21 (s, 1H)。
86		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺	296.2	10.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 3H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H)。

87		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(對甲苯基)嘧啶-4-甲醯胺	280.1	10.63 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 3H), 2.32 (s, 3H)。
88		N-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	284.0	10.75 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H)。
89		N-(4-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	300.1	10.78 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.92 (s, 2H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.21 (s, 1H)。
90		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-甲醯胺	334.0	10.93 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.22 (s, 1H)。
91		N-(4-氰基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	291.2	10.95 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.23 (s, 1H)。
92		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(間甲苯基)嘧啶-4-甲醯胺	280.1	10.62 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。
93		N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	284.2	10.79 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H)。
94		N-(3-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	300.0	10.78 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H)。
95		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(噻唑-5-基)嘧啶-4-甲醯胺	273.1	12.06 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.23 (s, 1H)。
96		N-環戊基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	258.1	9.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.53 (m, 6H)。
97		N-環庚基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	286.2	9.06 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.05 - 3.95

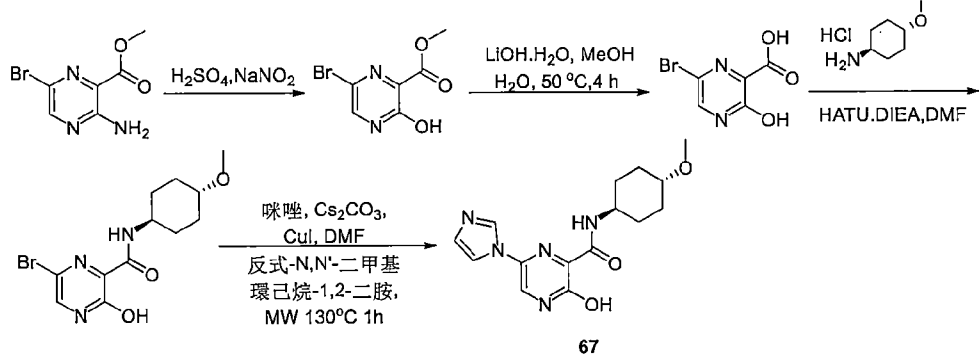
				(m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 8H), 1.88 - 1.82 (m, 2H), 1.80 - 1.45 (m, 10H)。
98		2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	302.1	10.11 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 2H)。
99		2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-甲基嘧啶-4-甲醯胺	316.2	8.94 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.07 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.51 (q, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.23 (q, $J = 13.2$ Hz, 2H)。
100		N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	302.1	9.13 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 - 3.10 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 2H)。
102		N-(3-氟苯基)-2-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	284.1	10.82 (s, 1H), 9.23 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 15.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.05 (td, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H)。
107		2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)嘧啶-4-甲醯胺	346.1	9.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.91 - 3.78 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 5.8, 3.9$ Hz, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.8, 3.9$ Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 4H), 2.05 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.84 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 2H), 1.34 - 1.18 (m, 2H)。
108		N-(4,4-二甲基環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	300.4	9.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H), 3.86 - 3.71 (m, 1H), 1.80 - 1.58 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

				3H)。
109		2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	286.2	9.06 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.88 - 3.74 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。
110		N-(4,4-二氟環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	308.3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.99 - 8.92 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.16 - 4.02 (m, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 4H), 1.91 - 1.75 (m, 4H)。
111		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺	267.1	12.29 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 9.35 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 8.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H)。
112		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺	267.0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.51 - 8.46 (m, 1H), 8.30 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 1H)。
113		2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1s,4s)-4-甲基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	286.2	9.07 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.19 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 1.83-1.76 (m, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H)。
116		N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-5-基)嘧啶-4-甲醯胺	284.0	10.81 (s, 1H), 9.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 3.0, 2.1$ Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 2.7, 1.6$ Hz, 1H)。
125		N-(3,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	302.0	10.80 (s, 1H), 9.15 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.29 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.08 - 7.97 (m, 2H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.21 (s, 1H)。
126		N-(3,5-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	302.1	10.86 (s, 1H), 9.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.29 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 2H), 7.22

				(s, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H)。
127		N-(4-氯-3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	318.0	10.87 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H)。

實例18

3-羥基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺（化合物67）



步驟1. 6-溴-3-羥基吡嗪-2-甲酸甲酯：

【0147】 在0°C下，向3-胺基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(2.00 g，8.62 mmol)在濃H₂SO₄ (8.0 mL) 中的溶液中添加NaNO₂ (1.19 g，17.2 mmol)，並且將混合物溫熱至室溫持續2小時。將混合物用冰/水(50 mL)稀釋以獲得懸浮液。將混合物過濾，將濾餅收集並在真空中乾燥以得到呈白色固體的標題化合物 (1.70 g，84.6%產率)。MS (ESI): m/z 235.0 [M+H]⁺。

步驟2. 6-溴-3-羥基吡嗪-2-甲酸：

【0148】 向3-羥基-6-溴吡嗪-2-甲酸甲酯(500 mg，2.14 mmol)在MeOH (20 mL) 和水 (5 mL) 中的溶液中添加LiOH.H₂O (270 mg，6.43 mmol)。將混合物加熱至50°C持續4小時。將反應混合物冷卻至室溫。用濃HCl將混合物的pH調節至2~3。將所得混合物在減壓下濃縮以獲得固體。將固體過濾，並且將濾餅收集，在真空中乾燥以得到呈白色固體的標題化合物 (450 mg，

95.8%產率)。MS (ESI): 218.9 $[M+H]^+$ ，將其不經純化即用於下一步驟。

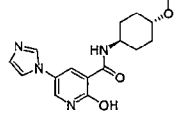
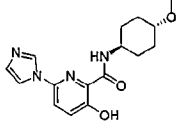
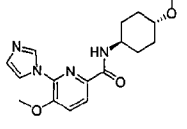
步驟3. 6-溴-3-羥基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺：

【0149】 向6-溴-3-羥基吡嗪-2-甲酸 (450 mg, 2.05 mmol) 在DMF (10 mL) 中的溶液中添加DIEA (1.02 mL, 6.16 mmol)、反式-4-甲氧基環己胺鹽酸鹽 (340 mg, 2.05 mmol) 和HATU (860 mg, 2.26 mmol)，並且將反應混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用EA (50 mL) 稀釋，用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱 (EA/PE = 1/50 至1/1) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (500 mg, 73.7%產率)。MS (ESI): m/z 332.0 $[M+H]^+$ 。

步驟4. 3-羥基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺。

【0150】 將6-溴-3-羥基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺 (150 mg, 0.45 mmol)、咪唑 (62 mg, 0.90 mmol)、CuI (8.7 mg, 0.045 mmol)、 Cs_2CO_3 (296.04 mg, 0.90 mmol)、反式-N,N'-二甲基環己烷-1,2-二胺 (6.5 mg, 0.045 mmol) 和DMF (4 mL) 的混合物用氬氣鼓泡3分鐘。將反應管加蓋並在微波反應器中在130°C下加熱1小時。將反應混合物用EA (20 mL) 稀釋，用鹽水 (30 mL $\times$ 2) 洗滌。將有機相在減壓下濃縮。將殘餘物用製備型HPLC (Waters 2767/2545/2489/Qda, Inertsil ODS-3 10 μ m 20*250 nm, 移動相A: 0.1%甲酸水溶液, 移動相B: CH_3CN , 流速: 20 mL/min; 柱溫: 室溫) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (18.08 mg, 12.3%產率)。MS (ESI): m/z 318.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.29 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 3.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H)。

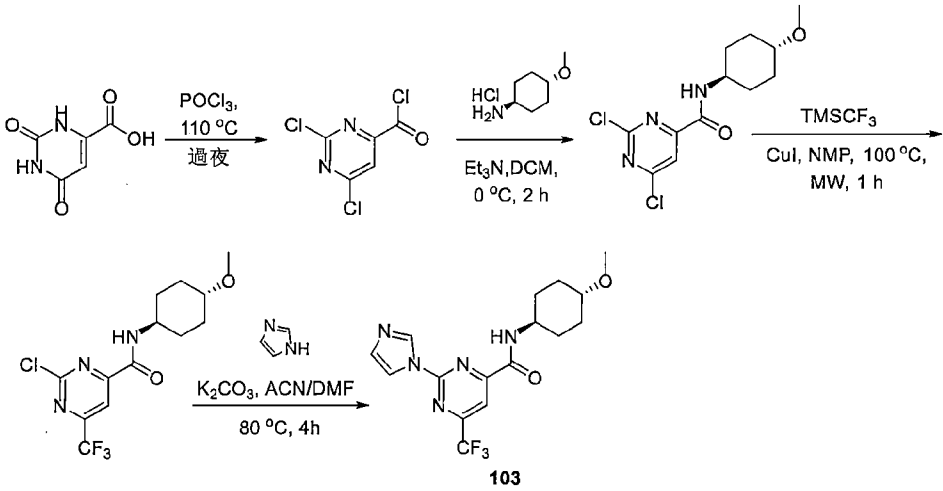
【0151】 按照針對化合物67描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
68		2-羥基-5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)菸醯胺	317.2	12.98 (s, 1H), 9.76 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 - 7.04 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 1H), 2.02 - 1.83 (m, 2H), 1.36 - 1.18 (m, 2H)。
71		3-羥基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	317.2	12.68 (s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.85 (dd, <i>J</i> = 12.3, 7.8 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.16 - 3.09 (m, 1H), 2.07 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 2H), 1.85 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.30 - 1.20 (m, 2H)。
74		6-(1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺	331.1	8.64 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.86 - 3.74 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 2.04 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 2H), 1.82 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 2H), 1.59 - 1.47 (m, 2H), 1.28 - 1.16 (m, 2H)。

實例19

2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯

5 胺（化合物103）



步驟1：2,6-二氯嘧啶-4-碳醯氯

【0152】 將2,6-二氯代-1,2,3,6-四氫嘧啶-4-甲酸 (10 g, 64.06 mmol) 在 POCl₃ (50 mL) 中的溶液在催化量的DMF (0.25 mL, 3.20 mmol) 存在下在 110°C下在N₂氣氛下加熱過夜。在真空中除去揮發物並且將殘餘物用Et₂O (100 mL × 3) 萃取。將合併的有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾以得到標題化合物，將其不經進一步純化即直接用於下一步驟。

步驟2：2,6-二氯-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺

【0153】 在0°C下，向(1r,4r)-4-甲氧基環己-1-胺鹽酸鹽 (0.94 g, 5.68 mmol)、Et₃N (4.78 g, 47.29 mmol) 在DCM (10 mL) 中的混合物中添加在 Et₂O中的2,6-二氯嘧啶-4-碳醯氯 (1 g, 4.73 mmol)，然後將混合物在室溫下在N₂下攪拌1小時。將反應混合物用H₂O (60 mL) 稀釋並且將所得混合物用 CH₂Cl₂ (60 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (60 mL) 洗滌，經無水 Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法 (PE/EA = 20/1-4/1) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (689 mg, 47.9%產率)。MS (ESI): m/z 304.0 [M+H]⁺。

步驟3：2-氯-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺

【0154】 將2,6-二氯-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺 (300 mg, 0.99 mmol)、2,2-二氟-2-(氟磺醯基)乙酸甲酯 (0.31 mL, 2.47 mmol) 和CuI (374.78 mg, 1.97 mmol) 在NMP (2 mL) 中的混合物在100°C下在微波反應器中加熱1.5小時。將所得混合物冷卻並在EtOAc (20 mL) 和水 (20 mL) 之間分配。將有機層分離並且將水層用EtOAc (20 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法 (PE/EA = 20/1-1/1) 純化以得到呈灰白色固體的標題化合物 (120 mg, 36.0%產率)。MS (ESI): m/z 338.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ

