

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2012 年 11 月 29 日 (29.11.2012) WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2012/159565 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2012/075929
- (22) 国际申请日: 2012 年 5 月 23 日 (23.05.2012)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201110135788.3 2011 年 5 月 23 日 (23.05.2011) CN
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 南京英派药业有限公司 (IMPACT THERAPEUTICS, INC.)
[CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。
- (72) 发明人; 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 蔡遂雄 (CAI, Suixiong)
[US/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 田野 (TIAN, Ye Edward)
[US/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 董海军 (DONG, Haijun)
[CN/CN]; 中国上海市沪青平公路 1357 弄 261 号, Shanghai 201702 (CN)。 谢凯 (XIE, Kai) [CN/CN];
中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 栗思存 (LI, Sicun) [CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 王彬 (WANG, Bin) [CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 张秀艳 (ZHANG, Xiuyan) [CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 孔陵生 (KONG, Lingsheng) [CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 费洪强 (FEI, Hongqiang) [CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 殷峰 (YIN, Feng) [CN/CN]; 中

国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 康思顺 (KANG, Sishun) [CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 顾诚云 (GU, Chengyun) [CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 刘丽军 (LIU, Lijun) [CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 王冬梅 (WANG, Dongmei) [CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。 王国相 (WANG, Guoxiang) [CN/CN]; 中国江苏省南京市星火路 10 号 9 楼, Jiangsu 210061 (CN)。

(74) 代理人: 上海专利商标事务所有限公司 (SHANGHAI PATENT & TRADEMARK LAW OFFICE, LLC); 中国上海市桂平路 435 号, Shanghai 200233 (CN)。

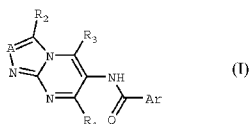
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

[见续页]

(54) Title: 6-(ARYL-CARBOXAMIDE) IMIDAZO [1,2-A] PYRIMIDINE AND 6-(ARYL CARBOXAMIDE) [1,2,4] TRIAZOLO [4,3-A] PYRIMIDINE AS HEDGEHOG PATHWAY INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 6-(芳基甲酰)咪唑并[1, 2-a]嘧啶和 6-(芳基甲酰)[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]嘧啶作为 Hedgehog 通路抑制剂及其应用



(57) Abstract: Provided are new 6-(aryl-carboxamide) imidazo [1,2-a] pyrimidine and 6-(aryl carboxamide) [1,2,4] triazolo [4,3-a] pyrimidine as represented by formula I. Ar, A, and R2-R4 are as defined in the present application. The compound represented in formula I is a Hedgehog pathway inhibitor. Hence, the compound of the present invention can be used for treating diseases caused by abnormal Hedgehog activity, such as cancers.

(57) 摘要: 本发明提供了新颖的 6-(芳基甲酰)咪唑并[1, 2-a]嘧啶和 6-(芳基甲酰)[1, 2, 4]三唑并[4, 3-a]嘧啶由式 I 所示。其中 Ar、A、R2-R4 为本文所定义。式 I 的化合物是 hedgehog 通路抑制剂。因此, 本发明的化合物可用于治疗由 hedgehog 活性异常而导致的疾病, 例如癌症。



WO 2012/159565 A1



本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

说明书

6-(芳基甲酰)咪唑并[1,2-a]嘧啶和 6-(芳基甲酰)[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶及其作为 Hedgehog 通路抑制剂的应用

5

技术领域

[0001] 本发明属于药物化学领域。本发明特别涉及 6-（芳基甲酰）咪唑并[1,2-a]嘧啶和 6-（芳基甲酰）[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶，及其作为治疗上有效的 hedgehog 通路抑制剂，和抗癌药物的应用。

10

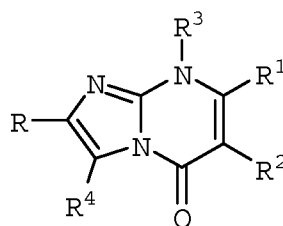
背景技术

[0002] Hedgehog 蛋白最初是在果蝇中发现的一个高度保守的蛋白家族，其在胚胎发育中起着至关重要的作用。与人类相关的研究最多的哺乳动物同源 hedgehog 蛋白包括三个基因, Sonic hedgehog (Shh)、Indian hedgehog 和 Desert hedgehog。其中 Shh 不仅在胚胎发育中至关重要，许多证据显示它在包括基底细胞癌等一些癌症的致癌机制上也有重要的作用(Caro, I. and J.A. Low, Clin Cancer Res, 2010. **16**(13): 3335-9)。Shh 首先由体内合成一个分子量为 45 kDa 的前体蛋白，通过自切除产生一个分子量为 20 kDa 的 N-端片断，这个 N-端片断具备了体内所知的 Shh 的所有生物活性。虽然 Shh 的致癌机制并不是非常清楚，但它的功能包括激活细胞内的 hedgehog 信息通路，其通路主要成员包括 patched (PTCH)，类 G 蛋白偶和受体致癌 smoothened (SMO) 以及转录因子 Gli 等 (Bale, A.E. and K.P. Yu, Hum Mol Genet, 2001. **10**(7): 757-62)。基底细胞癌 hedgehog 信息通路的变异分析结果显示大多数变异发生在 PTCH-1 和 SMO 上 (Von Hoff, D.D., et al., N Engl J Med, 2009. **361**(12): 1164-72)。PTCH-1 是个有着 12 次穿膜结构的膜蛋白,它是 Shh 的直接作用受体。在没有 Shh 的情况下 PTCH-1 与 SMO 相作用并抑制 SMO 的生物活力。Shh 与 PTCH-1 的结合导致 PTCH-1 脱离 SMO，使 SMO 摆脱受抑制状态。Gli 转录因子受控于 SMO，它起着基因转录的开关作用，其中主要的成员包括 Gli1、Gli2 和 Gli3。整个 Hedgehog 通路对胚胎正常发育起着至关重要的作用。扰乱了这一信息通路将会导致严重的畸形，比如天然致畸化合物 cyclopamine 就是一个 hedgehog 通路抑制剂。在通常条件下，成人体内 hedgehog 蛋白的浓度非常低。在 hedgehog 蛋白浓度很低的情况下，PTCH-1 与 SMO 相结合并抑制其生物活力，因而整个通路处于没有活力，或活力很低的状态。当细胞分泌 hedgehog 蛋白后，hedgehog 蛋白与 PTCH-1 受体的结合使其脱离 SMO，从而失去对 SMO 的抑制作用。SMO 进一步激活转录因子 Gli-1 从而调控基因

转录和细胞生长。越来越多的证据表明，大部分基底细胞癌的病因是由于突变或其他原因导致过高的 hedgehog 信息传导通路活力。因此抑制过高的 hedgehog 信息传导通路的活力，可能抑制癌细胞的生长从而达到治疗基底细胞癌或由相同机制引起的其他癌症。一系列科学和临床试验结果显示 hedgehog 通路 抑制剂能有效地治疗多种癌症。最新临床
 5 床试验数据显示 hedgehog 通路 抑制剂 GDC-0449 能有效地治疗基底细胞癌和髓母细胞癌 (Lorusso PM. et al. Clin Cancer Res. 2011;17(8):2502-11)，或由相同机制引起的其他癌症，例如基底细胞癌综合征 (BCNS) (Goldberg LH. et al. Arch Dermatol. 2011 Mar 21.)。2012 年 3 月美国 FDA 批准了 GDC-0449 作为治疗基底细胞癌的靶标型抗癌新药，从而证实了 hedgehog 通路抑制剂作为抗癌新药的可行性。生物化学研究表明 GDC-0449 的抑制
 10 点是在 SMO 上，抑制了 SMO 的活力就抑制了整个 hedgehog 通路的活力，从而达到抗癌的目的。除了基底细胞癌和髓母细胞癌两种癌症，还有许多其他癌症也和 hedgehog 信息传导通路的超高活力有关系，包括胰腺癌、肠胃癌、直肠癌、卵巢癌及前列腺癌，还有部分血癌等 (De Smaele E. et al. Curr Opin Investig Drugs. 2010;11(6):707-18)。因此研发 hedgehog 通路 抑制剂作为新型抗癌药物的前景非常广泛。

15 [0003] Hedgehog 信号通路对小鼠间充质干细胞 C3H10T1/2 诱导分化成成骨细胞至关重要。C3H10T1/2 分化成成骨细胞的同时细胞内碱性磷酸酶的活力极大地增强。抑制 Hedgehog 通路的活力则导致细胞内碱性磷酸酶的活力降低。因此通过激活 Hedgehog 信号通路诱导 C3H10T1/2 分化成成骨细胞，检测细胞内碱性磷酸酶的活力可被用于筛选和测定 Hedgehog 通路抑制剂的活性 (Peukert, S. and K. Miller-Moslin, ChemMedChem, 20
 2010. 5(4): 500-12; Tremblay, M. R., et al., J. Med. Chem., 2009, 52: 4400-18)。

[0004] US5208141 公开咪唑并嘧啶酮作为青色耦合器卤化银彩色感光材料。其中 R, R¹, R², R³ = H, 取代基; R¹ 和 R² 可结合成环; R⁴ = H 等。



发明内容

25 [0005] 如结构式 I，式 II 和式 III 所示，本发明提供了新颖的 6-（芳基甲酰）咪唑并[1,2-a]嘧啶和 6-（芳基甲酰）[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶作为 hedgehog 通路抑制剂。

[0006] 本发明还提供了包含一个有效量的式 I，式 II 或式 III 化合物的药用组合物，用来治疗癌症。

[0007] 在一具体实施例中, 所述药用组合物还可含有一种或多种可药用载体或稀释剂。

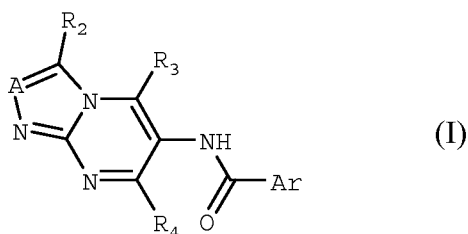
[0008] 在一具体实施例中, 所述药用组合物还可含有至少一种已知的抗癌药物或所述抗癌药物的可药用盐。

5 [0009] 本发明也涉及到结构式 I, 式 II 和式 III 的新颖化合物的制备方法。

具体实施方式

[0010] 如式 I, 式 II 和式 III 所示, 本发明发现新颖的 6-(芳基甲酰)咪唑并[1,2-a]嘧啶和 6-(芳基甲酰)[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶可作为 hedgehog 通路抑制剂。

10 [0011] 具体来说, 可用于本发明的化合物是式 I 化合物或其可药用盐或前药:



其中, Ar 为可被取代的芳基或可被取代的杂芳基;

A 为 N 或 CR₁;

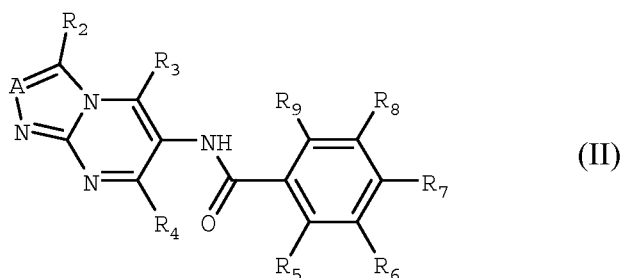
R₁-R₄ 独立为氢、卤素、可被取代的氨基、烷氧基、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤烷基、芳基、碳环基、杂环基、杂芳基、链烯基、炔基、芳基烷基、芳基链烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂芳基炔基、碳环烷基、杂环烷基、羟基烷基、羟基烷氧基、胺基烷基、胺基烷氧基、羧基烷基、羧基烷氧基、硝基、氰基、酰胺基、氨基羰基、羟基、巯基、酰氧基、叠氮基、羧基、羟基酰胺基、烷基磺酰基、胺基磺酰基、二取代烷基胺基磺酰基、烷基亚磺酰基、杂环基羰基、或烷硫基。

15

[0012] 优选的式 I 化合物中 Ar 为可被取代的苯基或吡啶基。更为优选的 Ar 为可被取代的苯基。

20

[0013] 本发明优选化合物的其中一组表示为式 II 化合物或其可药用盐或前药:



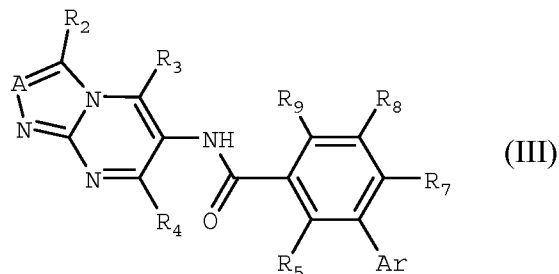
其中, A 为 N 或 CR₁;

R₁-R₉ 独立为氢、卤素、可被取代的氨基、烷氧基、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤烷基、芳基、碳环基、杂环基、杂芳基、链烯基、炔基、芳基烷基、芳基链烯基、芳基炔基

基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂芳基炔基、碳环烷基、杂环烷基、羟基烷基、羟基烷氧基、胺基烷基、胺基烷氧基、羧基烷基、羧基烷氧基、硝基、氰基、酰胺基、氨基羰基、羟基、巯基、酰氧基、叠氮基、羧基、羟基酰胺基、烷基磺酰基、胺基磺酰基、二取代烷基胺基磺酰基、烷基亚磺酰基、杂环基羰基、或烷硫基。

- 5 一组优选的式 II 化合物中 R_6 或 R_8 是可被取代的芳基或可被取代的杂芳基。另一组优选的式 II 化合物中, R_6 或 R_8 是可被取代的苯基。

[0014] 本发明优选化合物的其中一组表示为式 III 化合物或其可药用盐或前药:



其中, Ar 为可被取代的芳基或可被取代的杂芳基;

A 为 N 或 CR_1 ;

- 10 R_1 - R_5 , R_7 - R_9 独立为氢、卤素、可被取代的氨基、烷氧基、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤烷基、芳基、碳环基、杂环基、杂芳基、链烯基、炔基、芳基烷基、芳基链烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂芳基炔基、碳环烷基、杂环烷基、羟基烷基、羟基烷氧基、胺基烷基、胺基烷氧基、羧基烷基、羧基烷氧基、硝基、氰基、酰胺基、氨基羰基、羟基、巯基、酰氧基、叠氮基、羧基、羟基酰胺基、烷基磺酰基、胺基磺酰基、二取代烷基胺基磺酰基、烷基亚磺酰基、杂环基羰基、或烷硫基。
- 15

优选的式 III 化合物中 Ar 为可被取代的苯基或吡啶基。更为优选的 Ar 为可被取代的苯基。在一实施例中, Ar 上取代基的数量为 1、2 或 3 个, 取代基可选自 C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、CN、甲磺酰基、硝基、杂环基(如吗啉基)、卤素、酰胺基、酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰氧基、羟基、氨基(例如 NH_2 、二甲氨基)、杂环基羰基(例如吗啉基羰基)、芳基氨基羰基(例如苯乙基氨基羰基)、氨基羰基(例如二甲氨基羰基)等。

20

在一实施例中, R_1 - R_4 各自独立选自 H、 C_{1-6} 烷基、芳基(例如苯基)、杂环基(例如四氢吡喃基、吗啉基、哌啶基)、 C_{3-8} 环烷基、氨基(例如二甲氨基)、任选取代的杂环基羰基(例如二甲基吗啉基羰基)。

- 25 另一组优选的式 III 化合物中 R_5 或 R_9 为 H、可被取代的 C_{1-4} 烷基、卤烷基、卤素、或烷氧基。

一组优选的式 III 化合物中, R_8 可为 C_{1-4} 烷基、苯甲酰胺基、任选取代的苯基、任选取代的吡啶基或任选取代的噻吩基。在一优选实施例中, 任选取代的苯基、吡啶基和

