



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104334527 B

(45)授权公告日 2017.05.24

(21)申请号 201380021207.0

(22)申请日 2013.02.21

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 104334527 A

(43)申请公布日 2015.02.04

(30)优先权数据  
61/601,957 2012.02.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2014.10.22

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2013/027191 2013.02.21

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02013/126608 EN 2013.08.29

(73)专利权人 桑福德-伯纳姆医学研究院  
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 安东尼·B·平克顿  
拉塞尔·达尔  
尼古拉斯·D·P·科斯福德  
乔斯·路易斯·米兰

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理  
有限公司 11262

代理人 王思琪 郑霞

(51)Int.Cl.

C07D 213/74(2006.01)

C07D 215/38(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

A61K 31/44(2006.01)

A61P 19/00(2006.01)

(56)对比文件

US 2009/0053192 A1, 2009.02.26, 第3页第  
0028段-第9页第0155段, 第14页左栏表1, 第29页  
第0360段-第31页第0388段.

US 2003/0176506 A1, 2003.09.18, 全文.

WO 2006/039480 A2, 2006.04.13, 全文.

CN 100356979 C, 2007.12.26, 全文.

Russell Dahl, et al., .Discovery and  
Validation of a Series of Aryl  
Sulfonamides as Selective Inhibitors of  
Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase  
(TNAP).《Journal of Medicinal Chemistry  
Article》.2009,(第52期),第6919-6925页.

审查员 陆嵘然

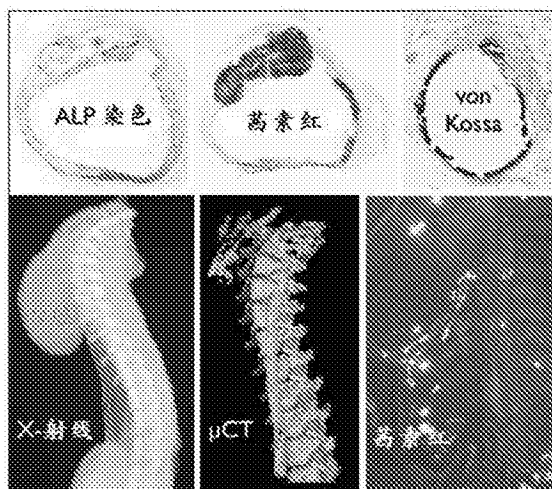
权利要求书14页 说明书152页 附图1页

(54)发明名称

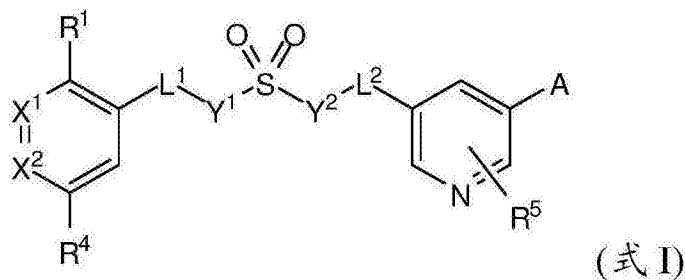
磺酰胺化合物及作为TNAP抑制剂的用途

(57)摘要

本文描述了调节TNAP的活性的化合物。在一些实施方案中,本文描述的化合物抑制TNAP。在某些实施方案中,本文描述的化合物可用于治疗与矿质过多相关的状况。



1. 式I的化合物,或其药学上可接受的盐、或互变异构体:



其中:

Y<sup>1</sup>为键,且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-;

$L^1$ 和 $L^2$ 为键:

$$X^1 \text{ 为 } =N\text{-或 } =C(R^2)\text{-};$$
$$X^2 \text{ 为 } =N\text{-或 } =C(R^3)\text{-};$$

R<sup>1</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自-F、-Cl、-Br、-CN、-OMe和-OCF<sub>3</sub>;