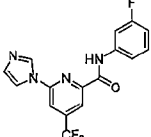
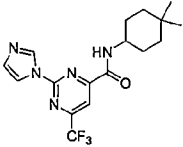
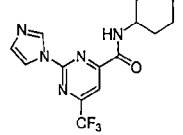
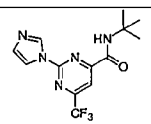
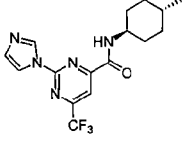
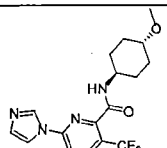
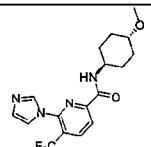
8.34 (s, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.31 (dt, $J = 3.2, 1.6$ Hz, 1H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.60 - 1.47 (m, 3H), 1.32 (qd, $J = 13.0, 3.4$ Hz, 3H)。

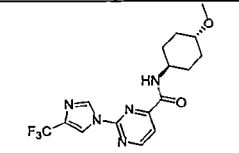
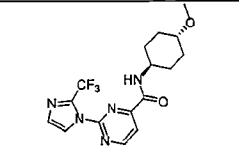
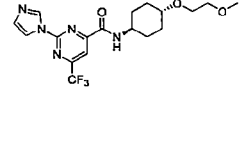
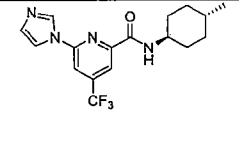
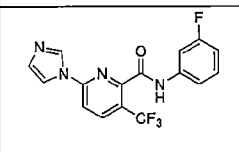
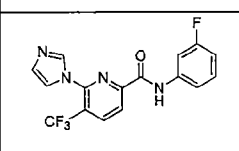
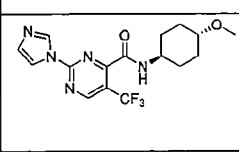
步驟4：2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺

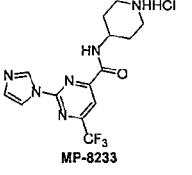
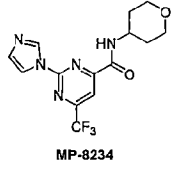
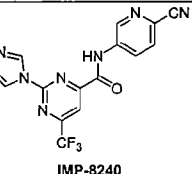
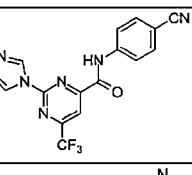
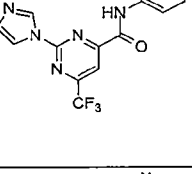
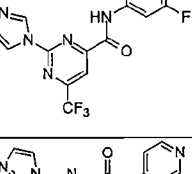
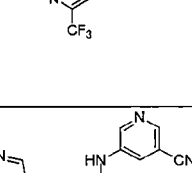
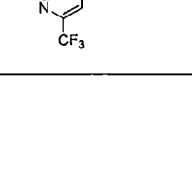
5 【0155】 將2-氯-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺 (55 mg, 0.16 mmol)、1H-咪唑 (33 mg, 0.49 mmol) 和 K_2CO_3 (66 mg, 0.49 mmol) 在ACN (2 mL) 和DMF (2 mL) 中的混合物在80°C下加熱4小時。在EtOAc (20 mL) 和水 (20 mL) 之間分配所得混合物。將有機層分離並且將水層用EtOAc (20 mL $\times$ 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌，
10 經無水 Na_2SO_4 乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過製備型HPLC (Waters 2767/2545/2489/Qda, Waters sunfire C18 10 μ m OBD 19*250 mm, 移動相A: 0.1% HCl水溶液, 移動相B: CH_3CN , 流速: 20 mL/min, 柱溫: 室溫) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (30 mg, 49.9%產率)。MS (ESI): m/z 370.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 9.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.20 – 3.09 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.29-1.20 (m, 2H)。

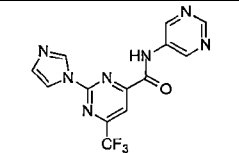
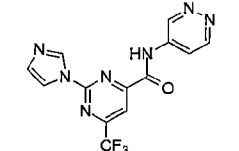
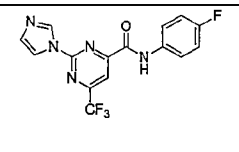
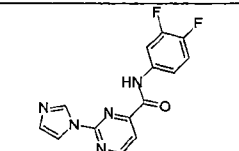
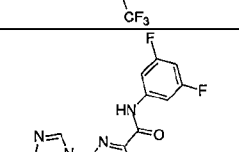
【0156】 按照針對化合物103描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI $[M+H]^+$	^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ
123		N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	352.0	10.92 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 15.1, 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.08 (td, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H)。
124		N-(3-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	368.0	10.90 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.03 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.93 – 7.87 (m, 1H), 7.50 (t, $J = 8.1$ Hz,

				1H), 7.31 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H)。
133		N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	351.0	10.70 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.87 – 7.80 (m, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 1H)。
138		N-(4,4-二甲基環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	368.2	9.04 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.93 – 3.75 (m, 1H), 1.80 – 1.58 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.37 – 1.23 (m, 2H), 1.03-0.89 (m, 6H)。
140		N-環己基-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	340.0	9.03 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.22 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 4H), 1.72 – 1.60 (m, 1H), 1.58 – 1.44 (m, 2H), 1.43 – 1.27 (m, 2H), 1.26 – 1.11 (m, 1H)。
141		N-(叔丁基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	314.0	9.25 – 9.10 (m, 1H), 8.44 – 8.39 (m, 1H), 8.29 – 8.26 (m, 1H), 8.26 – 8.23 (m, 1H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 1.50 – 1.44 (m, 9H)。
146		2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	354.0	9.04 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 1H), 1.87 – 1.71 (m, 4H), 1.63 – 1.49 (m, 2H), 1.44 – 1.31 (m, 1H), 1.13 – 0.98 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。
151		6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-3-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	369.2	8.70 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 5.0, 3.6$ Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.17 – 3.08 (m, 1H), 2.02 (dd, $J = 12.7, 2.4$ Hz, 2H), 1.89 (dd, $J = 12.8, 2.9$ Hz, 2H), 1.40-1.19 (m, 4H)。
152		6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	369.1	8.64 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.87 – 3.76 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.81 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.27 – 1.14 (m, 2H)。

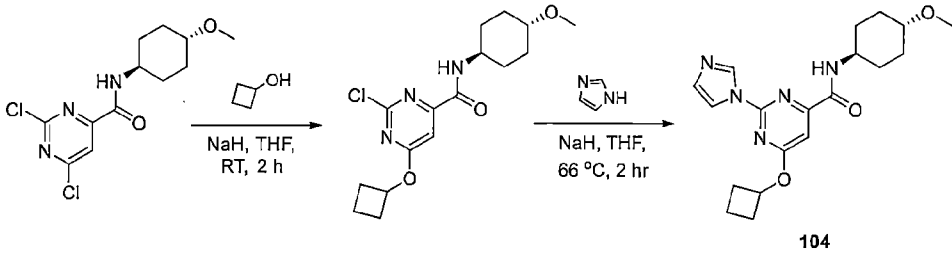
153		N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	370.1	9.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.30 – 1.17 (m, 2H)。
154		N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	370.1	9.18 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.18-3.12 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.51-1.42 (m, 2H), 1.30-1.20 (m, 2H)。
157		2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	414.2	9.02 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.21 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.4, 0.9$ Hz, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 5.8, 3.9$ Hz, 2H), 3.43 (dd, $J = 5.7, 3.9$ Hz, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 4H), 2.06 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 2H)。
158		6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	353.1	9.09 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 4H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.42 – 1.32 (m, 1H), 1.12 – 0.99 (m, 2H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。
159		N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	351.1	10.98 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (dt, $J = 11.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.05 – 6.98 (m, 1H)。
160		N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	351.1	10.74 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.81 (dt, $J = 11.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.43 (td, $J = 8.2, 7.0$ Hz, 1H), 7.19 – 7.16 (m, 1H), 7.01 (td, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H)。
161		2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(三氟	370.1	9.38 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.19 – 3.08 (m, 1H),

		甲基)嘧啶-4-甲醯胺		2.01 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 1.43 – 1.20 (m, 4H)。
162	 MP-8233	2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺鹽酸鹽	341.1 (M-HCl+H ⁺)	10.14 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 9.13-9.04 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.23 – 4.14 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 2H), 2.101-1.950 (m, 4H)。
163	 MP-8234	2-(1H-咪唑-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	342.1	9.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.42 (td, $J = 11.3, 3.5$ Hz, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 4H)。
164	 IMP-8240	N-(6-氰基吡啶-3-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	360.1	11.28 (s, 1H), 9.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.56 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.27 – 7.26 (m, 1H)。
165	 CF ₃	N-(4-氰基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	359.0	11.08 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H)。
166	 CF ₃	2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	334.9	11.00 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.04 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.28 – 8.25 (m, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H)。
167	 CF ₃	N-(5-氟吡啶-3-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	352.9	11.15 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.96 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 2H), 7.26 (dd, $J = 1.4, 0.9$ Hz, 1H)。
168	 CF ₃	2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	334.9	11.04 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (t, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.94 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.26 (s, 1H)。
169	 CF ₃	N-(5-氰基吡啶-3-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	360.0	11.21 (s, 1H), 9.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.90 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.72 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)。

170		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	336.0	11.17 (s, 1H), 9.27 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.27 (s, 1H)。
171		2-(1H-咪唑-1-基)-N-(嘓啶-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	336.0	11.24 (s, 1H), 9.72 (dd, <i>J</i> = 2.6, 0.9 Hz, 1H), 9.23 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.30 – 8.27 (t, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (dd, <i>J</i> = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H)。
172		N-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	352.0	10.88 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H)。
173		N-(3,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	370.0	10.98 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 8.04-7.08 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.43 (s, 1H)。
174		N-(3,5-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	370.0	11.00 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H)。

實例20

6-環丁氧基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺
(化合物104)



步驟1：2-氯-6-環丁氧基-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺

【0157】 在0°C下，向環丁醇（0.04 mL，0.57 mmol）在THF（5 mL）中的混合物中添加NaH（25.2 mg，1.05 mmol，60%，在油中），將反應溫熱至室溫並在此溫度下攪拌0.5小時。然後，添加2,6-二氯-N-[(1*r*,4*r*)-4-甲氧基環

己基]嘧啶-4-甲醯胺 (160 mg, 0.57 mmol) 並且將混合物在室溫下在N₂氣氛下攪拌3小時。將混合物在0°C下用H₂O淬滅，並且將混合物用EA (50 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (40 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法 (PE/EA = 20/1 - 4/1) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (200 mg, 100%產率)。MS (ESI): m/z 340.1 [M+H]⁺。

步驟2：6-環丁氧基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺

【0158】 在0°C下，向1H-咪唑 (80.1 mg, 1.18 mmol) 在THF (5 mL) 中的混合物中添加NaH (42.4 mg, 1.77 mmol, 60%，在油中)，將反應溫熱至室溫並在此溫度下攪拌0.5小時。然後，添加2-氯-6-環丁氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺 (200 mg, 0.59 mmol) 並且將混合物在66°C下在N₂氣氛下攪拌3小時。將溶液在0°C下用H₂O淬滅，並且將混合物用EA (50 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (40 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法 (DCM/MeOH = 200/1-40/1) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (10.7 mg, 4.9%產率)。MS (ESI): m/z 372.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.91 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.16 - 7.15 (m, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 3.86 - 3.75 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.06 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.83 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H)。

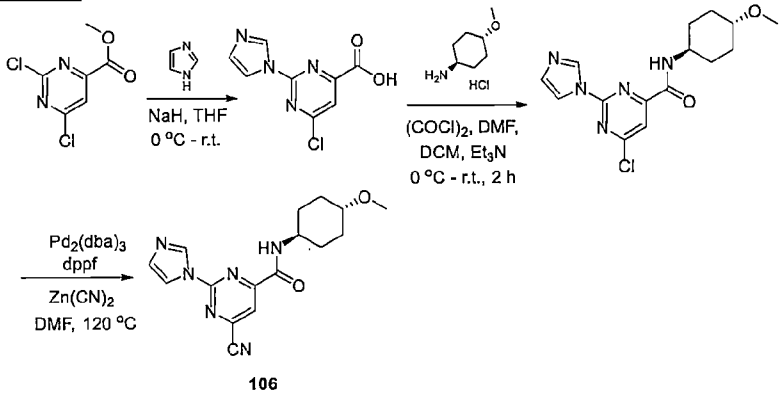
【0159】 按照針對化合物104描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
----	----	----	------------------------------	--