噻吩基上的取代基数量为 1、2 或 3 个，取代基可选自： C_{1-6} 烷氧基、卤素取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、卤素取代的 C_{1-6} 烷基、CN、甲磺酰基、硝基、杂环基（如吗啉基）、卤素、酰胺基、酰基、 C_{1-6} 烷氧基羰基、酰氧基、羟基、氨基（例如 NH_2 、二甲氨基）、杂环基羰基（例如吗啉基羰基）、芳基氨基羰基（例如苯乙基氨基羰基）、氨基羰基（例如二甲氨基羰基）等。

在一实施例中， R_7 为 C_{1-6} 烷基。

另一组优选的式 III 化合物中当 A 为 CR_1 时， R_1 为可被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤烷基、芳基、碳环基、杂环基或杂芳基。另一组优选的式 III 化合物中，当 A 为 N 时， R_2 为可被取代的 C_{1-10} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、卤烷基、氨基、芳基、碳环基、杂环基或杂芳基。另一组优选的式 III 化合物中 R_3 - R_4 、 R_7 - R_9 为氢。

式 I、式 II 和式 III 优选的化合物实施例包括但不限于：

3-溴-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-甲基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2,3-二甲基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-溴-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-苯基-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲氧基苯基)-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-叔丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺；

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环戊基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

5 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-(四氢吡喃-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环庚基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

10 3-(4-氰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(3,5-二甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-甲磺酰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

15 3-(4-硝基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-吗啉基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-乙酰氨基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

20 3-(4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-乙酰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-甲氧基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

25 3-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-乙酰氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-羟基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-异丙氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

30 3-(4-二甲氨基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(吡啶-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

- 3-苯基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
5 3-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-甲基-4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(噻吩-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-甲基-4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
10 3-(2-氟-4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(呋喃-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-羧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-吗啉基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-苄基氨基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
15 胺;
3-(4-二甲氨基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
胺;
3-(4-甲氨基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-氨基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
20 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-吗啉基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-(1-哌啶基)-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-二甲氨基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2,5-二甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-5-氟-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
25 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-5-氟-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
胺;
3-吗啉基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-苯甲酰胺基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
30 3-(4-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-硝基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

- 3-(4-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-苯基-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
5 3-(2-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-氟苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-氟苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
10 3-(2-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-甲基-4-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
15 3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-苯基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
20 3-(4-甲基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-硝基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-氟苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
25 3-(3-氟苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(吡啶-4-基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-吗啉基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-
6-基)苯甲酰胺;
30 3-(4-甲氧基苯基)-2-氟-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲氧基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)-N-甲基-苯甲酰胺;
胺;

3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

5 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

或其可药用盐或前药。

[0015] 本文所用“烷基”是指烷基本身或作为其它基团的一部分，是直链或支链高达十个碳原子的基团。有用的烷基包括直链或支链 C₁₋₁₀ 烷基，优选直链或支链 C₁₋₆ 烷基，更优选的是 C₁₋₃ 烷基。典型的 C₁₋₁₀ 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、3-戊基、己基和辛基。

[0016] 本文所用“烯基”是指烯基本身或作为其它基团的一部分，是直链或支链含有 2-10 个碳原子、其中至少是链中的两个碳原子之间含有一个双键的基团。优选的烯基是含有 2—4 个碳原子的烯基。典型的链烯基包括乙烯基、1-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、15 1-丁烯基和 2-丁烯基。

[0017] 本文所用“炔基”是指炔基本身或作为其它基团的一部分，是直链或支链含有 2-10 个碳原子，其中至少是链中的两个碳原子之间含有一个叁键的基团。优选的炔基是含有 2—4 个碳原子的炔基。典型的炔基包括乙炔基、1-丙炔基、1-甲基-2-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基和 2-丁炔基。

20 [0018] 有用的烷氧基包括被烷基取代的氧基，例如被上述 C₁₋₁₀ 烷基区段的氧基，优选被上述 C₁₋₆ 烷基取代（即 C₁₋₆ 烷氧基），更优选为 C₁₋₃ 烷氧基。

[0019] 有用的烷硫基包括被任意上述 C₁₋₁₀ 烷基（优选地，C₁₋₆ 烷基，更优选地，C₁₋₃ 烷基）取代的硫基，烷硫基中的烷基可被取代。同时还包括这类烷硫基的亚砷和砷。

25 [0020] 有用的氨基包括-NH₂、-NHR₁₅ 和-NR₁₅R₁₆，其中 R₁₅ 和 R₁₆ 是 C₁₋₁₀ 烷基或 C₃-C₈ 环烷基，或者 R₁₅ 和 R₁₆ 与 N 一起形成环例如哌啶，或者 R₁₅ 和 R₁₆ 与 N 以及与其它基团一起形成环例如哌嗪。所述烷基和环可被取代。

[0021] 本文中，烷基、烷氧基、烷硫基、烯基、炔基、环烷基、碳环和杂环等可任选地被取代；当被取代时，可被一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）选自以下基团的取代基取代：卤素、羟基、羧基、氨基、胺基，硝基、氰基、C₁₋₆ 酰氨基、C₁₋₆ 酰氧基、30 C₁₋₆ 烷氧基、芳氧基、烷硫基、C₆-C₁₀ 芳基、C₄-C₇ 环烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₆-C₁₀ 芳基（C₂-C₆）链烯基、C₆-C₁₀ 芳基（C₂-C₆）炔基、饱和和不饱和的杂环基或杂芳基。在优选

的实施中，烷氧基可被一个或多个（例如 1~4 个或 1~3 个不等）选自以下基团的取代基取代：卤素、吗啉基、氮包括烷基胺和二烷基胺以及羧基酯。

[0022] 本文中，芳基、芳基烷基、芳基链烯基、芳基炔基、杂芳基和杂芳基烷基可任选地被取代；当被取代时，可被一个或多个（例如 1、2、3 或 4 个）选自以下基团的取代基取代：卤素、亚甲二氧基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 卤代烷基、C₆-C₁₀ 芳基、C₄-C₇ 环烷基、C₂-C₆ 链烯基、C₂-C₆ 炔基、C₆-C₁₀ 芳基（C₁-C₆）烷基、C₆-C₁₀ 芳基（C₂-C₆）链烯基、C₆-C₁₀ 芳基（C₂-C₆）炔基、C₁-C₆ 羟基烷基、硝基、氨基、胺基，脲基、氰基、C₁-C₆ 酰基、C₁-C₆ 酰基胺基、羟基、巯基、C₁-C₆ 酰氧基、氨基羰基、叠氮基、C₁-C₆ 烷氧基、卤素取代的 C₁-C₆ 烷氧基、杂环基、C₁₋₆ 烷氧基羰基、杂环基羰基、芳基氨基羰基（例如苯乙基氨基羰基）、羧基、二（C₁-C₁₀）胺基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、二烷基胺基磺酰基或烷基亚磺酰基。

[0023] 本文所用“芳基”是指芳基本身或是作为其它基团的一部分，指含有 6 到 14 个碳原子的单环、双环或三环芳族基团。

[0024] 有用的芳基包括 C₆₋₁₄ 芳基、更为优选的是 C₆₋₁₀ 芳基。典型的 C₆₋₁₄ 芳基包括苯基、萘基、菲基、蒽基、茚基、联苯、亚联苯基和茱萸基。

[0025] 这里所指“碳环”包括环烷基和部分饱和的碳环基团。有用的环烷基是 C₃₋₈ 环烷基。典型的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0026] 有用的部分饱和的碳环基团包括环烯基，例如环戊烯基、环庚烯基和环辛烯基。

[0027] 有用的卤素或卤素基团包括氟、氯、溴和碘。

[0028] 本文所用“芳基烷基”包括被任一上述 C₆₋₁₄ 芳基取代的 C₁₋₁₀ 烷基。芳基烷基中优选烷基为 C₁₋₄ 烷基。优选的芳基烷基是苄基、苄乙基或苄甲基。

[0029] 本文所用“芳基烯基”包括被任一上述 C₆₋₁₄ 芳基取代的 C₂₋₁₀ 烯基（优选 C₂₋₄ 烯基）。

[0030] 本文所用“芳基炔基”包括被任一上述 C₆₋₁₄ 芳基取代的 C₂₋₁₀ 炔基（优选 C₂₋₄ 炔基）。

[0031] 本文所用“芳氧基”包括被任一上述 C₆₋₁₄ 芳基取代的氧基，其芳基可被取代。有用的芳氧基包括苯氧基和 4-甲基苯氧基。

[0032] 本文所用“芳基烷氧基”包括被任一上述芳基取代的 C₁₋₁₀ 烷氧基，其芳基可被取代。有用的芳基烷氧基包括苄氧基和苄基乙氧基。

[0033] 有用的卤代烷基包括被一个或多个氟、氯、溴或碘原子取代的 C₁₋₁₀ 烷基，例如氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1, 1-二氟乙基、氯甲基、氯氟甲基和三氯甲基。

[0034] 有用的酰基指 C₁₋₅ 烷基-C(O)-基团, 例如 CH(O)-、乙酰基、丙酰基、丁酰基等。

[0035] 有用的酰基胺基(酰胺基)是连接在胺基氮上的任何 C₁₋₆ 酰基(烷酰基), 例如乙酰胺基、氯乙酰胺基、丙酰胺基、丁酰胺基、戊酰胺基和己酰胺基, 以及芳基取代的 C₁₋₆ 酰基胺基, 例如苯甲酰胺基。

[0036] 有用的酰氧基是连接在氧(-O-)上的任何 C₁₋₆ 酰基(烷酰基), 例如甲酰氧基、乙酰氧基、丙酰氧基、丁酰氧基、戊酰氧基和己酰氧基。

[0037] 本文所用杂环是指饱和或部分饱和的 3-7 员单环, 或 7-10 员双环体系, 它是由碳原子和从杂原子 O、N 和 S 中任选 1-4 个杂原子组成的, 其中杂原子氮和硫都可以被任意氧化, 氮也可以任意季胺化, 并且包括双环体系中定义的任意上述杂环被与苯环融合。如果产生的化合物是稳定的话, 那么杂环的碳原子或氮原子上可有取代基。

[0038] 有用的饱和或部分饱和杂环基团包括四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、奎宁环基、吗啉基、异色满基、色满基、吡啶烷基和吡啶啉基。

[0039] 本文所用“杂芳环”是指含有 5-14 个环原子, 并且有 6 个, 10 个或 14 个 π 电子在环体系上共用。而且所含环原子是碳原子和从氧、氮、硫中任选的 1-3 个杂原子。

[0040] 有用的杂芳基包括噻吩基、苯并[b]噻吩基、苯并[2,3-b]噻吩基、噻蒎基、呋喃基、吡喃基、异苯并吡喃基、色烯基、夹氧蒎基、噻吩恶基(phenoxanthiynyl)、吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、包括但不限制于 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、吲哚基、吲唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、蔡啶基、吡啶基、蔡嵌间二氮(杂)苯基、菲咯啉基、吩嗪基、异噻唑基、吩噻唑基、异恶唑基、呋喃基、吩恶唑基、1,4-二氢喹啉-2,3-二酮、7-氨基异香豆素、吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮、四氢化五员[c]吡啶-3-基、咪唑[1,5-a]嘧啶基、1,2-苯并异恶唑-3-基、苯并咪唑基、2-羟吲哚基、噻重氮基和 2-氧代苯并咪唑基。当杂芳基在环中含有氮原子时, 这样的氮原子可以呈 N-氧化物形式, 例如吡啶基 N-氧化物、吡嗪基 N-氧化物和嘧啶基 N-氧化物。

[0041] 本文所用“杂芳氧基”包括被任一上述杂芳基取代的氧基, 其中杂芳基上可有取代基。有用的杂芳氧基包括吡啶氧基、吡嗪氧基、吡咯氧基、吡啶氧基、咪唑氧基和苯硫基氧基。

[0042] 本文所用“杂芳基烷氧基”是指被任一上述杂芳基取代的 C₁₋₁₀ 烷氧基, 其中杂芳基上可有取代基。

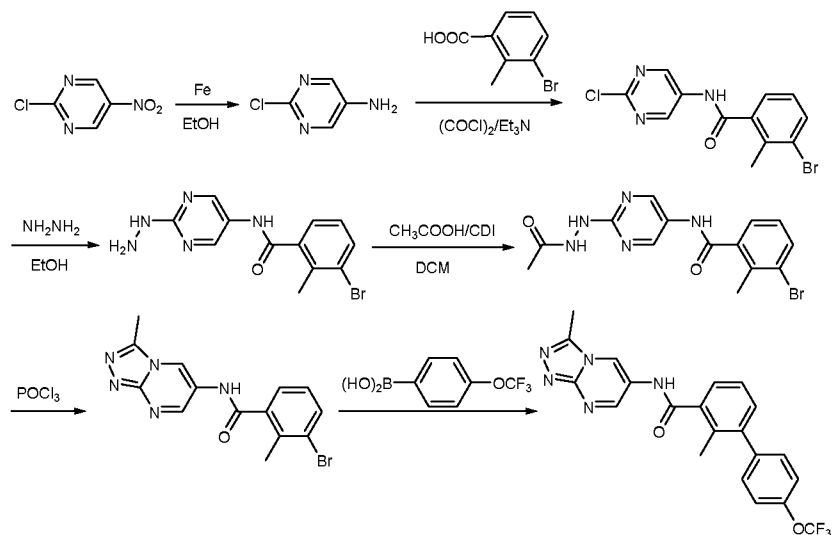
[0043] 一些本发明化合物可能作为立体异构体，包括旋光异构体存在。本发明包括所有立体异构体和这样的立体异构体的外消旋混合物，以及可以根据本领域技术人员众所周知的方法分离出来的单独的对映体。

[0044] 可药用盐的例子包括无机和有机酸盐，例如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐和草酸盐；以及5 与碱例如钠羟基、三（羟基甲基）胺基甲烷（TRIS, 胺丁三醇）和 N-甲基葡萄糖胺形成的无机和有机碱盐。

[0045] 本发明化合物的前药的实施例包括含有羧酸的化合物的简单酯（例如依据本领域已知方法通过与 C₁₋₄ 醇缩合而获得的酯）；含有羟基的化合物的酯（例如依据本10 领域已知方法通过与 C₁₋₄ 羧酸、C₃₋₆ 二酸或其酸酐例如琥珀酸酐和富马酸酐缩合而获得的酯）；含有氨基的化合物的亚胺（例如依据本领域已知方法通过与 C₁₋₄ 醛或酮缩合而获得的亚胺）；含有氨基的化合物的氨基甲酸酯，例如 Leu 等人（*J.Med.Chem.*42:3623-3628 (1999)）和 Greenwald 等人（*J.Med.Chem.*42:3657-3667 (1999)）描述的那些酯；含有醇的化合物的醛缩醇或酮缩醇（例如依据本领域已知方法通过与氯甲基甲基醚或氯甲15 基乙基醚缩合而获得的那些缩醇）。