$R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 为氢；

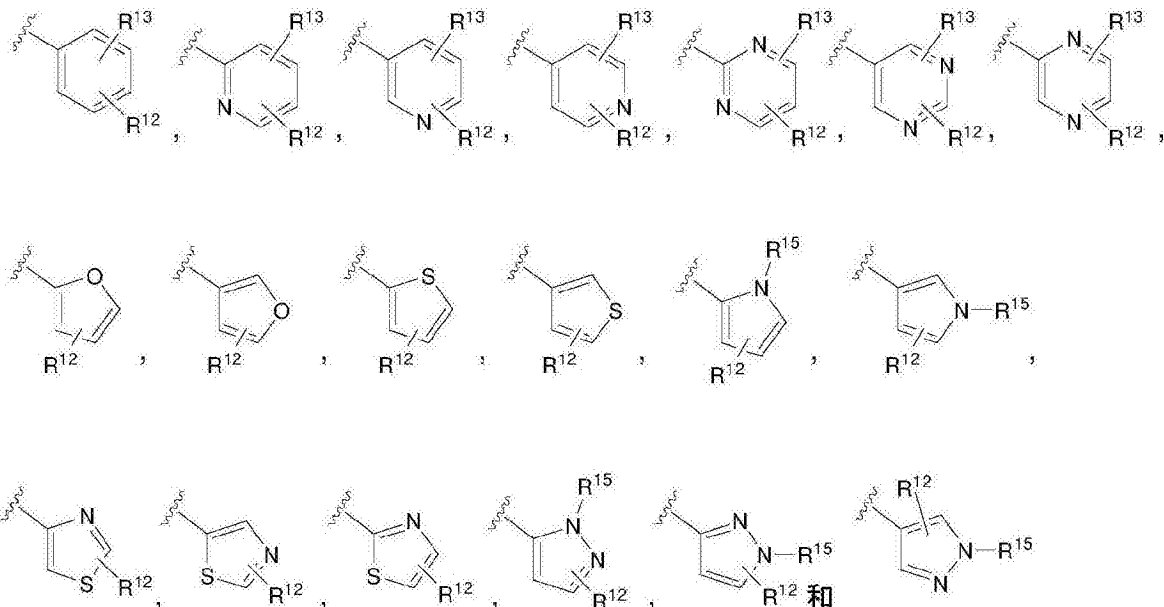
R<sup>6</sup>为氢；

R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>独立地为氢、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、任选取代的苯基,或者R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基,其中所述任选取代的杂环氨基是任选取代的吡咯烷基、任选取代的哌啶基、任选取代的吗啉基、或任选取代的哌嗪基;

R<sup>9</sup>选自氢、甲基、乙基、丙基、环己基和苯基;

A为 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 或 $-C(O)-O-R^9$ ;

或者A选自：



R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-C(O)-N(R<sup>17</sup>)-R<sup>18</sup>、-C(O)-O-R<sup>19</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>卤代烷氧基、和任选取代的基基；

其中：

$R^{17}$ 和 $R^{18}$ 独立地为氢、任选取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、任选取代的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、或任选取代的苯基；且

$R^{19}$ 选自氢、任选取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 卤代烷基、任选取代的 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、和任选取代的苯基；且

$R^{15}$ 为氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；

其中所述任选取代的基团当被取代时是被一个或多个选自以下的取代基取代： $-CO_2H$ 、腈、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基和二 $C_1$ - $C_4$ 烷基胺。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体，其中：

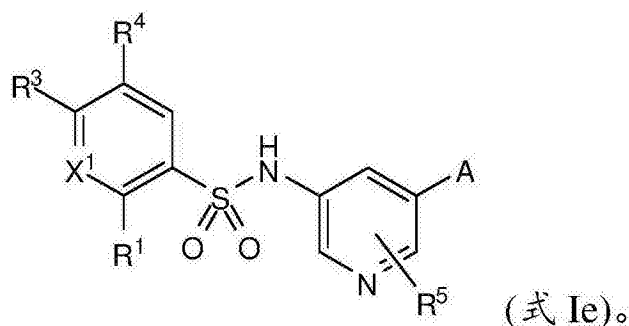
$Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ；