105		2-(1H-咪唑-1-基)-6-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	332.2	8.95 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.82 – 3.79 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.14 – 3.09 (m, 1H), 2.05 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.26 – 1.17 (m, 2H)。
121		6-環丁氧基-N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	354.1	10.63 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (td, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.43 – 5.32 (m, 1H), 2.58 – 2.51 (m, 2H), 2.26 – 2.12 (m, 2H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 1H)。
149		6-環丁氧基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)嘧啶-4-甲醯胺	356.3	8.91 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.19 (t, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.16 – 7.14 (m, 1H), 5.37 – 5.28 (m, 1H), 3.84 – 3.72 (m, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 6H), 1.59 – 1.46 (m, 2H), 1.43 – 1.29 (m, 1H), 1.11 – 0.96 (m, 2H), 0.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

實例21

6-氨基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺（化合物106）



5

步驟1：6-氨基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲酸

【0160】 在0°C下，在N₂氣氛下向1H-咪唑（990 mg，14.49 mmol）在
第 92 頁(發明說明書)

無水THF (50 mL) 中的溶液中添加NaH (380 mg, 9.56 mmol, 60%, 在油中)。在0°C下, 在N₂氣氛下將所得溶液逐滴添加到2,6-二氯嘧啶-4-甲酸甲酯 (3.00 g, 14.49 mmol) 在無水THF (50 mL) 中的溶液中。將所得混合物在0°C下攪拌1小時。在該溫度下將溶液用H₂O (1 mL) 淬滅並且將混合物用
 5 EtOAc (20 mL × 3) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (50 mL) 洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法 (PE/EA = 1/1-DCM/MeOH = 100/1-30/1) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (0.13 g, 3.8%產率)。使用濃HCl (12 N) 將水層酸化至pH=4。將所得混合物濃縮至乾。將殘餘物溶解在CH₂Cl₂ (100 mL) 和MeOH (10 mL) 的混合物中以獲得
 10 懸浮液。將濾液濃縮以得到標題化合物 (820 mg, 90%產率), 將其不經進一步純化即直接用於下一步驟。MS (ESI): m/z 225.1 [M+H]⁺。

步驟2: 6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺

【0161】 在0°C下, 在N₂氣氛下向6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲酸 (820 mg, 3.67 mmol) 在無水CH₂Cl₂ (5 mL) 中的溶液中逐滴添加催化量的
 15 DMF (0.03 mL, 0.37 mmol) 和(COCl)₂ (679.04 mg, 5.48 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌0.5小時。在真空中除去溶劑並且將殘餘物溶解在無水CH₂Cl₂ (5 mL) 中。在0°C下, 在N₂氣氛下將所得溶液添加到(1r,4r)-4-甲氧基環己-1-胺鹽酸鹽 (95.65 mg, 0.63 mmol) 和Et₃N (739 mg, 7.30 mmol) 在無水CH₂Cl₂ (5 mL) 中的溶液中。將所得反應混合物在室溫下攪拌1小時。在
 20 CH₂Cl₂ (20 mL) 和水 (20 mL) 之間分配混合物。將有機層分離並且將水層用CH₂Cl₂ (20 mL) 萃取。將合併的有機層用鹽水 (20 mL) 洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法 (CH₂Cl₂/MeOH = 100/1-50/1) 純化以得到粗產物, 將其通過製備型HPLC (Waters 2767/2545/2489/Qda, Waters sunfire C18 10 um OBD 19*250 mm, 移動相A: 0.1% HCl水溶液, 移

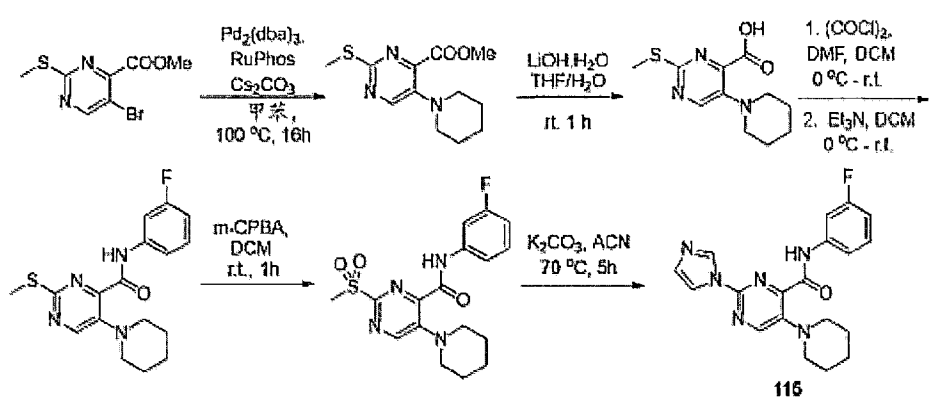
動相B：CH₃CN，流速：20 mL/min，柱溫：室溫）進一步純化以得到呈白色固體的標題化合物（58 mg，4.7%產率）。MS (ESI): m/z 336.2 [M+H]⁺。

步驟3：6-氨基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺

5 【0162】 將6-氯-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺（58 mg，0.17 mmol）、Zn(CN)₂（20.28 mg，0.17 mmol）、dppf（9.75 mg，0.02 mmol）、Pd₂(dba)₃（15.82 mg，0.02 mmol）在DMF（2 mL）中的混合物在120°C下在N₂氣氛下加熱2小時。在EtOAc（20 mL）和水（20 mL）之間分配混合物。將有機層分離並且將水層用EtOAc（20 mL × 2）萃取。將
10 合併的有機層用鹽水（20 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法（CH₂Cl₂/MeOH = 100/1-40/1）純化以得到粗產物，將其通過製備型HPLC（Waters 2767/2545/2489/Qda，Waters sunfire C18 10 μm OBD 19*250 mm，移動相A：0.1% HCl水溶液，移動相B：CH₃CN，流速：20 mL/min，柱溫：室溫）進一步純化以得到呈黃色固體的標題化合物（10
15 mg，16.7%產率）。MS (ESI): m/z 327.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 1.85 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 2H)。

實例22

20 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-5-(嘓啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺（化合物115）



步驟1：2-(甲硫基)-5-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯

【0163】 將5-溴-2-(甲基硫烷基)嘧啶-4-甲酸甲酯（3 g，11.41 mmol）、
哌啶（1.35 mL，13.71 mmol）、Pd₂(dba)₃（1.04 mg，1.14 mmol）、RuPhos
（0.53 mg，1.14 mmol）和Cs₂CO₃（7.43 mg，22.80 mmol）在甲苯（30 mL）
中的混合物在100°C下加熱12小時。在真空中除去溶劑並且在EtOAc（50 mL）
和水（50 mL）之間分配殘餘物。將有機層分離並且將水層用EtOAc（50 mL
× 2）萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至
乾。將殘餘物通過矽膠層析法（PE/EA = 10/1-5/1）純化以得到呈黃色固體的
標題化合物（470 mg，15.4%產率）。MS (ESI): m/z 268.2 [M+H]⁺。

步驟2：2-(甲硫基)-5-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酸

【0164】 向2-(甲硫基)-5-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酸甲酯（470 mg，1.76
mmol）在THF（5 mL）和H₂O（2 mL）中的溶液中添加LiOH.H₂O（148 mg，
3.52 mmol）。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。在EtOAc（20 mL）和水（20
mL）之間分配溶液。將有機層分離並且將1 N HCl溶液添加到水層中以調節
pH至4。將所得混合物用EtOAc（20 mL × 2）萃取。將合併的有機層用鹽水
洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以得到呈黃色固體的標題化合物（70
mg，15.7%產率）。MS (ESI): m/z 254.2 [M+H]⁺。

步驟3：N-(3-氟苯基)-2-(甲硫基)-5-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

【0165】 在0°C下，在N₂氣氛下向2-(甲硫基)-5-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酸 (70 mg, 0.28 mmol) 在無水DCM (5 mL) 中的溶液中逐滴添加催化量的DMF (1 μL, 0.03 mmol) 和(COCl)₂ (51.40 mg, 0.41 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌0.5小時。在真空中除去溶劑並且將殘餘物溶解在無水DCM (5 mL) 中。在0°C下，在N₂氣氛下將所得溶液添加到3-氟苯胺 (0.03 mL, 0.27 mmol) 和Et₃N (55.92 mg, 0.55 mmol) 在無水DCM (5 mL) 中的溶液中。將所得反應混合物在室溫下攪拌1小時。在CH₂Cl₂ (20 mL) 和水 (20 mL) 之間分配溶液。將有機層分離並且將水層用CH₂Cl₂ (20 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法 (PE/EA = 20/1-2/1) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (55 mg, 57.5% 產率)。MS (ESI): m/z 347.0 [M+H]⁺。

步驟4：N-(3-氟苯基)-2-(甲基磺基)-5-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰胺

【0166】 向N-(3-氟苯基)-2-(甲硫基)-5-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰胺 (45 mg, 0.13 mmol) 在DCM (1 mL) 中的溶液中添加m-CPBA (56.04 mg, 0.33 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌12小時。在CH₂Cl₂ (20 mL) 和飽和NaHCO₃溶液 (20 mL) 之間分配溶液。將有機層分離並且將水層用CH₂Cl₂ (20 mL × 2) 萃取。將合併的有機層用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法 (PE/EA = 10/1-1/1) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (35 mg, 71.2%產率)。MS (ESI): m/z 379.2 [M+H]⁺。

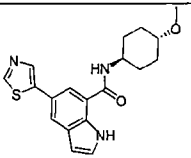
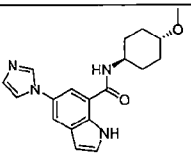
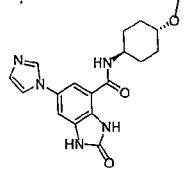
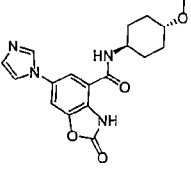
步驟5：N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-5-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰胺

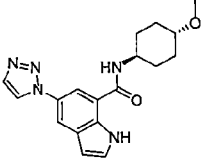
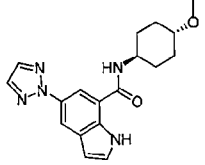
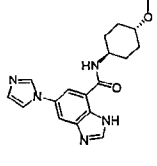
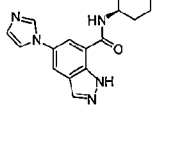
【0167】 將N-(3-氟苯基)-2-(甲基磺基)-5-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲酰胺 (35 mg, 0.10 mmol)、1H-咪唑 (10 mg, 0.14 mmol) 和K₂CO₃ (25.36 mg, 0.18 mmol) 在ACN (4 mL) 中的混合物在70°C下加熱2小時。在真空中除去揮發物並且將殘餘物通過矽膠層析法 (DCM/MeOH = 100/1-60/1) 純化以得

到呈黃色固體的標題化合物(16 mg , 47.2%產率)。MS (ESI): m/z 367.0 [M+H]⁺。
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.03 - 6.97 (m, 1H), 3.16 - 3.09 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 4H), 1.54 - 1.47 (m, 2H)。