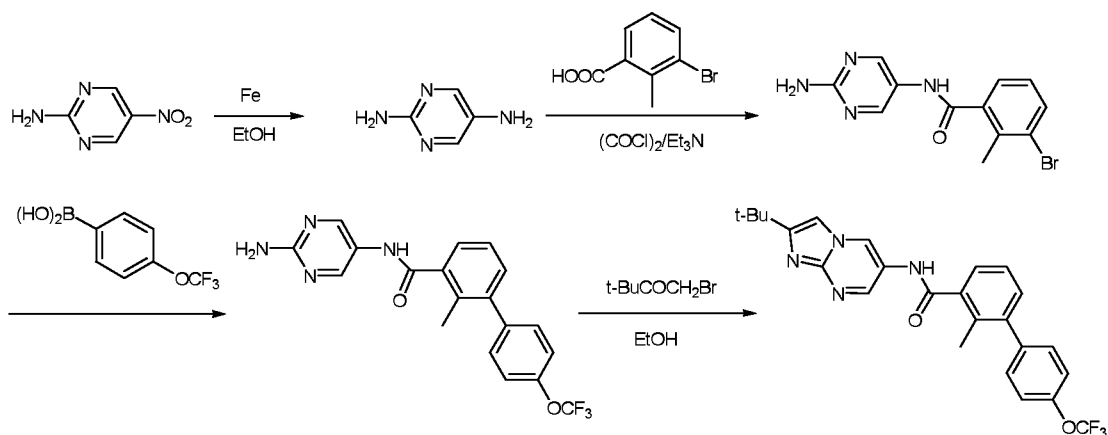
[0046] 本发明化合物可使用本领域技术人员已知的方法或本发明新方法制得。具体来说，具有式 I，式 II 或式 III 的本发明化合物可如反应方案 1 中的反应实施例所示制得。2-氯-5-硝基嘧啶和还原铁粉在饱和氯化铵溶液和乙醇回流还原反应得到 2-氯-5-氨基嘧啶。此化合物和 3-溴-2-甲基苯甲酰氯（用 3-溴-2-甲基苯甲酸和草酰氯制备）在三乙胺20 和二氯甲烷中耦合反应得到 3-溴-2-甲基-N-(2-氯嘧啶-5-基)苯甲酰胺。该化合物和水合肼在乙醇中反应，得 3-溴-2-甲基-N-(2-胍基嘧啶-5-基)苯甲酰胺。此化合物和醋酸活性酯（用 CDI 和冰醋酸制备）在二氯甲烷中反应，得 N'-(5-(3-溴-2-甲基苯甲酰基)嘧啶-2-基)乙酰肼。该化合物在三氯氧磷回流反应成环，得 3-溴-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。此化合物与 4-三氟甲氧基苯硼酸在四(三苯基磷)钯，2 M 碳酸铯水溶液和 1,4-二氧六环中反应，得目标产物 3-(4-三氟甲氧基)苯基-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。其它化合物可用类似方法制备。例如，用甲酸25 活性酯代替醋酸活性酯，可合成 3-(4-三氟甲氧基)苯基-2-甲基-N-([1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。用 4-三氟甲基苯硼酸代替 4-三氟甲氧基苯硼酸，可合成 3-(4-三氟甲基)苯基-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。

反应方案 1



[0047] 类似的，本发明化合物可如反应方案 2 中的反应实施例所示制得。2-氨基-5-硝基嘧啶和还原铁粉在饱和氯化铵溶液和乙醇中回流，还原得到 2, 5-二氨基嘧啶。此化合物和 3-溴-2-甲基苯甲酰氯（用 3-溴-2-甲基苯甲酸和草酰氯制备）在三乙胺和二氯甲烷中耦合反应得到 3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺。该化合物与 4-三氟甲氧基苯硼酸在四(三苯基膦)钯，2 M 碳酸铯水溶液和 1,4-二氧六环中反应，得 3-(4-三氟甲氧基)苯基-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺。此化合物与 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮在无水乙醇中回流反应，得目标产物 3-(4-三氟甲氧基)苯基-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。其它化合物可用类似方法制备。例如，用 1-溴丁-2-酮代替 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮，可合成 3-(4-三氟甲氧基)苯基-2-甲基-N-(2-乙基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。

反应方案 2

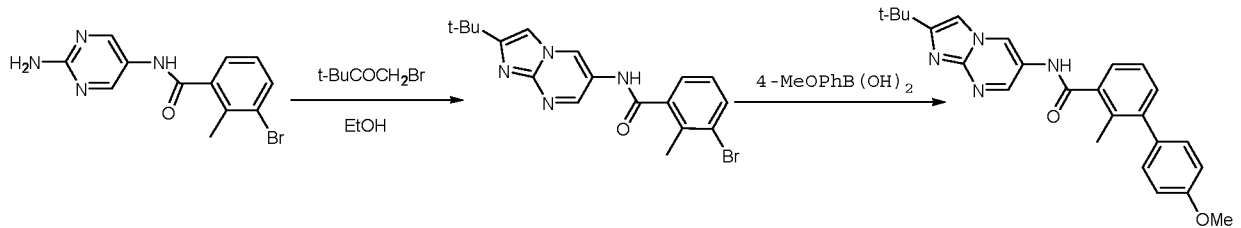


[0048] 类似的，本发明化合物可如反应方案 3 中的反应实施例所示制得。3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺与 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮在无水乙醇中回流反应，得 3-溴-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。此化合物与 4-甲氧基苯硼酸在四(三苯基膦)钯，2 M 碳酸铯水溶液和 1,4-二氧六环中反应，得目标产物 3-(4-甲氧基)

苯基-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。其它化合物可用类似方法制备。例如，用 4-三氟甲基苯硼酸代替 4-甲氧基苯硼酸，可合成 3-(4-三氟甲基)苯基-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。用 2-溴-1-苯基乙酮代替 1-溴-3,3-二甲

5 基丁-2-酮，可合成 3-(4-三氟甲基)苯基-2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。

反应方案 3



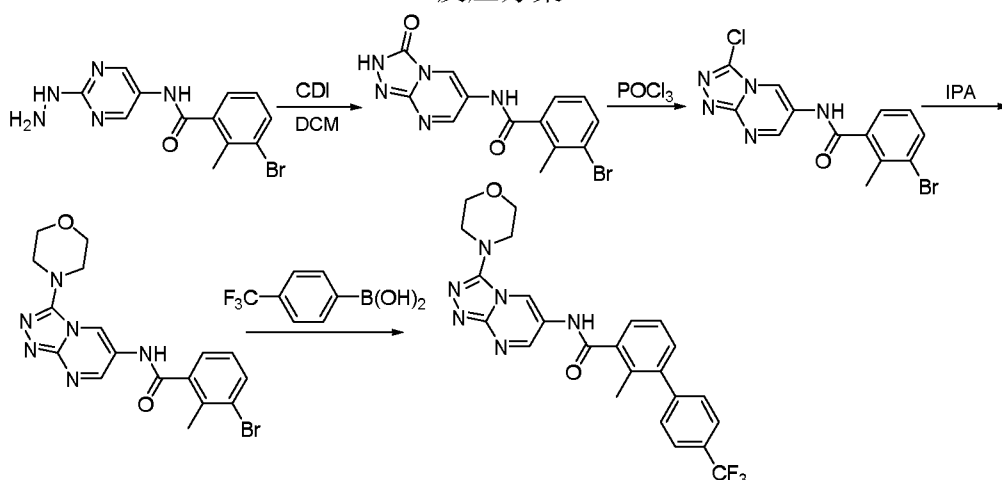
[0049] 类似的，本发明化合物可如反应方案 4 中的反应实施例所示制得。3-溴-2-

10 甲基-N-(2-肼基嘧啶-5-基)苯甲酰胺与 N,N'-羰基二咪唑在二氯甲烷中反应，得 3-溴-2-甲基-N-(3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。该化合物与五氯化磷在三氯氧磷中反应，得 3-溴-2-甲基-N-(3-氯-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。此化合物和吗啉在异丙醇中回流反应，得 3-溴-2-甲基-N-(3-吗啉基-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。该化合物与 4-三氟甲基苯硼酸在[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯，碳酸铯

15 和1,4-二氧六环中反应，得目标产物 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-吗啉基-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。其它化合物可用类似方法制备。例如，用哌啶代替吗啉，可合成 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-(1-哌啶基)-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。用二甲胺代替吗啉，可合成 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-二甲氨基-[1,2,4]三唑[4,3-a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。

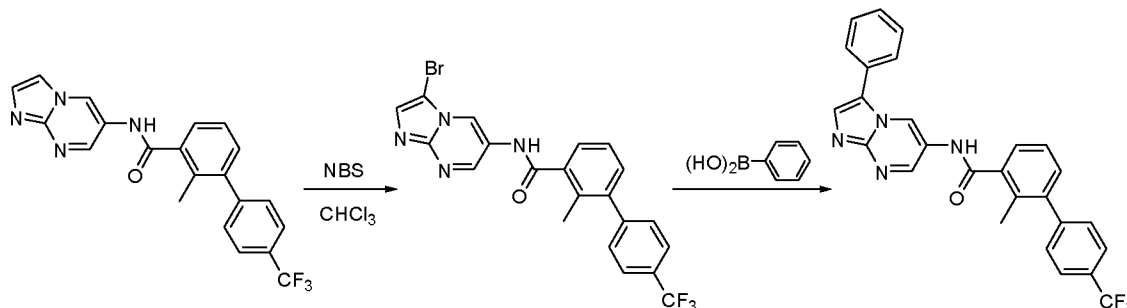
20

反应方案 4



[0050] 类似的，本发明化合物可如反应方案 5 中的反应实施例所示制得。3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和 N-溴代丁二酰亚胺在氯仿中回流反应，得 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。此化合物与苯硼酸在四(三苯基磷)钯，2 M 碳酸钾水溶液和 1,4-二氧六环中回流反应，得目标产物 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-苯基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。

反应方案 5



[0051] 本发明的一个重要方面是发现了式 I，式 II 和式 III 的化合物是 hedgehog 通路抑制剂。因此，这些化合物可用于治疗多种因为 hedgehog 活性异常而引起的临床症状，例如癌症。

[0052] 本发明还包括给动物施用有效量的式 I，式 II 或式 III 化合物或其可药用盐或前药的治疗方法。其中所述治疗方法用于治疗因为 hedgehog 活性异常而引起的各种病症（即 hedgehog 介导的疾病），例如癌症。

[0053] 本文中，因为 hedgehog 活性异常而引起的各种病症或 hedgehog 介导的疾病包括癌症，包括但不限于基底细胞癌、髓母细胞癌、基底细胞癌综合征（BCNS）、肝癌、黑色素瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、维尔姆斯瘤、子宫颈癌、睾丸癌、软组织肉瘤、原发性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性粒细胞白血病、原发性脑癌、恶性黑色素瘤、小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌性癌症、绒毛膜癌、蕈样肉芽肿、头或颈癌、骨原性肉瘤、胰腺癌、急性粒细胞白血病、毛细胞白血病、成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、泌尿生殖系统肿瘤病、甲状腺癌、食管癌、恶性高钙血症、子宫颈增生症、肾细胞癌、子宫内膜癌、真性红细胞增多症、特发性血小板增多症、肾上腺皮质癌、皮肤癌和前列腺癌。优选的是，所述疾病为基底细胞癌、髓母细胞癌或基底细胞癌综合征。

[0054] 在实施本发明治疗方法时，给有一种或多种这些症状的病人施用有效量的药物制剂。所述药物制剂含有有效治疗浓度的式 I，式 II 或式 III 化合物，被配制用于

口服、静脉注射、局部或外用给药的形式，用于治疗癌症和其他疾病。给药量是有效地改善或消除一个或多个病症的药量。对于特定疾病的治疗，有效量是足以改善或以某些方式减轻与疾病有关的症状的药量。这样的药量可作为单一剂量施用，或者可依据有效的治疗方案给药。给药量也许可治愈疾病，但是给药通常是为了改善疾病的症状。一般

5 需要反复给药来实现所需的症状改善。

[0055] 本发明也涉及本发明式 I，式 II 或式 III 化合物在制备用于治疗或预防由 hedgehog 活性异常而引起的疾病的药物中的用途。所述 hedgehog 活性异常而引起的疾病包括癌症。优选实施例中，所述疾病选自癌症。在更优选的实施例中，所述疾病选自基底细胞癌、髓母细胞癌、基底细胞癌综合征。在其它优选实施例中，所述药物还可含有

10 其它已知的抗癌药，包括但不限于本文所述的各种已知抗癌药。

[0056] 在另一个实施方案中提供了一种药用组合物，其中含有作为 hedgehog 通路抑制剂的式 I，式 II 或式 III 化合物或其可药用盐与可药用载体。

[0057] 本发明另一个实施方案涉及能有效地治疗癌症的药用组合物，其中包含作为 hedgehog 通路抑制剂的式 I，式 II 或式 III 化合物，或其可药用盐或前药，与至少一

15 种已知的抗癌药物或抗癌药物的可药用盐联合共用。可用于抗癌联合治疗的已知抗癌药物包括但不限于 DNA 损伤类化疗抗癌药物，其中包括烷化剂例如白消安、马法兰，苯丁酸氮芥，环磷酰胺，异环磷酰胺，替莫唑胺、苯达莫司汀、顺铂、丝裂霉素 C，博莱霉素和卡铂；拓扑异构酶 I 制剂例如喜树碱、伊立替康和托泊替康；拓扑异构酶 II 抑制剂例如阿霉素，表阿霉素，阿克拉霉素，米托蒽醌，elliptinium，和铭托泊普；

20 RNA/DNA 抗代谢物例如 5-氮杂胞普、吉西他滨、5-氟尿嘧啶和甲氟蝶呤；DNA 抗代谢物例如 5-氟-2'-去氧尿苷、氟达拉滨，nelarabine、ara-C、硫鸟嘌呤，pralatrexate、培美曲塞、羟基脲和硫代鸟嘌呤；抗有丝分裂剂例如秋水仙碱、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇，伊沙匹隆、cabazitaxel 和多西他赛；抗体例如 campath，Panitumumab、Ofatumumab，Avastin、赫赛汀和 Rituxan；激酶抑制剂例如 imatinib、吉非替尼、埃罗

25 替尼、拉帕替尼、sorafenib、舒尼替尼、尼罗替尼、达沙替尼、帕唑帕尼、特瑞舒和依维莫司；HDAC 抑制剂例如伏立诺他和 romidepsin。其他可用于抗癌组合治疗的已知抗癌药物包括他莫昔芬，来曲唑、氟维司群、mitoguazone，奥曲肽，视黄酸，砒霜、唑来膦酸、硼替佐米、萨力多胺和来那度胺。

[0058] 在实施本发明的方法时，本发明化合物与至少一种已知的抗癌药物可作为

30 单一的药用组合物一起给药。另外，本发明化合物也可与至少一种已知抗癌药分开给药。在一个实施方案，本发明化合物和至少一种已知的抗癌药差不多同时给药，即所有的药物同时施用或陆续施用，只要化合物在血液中同时达到治疗浓度即可。在另外一个

实施方案，本发明的化合物和至少一种已知的抗癌药根据各自的剂量方案给药，只要化合物在血液中达到治疗浓度即可。

[0059] 本发明的另一个实施方案，是一种由所述化合物组成的能有效的抑制肿瘤的生物耦合物。这个能抑制肿瘤的生物耦合物由所述化合物与一个有医疗作用的抗体，
5 如赫赛汀或 Rituxan，或生长素，如 DGF 或 NGF，或细胞激素，如白细胞介素 2 或 4，或任意能与细胞表面结合的分子组成。该抗体与其他分子能把所述化合物递送到其靶点，使之成为有效的抗癌药物。此生物耦合物也可以提高有医疗作用的抗体，如赫赛汀或 Rituxan 的抗癌效果。

[0060] 本发明的另一实施例涉及一种能有效的抑制肿瘤的药组合物，包含作为
10 hedgehog 通路抑制剂的式 I，式 II 或式 III 化合物，或其可用药盐或前药，与放射疗法联合治疗。在此实施例，本发明化合物与放射治疗可在相同时间或不同时间给药。