$X^2$ 为 $=C(R^3)-$ ；

$L^1$ 为键；

$L^2$ 为键；且

$R^6$ 为氢，如式Ie所示：

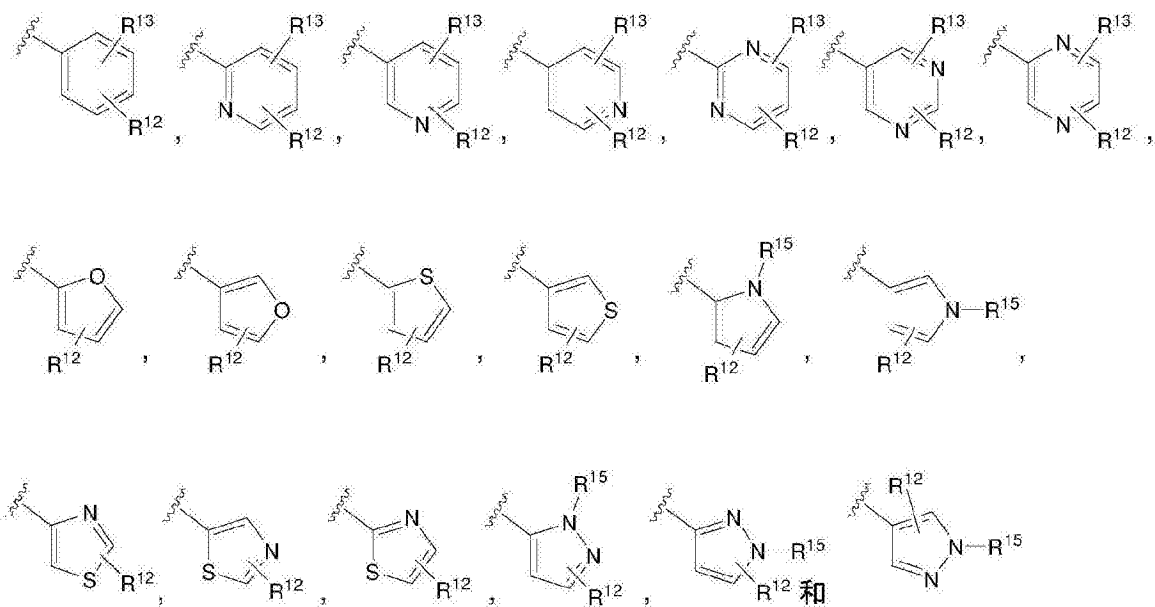


3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体，其中 $X^1$ 为 $=C(R^2)-$ 。

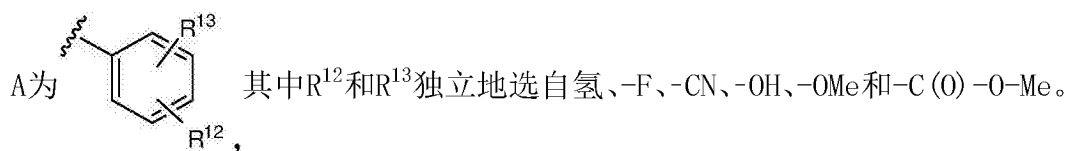
4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体，其中 $R^1$ 为 $-OMe$ 或 $-OCF_3$ 。

5. 如权利要求4所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体，其中 $R^1$ 为 $-OMe$ 且 $R^4$ 为 $-Cl$ 。

6. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体，其中A选自：



7. 如权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体,其中:



8. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体,其中A为-C(O)-O-R<sup>9</sup>。

9. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体,其中A为-C(O)-N(R<sup>7</sup>)-R<sup>8</sup>。

10. 如权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体,其中R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的吡咯烷、任选取代的哌啶、任选取代的吗啉或任选取代的哌嗪。

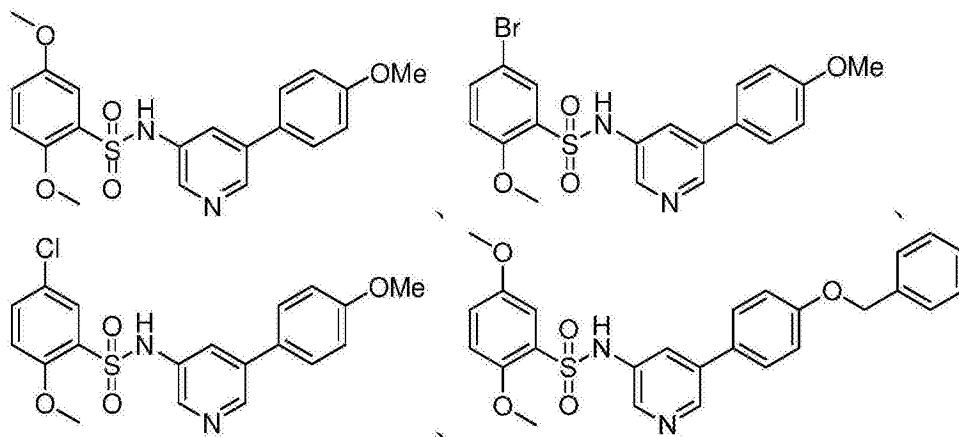
11. 如权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体,其中R<sup>7</sup>为氢且R<sup>8</sup>为任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、任选取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或任选取代的苯基。