5 替代化合物

還在本發明中合成以下化合物。

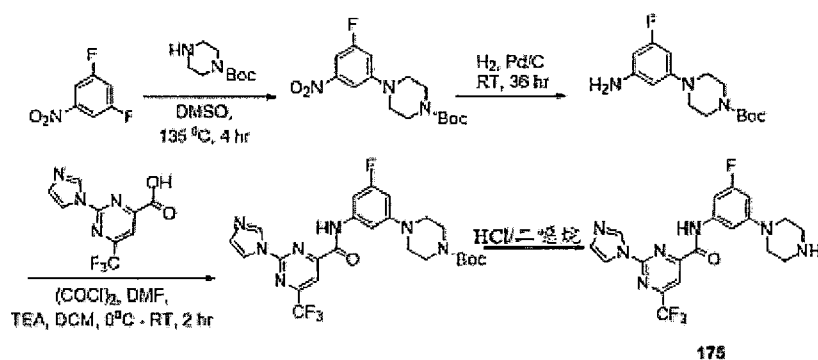
編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
29		N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(噻唑-5-基)-1H-吲哚-7-甲醯胺	356.1	11.26 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.39 (t, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 6.54 (dd, <i>J</i> = 2.9, 2.0 Hz, 1H), 3.95 - 3.81 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.15 (ddd, <i>J</i> = 14.3, 10.5, 3.9 Hz, 1H), 2.08 (d, <i>J</i> = 10.4 Hz, 2H), 1.95 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 2H), 1.50-1.39(m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 2H)。
43		5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-1H-吲哚-7-甲醯胺	339.2	11.30 (s, 1H), 8.49 - 8.37 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.61 - 6.50 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.98 - 1.91 (m, 2H), 1.47 - 1.36 (m, 2H), 1.29 - 1.18 (m, 2H)。
44		6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-氧代-2,3-二氫-1H-苯並[d]咪唑-4-甲醯胺	356.2	11.14 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.13 (t, <i>J</i> = 10.4 Hz, 1H), 2.05 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 1.91 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.38 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H), 1.21 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 2H)。
45		6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-氧代-2,3-二氫苯並[d]噁唑-4-甲醯胺	357.2	8.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89-7.68 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.8 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.18 - 3.10 (m, 1H), 2.05 (d, <i>J</i> = 10.5 Hz, 2H), 1.93 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 2H), 1.38 (dd, <i>J</i> = 24.1, 11.6 Hz, 2H), 1.29-1.18

				(m, 2H)。
54		N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(1H-1,2,3-三唑-1-基)-1H-吲哚-7-甲醯胺	340.1	11.40 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.65 – 6.60 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.17 – 3.10 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 1.49 – 1.38 (m, 2H), 1.29 – 1.18 (m, 2H)。
55		N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(2H-1,2,3-三唑-2-基)-1H-吲哚-7-甲醯胺	340.1	11.32 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.45 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.68 – 6.56 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.29 – 1.17 (m, 2H)。
56		5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-1H-苯並[d]咪唑-7-甲醯胺	340.6	13.28 – 12.67(m, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.26 (s, 4H), 2.02 (m, 4H), 1.46 – 1.28 (m, 4H)。
57		5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-1H-咪唑-7-甲醯胺	340.4	9.80 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.23 – 3.15 (m, 1H), 2.11 – 1.95 (m, 4H), 1.48 – 1.35 (m, 2H), 1.34 – 1.23 (m, 2H)。

實例23

N-(3-氟-5-(哌嗪-1-基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺

胺



步驟1. 4-(3-氟-5-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

【0168】 向1,3-二氟-5-硝基苯(2.13 mL, 18.9 mmol)在DMSO(20 mL)中的溶液中添加哌嗪-1-甲酸叔丁酯(3.51 g, 18.9 mmol), 並且將反應在135°C下攪拌4小時。將混合物用水(300 mL)稀釋並且將所得混合物用EA(150 mL × 3)萃取。將有機層合併, 用鹽水(100 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法(PE/EA = 100/1至20/1)純化以得到呈黃色固體的標題化合物(4.50 g, 73.3%產率)。LC-MS (ESI): m/z 270.1 [M-55]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.54 (s, 1H), 7.38 (dt, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dt, *J* = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 6H), 1.43 (s, 9H)。

步驟2. 4-(3-氨基-5-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

【0169】 在N₂下, 向4-(3-氟-5-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(2.00 g, 6.15 mmol)在MeOH(20 mL)中的溶液中添加10% Pd/C(400 mg)。將懸浮液在真空下脫氣並用H₂吹掃數次。將所得混合物在室溫下在H₂(1 atm)下攪拌36小時。將反應混合物用矽藻土過濾並且將濾液在真空中濃縮。將殘餘物與水(100 mL)混合並且將所得混合物用EA(100 mL × 2)萃取。將有機層合併, 用鹽水(100 mL)洗滌, 經無水Na₂SO₄乾燥, 過濾並在真空中濃縮以得到呈棕色油狀物的標題化合物(1.50 g, 82.6%產率)。LC-MS (ESI): m/z 296.0 [M+H]⁺

步驟3. 4-(3-(2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯氨基)-5-氟苯基)

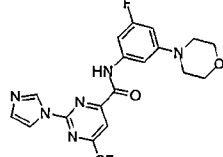
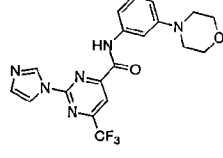
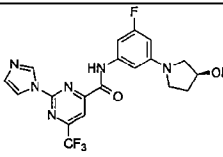
哌嗪-1-甲酸叔丁酯

【0170】 在0°C下，在N₂氣氛下向2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸(200 mg, 0.78 mmol)在DCM(20 mL)中的溶液中逐滴添加DMF(0.02 mL, 0.23 mmol)和草醯氯(0.10 mL, 1.16 mmol)。將所得反應混合物在室溫下攪拌0.5小時。在真空中除去溶劑並且將殘餘物溶解在無水DCM(3 mL)中。在0°C下，在N₂氣氛下將所得溶液添加到4-(3-胺基-5-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(458 mg, 0.93 mmol, 60%純度)和三乙胺(0.54 mL, 3.87 mmol)在DCM(20 mL)中的溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌1.5小時。將混合物與水(100 mL)混合並且將所得混合物用EA(80 mL × 2)萃取。將有機層合併，用鹽水(80 mL)洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並在真空中濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法(PE/EA = 100/1至3/2)純化以得到呈黃色固體的標題化合物(100 mg, 24.1%產率)。LC-MS (ESI): m/z 536.2 [M+H]⁺。

步驟4. N-(3-氟-5-(哌嗪-1-基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺

【0171】 將4-(3-(2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺基)-5-氟苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(100 mg, 0.19 mmol)和HCl/二噁烷(4 mL, 4.0 M)的混合物在室溫下攪拌2 h。將所得混合物在真空下蒸發並且將殘餘物用EA(6 mL)漿化以得到標題化合物粗品的粗材料(60 mg)，將其通過製備型HPLC(Waters 2767/2545/2489, Waters sunfire C18 10 um OBD 19*250 mm, 移動相A: 0.1% NH₄OH的H₂O溶液, 移動相B: CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 柱溫: 室溫)進一步純化以得到呈黃色固體的標題化合物(6.0 mg, 6.8%產率)。LC-MS (ESI): m/z 436.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 6.66 – 6.60 (m, 1H), 3.15 – 3.11 (m, 4H), 2.89 – 2.82 (m, 4H)。

按照針對化合物175描述的程序合成以下化合物

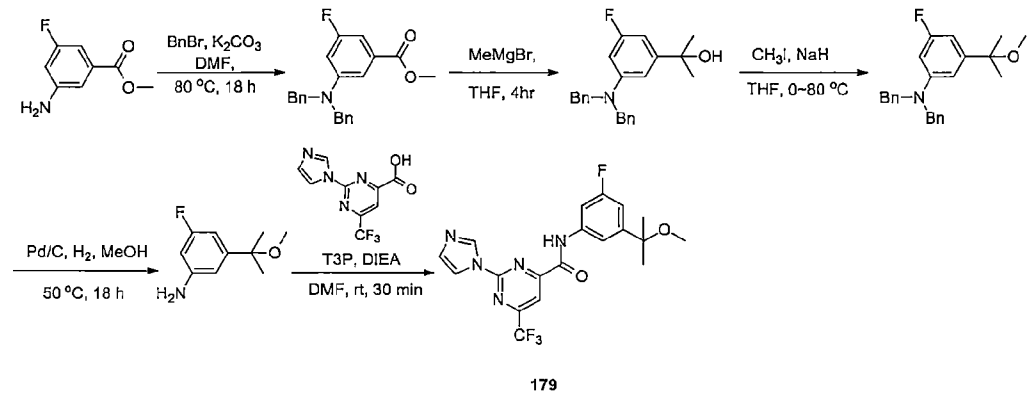
編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- d ₆) δ
176		N-(3-氟-5-嗎啉代 苯基)-2-(1H-咪唑- 1-基)-6-(三氟甲 基)嘧啶-4-甲醯胺	437.2	10.74 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 3H), 6.68 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 4H), 3.21 – 3.15 (m, 4H)。
177		2-(1H-咪唑-1-基)- N-(3-嗎啉代苯基)- 6-(三氟甲基)嘧啶- 4-甲醯胺	419.1	10.68 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.80 – 3.75 (m, 4H), 3.17 – 3.12 (m, 4H)。
178		(S)-N-(3-氟-5-(3- 羥基吡咯啉-1-基) 苯基)-2-(1H-咪唑- 1-基)-6-(三氟甲 基)嘧啶-4-甲醯胺	437.0	10.69 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.22 – 6.17 (m, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 10.0, 4.6 Hz, 1H), 3.37 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.11 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 1H)。

實例24

N-(3-氟-5-(2-甲氧基丙-2-基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺

5

4-甲醯胺



步驟1. 3-(二苄基胺基)-5-氟苯甲酸甲酯。

【0172】 向3-胺基-5-氟苯甲酸甲酯 (1.10 g, 6.50 mmol) 在DMF (10 mL)中的溶液中添加BnBr (3.09 mL, 26.0 mmol)和K₂CO₃ (2.70 g, 19.5 mmol)。將反應在80°C下攪拌18小時。將反應混合物用EA (100 mL)和鹽水 (100 mL)稀釋。將有機層分離，用另外的鹽水 (100 mL × 3) 洗滌並在真空中濃縮。

5 將殘餘物通過矽膠柱層析法洗脫 (PE/EA = 1/0 ~ 10/1) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (2.2 g, 96.8%產率)。LC-MS (ESI): m/z 350.1[M+H]⁺。

步驟2. 2-(3-(二苄基胺基)-5-氟苯基)丙-2-醇

【0173】 在0°C下，在N₂氣氛下向3-(二苄基胺基)-5-氟苯甲酸甲酯 (2.00 g, 5.72 mmol) 在THF (50 mL) 中的溶液中逐滴添加MeMgBr (17.2 mL, 17.2 mmol, 1.0 M THF溶液)。將所得反應混合物在此溫度下攪拌0.5 h，然後在

10 70°C下攪拌3小時。將反應混合物冷卻至室溫，用EA (100 mL) 和鹽水 (100 mL) 稀釋。將有機層分離並在真空中濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法洗脫 (PE/EA = 1/0 ~ 5/1) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (1.00 g, 50.0%產率)。LC-MS (ESI): m/z 350.2[M+H]⁺。

步驟3. N,N-二苄基-3-氟-5-(2-甲氧基丙-2-基)苯胺。

【0174】 在0°C下，在N₂氣氛下向2-(3-(二苄基胺基)-5-氟苯基)丙-2-醇 (400 mg, 1.14 mmol) 在THF (50 mL) 中的溶液中逐份添加NaH (137 mg, 3.43 mmol, 60%，在油中)。將所得混合物在此溫度下攪拌0.5小時，然後添加碘甲烷 (0.21 mL, 3.43 mmol)。將反應混合物在70°C下攪拌3小時，然後

20 冷卻至室溫並用EA (30 mL) 和鹽水 (30 mL) 稀釋。將有機層分離並在真空中濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法洗脫 (PE/EA = 1/0 ~ 5/1) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (400 mg, 96.1%產率)。LC-MS (ESI): m/z 364.2[M+H]⁺。