[0061] 本发明的另一实施例涉及一种能有效的用于癌症手术后治疗的药用组合物，包含作为 hedgehog 通路抑制剂的式 I，式 II 或式 III，或其可用药盐或前药。本发明还涉及用手术切除肿瘤，然后用本发明的药用组合物治疗该哺乳动物的癌症的治疗方法。
15 法。

[0062] 本发明的药用组合物也可含有本发明所述的生物耦合物作为活性成分，所述生物耦合物可以是，例如前文所述的由本发明式 I、II 或 III 化合物与一个有医疗作用的抗体形成。药用组合物中还可含有可药用载体。

[0063] 本发明的药用组合物包括所有本发明化合物的含有量能有效地实现其预期
20 目标的药品制剂。虽然每个人的需求各不相同，本领域技术人员可确定药品制剂中每个部分的最佳剂量。一般情况下，所述化合物，或其可用药盐，对哺乳动物每天口服给药，药量按照约 0.0025 到 50 毫克/公斤体重。但最好是每公斤口服给药约 0.01 到 10 毫克。如果也施用一个已知的抗癌药物，其剂量应可有效地实现其预期的目的。这些已知的抗癌药物的最佳剂量是本领域技术人员所熟知的。

[0064] 单位口服剂量可以包括约 0.01 到 50 毫克，最好是约 0.1 到 10 毫克的本发明化合物。单位剂量可给予一次或多次，每天为一片或多片，每片含有约 0.1 到 50 毫克，合宜地约 0.25 到 10 毫克的本发明化合物或其溶剂化物。
25

[0065] 在外用制剂中，本发明化合物的浓度可以是每克载体约 0.01 到 100 毫克。

[0066] 本发明化合物可作为未加工药品给药。本发明化合物也可以作为含有可药用载体（包括辅料，助剂）的一个合适的药物制剂的一部分给药。这些可药用载体有利于把化合物加工成可药用的药物制剂。优选的药物制剂，特别是那些口服的和优选的给药方式类型，如片剂，锭剂和胶囊，以及适合于注射或口服的溶液，包含约 0.01%到
30 99%，最好从约 0.25%到 75%的活性化合物以及辅料。

[0067] 本发明的范围也包括本发明化合物的无毒性可药用盐。酸加成盐由混合一个无毒性可药用酸溶液和本发明的化合物溶液而形成。所述酸例如盐酸，富马酸，马来酸，琥珀酸，乙酸，柠檬酸，酒石酸，碳酸，磷酸，草酸等。碱加成盐由混合一个无毒性可药用碱溶液和本发明的化合物溶液而形成。所述碱例如氢氧化钠，氢氧化钾，氢胆碱，碳酸钠，Tris，N-甲基-葡萄糖胺等。

[0068] 本发明的药物制剂可以给予任何哺乳动物，只要他们能获得本发明化合物的治疗效果。在这些哺乳动物中最为重要的是人类和兽医动物，虽然本发明不打算如此受限。

[0069] 本发明的药物制剂可通过任何途径给药以达到其预期目的。例如，可以通过肠外，皮下，静脉，肌肉，腹腔内，透皮，口腔，鞘内，颅内，鼻腔或外用途途径给药。作为替代或并行地，可以通过口服给药。药的剂量将根据病人的年龄，健康与体重，并行治疗的种类，治疗的频率，以及所需治疗效益来决定。

[0070] 本发明的药物制剂可用已知的方式制造。例如，由传统的混合，制粒，制锭，溶解，或冷冻干燥过程制造。制造口服制剂时，可结合固体辅料和活性化合物，选择性研磨混合物。如果需要或必要时加入适量助剂后，加工颗粒混合物，获得片剂或锭剂芯。

[0071] 合适的辅料特别是填料，例如糖类如乳糖或蔗糖，甘露醇或山梨醇；纤维素制剂或钙磷酸盐，例如磷酸三钙或磷酸氢钙；以及粘结剂，例如淀粉糊，包括玉米淀粉，小麦淀粉，大米淀粉，马铃薯淀粉，明胶，黄芪胶，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要，可增加崩解剂，比如上面提到的淀粉，以及羧甲基淀粉，交联聚乙烯吡咯烷酮，琼脂，或褐藻酸或其盐，如海藻酸钠。辅助剂特别是流动调节剂和润滑剂，例如，硅石，滑石，硬脂酸盐类，如硬脂酸钙，硬脂酸或聚乙二醇。如果需要，可以给锭剂核芯提供可以抵抗胃液的合适包衣。为此，可以应用浓缩糖类溶液。这个溶液可以含有阿拉伯树胶，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化钛，漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了制备耐胃液的包衣，可使用适当的纤维素溶液，例如醋酸纤维素邻苯二甲酸或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸。可向药片或锭剂核芯的包衣加入染料或色素。例如，用于识别或为了表征活性成分剂量的组合。

[0072] 其他可口服的药物制剂包括明胶制成的压接式胶囊，以及用明胶和甘油或山梨醇等增塑剂制成的密封软胶囊。该压接式胶囊可含有颗粒形式的活性化合物，与填料例如乳糖，粘结剂例如淀粉，润滑剂例如滑石粉或硬脂酸镁，以及稳定剂混合而成。在软胶囊，活性化合物最好是溶解或悬浮在适当的液体例如油脂或液体石蜡中，其中可加入稳定剂。

[0073] 合适于肠外给药的制剂包括活性化合物的水溶液，如水溶性盐的溶液和碱性溶液。此外，可施用适当的活性化合物的油性注射悬浮液。合适的亲脂性溶剂或载体包括油脂例如香油，合成脂肪酸酯例如油酸乙酯，甘油三酯或聚乙二醇 400，cremophor，或环糊精。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液黏度的物质，例如羧甲基纤维素钠，山梨醇，或葡聚糖。也可以含有悬浮稳定剂。

[0074] 本发明的外用制剂可通过优选合适的载体来制成油剂，霜剂，乳液剂，药膏等。合适的载体包括植物或矿物油，白矿油（白软石蜡），支链脂肪或油脂，动物脂肪和高分子醇（大于 C₁₂）。优选的载体是活性成分能溶解在其中的那些载体。也可包括乳化剂，稳定剂，保湿剂和抗氧化剂，以及如果需要的话，给予颜色或香味的试剂。此外，这些外用制剂可包含透皮渗透增强剂。这种增强剂的例子可参见美国专利号 3, 989, 816 和 4, 444, 762。

[0075] 霜剂优选矿物油，自乳化蜂蜡和水的混合物配制，与溶解于少量油例如杏仁油的活性成分混合而成。一个典型的霜剂例子包括约 40 份水，20 份蜂蜡，40 份矿物油和 1 份杏仁油。

[0076] 药膏可以这样配制，将含有活性成分的植物油例如杏仁油和温热的软石蜡混合，然后使该混合物冷却。一个典型的药膏例子包括约 30% 重量的杏仁油和 70% 重量的白软石蜡。

[0077] 本申请也涉及本发明式 I、II 或 III 化合物在制备抑制 hedgehog 活性用的组合物（例如药用组合物）中的用途。

[0078] 下列实施例是举例说明，而不是限制本发明的方法和制剂。其他对于本领域技术人员来说是显而易见的，和在临床治疗中通常会遇到的对各种条件和参数的适当修改和改进，都在本发明的精神和范围内。

实施例

一般性说明

所用试剂均是商品品质。溶剂均按照标准方法干燥纯化。质谱分析数据用电喷雾的单四级杆质谱仪测定(平台 II，安捷伦 6110)。氢谱由温度 300 K 下的 Brücker AMX 300 兆核磁仪测定。化学位移记录为以 TMS 作为内标(0.00 ppm)从低场始以 ppm 为单位，耦合常数 *J* 值以赫兹为单位。

实施例 1

2-氯-5-氨基嘧啶

向 25 mL 单口瓶中依次加入 2-氯-5-硝基嘧啶(0.5 g, 3.1 mmol)、乙醇(10 mL)、还原铁粉(0.88 g, 16 mmol)、饱和氯化铵溶液(1 mL)，回流反应 4 小时。冷却至室温后过滤，滤液浓缩后加入 30 mL 的二氯甲烷和异丙醇混合溶液(体积比 5:1)搅拌，再次过滤，滤液浓缩得到棕色固体目标产物(0.35 g, 86 %)。MS: m/z 130.2 $[M+H]^+$ 。产品直接用于下步反应。

实施例 2

3-溴-2-甲基-N-(2-氯吡啶-5-基)苯甲酰胺

10 将 3-溴-2-甲基苯甲酸(0.53 g, 2.5 mmol)、二氯甲烷(5 mL)加到 25 mL 单口瓶中，搅拌下加入草酰氯(0.35 mL, 3.8 mmol)，装上干燥管在室温反应 2 小时，减压蒸去溶剂和过量的草酰氯得中间体 3-溴-2-甲基苯甲酰氯备用。

将 2-氯-5-氨基嘧啶(0.32 g, 2.5 mmol)、三乙胺(0.69 mL, 4.9 mmol)、二氯甲烷(10 mL)加入到 25 mL 二口瓶中，冰水浴冷却至 5℃，用针管缓慢加入上述制备好的酰氯。加完后，自然升至室温反应过夜，蒸去溶剂，粗产物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离得到白色固体目标产物(0.62 g, 77 %)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.02 (s, 1H), 9.07 (s, 2H), 7.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H)。

实施例 3

3-溴-2-甲基-N-(2-胍基嘧啶-5-基)苯甲酰胺

20 将 3-溴-2-甲基-N-(2-氯嘧啶-5-基)苯甲酰胺(0.6 g, 1.8 mmol)、乙醇(10 mL)加到 25 mL 单口瓶中，搅拌下加入 85%的水合肼(1 mL)，升温至 60℃反应 6 小时。减压蒸去溶剂后加入 5 mL 水，有白色固体析出。过滤，滤饼用水洗涤，烘干后得白色固体目标产物(0.46 g, 78 %)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.29 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (brs, 2H), 2.41 (s, 3H)。

实施例 4

N'-(5-(3-溴-2-甲基苯甲酰基)嘧啶-2-基)乙酰肼

30 将 CDI(0.12 g, 0.74 mmol)、二氯甲烷(3 mL)加到 25 mL 单口瓶中，搅拌下加入冰醋酸(0.036 mL, 0.62 mmol)，装上干燥管室温搅拌 1 小时备用。

将 3-溴-2-甲基-N-(2-胍基嘧啶-5-基)苯甲酰胺(0.20 g, 0.62 mmol)、二氯甲烷(5 mL)加到 25 mL 二口瓶中, 冰水浴冷却至 5℃, 用针管缓慢加入上述制备好的活性酯。滴加过程中固体先溶解, 后有固体析出, 加完后室温搅拌过夜。反应液过滤, 滤饼用少量二氯甲烷洗涤(1 mL×2)得到白色固体目标产物(0.19 g, 85%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.40 (s, 1H), 9.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

实施例 5

3-溴-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

在 25 mL 单口瓶中加入 N'-(5-(3-溴-2-甲基苯甲酰基)嘧啶-2-基)乙酰胍(0.18 g, 0.49 mmol), 随后加入三氯氧磷(5 mL), 在氮气保护下回流反应 6 小时。减压蒸去大部分三氯氧磷, 剩余物缓慢加到碎冰中, 用 1 M 氢氧化钠调 pH 值至 9-10, 有白色固体析出。过滤, 滤饼用水洗, 烘干后得白色固体目标产物(0.10 g, 58%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.07 (s, 1H), 9.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)。MS: *m/z* 346.1 [M+H]⁺。

实施例 6

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

在 25 mL 单口瓶中依次加入 3-溴-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺(0.09 g, 0.52 mmol)、1,4-二氧六环(10 mL)、2 M 碳酸铯水溶液(0.22 g, 0.65 mmol)、4-三氟甲氧基苯硼酸(0.108 g, 0.52 mmol)、四(三苯基磷)钼(0.015 g, 0.013 mmol), 置换氮气, 在 100℃反应 16 小时。蒸去溶剂后, 柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离得到白色固体目标产物(0.08 g, 75%)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.08 (s, 1H), 9.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。MS: *m/z* 428.2 [M+H]⁺。

以下化合物应用类似于所描述的实施例 6 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和 4-三氟甲基苯硼酸。

实施例 7

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.066 g, 62 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.92 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.74 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). MS: m/z 412.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

实施例 8

N'-(5-(3-溴-2-甲基苯甲酰基)嘧啶-2-基)甲酰胺

合成方法类似于实施例 4。白色固体(0.23 g, 84 %). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 10.42 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H).

10

实施例 9

3-溴-2-甲基-N-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

15

合成方法类似于实施例 5。白色固体(0.11 g, 54 %). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 11.14 (brs, 1H), 9.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H).

20

以下化合物应用类似于所描述的实施例 6 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和所对应的取代苯硼酸。

实施例 10

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

25

白色固体(0.087 g, 71 %). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): 11.15 (s, 1H), 9.87 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.50-7.41 (m, 6H), 2.27 (s, 3H). MS: m/z 414.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

实施例 11

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.060 g, 51 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.10 (s, 1H), 9.84 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.49-7.39 (m, 2H), 2.25 (s, 3H). MS: m/z 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

实施例 12

2, 5-二氨基嘧啶

将 2-硝基-5-氨基嘧啶(1 g, 7.1 mmol), 还原铁粉(2.4 g, 43 mmol), 饱和氯化铵溶液(1.5 mL)和乙醇(20 mL)加入到 50 mL 单口瓶中, 搅拌下回流反应 5 小时。反应结束后冷却, 抽滤, 减压蒸馏滤液, 得到橘黄色固体目标产物(0.68 g, 85.9 %). MS: m/z 111.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。产品直接用于下步反应。

10

实施例 13

3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺

15

合成方法类似于实施例 2。用 3-溴-2-甲基苯甲酸和 2, 5-二氨基嘧啶制备。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.20 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). MS: m/z 308.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

实施例 14

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺

合成方法类似于实施例 6。用 3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺和 4-三氟甲基苯硼酸制备。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.22 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 7.51-7.48 (m, 5H), 7.39-7.33 (m, 2H), 6.57 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). MS: m/z 389.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25

实施例 15

3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺

合成方法类似于实施例 6。用 3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺和 4-甲氧基苯硼酸制备。MS: m/z 335.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

实施例 16

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

向 25 mL 单口瓶中加入 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺 (0.06 g, 0.15 mmol), 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(0.061 g, 0.31 mmol)、40%氢溴酸(0.2 mL)和无水乙醇(5 mL), 在氮气保护下, 回流反应过夜。反应结束后, 冷却, 减压蒸去溶剂得粗产品, 经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离得到淡黄色固体目标产物(0.028 g, 44 %). ¹H NMR (CDCl₃): 10.61 (brs, 1H), 9.81 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.06(s, 1H), 2.38 (s, 3H)。MS: *m/z* 413.2 [M+H]⁺。

实施例 17

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

向 25 mL 单口瓶中加入 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺 (0.11 g, 0.283 mmol), 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(76 μL, 0.565 mmol)和无水乙醇(5 mL), 在氮气保护下, 搅拌回流反应 12 小时。反应结束后, 冷却, 减压蒸去溶剂得粗产品, 经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离得到淡黄色固体目标产物(0.010 g, 7.6 %). ¹H NMR (CDCl₃): 9.75 (brs, 1H), 9.66 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.2 和 0.9 Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 7H), 2.35 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)。MS: *m/z* 469.3 [M+H]⁺。

以下化合物应用类似于所描述的实施例 17 的合成方法制得, 起始原料为 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺和所对应的 1-溴-2-丙酮和 1-溴-2-丁酮。

实施例 18

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-甲基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.011 g, 8.3 %). ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.76 (s, 1H), 9.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.2 和 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.36 (m, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)。MS: *m/z* 427.2 [M+H]⁺。