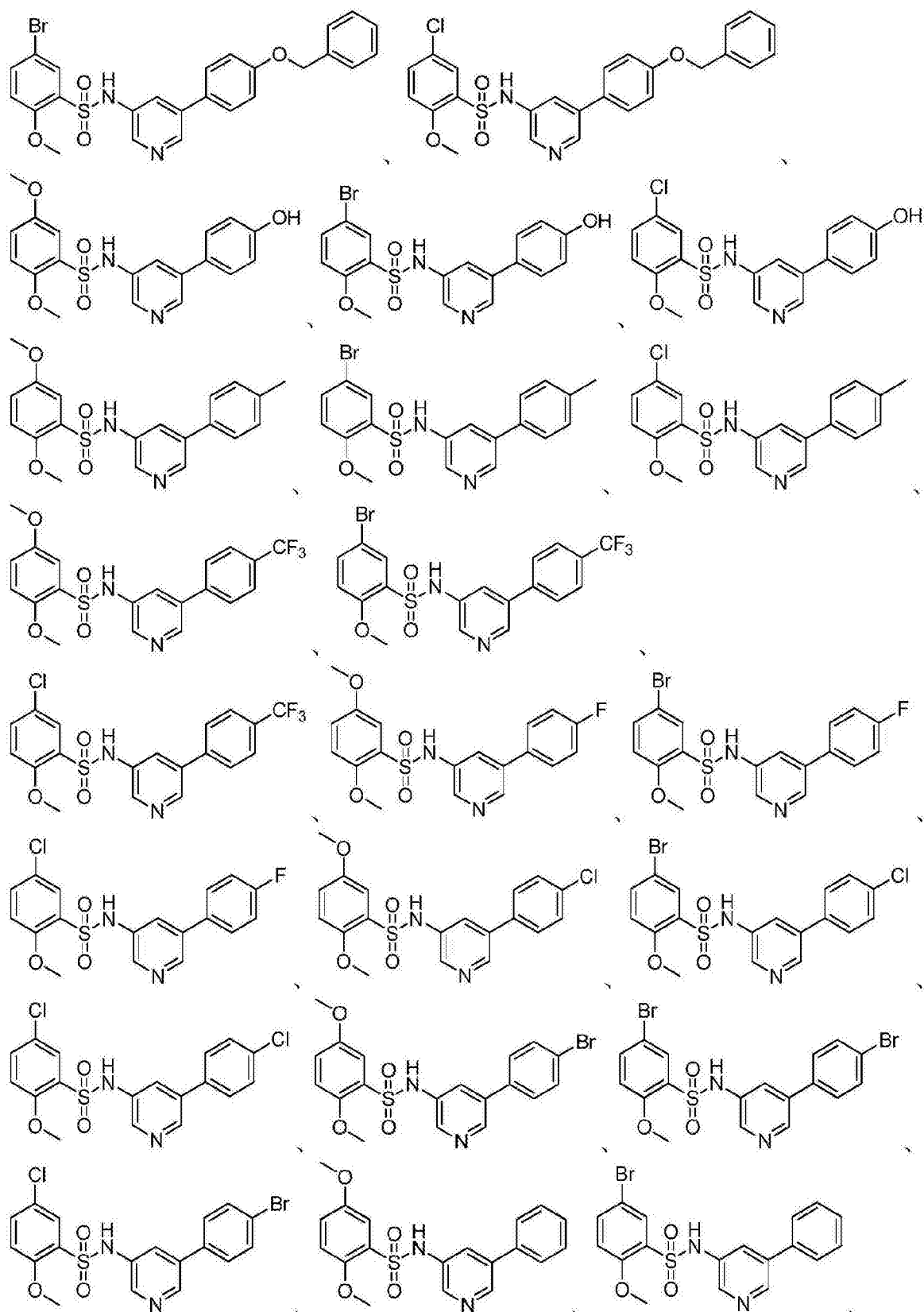
12. 如权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体,其中R<sup>7</sup>为氢且R<sup>8</sup>选自甲基、乙基、丙基、2-二甲基氨基乙基、2-甲氧基乙基、环己基和苯基。