步驟4. 3-氟-5-(2-甲氧基丙-2-基)苯胺。

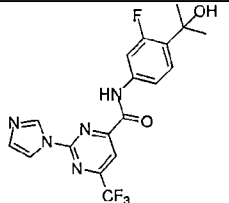
【0175】 向N,N-二苄基-3-氟-5-(2-甲氧基丙-2-基)苯胺 (500 mg, 1.37

mmol) 在MeOH (20 mL) 中的溶液中添加Pd/C (100 mg, 10%) 並且將反應在50°C下在H₂氣氛下攪拌18小時。將反應混合物過濾。將濾液在真空中濃縮以得到呈黃色固體的標題化合物 (200 mg, 79.3%產率)。LC-MS (ESI): m/z 184.1[M+H]⁺。

5 步驟5. N-(3-氟-5-(2-甲氧基丙-2-基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺。

【0176】 向3-氟-5-(2-甲氧基丙-2-基)苯胺 (30 mg, 0.16 mmol) 在DMF (4 mL) 中的溶液中添加DIEA (0.10 mL, 0.49 mmol)、2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸 (42.3 mg, 0.16 mmol) 和T₃P (159 mg, 0.25 mmol, 50% EA溶液)。將反應在室溫下攪拌1小時。將反應混合物通過製備型HPLC (Waters 2767/2545/2489, Waters Xbridge C18 10 um OBD 19*250mm, 移動相A: 0.1% NH₄OH水溶液, 移動相B: CH₃CN, 流速: 20 mL/min, 柱溫: 室溫) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (2.43 mg, 3.5%產率)。LC-MS (ESI): m/z 424.1[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.49 (s, 6H)。

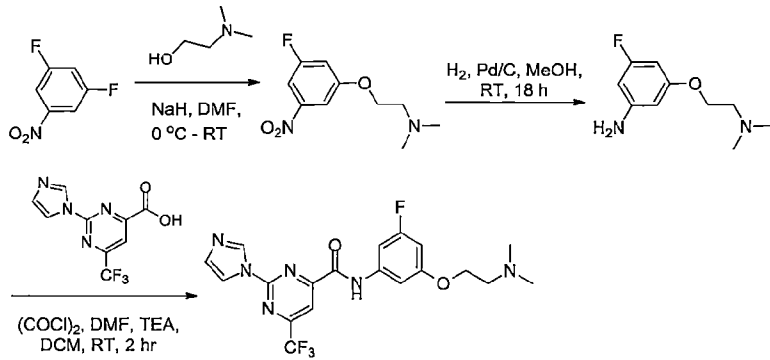
按照針對化合物179描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
180		N-(3-氟-4-(2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	410.2	10.90 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.77 – 7.65 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 1.50 (s, 6H)。

實例25

20 N-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-5-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)

嘧啶-4-甲醯胺



181

步驟1. 2-(3-氟-5-硝基苯氧基)-N,N-二甲基乙醇胺

【0177】 在0°C下，在N₂氣氛下向2-(二甲基氨基)乙醇（1.12 g，12.6 mmol）在DMF（10 mL）中的溶液中逐份添加NaH（360 mg，15.09 mmol，60%在礦物油中的分散液）。添加1,3-二氟-5-硝基苯（2.00 g，12.6 mmol）。將所得懸浮液在室溫下攪拌2小時。在EtOAc（20 mL）和水（80 mL）之間分配反應混合物。將有機層分離並且將水層用EtOAc（20 mL × 2）萃取。將有機層合併，用鹽水（80 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾以得到呈棕色油狀物的標題化合物（3.54 g，80%純度，100%產率）。LC-MS (ESI): m/z 229.0 [M+H]⁺；

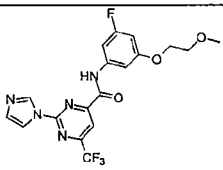
步驟2. 3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-氟苯胺

【0178】 將2-(3-氟-5-硝基苯氧基)-N,N-二甲基乙醇胺(1.00 g, 4.38 mmol) 在MeOH（10 mL）中的溶液在10% Pd/C（200 mg）存在下在室溫下在氫氣的氣球壓力下氫化18 h。通過矽藻土過濾不溶性固體並且濃縮濾液以得到呈深色油狀物的標題化合物（660 mg，3.33 mmol，76.0%產率）。LC-MS (ESI): m/z 199.0 [M+H]⁺；

步驟3. N-(3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺

【0179】 在0°C下，在N₂氣氛下向2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲酸（150 mg，0.58 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液中逐滴添加DMF（1滴）和(COCl)₂（111 mg，0.87 mmol）。將所得反應混合物在室溫下攪拌0.5小時，然後在0°C下，在N₂氣氛下添加到3-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-氟苯胺（138 mg，0.70 mmol）和三乙胺（0.38 mL，2.91 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。在真空中除去揮發物並且將殘餘物通過矽膠層析法(DCM/MeOH = 100/1 - 10/1)純化以得到粗產物(110 mg)，
5 將其在PE和EA的混合物（3 mL，PE/EA = 1/1）中漿化。過濾並乾燥得到呈淺黃色固體的標題化合物（55 mg，22.0%產率）。LC-MS (ESI): m/z 439.1
10 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.36 (s, 6H)。

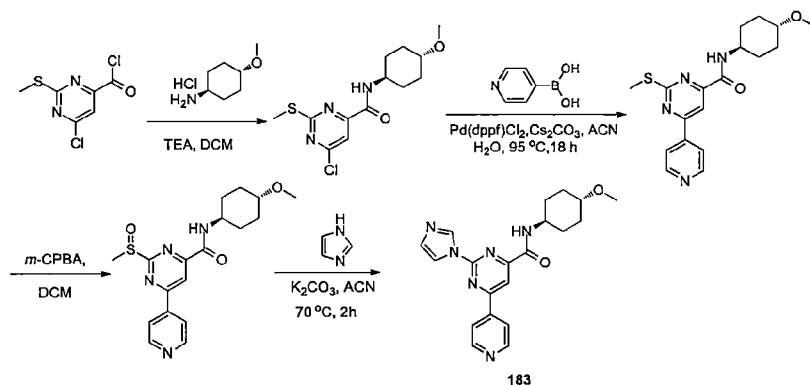
按照針對化合物181描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
182		N-(3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲鹽胺	426.1	10.81 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.75 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 2H), 3.71 – 3.66 (m, 2H)。

15

實例26

2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-甲鹽胺



步驟1. 6-氯-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲醯胺

【0180】 將6-氯-2-(甲硫基)嘧啶-4-碳醯氯 (1.00 g, 4.48 mmol)、(1R,4R)-4-甲氧基環己胺鹽酸鹽 (0.89 g, 5.38 mmol)、三乙胺 (1.86 mL, 13.45 mmol) 在CH₂Cl₂ (20 mL) 中的混合物在室溫下攪拌2小時。將混合物用水 (60 mL) 稀釋，然後用EA (30 mL × 2) 萃取。將有機層合併，用鹽水 (50 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物通過矽膠柱層析法 (PE/EA = 100/1 - 3/1) 純化以得到呈白色固體的標題化合物 (1.60 g, 80%純度, 100%產率)。LC-MS (ESI): m/z 316.1 [M+H]⁺;

步驟2. N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)-2-(甲硫基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺

【0181】 將6-氯-N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)-2-(甲硫基)嘧啶-4-甲醯胺 (200 mg, 0.63 mmol)、吡啶-4-基硼酸 (156 mg, 1.27 mmol) 和Cs₂CO₃ (411 mg, 1.26 mmol) 在乙腈 (6 mL) 和H₂O (2 mL) 中的混合物在95°C下在Pd(dppf)Cl₂ (46.7 mg, 0.063 mmol) 存在下在N₂氣氛下加熱18小時。在真空中除去溶劑並且將殘餘物通過矽膠層析法 (PE/EA = 20/1 - 1/3) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (200 mg, 88.1%產率)。LC-MS (ESI): m/z 359.1 [M+H]⁺;

步驟3 N-((1R,4R)-4-甲氧基環己基)-2-(甲基亞磺醯基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-

4-甲醯胺

【0182】 將N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-2-(甲硫基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺 (200 mg, 0.56 mmol) 在DCM (6 mL) 中的溶液用m-CPBA (125 mg, 0.61 mmol) 處理。將所得反應混合物在室溫下攪拌1小時。將反應混合物用鹽水 (10 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮以得到呈灰白色固體的標題化合物 (114 mg, 54.6%產率)。LC-MS (ESI): m/z 415.1 [M+CH₃CN]⁺；

步驟4. 2-(1*H*-咪唑-1-基)-N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺

【0183】 將N-((1*r*,4*r*)-4-甲氧基環己基)-2-(甲基亞磺醯基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺 (114 mg, 0.30 mmol)、咪唑 (31 mg, 0.46 mmol) 和K₂CO₃ (84.15 mg, 0.61 mmol) 在ACN (5 mL) 中的混合物在70°C下加熱1小時。在真空中除去溶劑並且在CH₂Cl₂ (30 mL) 和水 (30 mL) 之間分配殘餘物。將有機層分離並且將水層用CH₂Cl₂ (30 mL × 2) 萃取。將有機層合併，用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法 (DCM/MeOH = 100/1 - 20/1) 純化以得到標題產物 (35.0 mg, 29.2% 產率) LC-MS (ESI): m/z 379.2 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.43 – 8.30 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 3.98 – 3.80 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.20 – 3.05 (m, 1H), 2.08 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.88 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.68 – 1.50 (m, 2H), 1.35 – 1.20 (m, 2H)。

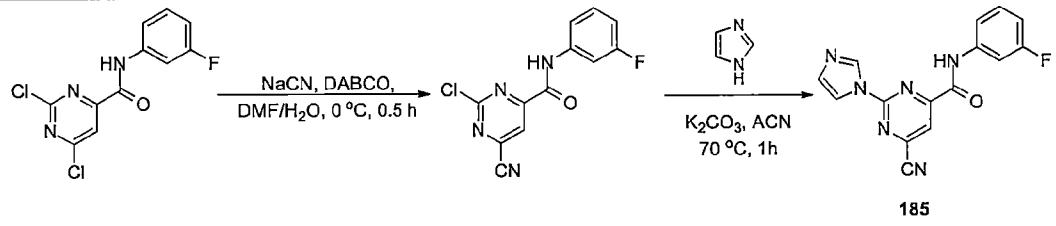
按照針對化合物183描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
----	----	----	---------------------------	--

18 4		2-((1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺	447.1	9.16 (s, 1H), 9.02 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 2.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.64-1.55 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 2H)。
---------	--	--	-------	---

實例26

6-氰基-N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺



步驟1. 2-氯-6-氰基-N-(3-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺

5 【0184】 在0°C下，向2,6-二氯-N-(3-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺（100 mg，0.350 mmol）在DMF（2 mL）和H₂O（0.4 mL）中的溶液中一次性添加DABCO（3.92 mg，0.035 mmol）和NaCN（20.6 mg，0.419 mmol）。將反應混合物在此溫度下攪拌1 h。在EtOAc（30 mL）和水（30 mL）之間分配所得混合物。將有機層分離並且將水層用EtOAc（30 mL × 2）萃取。將有機層合併，用鹽水（30 mL）洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法（PE/EA = 20/1 - 4/1）純化以得到呈淺黃色固體的標題化合物（26 mg，26.0%產率）。

步驟2. 6-氰基-N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

15 【0185】 將2-氯-6-氰基-N-(3-氟苯基)嘧啶-4-甲醯胺（26 mg，0.094 mmol）、咪唑（9.60 mg，0.14 mmol）和K₂CO₃（25.98 mg，0.19 mmol）在乙腈（14 mL）中的混合物在70°C下加熱1 h。在真空中除去溶劑並且在DCM（30 mL）和水（30 mL）之間分配殘餘物。將有機層分離並且將水層用DCM