实施例 19

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.024 g, 19.3 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.76 (s, 1H), 9.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.2$ 和 1.5 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 6H), 2.69 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). MS: m/z 441.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

以下化合物应用类似于所描述的实施例 17 的合成方法制得, 起始原料为 3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺和 3-溴-2-丁酮。

实施例 20

10 3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2,3-二甲基咪唑并[1,2- a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

黄色固体(0.036 g, 15 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.75 (brs, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). MS: m/z 287.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

实施例 21

3-溴-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2- a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

向 50 mL 单口瓶中加入 3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺(0.72 g, 2.34 mmol), 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(0.94 mL, 7.03 mmol)和异丙醇(20 mL), 在氮气保护下, 搅拌回流反应 12 小时。反应结束后, 冷却, 减压蒸去溶剂得粗产品, 经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离得到淡黄色固体目标产物(0.66 g, 35.2 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.77 (s, 1H), 9.55 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). MS: m/z 387.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

以下化合物应用类似于所描述的实施例 21 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺和 2-溴-1-苯基乙酮。

30

实施例 22

3-溴-2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2- a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

黄色固体(0.24 g, 58 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.17 (s, 1H), 9.87 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H)。MS: *m/z* 407.1 [M+H]⁺。

5

以下化合物应用类似于所描述的实施例 6 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺, 或 3-溴-2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和所对应的取代硼酸。

10

实施例 23

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(0.002 g, 0.8 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.78 (s, 1H), 9.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。MS: *m/z* 453.3 [M+H]⁺。

15

实施例 24

3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(0.008 g, 4.1 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (s, 1H), 9.58 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。MS: *m/z* 415.3 [M+H]⁺。

20

25

实施例 25

3-(4-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(0.098 g, 46%)。¹H NMR (CDCl₃): 9.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.58 (brs, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34-7.33 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。MS: *m/z* 410.3 [M+H]⁺。

30

实施例 26

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(0.036 g, 60%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.88 (s, 1H), 9.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62-7.59 (m, 3H), 7.50-7.33 (m, 5H), 2.27 (s, 3H)。 MS: m/z 473.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

以下化合物应用类似于所描述的实施例 6 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和所对应的硼酸。

实施例 27

10

3-苯基-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.024 g, 31 %)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.72 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51-7.31 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)。 MS: m/z 385.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

15

实施例 28

3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.036 g, 40 %)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.78 (s, 1H), 9.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59-7.41 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)。 MS: m/z 445.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

实施例 29

3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

25

白色固体(0.024 g, 28 %)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.70 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.05 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (s, 9H)。 MS: m/z 429.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

实施例 30

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.035 g, 43 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.73 (s, 1H), 9.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.4$ 和 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). MS: m/z 416.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

实施例 31

3-溴-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺

合成方法类似于实施例 2。用 3-溴苯甲酸和 2, 5-二氨基嘧啶制备。MS: m/z 293.3

10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 32

3-溴-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2- a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

15 合成方法类似于实施例 21。用 3-溴-N-(2-氨基嘧啶-5 基)苯甲酰胺和 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮制备。MS: m/z 373.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

以下化合物应用类似于所描述的实施例 6 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2- a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和所对应的苯硼酸。

20

实施例 33

3-(4-三氟甲氧基苯基)-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2- a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

25 白色固体(2 mg, 2.0 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.63 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02-7.89 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H). MS: m/z 455.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 34

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3- a]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

30

a) 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-氯嘧啶-5-基)苯甲酰胺: 应用类似于实施例 6 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(2-氯嘧啶-5-基)苯甲酰胺和 4-三氟甲氧基苯硼酸。白色固体(0.87 g, 72.5 %). MS: m/z 392.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- b) 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-胍基嘧啶-5-基)苯甲酰胺: 应用类似于实施例 3 的合成方法制得, 起始原料为 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-氯嘧啶-5-基)苯甲酰胺和水合胍。白色固体(0.41 g, 46 %)。MS: m/z 388.1 $[M+H]^+$ 。
- 5 c) 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-丙酰胍基嘧啶-5-基)苯甲酰胺: 将丙酸(0.012 g, 0.21 mmol)加到二氯甲烷中(5 mL), 顺次加入 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-胍基嘧啶-5-基)苯甲酰胺(0.08 g, 0.21 mmol), 三乙胺(0.07 g, 0.52 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(0.1 g, 0.27 mmol)。加完后在室温搅拌 2 小时, 过滤后滤饼用二氯甲烷冲洗(1 mL $\times$ 2), 得到目标化合物(0.078 g, 74 %)。MS: m/z 444.2 $[M+H]^+$ 。
- 10 d) 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于实施例 5 的合成方法制得, 起始原料为 3-(4-三氟甲基)苯基-2-甲基-N-(2-丙酰胍基嘧啶-5-基)苯甲酰胺。米白色固体(0.05 g, 74 %)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 9.92 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.37-7.35 (m, 2H), 2.91 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。MS: m/z 426.3 $[M+H]^+$ 。
- 15

以下化合物依次应用类似于所描述的实施例 34c)和 5 的合成方法制得, 起始原料为 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-胍基嘧啶-5-基)苯甲酰胺和相应的羧酸。

20

实施例 35

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-叔丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.06 g, 77 %)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 9.95 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.37-7.36 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)。MS: m/z 454.3 $[M+H]^+$ 。

25

实施例 36

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.061 g, 80 %)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 9.86 (s, 1H), 8.71-8.63 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.35-7.33 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.14-1.07 (m, 4H)。MS: m/z 438.3 $[M+H]^+$ 。

30

实施例 37

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(0.055 g, 81 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.90 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.94 (brs, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 3.87-3.81 (m, 1H), 2.58-2.51 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.19-2.02 (m, 2H). MS: m/z 452.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 38

10 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环戊基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.051 g, 75 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 2H), 1.93-1.69 (m, 6H). MS: m/z 466.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 39

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

20 淡黄色固体(0.05 g, 72 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.91 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.72-1.62 (m, 3H), 1.43-1.32 (m, 3H). MS: m/z 480.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 40

25 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-(四氢吡喃-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.011 g, 9.4 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38-7.37 (m, 2H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.23-3.18 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 4H). MS: m/z 482.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 41

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(0.016 g, 9.1 %)。¹H NMR (CDCl₃): 10.03 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.32-8.31 (m, 2H), 8.23 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56-7.49 (m, 4H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.36-7.35 (m, 2H), 2.35 (s, 3H)。MS: *m/z* 474.4 [M+H]⁺。

实施例 42

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环庚基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.011 g, 9.2 %)。¹H NMR (CDCl₃): 9.92 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.39-7.37 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.35-2.12 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 4H), 1.73-1.64 (m, 6H)。MS: *m/z* 494.4 [M+H]⁺。

实施例 43

3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

- a) N'-(5-(3-溴-2-甲基苯甲酰基)嘧啶-2-基)环己基甲酰肼: 将环己基甲酸(3.6 g, 0.028 mol)加到二氯甲烷中(400 mL), 顺次加入 3-溴-2-甲基-N-(2-肼基嘧啶-5-基)苯甲酰胺(9 g, 0.028 mol), N-甲基吗啉(7.1 g, 0.07 mol), 苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐(15 g, 0.034 mol)。加完后在室温搅拌 2 小时, 过滤后滤饼用二氯甲烷冲洗(10 mL×2), 得到目标化合物(9 g, 74 %)。MS: *m/z* 432.3 [M+H]⁺。
- b) 3-溴-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于所描述的实施例 5 的合成方法制得, 起始原料为 N'-(5-(3-溴-2-甲基苯甲酰基)嘧啶-2-基)环己基甲酰肼。深黄色固体(6.5 g, 76 %)。MS: *m/z* 414.3 [M+H]⁺。
- c) 3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 向 50 mL 单口瓶中加入 3-溴-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺(0.05 g, 0.12 mmol), 3,4,5-三甲氧基苯硼酸(0.047 g, 0.22 mmol), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(8.8 mg, 0.01 mmol), 碳酸铯(0.098 g, 0.3 mmol), 1,4-二氧六环(5 mL)和水(0.2 mL), 氮气保护, 升温至回流, 反应过夜。反应液浓缩后加入水(30 mL)和二氯甲烷(40 mL)。分层后分出有机相, 有机相用饱和食盐水(30 mL)洗后浓缩。浓缩液经硅胶层析板(乙酸乙酯/石油醚)纯化得到白色固体目标产物(3.1 mg, 5.1 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.15 (brs, 1H), 9.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.56-7.52

(m, 1H), 7.40-7.39 (m, 2H), 6.60 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.65-1.23 (m, 6H)。MS: m/z 502.5 [M+H]⁺。

- 5 以下化合物应用类似于所描述的实施例 43c)的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和相应的硼酸。

实施例 44

3-(4-氰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

10

白色固体(4.28 mg, 6.5 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.02 (brs, 1H), 9.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.5 和 1.5 Hz, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 3H), 1.48-1.29 (m, 3H)。MS: m/z 437.4 [M+H]⁺。

15

实施例 45

3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

- 20 白色固体(3.29 mg, 5.0 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.98 (brs, 1H), 9.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.2 和 1.5 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 7.8 和 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 3H), 1.48-1.29 (m, 3H)。MS: m/z 442.4 [M+H]⁺。

25

实施例 46

3-(3,5-二甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

- 30 白色固体(4.39 mg, 6.2 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.97 (brs, 1H), 9.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 6.9 和 2.1 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 6.54 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.44-6.43 (m, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.44-1.39 (m, 2H), 1.26-1.23 (m, 2H)。MS: m/z 472.4 [M+H]⁺。

实施例 47

3-(4-甲磺酰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

5 白色固体(4.63 mg, 6.3 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.03 (brs, 1H), 9.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 7.8$ 和 1.5 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 3H), 1.47-1.29 (m, 3H)。MS: m/z 490.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

实施例 48

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

15 白色固体(9.27 mg, 6.2 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.59-7.42 (m, 7H), 2.89-2.88 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.44-1.24 (m, 4H)。MS: m/z 4.96.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 49

3-(4-硝基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

20 白色固体(7.28 mg, 5.3 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.04 (s, 1H), 9.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 2H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.77-1.60 (m, 5H), 1.43-1.23 (m, 3H)。MS: m/z 457.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25

实施例 50

3-(4-吗啉基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

30 白色固体(2.2 mg, 1.5 %). ^1H NMR (CD_3Cl): 9.94(d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 7.2$ 和 1.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 7.7$ 和 1.4 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.90 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.23 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.45-1.26 (m, 6H)。MS: m/z 497.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 51

3-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

5 米白色固体(3.25 mg, 5.0 %)。¹H NMR (CDCl₃): 10.31 (s, 1H), 10.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 6.0 和 2.4 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 3H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.98-1.94 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 4H), 1.56-1.42 (m, 4H)。MS: *m/z* 498.3 [M+H]⁺。

实施例 52

3-(4-乙酰氨基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

10 白色固体(0.05 g, 37 %)。¹H NMR (CDCl₃): 9.95 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (brs, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (dd, *J* = 6.5 和 1.7 Hz, 1H), 7.38 (brs, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.11 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 3H), 1.52-1.38 (m, 3H)。MS: *m/z* 469.2 [M+H]⁺。

实施例 53

3-(4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

20 浅黄色固体(2.11 mg, 6 %)。¹H NMR (CDCl₃): 9.97 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 9.91 (brs, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 7.2 和 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 4H), 1.56-1.47 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 2H)。MS: *m/z* 446.2 [M+H]⁺。

实施例 54

3-(4-乙酰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

30 淡黄色固体(0.058 g, 45 %)。¹H NMR (CDCl₃): 9.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.26 (brs, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.50-1.36 (m, 3H)。MS: *m/z* 454.3 [M+H]⁺。

实施例 55

3-(4-甲氧基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

5 淡黄色固体(0.065 g, 48 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.47 (brs, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.37-7.34 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 2.94-2.85 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 3H). MS: m/z 470.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 56

3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

10 深黄色固体(8.28 mg, 8.0 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.93 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.89 (brs, 1H), 8.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 3H), 1.64-1.30 (m, 3H). MS: m/z 514.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 57

3-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

20 白色固体(3.56 mg, 5 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.90 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.39-7.37 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.47-1.39 (m, 3H). MS: m/z 487.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 58

3-(4-乙酰氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

25 白色固体(0.058 g, 43 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.97-2.89 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.49-1.36 (m, 3H). MS: m/z 470.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 59

3-(4-羟基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

棕色固体(54 mg, 44 %)。¹H NMR (CDCl₃): 9.91 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.15-2.09 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 3H), 1.45-1.42 (m, 3H)。MS: *m/z* 428.2 [M+H]⁺。

实施例 60

10 3-(4-异丙氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(4.61 mg, 8 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.98 (s, 1H), 9.73 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.70-4.62 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.05-2.02 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 3H), 1.42-1.39 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)。MS: *m/z* 470.4 [M+H]⁺。

实施例 61

20 3-(4-二甲氨基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(2.98 mg, 5 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.97 (s, 1H), 9.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.48-1.23 (m, 4H)。MS: *m/z* 455.5 [M+H]⁺。

25

实施例 62

3-(吡啶-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(3.31 mg, 9 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.02 (s, 1H), 9.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.64-8.58 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.54-7.36 (m, 3H), 2.92-2.73 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 4H)。MS: *m/z* 413.4 [M+H]⁺。

30

实施例 63

3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(2.78 mg, 6 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.01 (s, 1H), 9.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),
5 8.90 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.7 和 2.7 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* =
5.4 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.27
(s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.43-1.24 (m, 4H)。MS: *m/z*
443.4 [M+H]⁺。

实施例 64

3-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(0.05 g, 40 %)。¹H NMR (CDCl₃): 9.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4
Hz, 1H), 8.54 (brs, 1H), 7.61-7.49 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.15-7.09 (m,
15 2H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H),
1.47-1.25 (m, 4H)。MS: *m/z* 430.2 [M+H]⁺。

实施例 65

3-苯基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(10.73 mg, 12 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.99 (s, 1H), 9.71 (d, *J* = 2.1 Hz,
1H), 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.54-7.32 (m, 8H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.04-1.99 (m,
2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H)。MS: *m/z*
412.2 [M+H]⁺。

实施例 66

3-(4-甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(6.29 mg, 7 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.98 (s, 1H), 9.72 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H),
30 8.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz,
1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s,
3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.45-1.21 (m, 4H)。MS: *m/z*
426.3 [M+H]⁺。

实施例 67

3-(3-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

5 白色固体(2.97 mg, 4 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.00 (s, 1H), 9.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52-7.40 (m, 5H), 7.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.47-1.23 (m, 4H). MS: m/z 446.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 68

3-(2-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

10 白色固体(8.16 mg, 10 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.03 (s, 1H), 9.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 2.92-2.73 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 2H), 1.47-1.24 (m, 4H). MS: m/z 446.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 69

3-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

20 白色固体(11.17 mg, 12 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.03 (s, 1H), 9.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 2.1$ 和 8.4 Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 2.93-2.83 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 3H), 1.47-1.29 (m, 3H). MS: m/z 480.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 70

3-(2-甲基-4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

30 米白色固体(1.26 mg, 5 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 11.03 (brs, 1H), 9.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.1$ 和 1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.06 (s, 3H),

2.03 (s, 3H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.67-1.63 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 2H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 2H)。MS: m/z 460.2 [M+H]⁺。

实施例 71

5 3-(噻吩-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(5.3 mg, 4.4 %)。 ¹H NMR (CD₃OD): 9.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.94-2.89 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 3H), 1.53-1.28 (m, 3H)。MS: m/z 418.2 [M+H]⁺。