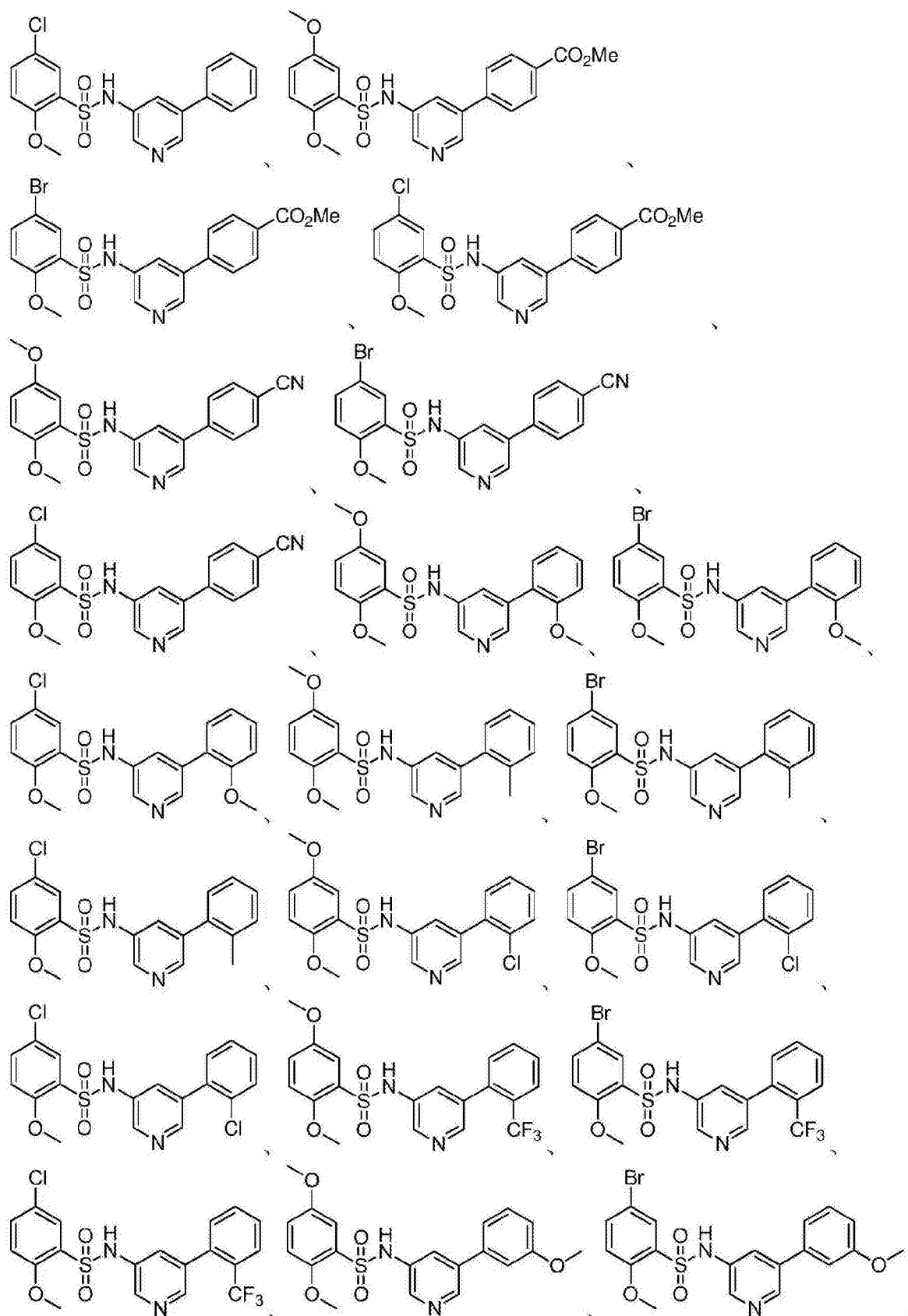
13. 如权利要求9所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体,其中R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>为氢。