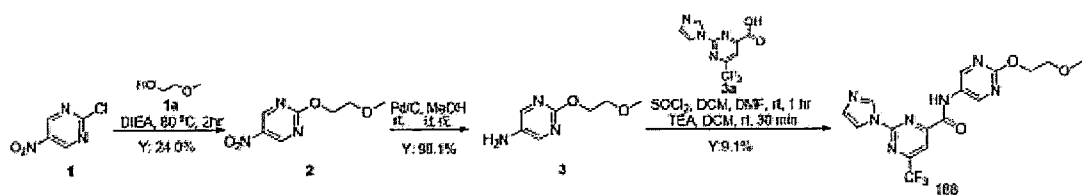
(30 mL × 2) 萃取。將有機層合併，用鹽水 (30 mL) 洗滌，經無水Na₂SO₄ 乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法 (DCM/MeOH = 100/1 - 40/1) 純化以得到粗產物 (17 mg)，將其通過製備型HPLC (Waters 2767/2545/2489/Qda，Waters sunfire C18 10 um OBD 19*250 mm，移動相A：0.1% HCl水溶液，移動相B：CH₃CN，流速：20 mL/min，柱溫：室溫) 進一步純化以得到呈黃色固體的標題化合物 (20.0%產率)。LC-MS (ESI): m/z 349.0 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.09 (td, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H)。

10 按照針對化合物185描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
186		6-氟基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)嘧啶-4-甲醯胺	292.1	10.98 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.02 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.47 – 8.42 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.28 – 8.23 (m, 1H), 7.51 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H)。
187		6-氟基-N-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺	309.1	10.85 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H)。
189		6-氟基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)嘧啶-4-甲醯胺	293.0	11.13 (s, 1H), 9.25 (s, 2H), 9.06 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)。

實例27

2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-5-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺 (化合物188)



步驟1. 2-(2-甲氧基乙氧基)-5-硝基咪啶

【0186】 向化合物1 (1 g, 6.27 mmol) 在化合物1a (6 mL, 75.70 mmol) 中的溶液中添加DIEA (3.12 mL, 18.8 mmol) , 並且將反應在80°C下攪拌2 h。將反應用EA (100 mL) 和鹽水 (100 mL) 稀釋。將有機層分離, 在真空中濃縮。將殘餘物使用矽膠柱層析法洗脫 (PE/EA = 10/1至3/1) 純化以得到呈黃色固體的標題化合物2 (300 mg, 1.51 mmol, 24.0%)。LC-MS (ESI): m/z N/A

步驟2. 2-(2-甲氧基乙氧基)咪啶-5-胺

【0187】 向化合物2 (300 mg, 1.50 mmol) 在MeOH (10 mL) 中的溶液中添加Pd/C 10% (100 mg, 0.94 mmol) , 並且將反應在H₂氣氛下在50°C下攪拌過夜。通過布氏漏斗過濾反應混合物。將濾液收集, 在真空中濃縮並乾燥以得到呈灰色固體的標題化合物3 (250 mg, 1.48 mmol, 98.1%產率, 批號: N200918-250-R1) 。

LC-MS (ESI): m/z 170.0 [M+H]⁺

步驟3. 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)咪啶-5-基)-6-(三氟甲基)咪啶-4-甲醯胺

【0188】 向化合物3a (200 mg, 0.78 mmol) 在DCM (5 mL) 中的溶液中添加草醯二氯 (0.10 mL, 1.16 mmol) 和DMF (0.01 mL, 0.08 mmol) , 並且將反應在室溫下攪拌2 h。然後, 將混合物滴入化合物3 (144 mg, 0.85 mmol)、DCM (5 mL) 和TEA (0.43 mL, 3.01 mmol) 的混合物中, 然後將混合物在室溫下攪拌1 h並在真空中濃縮。將殘餘物通過製備型HPLC (Waters

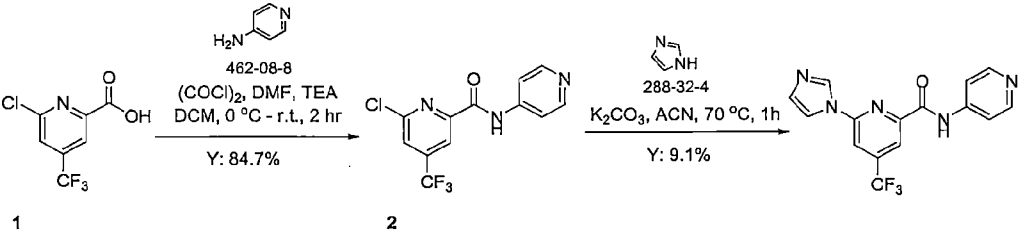
2767/2545/2489，Waters Xbridge C18 10 um OBD 19*250 mm，移動相A：0.1% NH₄HCO₃水溶液，移動相B：CH₃CN，流速：20 mL/min，柱溫：室溫）純化以得到呈黃色固體的標題化合物（28.71 mg，0.07 mmol，9.1%產率，批號：N200918-252-P1）。LC-MS (ESI): m/z 410.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 9.06 (t, 1.2 Hz, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.28(t, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 1.4, 0.8 Hz, 1H), 4.49 – 4.43 (m, 2H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.32(s, 3H)。

按照針對化合物185描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
193		N-(2-(2-羥基乙氧基)嘧啶-5-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺	396.4	δ 11.06 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.91 (t, 4.0 Hz, 1H), 4.37 – 4.34 (m, 2H), 3.77 – 3.33 (s, 2H)。
194		2-((5-(2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺基)嘧啶-2-基)氧基)乙酸	410.4	δ 13.01 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.48 (s, 2H)
195		N-(2-羥基嘧啶-5-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺		

10 實例28

6-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺



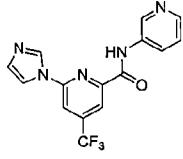
步驟1. 6-氯-N-(吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

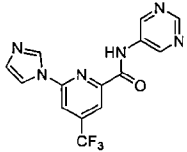
【0189】 在0°C下，在N₂氣氛下向**化合物1**（150 mg，0.67 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液中逐滴添加催化量的DMF（0.01 mL，0.07 mmol）和(COCl)₂（126 mg，1.0 mmol）。將所得反應混合物在室溫下攪拌0.5 h。在如通過TLC所指示形成醯氯後，在0°C下，在N₂氣氛下將所得反應混合物添加到吡啶-4-
5 胺（75.1 mg，0.80 mmol）和TEA（0.28 mL，1.99 mmol）在DCM（5 mL）中的溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌1 h。將反應混合物濃縮並且將殘餘物通過矽膠層析法（PE/EA = 20/1-1/2）純化以得到呈白色固體的**化合物2**（170 mg，0.56 mmol，84.7%產率）。LC-MS (ESI): m/z 302.0 [M+H]⁺；

步驟2. 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺

【0190】 在室溫下，向1H-咪唑（57.5 mg，0.85 mmol）在THF（5 mL）中的溶液中添加NaH（45.1 mg，1.13 mmol，60%，在油中），然後將混合物在室溫下攪拌0.5 h，然後添加**化合物2**（170 mg，0.564 mmol）。將混合物在80°C下攪拌2 h。將反應混合物用H₂O淬滅。將所得反應混合物用EtOAc（20 mL × 2）萃取。將有機層合併，用鹽水洗滌，經無水Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮至乾。將殘餘物通過矽膠層析法（DCM/MeOH = 100/1-20/1）純化以得到呈白色固體的標題化合物（17 mg，0.05 mmol，9.1%產率，批號：N200907-302-P1）。LC-MS (ESI): m/z 334.0 [M+H]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.88 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.62-8.58 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.24 (s, 1H)。

按照針對**化合物185**描述的程序合成以下化合物。

編號	結構	名稱	MS ESI [M+H] ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
191		6-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	334.0	10.77 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.02 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (dd, <i>J</i> = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.29 – 8.23 (m, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H)。

192		6-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-5-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺	335.0	10.93 (s, 1H), 9.26 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H)。
-----	---	--	-------	--

生物測定和資料

【0191】 如上所述，式I的化合物是CD38抑制劑，並且可用於治療由CD38介導的疾病。式I的化合物的生物活性可以通過使用用於確定候選化合物作為CD38抑制劑的活性的任何合適的測定來確定。

5 CD38水解酶測定

【0192】 製備測試化合物在蔗糖緩衝液（0.25 M蔗糖，40 mM tris鹼，pH 7.4）中的4倍所需最終濃度的稀釋液。此外，用50 µl蔗糖緩衝液製備空白樣品，並且不含測試化合物。將CD38抑制劑78c（如J. Med. Chem. 2015, 58, 3548–3571中所公開的）用作CD38活性的對照。

10 【0193】 將rhCD38酶粉末(10818-H08H, Sino Biological Inc)用rhCD38酶緩衝液（MES，25 mM；NaCl，150 mM）溶解至50 ng/µl並儲存在-80°C下。製備在蔗糖緩衝液（0.25 M蔗糖，40 mM tris鹼，pH 7.4）中的2.5倍rhCD38酶工作液（0.125 ng/µl；BSA，500 ng/µl）。還製備在蔗糖緩衝液（0.25 M蔗糖，40 mM tris鹼，pH 7.4）中的2.5倍底物工作液（ε-NAD，N2630-25MG，Sigma-
15 Aldrich，125 µM）。

【0194】 通過使以上製備的rhCD38酶工作液和以上製備的本文公開的測試化合物的溶液或對照的溶液接觸，在25°C下用300 nm的激發光和410 nm的發射光對酶標記物進行動態讀數。記錄讀數持續總共1小時，並且以20 min的點讀數時間分析資料。

20 【0195】 通過酶標儀記錄螢光。匯出含有螢光資料的單獨excel檔，並且將結果相對於各種藥物濃度作圖並在GraphPad Prism 7.0中分析以生成濃

度曲線。

測定資料

【0196】 用於測量對hCD38的抑制作用的來自hCD38酶抑制的IC₅₀資料列於下表1中。

5 表1. 在體外對人CD38酶的抑制

化合物	hCD38酶抑制 IC ₅₀ (nM)	化合物	hCD38酶抑制 IC ₅₀ (nM)	化合物	hCD38酶抑制 IC ₅₀ (nM)
1	29	34	3912	66	1.7
2	2706	35	4	67	>10000
3	>10000	36	9754	68	190
4	40	37	348	69	111
5	895	38	456	70	>10000
6	>10000	39	225	71	73
7	>10000	40	96	72	16
8	>10000	41	13	73	218
9	>10000	42	11	74	4044
10	725	43	106	75	389
11	32	44	87	76	>10000
12	>10000	45	>10000	77	2451
13	>10000	46	536	78	>10000
14	202	47	38	79	2194
15	8051	48	51	80	>10000
16	>10000	49	70	81	15
17	>10000	50	>10000	82	3
18	>10000	51	9	83	132
19	>10000	52	55	84	13
20	>10000	53	36	85	29
21	8	54	6848	86	696
22	2755	55	>10000	87	2
23	45	56	765	88	2
24	30	57	114	89	2
26	46	58	3558	90	1
27	842	59	>10000	91	2
28	22470	60	17	92	2
29	25	61	15	93	0.3
30	42	62	4976	94	1
31	394	63	5428	95	11
32	84	64	>10000	96	30
33	4079	65	17	97	10

化合物	hCD38酶抑制 IC ₅₀ (nM)
98	18
99	9
100	3429
101	17
102	>10000
103	28
104	26
105	20
106	18
107	21
108	24
109	12
110	12
111	2
112	20
113	49
114	5
115	43
116	>10000
117	>10000
121	8
123	5
124	3
125	2
127	2
130	149

化合物	hCD38酶抑制 IC ₅₀ (nM)
135	36
137	>10000
138	76
141	1029
144	46
146	18
147	70
150	16
151	1555
152	>10000
153	>10000
154	>10000
157	49
158	37
159	34
160	317
161	831
162	>10000
163	92
164	4
165	3
166	5
167	4
168	4
169	20
170	13