10

实施例 72

3-(3-甲基-4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

15 白色固体(3.11 mg, 8 %)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.99 (brs, 1H), 9.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.65-1.56 (m, 3H), 1.41-1.20 (m, 3H)。MS: m/z 460.2 [M+H]⁺。

20

实施例 73

3-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(5.5 mg, 6 %)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.99 (s, 1H), 9.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.2 和 2.1 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.4 和 2.1 Hz, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.70-1.51 (m, 3H), 1.45-1.20 (m, 3H)。MS: m/z 480.1 [M+H]⁺。

25

实施例 74

30 3-(2-氟-4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(1.83 mg, 10 %)。 ¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.06 (s, 1H), 9.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.49-7.39 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.92-2.83

(m, 1H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.71-1.55 (m, 3H), 1.43-1.39 (m, 3H)。MS: m/z 464.2 [M+H]⁺。

实施例 75

5 3-(2-氟-3-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.45 g, 34 %)。¹H NMR (CDCl₃): 9.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (brs, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.86-1.81 (m, 10 2H), 1.76-1.61 (m, 3H), 1.47-1.25 (m, 3H)。MS: m/z 464.1 [M+H]⁺。

实施例 76

3-(呋喃-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

15 淡黄色固体(5.3 mg, 4.4 %)。¹H NMR (CDCl₃): 10.07 (s, 1H), 10.04 (brs, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 3H), 7.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.83-1.53 (m, 4H), 1.42-1.23 (m, 4H)。MS: m/z 402.2 [M+H]⁺。

20

实施例 77

3-(4-羧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

向 50 mL 单口瓶中加入 3-(4-甲氧基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺(实施例 55, 0.8 g, 1.7 mmol), 甲醇(20 mL), 水(20 mL), 氢氧化钠
25 (0.14 g, 3.4 mmol)。反应液在室温搅拌 16 小时后加入 20 mL 水, 用二氯甲烷萃取(10 mL×3)。水相用 2 M 盐酸调 pH 至 3-4, 此时有固体析出, 过滤后滤饼用水洗, 然后烘干
得到白色固体目标产物(0.62 g, 80 %)。¹H NMR (CD₃OD): 11.03 (s, 1H), 9.74 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.91 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H),
7.43-7.39 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.68-
30 1.59 (m, 2H), 1.43-1.23 (m, 4H)。MS: m/z 456.3 [M+H]⁺。

实施例 78

3-(4-吗啉基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

向 25 mL 单口瓶中依次加入 3-(4-羧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺(0.02 g, 0.044 mmol), 二氯甲烷(5 mL), 吗啉(4 mg, 0.048 mmol), 三乙胺(10 μ L, 0.088 mmol), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯(0.02 g, 0.053 mmol)。反应液在室温搅拌 4 小时后蒸去溶剂, 层析硅胶板分离(二氯甲烷/甲醇)得到白色固体目标产物(0.01g, 43 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.92 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.52 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 4H), 3.76-3.74 (m, 8H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12-2.07 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.48-1.36 (m, 3H)。MS: m/z 525.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

以下化合物应用类似于所描述的实施例 78 的合成方法制得, 起始原料为 3-(4-羧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和相应的取代胺。

实施例 79

3-(4-苯乙基氨基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.01 g, 41 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.68 (brs, 1H), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 6H), 6.19 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 2.96 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.91-2.90 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 3H), 1.45-1.33 (m, 3H)。MS: m/z 559.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 80

3-(4-二甲氨基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.014 g, 66 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.99 (brs, 1H), 8.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.46-1.26 (m, 3H)。MS: m/z 483.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 81

3-(4-甲氨基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(2.13 mg, 5.2 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.96 (s, 1H), 9.68 (brs, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 3H), 6.42-6.39 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 3H), 1.42-1.31 (m, 3H)。MS: m/z 469.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 82

3-(4-氨基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

应用类似于实施例 1 的合成方法制得, 起始原料为 3-(4-硝基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺(实施例 49)。米白色固体(0.014 g, 30 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.79 (brs, 2H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.46-1.31 (m, 3H)。MS: m/z 427.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 83

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-吗啉基-[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

- a) 3-溴-2-甲基-N-(3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 向 50 mL 单口瓶中加入 3-溴-2-甲基-N-(2-胍基嘧啶-5-基)苯甲酰胺(0.4 g, 1.24 mmol), 二氯甲烷(16 mL)并搅拌, 混合物冷却至 0°C , 将 N,N'-羰基二咪唑(0.28 g, 1.64 mmol)分批加入到混合物中, 加完后继续反应 2 小时。然后过滤, 滤饼用乙醚洗两次, 得到目标化合物(0.34 g, 80.6 %)。MS: m/z 348.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- b) 3-溴-2-甲基-N-(3-氯-[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 在 25 mL 单口瓶中加入 3-溴-2-甲基-N-(3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺(0.2 g, 0.57 mmol), 三氯氧磷(15 mL), 随后加入五氯化磷(0.24 g, 1.15 mmol)。在氮气保护下回流反应 4 小时。减压蒸去大部分三氯氧磷, 剩余物缓慢加到碎冰中, 用 1 M 氢氧化钠调 pH 值至 9-10, 有白色固体析出。过滤, 滤饼用水洗, 烘干后得到白色固体目标产物(0.16 g, 74 %)。MS: m/z 366.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。
- c) 3-溴-2-甲基-N-(3-吗啉基-[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 向 25 mL 单口瓶中加入 3-溴-2-甲基-N-(3-氯-[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺(0.16 g, 0.44 mmol), 吗啉(0.057 g, 0.65 mmol)和异丙醇(10 mL), 在氮气保护下, 回流反应过夜。反应结束

后，冷却，减压蒸去溶剂得粗产品，经柱层析(二氯甲烷/甲醇)分离得到淡黄色固体目标产物(0.076 g, 42 %)。MS: m/z 417.0 $[M+H]^+$ 。

- d) 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-吗啉基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于所描述的实施例 43c)的合成方法制得，起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(3-吗啉基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和 4-三氟甲基苯硼酸。深黄色固体(4.83 mg, 1.8 %)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 9.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 2.7$ Hz 和 6.3 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38-7.36 (m, 2H), 3.83 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.66 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H)。MS: m/z 483.1 $[M+H]^+$ 。

以下化合物依次应用类似于所描述的实施例 83c)和 43c)的合成方法制得，起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(3-氯-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺，相应的取代胺和三氟甲基苯硼酸。

实施例 84

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-(1-哌啶基)-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(5 mg, 2 %)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 9.61 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 3.59-3.57 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.66-1.63 (m, 6H)。MS: m/z 481.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 85

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-二甲氨基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

黄色固体(0.06 g, 64 %)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 9.71 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.39 (brs, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 8.1$ 和 1.4 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36-7.32 (m, 2H), 3.18 (s, 6H), 2.33 (s, 3H)。MS: m/z 441.2 $[M+H]^+$ 。

以下化合物依次应用类似于所描述的实施例 2, 3, 43a), 5, 43c)的合成方法制得，起始原料为 2-氯-5-氨基嘧啶，相应的取代 3-溴苯甲酸，水合肼，环己基甲酸和三氟甲基苯硼酸。

实施例 86

3-(4-三氟甲基苯基)-2,5-二甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(2.6 g, 3.2 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.01 (s, 1H), 9.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),
5 8.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.68-1.33 (m, 6H)。MS: *m/z* 494.2 [M+H]⁺。

实施例 87

10 3-(4-三氟甲基苯基)-5-氟-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

灰色固体(4.81 mg, 10 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.98 (s, 1H), 9.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H),
8.99 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98-7.84 (m, 4H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.67-1.54 (m, 3H), 1.44-1.35 (m, 3H)。MS: *m/z*
15 484.2 [M+H]⁺。

实施例 88

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-5-氟-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

20 a) 6-氨基-3-环己基-[1,2,4]三氮唑-[4,3-*a*]嘧啶: 依次应用类似于实施例 3, 78, 5 和 1 的合成方法制得, 起始原料为 2-氯-5-硝基嘧啶, 水合肼和环己基甲酸。(120 mg, 68.3 %)。MS: *m/z* 218.1 [M+H]⁺。

b) 2-甲基-3-溴-5-氟-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 向 25 mL 单口瓶中加入 3-溴-5-氟-2-甲基苯甲酸(58.5 mg, 0.25 mmol), 二氯甲烷(20 mL), 草酰氯(57.1 mg, 0.45 mmol), N,N-二甲基甲酰胺(0.02 mL), 室温搅拌 4 小时, 然后反应液浓缩干, 加入 3-环己基-6-氨基-[1,2,4]三氮唑-[4,3-*a*]嘧啶(50 mg, 0.23 mmol), 吡啶(5 mL), 三乙胺(0.07 mL, 0.50 mmol), 二氯甲烷(2 mL), 氩气保护, 室温搅拌过夜, 反应液浓缩干, 加入乙酸乙酯(60 mL)和饱和食盐水(40 mL), 分去水相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到油状物为目标化合物(96.0 mg, 96.6 %)。MS: *m/z*
25 432.1 [M+H]⁺。

30 c) 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-5-氟-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于实施例 43c)所描述的合成方法制得, 起始原料为 2-甲基-3-溴-5-氟-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和三氟甲基苯硼酸。淡黄色固体(2.81 mg,

2.46 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 11.15 (s, 1H), 9.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (dd, *J* = 2.4 和 9.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 2.4 和 8.4 Hz, 1H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.45-1.27 (m, 4H)。MS: *m/z* 498.2 [M+H]⁺。

5

实施例 89

3-吗啉基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

将 2-甲基-3-吗啉基苯甲酸(88 mg, 0.4 mmol), BOP (220 mg, 0.5 mmol)和吡啶(10 mL)加入到反应瓶中, 室温搅拌半小时后加入 6-氨基-3-环己基-[1,2,4]三氮唑-[4,3-*a*]嘧啶(实施例 82, 88 mg, 0.4mmol)。反应液加热至 80℃过夜, 冷至室温后倒入 20 mL 水中, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3)。合并有机相, 依次用 1 M HCl (20 mL)和食盐水洗(20 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品经柱层析纯化(二氯甲烷/甲醇)得到棕色固体目标产物(2.1 mg, 1.2 %)。¹H NMR (CD₃OD): 9.86 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.30-7.28 (m, 3H), 3.87-3.85 (m, 4H), 2.95-2.93 (m, 4H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.85-1.64 (m, 4H), 1.57-1.32 (m, 4H)。MS: *m/z* 421.4 [M+H]⁺。

15

实施例 90

3-苯甲酰胺基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

20

- a) 3-硝基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 依次应用类似于实施例 2, 3, 43a), 5 的合成方法制得, 起始原料为 2-氯-5-氨基嘧啶, 2-甲基-3-硝基苯甲酸, 水合肼和环己基甲酸。黄色固体(0.53 g, 75 %)。MS: *m/z* 381.2 [M+H]⁺。
- b) 3-氨基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于实施例 1 的合成方法制得, 起始原料为 3-硝基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺。棕色固体(0.1 g, 78 %)。MS: *m/z* 351.2 [M+H]⁺。产品直接用于下步反应。
- c) 3-苯甲酰胺基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于实施例 2 的合成方法制得, 起始原料为 3-氨基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和苯甲酸。淡黄色固体(0.02 g, 51 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.79-7.73 (m, 3H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.03-2.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.18-2.13 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 3H),

30

1.51-1.32 (m, 3H)。MS: m/z 455.3 $[M+H]^+$ 。

以下化合物依次应用类似于所描述的实施例 14 和 17 的合成方法制得，起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺，相应的苯硼酸和 2-溴-1-环己基乙酮。

5

实施例 91

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.04 g, 75 %)。¹H NMR (CDCl₃): 10.41 (brs, 1H), 9.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H),
10 8.52 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 6.6$ 和 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, $J =$
7.8 Hz, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 2.43-2.42 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.75-1.72
(m, 2H), 1.34-1.21 (m, 6H)。MS: m/z 479.5 $[M+H]^+$ 。

实施例 92

15 3-(4-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(0.011 g, 9.85 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.79 (s, 1H), 9.62 (d, $J = 2.4$ Hz,
1H), 8.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56-7.53 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 4H), 2.72-2.66 (m,
1H), 2.25 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.51-1.23 (m, 5H)。MS: m/z 445.3
20 $[M+H]^+$ 。

实施例 93

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

25 米白色固体(0.063 g, 74 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.79 (s, 1H), 9.61 (d, $J = 1.8$ Hz,
1H), 8.50 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 6H), 2.71-
2.66 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.44-1.22 (m, 5H)。MS: m/z
495.2 $[M+H]^+$ 。

30

实施例 94

3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(0.013 g, 12 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.74 (s, 1H), 9.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.48-1.24 (m, 5H)。MS: *m/z* 441.2 [M+H]⁺。

5

实施例 95

3-(4-硝基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(2.36 mg, 3 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.80 (s, 1H), 9.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.44-1.34 (m, 4H), 1.24-1.12 (m, 3H)。MS: *m/z* 456.2 [M+H]⁺。

10

实施例 96

3-(4-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

15

米白色固体(8.54 mg, 9 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.78 (s, 1H), 9.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.5 和 1.2 Hz, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.51-1.23 (m, 5H)。MS: *m/z* 436.2 [M+H]⁺。

20

实施例 97

3-(3-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(2.49 mg, 4.3 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.76 (s, 1H), 9.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.41-7.29 (m, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 3H), 1.48-1.21 (m, 5H)。MS: *m/z* 445.1 [M+H]⁺。

25

30

实施例 98

3-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(0.01 g, 10.4%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.76 (s, 1H), 9.60 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.2$ 和 1.5 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.77-1.65 (m, 3H), 1.48-1.21 (m, 5H)。 MS: m/z 429.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5

实施例 99

3-苯基-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(1.91 mg, 2.4 %)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.78 (s, 1H), 9.62 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.51 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.43-7.33 (m, 4H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 3H), 1.50-1.25 (m, 5H)。 MS: m/z 411.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

实施例 100

3-(2-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(2.97 mg, 4.4 %)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.81 (s, 1H), 9.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.50-1.23 (m, 5H)。 MS: m/z 445.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

实施例 101

3-(3-氟苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(1.41 mg, 1.9 %)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.86 (s, 1H), 9.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.28-7.18 (m, 3H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.51-1.23 (m, 5H)。 MS: m/z 429.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25

30

实施例 102

3-(2-氟苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(1.52 mg, 1.9 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.79 (brs, 1H), 9.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.2 和 1.2 Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 5.9 和 1.4 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 3H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.51-1.23 (m, 5H)。MS: *m/z* 429.2 [M+H]⁺。

实施例 103

3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(16.46 mg, 10.3 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.77 (s, 1H), 9.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.50-1.23 (m, 5H)。MS: *m/z* 441.2 [M+H]⁺。

实施例 104

3-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(4.91 mg, 2.86 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.81 (s, 1H), 9.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.50-1.23 (m, 5H)。MS: *m/z* 441.3 [M+H]⁺。

实施例 105

3-(2-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(4.99 mg, 2.94 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.89 (s, 1H), 9.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.50-1.23 (m, 5H)。MS: *m/z* 436.2 [M+H]⁺。

实施例 106

3-(3-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

深黄色固体(14.83 mg, 11.4 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.80 (s, 1H), 9.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73-7.67 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.50-1.23 (m, 5H)。MS: *m/z* 436.2 [M+H]⁺。

5

实施例 107

3-(2-甲基-4-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(16.61 mg, 9.0 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.79 (s, 1H), 9.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.1 和 1.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.7 和 1.1 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.50-1.23 (m, 5H)。MS: *m/z* 459.2 [M+H]⁺。