化合物	hCD38酶抑制 IC ₅₀ (nM)
171	9.8
172	8.2
173	6.8
174	5.4
175	68
176	20
177	38
178	17.3
179	585.7
180	11
181	25.4
182	9.6
183	28
184	28
185	2
186	2
187	2
188	10.7
189	12
190	2.8
191	3.8
192	6.1
193	11
194	30
195	/

藥動學研究

【0197】 針對CYP抑制進一步研究本文公開的化合物以研究藥物-藥物相互作用。

【0198】 預熱含5 mM MgCl₂的0.1 M K-緩衝液 (K/Mg-緩衝液)，pH 7.4。在96孔板中連續稀釋本文公開的測試化合物和參考抑制劑 (2C19:0.99 uM)。將8 µL的10 mM測試化合物轉移到12 µL乙腈 (ACN) 中。將CYP 1A2、2B6、2C8、2C19、2C9、2D6和3A4的單獨抑制劑摻加溶液用8 µL的DMSO原液製備到12 µL的ACN中。製備DMSO:ACN混合物 (v/v: 40:60) 中的1:2連續稀釋液。

【0199】 製備NADPH輔因子 (在10 mL 0.1 M K/Mg-緩衝液 (pH 7.4) 中的66.7 mg NADPH)。製備底物 (每種亞型2 mL) (需要時在冰上添加HLM)。製備0.2 mg/mL HLM溶液 (10 µL的20 mg/mL到990 µL的0.1 M K/Mg-緩衝液)。將400 µL的0.2 mg/mL HLM添加到測定孔中，然後將2 µL測試化合物組 (如上連續稀釋) 添加到指定孔中。將200 µL的0.2 mg/mL HLM添加到測定孔中，然後將1 µL以上製備的連續稀釋的參考抑制劑溶液添加指定孔中。

【0200】 將如上製備的30 µL在0.2 mg/mL HLM溶液中的測試化合物和參考化合物以及如上製備的15 µL底物溶液添加到冰上的96孔測定板中 (一式兩份)。將96孔測定板與NADPH溶液在37°C下一起預孵育5分鐘。然後，將15 µL預熱的8 mM NADPH溶液添加到測定板中以引發反應，並且將測定板在37°C下進行孵育：對於3A4為5 min；對於1A2、2B6和2C9為10 min；對於2D6和2C8為20 min；並且對於2C19為45 min。通過添加180 µL含IS的ACN終止反應。在淬滅後，將板振盪10 min (600 rpm/min)，然後以6000 rpm離心15 min。最後，將來自每個孔的80 µL上清液轉移到含有120 µL超純水的96孔樣品板中進行進一步分析。

【0201】 CYP抑制研究顯示，本文公開的化合物（其中A₃是具有一個或兩個被N替代的碳原子的被取代的苯基（例如，吡啶基或嘧啶基））顯示沒有或非常弱的CYP抑制，表明藥物-藥物相互作用很少或沒有藥物-藥物相互作用。

【0202】 應理解，如果在本文中提到了任何現有技術公開案，則這種提及並不構成承認所述公開案構成任何國家的本領域的公知常識的一部分。

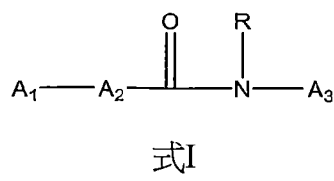
【0203】 通過標識引用而在本文中提到的所有公開案、專利、專利申請和公開的專利申請的公開內容都通過引用以其整體特此併入本文。

【0204】 儘管爲了理解清楚的目的，已經通過說明和舉例的方式相當詳細地描述了前述發明，但對於業內熟習此項技術者清楚的是，可以實施某些較小的改變和修改。因此，所述描述和實例不應當解釋爲限制本發明的範圍。

【符號說明】 無。

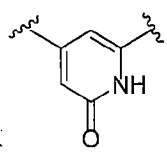
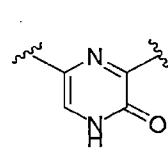
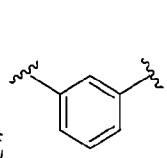
【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式I的化合物：

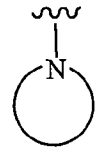
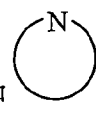


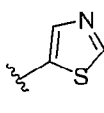
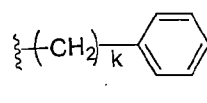
其中

A₁是鹵素；或含有1至3個選自N、O和S的雜原子且任選地被一個或兩個任選地被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₆烷基取代的5或6元不飽和單環雜環；

A₂是  ；  ；或  ，任選地具有一個或兩個被氮替代的碳原子；

其中A₂任選地被以下取代：0或1個-OH；-CN；鹵素；任選地被1、2或3個鹵素取代的C₁₋₆烷基；C₂₋₆炔基；C₁₋₆烷氧基；C₃₋₆環烷氧基，其中環烷基任選地具有一個被O或S替代的碳原子；-NR₁R₂，其中R₁和R₂各自獨立地是H、C₁₋₆烷基、-

C(O)C₁₋₆烷基；  ，其中  是含有1至3個選自N、O和S的雜原子且任選地被1-2個C₁₋₆烷基取代的5或6元飽和或不飽和雜環；

A₃選自  ；C₁₋₆烷基；-(CHR₃)_n-C₃₋₈環烷基，其中C₃₋₈環烷基任選地具有一個或兩個被N、O或S替代的碳原子，n為0、1或2，並且R₃是H或C₁₋₆烷基；或  ，其中苯基任選地具有一個或兩個被N替代的碳原子，k為0、1或2；

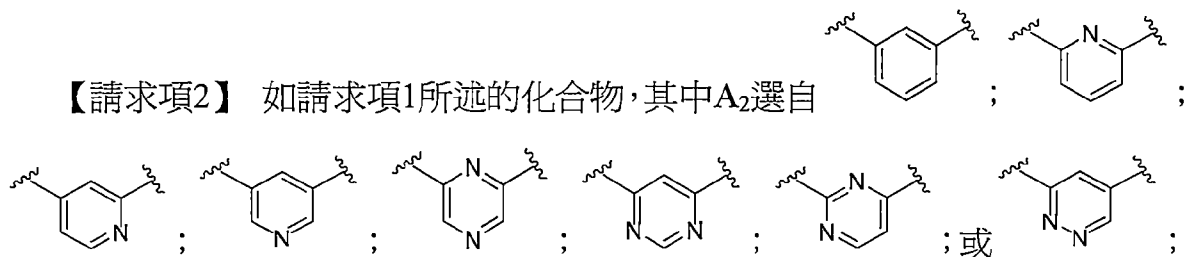
其中A₃任選地被0、1或2個獨立地選自以下的取代基取代：-OH；-CN；-

OCH₂CH₂OCH₃；-CO-C₁₋₆烷基；鹵素；任選地被1-3個鹵素、甲氧基或羥基取代的C₁₋₆烷基；任選地被NH₂、二甲基胺基、羥基或羧基取代的C₁₋₆烷氧基；C₃₋₆環烷氧基；或C₃₋₈環烷基，其中所述C₃₋₈環烷基任選地具有一個或兩個被N、O或S替代的碳原子，並且任選地被1-3個鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基或羥基取代；

R是H或C₁₋₆烷基；

或其醫藥上可接受的鹽、酯、立體異構體、互變異構體、溶劑合物、前驅藥或組合。

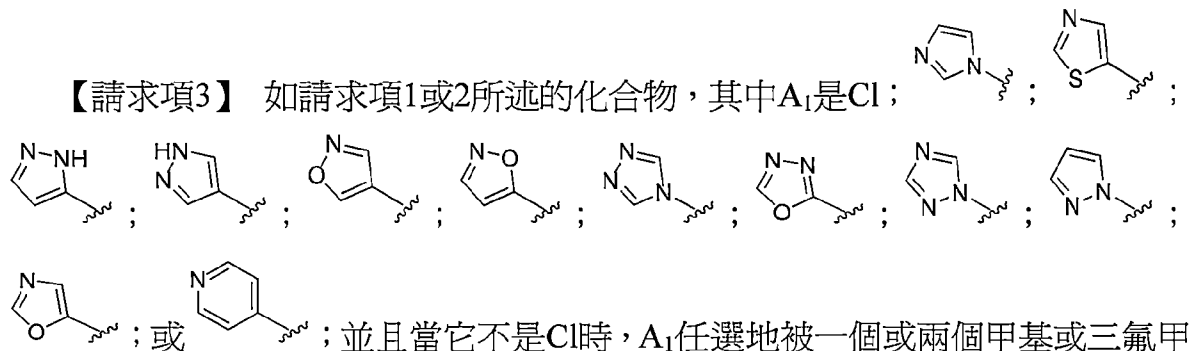
【請求項2】 如請求項1所述的化合物，其中A₂選自



其中A₂任選地被0或1個-OH、-CN、-F、-Cl、甲基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、環丁氧基、氧雜環丁烷-3-基氧基、乙炔基、-NH₂、-NHCH₃、

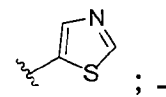
$-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、、、、、、 或  取代。

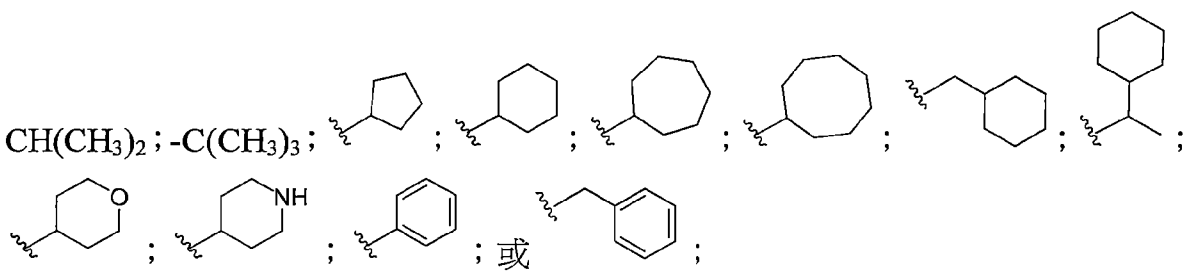
【請求項3】 如請求項1或2所述的化合物，其中A₁是Cl；



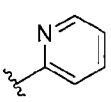
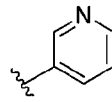
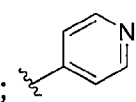
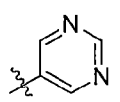
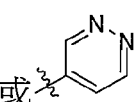
基取代。

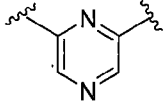
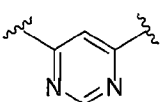
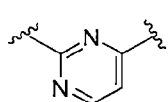
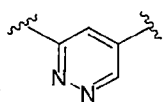
【請求項4】 如請求項1至3中任一項所述的化合物，其中A₃選自



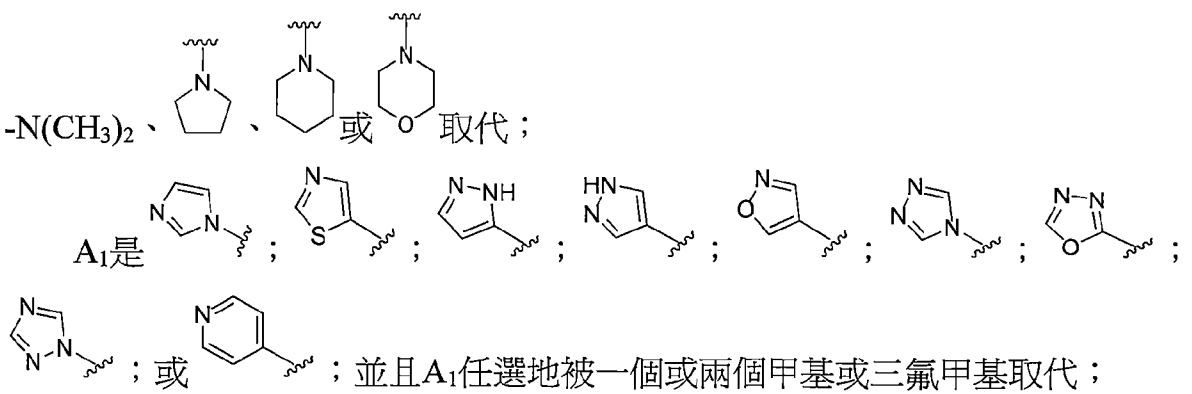


其中A₃任選地被0、1或2個獨立地選自以下的取代基取代：-OH、-CN、-OCH₂CH₂OCH₃、2-甲氧基丙-2-基、2-羥基丙-2-基、2-(二甲基胺基)乙氧基、-COCH₃、-F、-Cl、甲基、三氟甲基、甲氧基、異丙氧基、環丙氧基、羥基乙氧基、羧基甲氧基、哌嗪-1-基、嗎啉代或3-羥基吡咯啉-1-基。