15

实施例 108

3-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(12.39 mg, 6.0 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.78 (s, 1H), 9.62 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 3H), 2.68-2.66 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.50-1.23 (m, 5H)。MS: *m/z* 479.1 [M+H]⁺。

以下化合物依次应用类似于所描述的实施例 13, 14, 21 的合成方法制得, 起始原料为 2,5-二氨基嘧啶, 取代甲基 3-溴苯甲酸, 4-甲氧基苯硼酸和 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮。

25

实施例 109

3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(4.49 mg, 5.2 %)。¹H NMR (DMSO-d₆): 10.73 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 4H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)。MS: *m/z* 415.3 [M+H]⁺。

30

实施例 110

3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(12 mg, 9.7%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.47 (s, 1H), 9.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.22 (s, 9H)。MS: *m/z* 415.3 [M+H]⁺。

实施例 111

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

10

a) 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 以下化合物应用类似于所描述的实施例 14 和 16 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺(实施例 13), 三氟甲基苯硼酸和 2-溴-1,1-二甲氧基乙烷。黄色固体(0.16 g, 51 %)。MS: *m/z* 397.3 [M+H]⁺。

15 b) 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 向 25 mL 单口瓶中加入 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺(0.32 g, 0.81 mmol), N-溴代丁二酰亚胺(0.078 g, 0.44 mmol)和氯仿(12 mL), 先在室温下搅拌 1 小时, 后回流反应 14 小时。反应结束后用饱和碳酸氢钠溶液洗(6 mL×3)。再用水洗(6 mL×2)。无水硫酸钠干燥后浓缩得到白色固体目标产物(0.2 g, 53 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 11.05 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.59-7.57 (m, 3H), 7.46-7.41 (m, 2H), 2.24 (s, 3H)。MS: *m/z* 475.0 [M+H]⁺。

20

实施例 112

25 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-苯基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

应用类似于实施例 6 的合成方法制得, 起始原料为 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和苯硼酸。棕色固体(0.07 g, 36 %)。¹H NMR (CDCl₃): 9.73 (s, 1H), 9.26 (brs, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.49-7.32 (m, 6H), 7.26-7.22 (m, 1H), 2.33 (s, 3H)。MS: *m/z* 473.1 [M+H]⁺。

30

以下化合物应用类似于所描述的实施例 6 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和相应的硼酸。

实施例 113

3-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

5 白色固体(0.024 g, 29 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.73 (s, 1H), 9.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。MS: *m/z* 415.3 [M+H]⁺。

10

实施例 114

3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(0.028 g, 34 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.71 (s, 1H), 9.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)。MS: *m/z* 415.3 [M+H]⁺。

15

实施例 115

3-(4-甲基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

20

白色固体(0.031 g, 39 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.70 (s, 1H), 9.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.37-7.18 (m, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。MS: *m/z* 399.3 [M+H]⁺。

25

实施例 116

3-(4-硝基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

浅黄色固体(0.015 g, 17 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.78 (s, 1H), 9.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。MS: *m/z* 430.3 [M+H]⁺。

30

实施例 117

3-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(0.021 g, 24 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.72 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). MS: m/z 445.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 118

3-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(5.2 mg, 12.3 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.74 (s, 1H), 9.58 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 1H), 7.44-7.30 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). MS: m/z 403.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 119

3-(2-氟苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

淡黄色固体(5 mg, 12 %). ^1H NMR (CD_3OD): 9.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). MS: m/z 403.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 120

3-(3-氟苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

白色固体(7.75 mg, 14.4 %). ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.73 (s, 1H), 9.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). MS: m/z 403.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 121

3-(吡啶-4-基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

米白色固体(1.32 mg, 3 %). ^1H NMR (CD_3OD): 9.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). MS: m/z 386.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 122

3-(4-吗啉基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

5 黄色固体(3.12 mg, 4.6 %). ^1H NMR (CD_3OD): 9.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.87 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). MS: m/z 470.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 123

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

10 a) 3-溴-2-甲基-N-(2-乙氧基羰基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于所描述的实施例 21 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺和 α -溴丙酸乙酯。棕色固体(0.16 g, 67 %). MS: m/z 403.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 b) 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-羧基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于所描述的实施例 6 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(2-乙氧基羰基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和 4-三氟甲基苯硼酸。棕色固体(0.07 g, 64 %). MS: m/z 441.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 c) 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于实施例 78 的合成方法制得, 起始原料为 3-(4-三氟甲基)苯基-2-甲基-N-(2-羧基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和(2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉。米白色固体(0.03 g, 38 %). ^1H NMR (CDCl_3): 9.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (brs, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40-7.38 (m, 2H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.61-4.56 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.27-1.21 (m, 6H). MS: m/z 538.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 124

3-(4-甲氧基苯基)-2-氟-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

30 a) (2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)氨基甲酸叔丁基酯: 向 100 mL 单口瓶中加入(2-氨基

嘧啶-5-基)氨基甲酸叔丁基酯(3.2 g, 15.2 mmol), 1-溴-3,3-二甲基丁-2-酮(10.9 g, 60.8 mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(20 mL), 氮气保护下, 45℃反应 48 小时。然后加入饱和食盐水(150 mL), 两相分离。水相用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(50 mL)洗一次, 浓缩后经柱层析(石油醚/乙酸乙酯)分离得到黄色固体目标产物(1.8 g, 40.8 %)。MS: m/z 291.2 [M+H]⁺。

b) 6-氨基-2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶: 向 100 mL 单口瓶中加入(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)氨基甲酸叔丁基酯(1.8 g, 6.2 mmol)和氯化氢乙酸乙酯溶液(2 M, 50 mL, 100.0 mmol), 反应液加入水(100 mL)搅拌 10 分钟。两相分离, 水相用 4 M 碳酸钠水溶液(25 mL)碱化, 溶液变混, 用二氯甲烷(50 mL×3)萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(50 mL)洗一次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到目标化合物为黄色固体(1.0 g, 84.8 %)。MS: m/z 191.2 [M+H]⁺。

c) 2-氟-3-溴-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于实施例 78 的合成方法制得, 起始原料为 6-氨基-2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶和 2-氟-3-溴苯甲酸黄色固体(0.04 g, 46.5 %)。MS: m/z 391.2 [M+H]⁺。

d) 3-(4-甲氧基苯基)-2-氟-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺: 应用类似于实施例 6 的合成方法制得。起始原料为 2-氟-3-溴-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和 4-甲氧基苯硼酸。白色固体(5.0 mg, 12.0 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.82 (s, 1H), 9.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65-7.64 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)。MS: m/z 419.3 [M+H]⁺。

实施例 125

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲氧基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

依次应用类似于所描述的实施例 124 c), 6 的合成方法制得, 起始原料为 6-氨基-2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶, 3-溴-2-甲氧基苯甲酸和三氟甲氧基苯硼酸。白色固体(6.67 mg, 5.8 %)。¹H NMR (DMSO-*d*₆): 10.74 (s, 1H), 9.57 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。MS: m/z 485.4 [M+H]⁺。

实施例 126

3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)-N-甲基-苯甲酰胺

- a) N-甲基-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)氨基甲酸叔丁基酯: 向 50 mL 单口瓶中加入 60% 氢氧化钠和四氢呋喃(10 mL), 冰浴冷却, 滴加(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)氨基甲酸叔丁基酯(0.2 g, 0.69 mmol)的四氢呋喃溶液。加完后搅拌 1 小时。然后滴加碘甲烷(0.19 g, 1.38 mmol)。反应混合物室温搅拌 2 小时。加入水(20 mL), 浓缩移去有机溶剂, 水相用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并有机相, 有机相用饱和食盐水(40 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到目标化合物为黄色固体(0.16 g, 75.3%)。MS: m/z 305.2 $[M+H]^+$ 。
- b) 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)-N-甲基-苯甲酰胺: 依次应用类似于所描述的实施例 124b), 78, 6 的合成方法制得, 起始原料为 N-甲基-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)氨基甲酸叔丁基酯, 3-溴-2-甲基苯甲酸和三氟甲氧基苯硼酸。白色固体(5.6 mg, 5.8%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 8.99 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 1H), 7.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.28 (s, 9H)。MS: m/z 483.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 127

3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

依次应用类似于所描述的实施例 14 和 17 的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(2-氨基嘧啶-5-基)苯甲酰胺, 4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯硼酸和 2-溴-1-环己基乙酮。淡黄色固体(2.07 mg, 2.33%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6): 10.75 (s, 1H), 9.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.71-4.56 (m, 4H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.79-1.68 (m, 3H), 1.47-1.23 (m, 4H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。MS: m/z 524.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 128

3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

应用类似于所描述的实施例 43 c)的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺和 4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯硼酸。白色固体(4.2 mg, 2.9%)。 ^1H NMR (CD_3Cl): 9.92 (brs, 1H), 8.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.16 (s,

1H), 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.13-2.08 (m, 2H), 1.86-1.83 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 4.8$ Hz, 6H)。MS: m/z 525.4 $[M+H]^+$ 。

5

实施例 129

3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺

10 依次应用类似于所描述的实施例 83 c)和 43 c)的合成方法制得, 起始原料为 3-溴-2-甲基-N-(3-氯-[1,2,4]三唑[4,3- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺, (2S,6R)-2,6-二甲基吗啉和 4-三氟甲基苯硼酸。黄色固体(9.5 mg, 3.5%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$): 9.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.72-7.69 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 6.3$ Hz 和 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 4.16-4.12 (m, 2H), 3.78-3.71 (m, 2H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.26
15 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。MS: m/z 511.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 130

应用诱导 C3H10T1/2 细胞成骨分化检测 3-(4-三氟甲氧基)苯基-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2- α]嘧啶-6-基)苯甲酰胺与其相似物抑制 hedgehog 信号通路的活性

20

小鼠间充质干细胞 C3H10T1/2 (C3H/10T1/2, Clone 8 小鼠胚胎成纤维细胞, 中国科学院细胞库) 经 hedgehog 通路激活而诱导分化成成骨细胞, 而细胞内碱性磷酸酶的表达是在这个分化过程的忠实标志。可利用这一过程作为检测 hedgehog 通路抑制剂活性的方法。

25

试验前一天取健康生长期 C3H10T1/2 细胞在 96 孔细胞培养皿中按每孔 10000 个细胞铺板。细胞在摄氏 37 度, 5%CO₂ 条件下在含 10%胎牛血清 (FBS, Hyclone) 的生长培养基 DMEM (Hyclone) 中培养过夜。试验日按以下方法配备诱导培养基和抑制剂: 阳性化合物和待测化合物按 1: 3 和 1: 10 用 DMSO 进行连续系列稀释至 7 个化合物浓度, 第八个为空白 DMSO 对照。十倍浓度的稀释液由 10 μ L DMSO 稀释液和 90 μ L 新鲜完全生长培养基混合制备而成。另外取事先分装好的 1 mM 的 hedgehog 通路激活剂 SAG (Yang, H. et al. J. Biol. Chem. 2009, 284, 20876-84) DMSO 母液按照 1: 1000 加到含有 10%FBS 的 DMEM 生长培养基中, SAG 的浓度为 1 μ M, DMSO 的浓度为 0.1%。从培养箱中取出细胞, 除去培养基, 每孔加入 180 μ L 含 1 μ M 激活剂 SAG 的培养基并立即加入

30

20 μL 稀释好的 10 倍的阳性化合物或被测试化合物溶液, 待测化合物浓度在 10 μM 到 1 nM 之间。细胞放回培养箱中继续培养 5 天。

五天后, 检测细胞内碱性磷酸酶活性, 检测方法包括以下:

1) 配置底物反应液:

5 溶液 A: 配置 0.5 mM 的 MgCl_2 溶液 (Sigma Prod. No. M-0250), 待用。

溶液 B: 配置 1 M 的二乙醇胺溶液。取 10.51 g 二乙醇胺 (Sigma Prod. No. D-8885) 溶于 80 mL 的双蒸水中, 用 5 M HCl 调节 pH 值至 9.8 (37 度), 最后定容至 100 mL。

10 溶液 C: 取 3.71 mg p-NPP (分子量 371.14), 加入 10 mL 双蒸水中, 终浓度 1 mM, 充分溶解。

底物反应液: 在 10 mL 溶液 B 中加入 250 μL 的溶液 A 和 200 μL 的溶液 C, 混匀。

2) 检测细胞内碱性磷酸酶活性:

15 取出细胞培养皿, 弃去上清, 用 PBS 清洗两遍, 每孔加入 20 μL 裂解液 (0.2% Triton 溶液), 室温震荡 30 min 后, 每孔加入 80 μL 的底物反应液。放进 VariSkan Flash 酶标仪中读取 OD_{405} 吸收值作为背景读数。然后将培养皿放回 37 $^\circ\text{C}$ 培养箱中静置 30 min, 再次扫描读取 OD_{405} 吸收值。

数据处理:

20 用 30 min 时读取的 OD_{405} 读数减去背景读数然后用 GraphPad 公司的 Prism 5 进行数据分析。以对数化的化合物浓度对代表碱性磷酸酶活性的 OD_{405} 读数作图并用下列方程进行曲线方程拟合得出 IC_{50} 值, $Y (\text{OD}_{405} \text{ 读数}) = \text{最小读数} + (\text{最大读数} - \text{最小读数}) / (1 + 10^{(\text{对数化化合物浓度} - \text{LogIC}_{50})})$ 。

计算出的 IC_{50} 值是指特定化合物对 hedgehog 通路的抑制活力, 汇总在表格 1 中。

25 表格 1. 化合物对 hedgehog 通路的抑制活力的 IC_{50} 值

实施例	5	6	7	10	11	16	17
IC_{50} (nM)	>10000	629	345	810	655	1624	109
实施例	18	19	20	21	23	24	25
IC_{50} (nM)	1606	523	1243	>10000	91	138	139
实施例	26	27	28	29	30	33	34
IC_{50} (nM)	298	112	376	137	440	>10000	242
实施例	35	36	37	38	39	40	41
IC_{50} (nM)	163	315	175	90	23	216	926

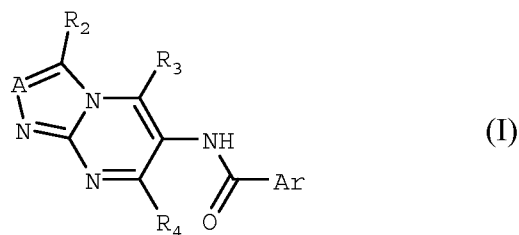
实施例	42	43	44	45	46	47	48
IC ₅₀ (nM)	48	>10000	57	67	660	526	84
实施例	49	50	51	52	53	54	55
IC ₅₀ (nM)	30	820	176	1091	33	105	823
实施例	56	57	58	59	60	61	62
IC ₅₀ (nM)	338	203	131	173	320	171	720
实施例	63	64	65	66	67	68	69
IC ₅₀ (nM)	338	51	52	75	>10000	52	86
实施例	70	71	72	73	74	75	76
IC ₅₀ (nM)	47	266	48	34	35	>10000	>10000
实施例	77	78	79	80	81	82	83
IC ₅₀ (nM)	>10000	1020	209	106	>10000	269	265
实施例	84	85	86	87	88	89	90
IC ₅₀ (nM)	164	401	1273	>10000	67	>10000	1367
实施例	91	92	93	94	95	96	97
IC ₅₀ (nM)	72	28	113	46	59	42	96
IC ₅₀ (nM)	98	99	100	101	102	103	104
实施例	66	80	56	71	80	68	111
实施例	105	106	107	108	109	110	111
IC ₅₀ (nM)	525	1470	34	52	1280	1921	>10000
实施例	112	113	114	115	116	117	118
IC ₅₀ (nM)	464	136	235	1324	90	1006	831
实施例	119	120	121	122	123	124	125
IC ₅₀ (nM)	955	946	948	286	402	1383	167
实施例	126	GDC-0449	NVP-LDE225				
IC ₅₀ (nM)	>10000	83	75				