【請求項5】 如請求項1至3中任一項所述的化合物，其中A₃是具有一個或兩個被N替代的碳原子的苯基，選自 ; ; ; ; 或  , 其中A₃如在權利要求1中被任選地取代。

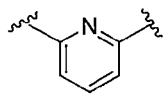
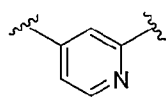
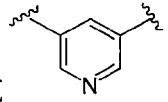
【請求項6】 如請求項4或5所述的化合物，其中A₂選自  ;  ;  ; 或  。

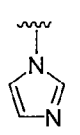
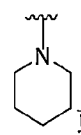
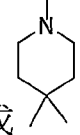
【請求項7】 如請求項6所述的化合物，其中A₂任選地被0或1個-CN、甲基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、環丁氧基、氧雜環丁烷-3-基氧基、-NH₂、-NHCH₃、

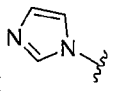
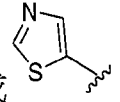


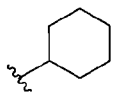
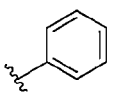
A₃任選地被0、1或2個獨立地選自以下的取代基取代：-CN、-OCH₂CH₂OCH₃、
-COCH₃、-F、-Cl、甲基、三氟甲基或甲氧基；

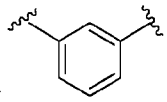
R是H或甲基。

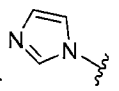
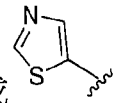
【請求項8】 如請求項4或5所述的化合物，其中A₂選自  ；
 ；或  ；並且A₂任選地被0或1個-OH、-F、-Cl、甲基、異丙

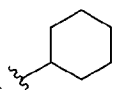
基、三氟甲基、甲氧基、乙炔基、-NH₂、、或  取代；

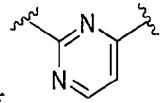
A₁是  ；或  ；並且A₁任選地被一個或兩個三氟甲基取代；

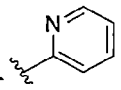
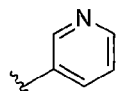
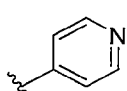
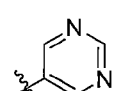
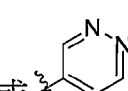
A₃是  ；或  ；並且A₃任選地被0、1或2個-F、甲基、甲氧基取代；
R是H。

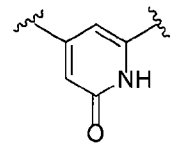
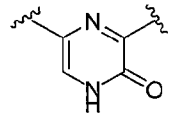
【請求項9】 如請求項4或5所述的化合物，其中A₂是  ；並且A₂任
選地被0或1個-F、-NH₂或-NHC(O)CH₃取代；

A₁是  ；或  ；並且A₁是未被取代的；

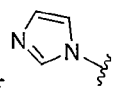
A₃是  ；並且A₃任選地被0、1或2個甲氧基取代；
R是H。

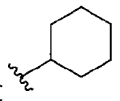
【請求項10】 如請求項1所述的化合物，其中A₂是  ，其任選地被0
或1個-CN、甲基、異丙基、三氟甲基、甲氧基、環丁氧基、氧雜環丁烷-3-基氧

基、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂取代；較佳地被三氟甲基取代；並且A₃是  ；
 ；
 ；
 ；或  ，其各自任選地被0、1或2個選自-CN、
-OCH₂CH₂OCH₃、-COCH₃、-F、-Cl、甲基、三氟甲基、羥基乙氧基、羧基甲氧基、羥基或甲氧基的取代基取代。

【請求項11】 如請求項1所述的化合物，其中A₂選自  ；或  ；並且A₂是未被取代的。

【請求項12】 如請求項11所述的化合物，其中R是H。

【請求項13】 如請求項12所述的化合物，其中A₁是  ；並且A₁是未被取代的。

【請求項14】 如請求項13所述的化合物，其中A₃是  ；並且A₃任選地被0、1或2個甲氧基取代。

【請求項15】 如請求項1所述的化合物，其中所述化合物選自：

- 4,6-二(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；
- 6-氯-4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；
- 4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-氧代-1,6-二氫吡啶-2-甲醯胺；
- 6-(1H-咪唑-1-基)-4-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；
- 4-羥基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；
- 2-乙醯胺基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(噻唑-5-基)苯甲醯胺；

2-胺基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(噻唑-5-基)苯甲醯胺；

2-氟-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-3-(噻唑-5-基)苯甲醯胺；

N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(噻唑-5-基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)噻嗪-4-甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(噻唑-5-基)吡啶甲醯胺；

N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1H-吡唑-5-基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡嗪-2-甲醯胺；

6-(異噁唑-4-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(吡啶-4-基)吡嗪-2-甲醯胺；

6-(異噁唑-5-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；

N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(4H-1,2,4-三唑-4-基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1,3,4-噁二唑-2-基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；

2-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(甲基胺基)嘧啶-4-甲醯胺；

6-(二甲基胺基)-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；

2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(甲基胺基)嘧啶-4-甲醯胺；

6-胺基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；

2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；

3-胺基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(噻唑-5-基)吡嗪-2-甲醯胺；

5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)噻嗪-3-甲醯胺；

N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-異丙基吡嗪-2-甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)吡嗪-2-甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-(哌啶-4-基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-(叔丁基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-苯基吡嗪-2-甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-(1-甲基哌啶-4-基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-(環己基甲基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-苄基-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-(1-環己基乙基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；

N-(1-乙醯基哌啶-4-基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-胺基-N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；

3-(二甲基胺基)-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-3-(甲基胺基)吡嗪-2-甲醯胺；

4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-甲基吡啶甲醯胺；

4-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-4-甲基吡啶甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺；

5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)菸醯胺；

2-胺基-5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)菸醯胺；

3-胺基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；

3-胺基-N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)異菸醯胺；
 4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；
 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-環辛基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 3-羥基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡嗪-2-甲醯胺；
 2-羥基-5-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)菸醯胺；
 5-胺基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)異菸醯胺；
 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(1H-1,2,4-三唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；
 3-羥基-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；
 N-環己基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 4-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-2-甲醯胺；
 6-(1H-咪唑-1-基)-5-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；
 3-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；
 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-甲基吡啶甲醯胺；
 5-氯-6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)吡啶甲醯胺；
 N-環己基-6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；
 N-環己基-6-(5-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；
 N-環己基-6-(2-甲基-1H-咪唑-1-基)吡嗪-2-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-苯基嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(鄰甲苯基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(2-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(2-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2-甲氧基苯基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(對甲苯基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(4-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(4-氰基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(間甲苯基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(噻唑-5-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-環戊基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-環庚基-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-甲基嘧啶-4-甲醯胺；
 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 6-環丁氧基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-6-甲氧基-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；
 6-氰基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；

2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(4,4-二甲基環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(4,4-二氟環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-2-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1s,4s)-4-甲基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-嗎啉代嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-5-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-吡唑-5-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-N-甲基-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(2,6-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-苄基-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(吡咯啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 6-環丁氧基-N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氯苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3,5-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(4-氯-3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺；

N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-4-(哌啶-1-基)吡啶甲醯胺；
 N-環己基-6-(1H-咪唑-1-基)-4-(哌啶-1-基)吡啶甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-4-異丙基吡啶甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-異丙基嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺；
 N-(3,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(2,5-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(2-氯-5-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(5-氟-2-甲基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(4,4-二甲基環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(1-甲基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-環己基-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(叔丁基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(4,4-二甲基環己基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(1-甲基環己基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-環己基-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(叔丁基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-6-(哌啶-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-6-嗎啉代嘧啶-4-甲醯胺；
 6-環丁氧基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-6-(氧雜環丁烷-3-基氧基)嘧啶-4-

甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-3-(三氟甲基)吡啶甲醯胺；
 6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(三氟甲基)吡啶甲醯胺；
 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-2-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺；
 N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(2-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)吡啶甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-(2-甲氧基乙氧基)環己基)-6-(三氟甲基)嘧啶-

4-甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲基環己基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-3-(三氟甲基)吡啶甲醯胺；
 N-(3-氟苯基)-6-(1H-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)吡啶甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-5-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(哌啶-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺鹽酸鹽；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(四氫-2H-吡喃-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(6-氰基吡啶-3-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(4-氰基苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(5-氟吡啶-3-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 N-(5-氰基吡啶-3-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；
 2-(1H-咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

2-(1H-咪唑-1-基)-N-(噻嗪-4-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(3,4-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(3,5-二氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(3-氟-5-(哌嗪-1-基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(3-氟-5-嗎啉代苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

2-(1H-咪唑-1-基)-N-(3-嗎啉代苯基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

(S)-N-(3-氟-5-(3-羥基吡咯啉-1-基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(3-氟-5-(2-甲氧基丙-2-基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(3-氟-4-(2-羥基丙-2-基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(3-(2-(二甲基胺基)乙氧基)-5-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

N-(3-氟-5-(2-甲氧基乙氧基)苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺；

2-(1H-咪唑-1-基)-N-((1r,4r)-4-甲氧基環己基)-6-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)嘧啶-4-甲醯胺；

6-氟基-N-(3-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

6-氟基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)嘧啶-4-甲醯胺；

6-氟基-N-(4-氟苯基)-2-(1H-咪唑-1-基)嘧啶-4-甲醯胺

2-(1H-咪唑-1-基)-N-(2-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-5-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

6-氟基-2-(1H-咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)嘧啶-4-甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-(吡啶-3-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺；

6-(1H-咪唑-1-基)-N-(嘧啶-5-基)-4-(三氟甲基)吡啶甲醯胺；

N-(2-(2-羥基乙氧基)嘧啶-5-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺；

2-((5-(2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺基)嘧啶-2-基)氧基)乙酸；
或

N-(2-羥基嘧啶-5-基)-2-(1H-咪唑-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-甲醯胺。

【請求項16】 一種醫藥組合物，所述醫藥組合物包含如請求項1至15中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽；以及醫藥上可接受的載劑或賦形劑。

【請求項17】 一種治療有需要的受試者的由CD38介導的疾病的方法，所述方法包括向所述受試者投予治療有效量的如請求項1至15中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽。

【請求項18】 如請求項17所述的方法，其中由CD38介導的所述疾病是：

選自癡呆、阿爾茨海默病（AD）、帕金森病的神經退行性疾病；

選自膠質母細胞瘤、肺癌、結腸癌、肝癌、乳腺癌、胃癌、膀胱癌、黑素瘤的腫瘤；

選自糖尿病、類風濕性關節炎（RA）、多發性硬化（MS）、系統性紅斑狼

瘡（SLE）的自身免疫性疾病；

選自哮喘、慢性阻塞性肺病（COPD）、肺炎、非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的炎性疾病。

【請求項19】 一種抑制CD38功能的方法，所述方法包括使如請求項1至15中任一項所述的化合物或其醫藥上可接受的鹽與所述CD38接觸。

【請求項20】 如請求項19所述的方法，其中所述CD38在細胞中。

【請求項21】 如請求項19所述的方法，其中所述接觸在體外發生。

【請求項22】 如請求項19所述的方法，其中所述接觸在體內發生。