因此，本发明化合物对 hedgehog 通路显示出抑制效应，其中 3-(4-三氟甲氧基)苯基-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺（实施例 17）与其相似物对 hedgehog 通路显示出较强的抑制效应。

虽然已经充分地描述了本发明，但是本领域技术人员应当理解，可在不影响本发明范围或其任何实施方案的情况下，在广泛且等同的条件、制剂和其它参数范围内进行相同实施。本文所引用的所有专利、专利申请和出版物都全文引入本文以供参考。

权 利 要 求 书

1. 式 I 的化合物, 或其可药用盐或前药:



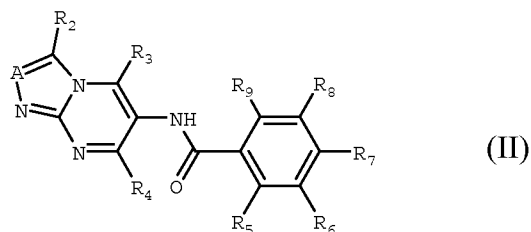
其中, Ar 为可被取代的芳基或可被取代的杂芳基;

5 A 为 N 或 CR₁;

R₁-R₄ 独立为氢、卤素、可被取代的氨基、烷氧基、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤烷基、芳基、碳环基、杂环基、杂芳基、链烯基、炔基、芳基烷基、芳基链烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂芳基炔基、碳环烷基、杂环烷基、羟基烷基、羟基烷氧基、胺基烷基、胺基烷氧基、羧基烷基、羧基烷氧基、硝基、氰基、酰胺基、氨基羰基、羟基、巯基、酰氧基、叠氮基、羧基、羟基酰胺基、烷基磺酰基、胺基磺酰基、二取代烷基胺基磺酰基、烷基亚磺酰基、杂环基羰基、或烷硫基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 为可被取代的苯基或吡啶基。

3. 式 II 的化合物, 或其可药用盐或前药:

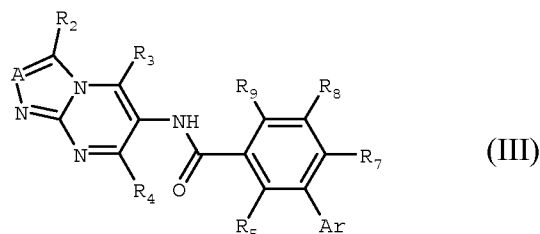


其中, A 为 N 或 CR₁;

15 R₁-R₉ 独立为氢、卤素、可被取代的氨基、烷氧基、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤烷基、芳基、碳环基、杂环基、杂芳基、链烯基、炔基、芳基烷基、芳基链烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂芳基炔基、碳环烷基、杂环烷基、羟基烷基、羟基烷氧基、胺基烷基、胺基烷氧基、羧基烷基、羧基烷氧基、硝基、氰基、酰胺基、氨基羰基、羟基、巯基、酰氧基、叠氮基、羧基、羟基酰胺基、烷基磺酰基、胺基磺酰基、二取代烷基胺基磺酰基、烷基亚磺酰基、杂环基羰基、或烷硫基。

4. 权利要求 3 的化合物, 其中 R₆ 或 R₈ 为可被取代的芳基或可被取代的杂芳基。

5. 式 III 的化合物, 或其可药用盐或前药:



其中, Ar 为可被取代的芳基或可被取代的杂芳基;

A 为 N 或 CR₁;

R₁-R₅, R₇-R₉ 独立为氢、卤素、可被取代的氨基、烷氧基、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、卤烷基、芳基、碳环基、杂环基、杂芳基、链烯基、炔基、芳基烷基、芳基链烯基、芳基炔基、杂芳基烷基、杂芳基链烯基、杂芳基炔基、碳环烷基、杂环烷基、羟基烷基、羟基烷氧基、胺基烷基、胺基烷氧基、羧基烷基、羧基烷氧基、硝基、氰基、酰胺基、氨基羰基、羟基、巯基、酰氧基、叠氮基、羧基、羟基酰胺基、烷基磺酰基、胺基磺酰基、二取代烷基胺基磺酰基、烷基亚磺酰基、或烷硫基。

6. 权利要求 5 的化合物, 其中 Ar 为可被取代的苯基或吡啶基。

7. 权利要求 1, 3 和 5 的化合物, 其中所述化合物选自:

- 3-溴-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-甲基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-([1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-甲基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-乙基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2,3-二甲基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-溴-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-苯基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-苯基-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(3,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
- 3-(4-乙氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

- 3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲氧基苯基)-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-乙基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-叔丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
5 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环丙基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环丁基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环戊基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-(四氢吡喃-4-基)-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲
10 酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环庚基-[1,2,4]三唑并[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3,4,5-三甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-氰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
15 3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3,5-二甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲磺酰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-硝基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
20 3-(4-吗啉基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-氟-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-乙酰氨基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-乙酰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
25 3-(4-甲氧基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-氯-4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-甲氧基-4-硝基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-乙酰氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-羟基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
30 3-(4-异丙氧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-二甲氨基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(吡啶-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

- 3-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-苯基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
5 3-(2-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2,4-二氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-甲基-4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(噻吩-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-甲基-4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
10 3-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-氟-4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(呋喃-3-基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-羧基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-吗啉基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
15 3-(4-苄基氨基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
胺;
3-(4-二甲氨基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲氨基羰基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-氨基苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
20 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-吗啉基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-(1-哌啶基)-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-二甲氨基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2,5-二甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-5-氟-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
25 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-5-氟-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-吗啉基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-苯甲酰胺基-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
30 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-硝基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

- 3-(3-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-苯基-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
5 3-(3-氟苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-氟苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
10 3-(3-氰基苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-甲基-4-氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3,4-二氯苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲氧基苯基)-6-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲氧基苯基)-4-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
15 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-溴咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-苯基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
20 3-(4-硝基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2,4-二甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-氟苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(2-氟苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(3-氟苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
25 3-(吡啶-4-基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-吗啉基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(2-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉-4-羰基)咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-甲氧基苯基)-2-氟-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
30 3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲氧基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;
3-(4-三氟甲氧基苯基)-2-甲基-N-(2-叔丁基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)-N-甲基-苯甲酰胺;

3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-2-甲基-N-(2-环己基咪唑并[1,2-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)苯基)-2-甲基-N-(3-环己基-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

5 3-(4-三氟甲基苯基)-2-甲基-N-(3-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)-[1,2,4]三唑[4,3-*a*]嘧啶-6-基)苯甲酰胺;

或其可药用盐或前药。

8.权利要求 1~7 中任一项所述的化合物在制备治疗 hedgehog 介导的疾病的药物中的用途。

10 9.权利要求 8 的用途,其中所述疾病是基底细胞癌、髓母细胞癌、基底细胞癌综合征(BCNS)、肝癌、黑素瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴白血病、慢性淋巴白血病、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、维尔姆斯瘤、子宫颈癌、睾丸癌、软组织肉瘤、原发性巨球蛋白血症、膀胱癌、慢性粒细胞白血病、原发性脑癌、恶性黑素瘤、小细胞肺癌、胃癌、结肠癌、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌性癌
15 症、绒毛膜癌、蕈样肉芽肿、头或颈癌、骨原性肉瘤、胰腺癌、急性粒细胞白血病、毛细胞白血病、成神经细胞瘤、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、泌尿生殖系统肿瘤、甲状腺癌、食管癌、恶性高钙血症、子宫颈增生症、肾细胞癌、子宫内膜癌、真性红细胞增多症、特发性血小板增多症、肾上腺皮质癌、皮肤癌或前列腺癌。

20 10.权利要求 9 的用途,其中所述药物还包括至少一种已知的抗癌药物,或所述抗癌药物的可药用盐。

11.权利要求 10 的用途,其中所述抗癌药物选自下组:白消安、马法兰、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺、苯达莫司汀、顺铂、丝裂霉素 C、博莱霉素、卡铂、喜树碱、伊立替康、托泊替康、阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、米托蒽醌、elliptinium、铭托泊普、5-氮杂胞普、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲氧蝶呤、5-氟-2'-去氧尿
25 苷、氟达拉滨、nelarabine、ara-C、硫鸟嘌呤、pralatrexate、培美曲塞、羟基脲、硫代鸟嘌呤、秋水仙碱、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、伊沙匹隆、cabazitaxel、多西他赛、campath、Panitumumab、Ofatumumab、Avastin、赫赛汀、Rituxan、imatinib、吉非替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、sorafenib、舒尼替尼、尼罗替尼、达沙替尼、帕唑帕尼、特癌适、依维莫司、伏立诺他、romidepsin、他莫昔芬、来曲唑、氟维司群、
30 mitoguazone、奥曲肽、视黄酸、砒霜、唑来膦酸、硼替佐米、萨力多胺或来那度胺。

12. 权利要求 9 的用途,其中所述药物与放射治疗联用。

13. 一种药用组合物,包括权利要求 1~7 中任一项所述的化合物与可药用载体。

14. 权利要求 13 的药用组合物，其中所述组合物还含有至少一种已知的抗癌药物，或所述抗癌药物的可药用盐。

15. 权利要求 14 的药用组合物，其中，所述组合物还含有至少一种选自下组的抗癌药物：白消安、马法兰、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺、苯达莫司汀、顺铂、丝裂霉素 C、博莱霉素、卡铂、喜树碱、伊立替康和托泊替康、阿霉素、表阿霉素、阿克拉霉素、米托蒽醌、elliptinium、铭托泊普、5-氮杂胞普、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲氟蝶呤、5-氟-2'-去氧尿苷、氟达拉滨、nelarabine、ara-C、硫鸟嘌呤、pralatrexate、培美曲塞、羟基脲、硫代鸟嘌呤、秋水仙碱、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、伊沙匹隆、cabazitaxel、多西他赛、campath、Panitumumab、Ofatumumab、Avastin、赫赛汀、Rituxan、imatinib、吉非替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、sorafenib、舒尼替尼、尼罗替尼、达沙替尼、帕唑帕尼、特癌适、依维莫司、伏立诺他、romidepsin、他莫昔芬、来曲唑、氟维司群、mitoguazone、奥曲肽、视黄酸、砒霜、唑来膦酸、硼替佐米、萨力多胺或来那度胺。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/075929**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

See the extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D 487/-, C07D 487/04, A61K 31/-, A61K 31/519, A61P 35/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, WPI, CNABS, REGISTRY, CAPLUS, CNKI: imidazo+, triazolo+, pyrimidin+, hedgehog?, cancer?, tumo?r?; triazole, structure search with claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2011053915 A1 (ALLA CHEM. LLC), 03 March 2011 (03.03.2009), see the whole document	1-15
A	WO 2010007318 A2 (SANOFI-AVENTIS), 21 January 2010 (21.01.2010), see the whole document	1-15
A	CN 1860121 A (S.A.L.V.A.T. LAB SA), 08 November 2006 (08.11.2006), see the whole document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
15 August 2012 (15.08.2012)Date of mailing of the international search report
13 September 2012 (13.09.2012)Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451Authorized officer
DU, Guoshun
Telephone No.: (86-10) **62086342**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2012/075929

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
US 2011053915 A1	03.03.2011	RU 2364597 C1	20.08.2009
		WO 2009077956 A2	25.06.2009
		WO 2009077956 A3	22.10.2009
WO 2010007318 A2	21.01.2010	US 2011263593 A1	27.10.2011
		CA 2730964 A1	21.01.2010
		AU 2009272518 A1	21.01.2010
		ZA 201100428 A	28.03.2012
		KR 20110043680 A	27.04.2011
		EP 2318414 A2	11.05.2011
		PH 12011500120 A	21.01.2010
		MX 2011000670 A	30.04.2011
		FR 2933982 A1	22.01.2010
		JP 2011528339 A	17.11.2011
		CN 102159577 A	17.08.2011
		VN 27056 A	25.08.2011
		WO 2010007318 A3	08.04.2010
		TW 201011025 A	16.03.2010
		IN 201100177 P2	18.03.2011
CN 1860121 A	08.11.2006	EP 1660500 A1	31.05.2006
		BR 200412636 A	26.09.2006
		US 2006189631 A1	24.08.2006
		DE 602004010680 T2	02.01.2009
		KR 20060034303 A	21.04.2006
		JP 2007500160 T	11.01.2007
		ZA 200601706 A	26.09.2007
		DE 602004010680 D1	24.01.2008
		IN 200600712 P4	22.06.2007
		MX 258521 B	04.07.2008
		AU 2004263297 A1	17.02.2005
		ES 2298798 T3	16.05.2008
		IN 230468 B	27.03.2009
		MX 2006001262 A1	01.08.2006
		EP 1660500 B1	12.12.2007
		WO 2005014598 A1	17.02.2005

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2012/075929

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i

A61K 31/519 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2012/075929

A. 主题的分类

参见附加页

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D487/-, C07D487/04, A61K31/-, A61K31/519, A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

EPODOC, WPI, CNABS, REGISTRY, CAPLUS, CNKI; imidazo+, triazolo+, pyrimidin+, hedgehog?, cancer?, tumo?r?, 嘧啶, 咪唑, 三唑, 癌, 瘤, 利用权利要求 1 的结构式检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	US2011053915A1 (ALLA CHEM. LLC) 03.03 月.2011(03.03.2009), 参见全文	1-15
A	WO2010007318A2 (SANOFI-AVENTIS) 21.01 月.2010 (21.01.2010), 参见全文	1-15
A	CN1860121A (S.A.L.V.A.T.实验室有限公司) 08.11 月.2006(08.11.2006), 参见全文	1-15



其余文件在 C 栏的续页中列出。



见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

15.08 月 2012 (15.08.2012)

国际检索报告邮寄日期

13.9 月 2012 (13.09.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

受权官员

杜国顺

电话号码: (86-10) **62086342**

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2012/075929

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
US2011053915A1	03.03.2011	RU2364597C1	20.08.2009
		WO2009077956A2	25.06.2009
		WO2009077956A3	22.10.2009
WO2010007318A2	21.01.2010	US2011263593A1	27.10.2011
		CA2730964A1	21.01.2010
		AU2009272518A1	21.01.2010
		ZA201100428A	28.03.2012
		KR20110043680A	27.04.2011
		EP2318414A2	11.05.2011
		PH12011500120A	21.01.2010
		MX2011000670A	30.04.2011
		FR2933982A1	22.01.2010
		JP2011528339A	17.11.2011
		CN102159577A	17.08.2011
		VN27056A	25.08.2011
		WO2010007318A3	08.04.2010
		TW201011025A	16.03.2010
		IN201100177P2	18.03.2011
CN1860121A	08.11.2006	EP1660500A1	31.05.2006
		BR200412636A	26.09.2006
		US2006189631A1	24.08.2006
		DE602004010680T2	02.01.2009
		KR20060034303A	21.04.2006
		JP2007500160T	11.01.2007
		ZA200601706A	26.09.2007
		DE602004010680D1	24.01.2008
		IN200600712P4	22.06.2007
		MX258521B	04.07.2008
		AU2004263297A1	17.02.2005
		ES2298798T3	16.05.2008
		IN230468B	27.03.2009
		MX2006001262A1	01.08.2006
		EP1660500B1	12.12.2007
		WO2005014598A1	17.02.2005

A. 主题的分类

C07D 487/04 (2006.01) i

A61K 31/519 (2006.01) i

A61P 35/00 (2006.01) i