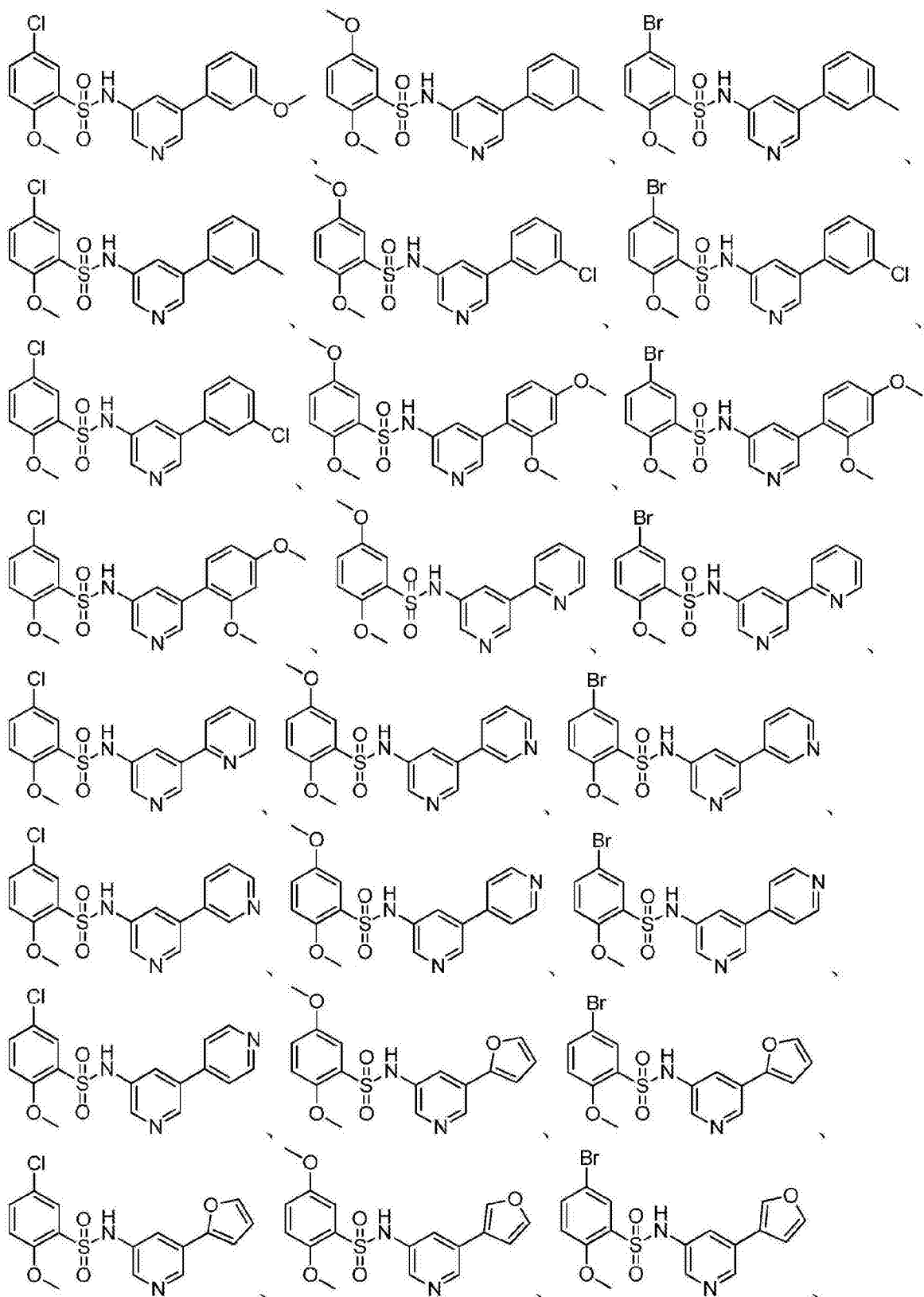
14. 化合物,其具有如下结构之一:

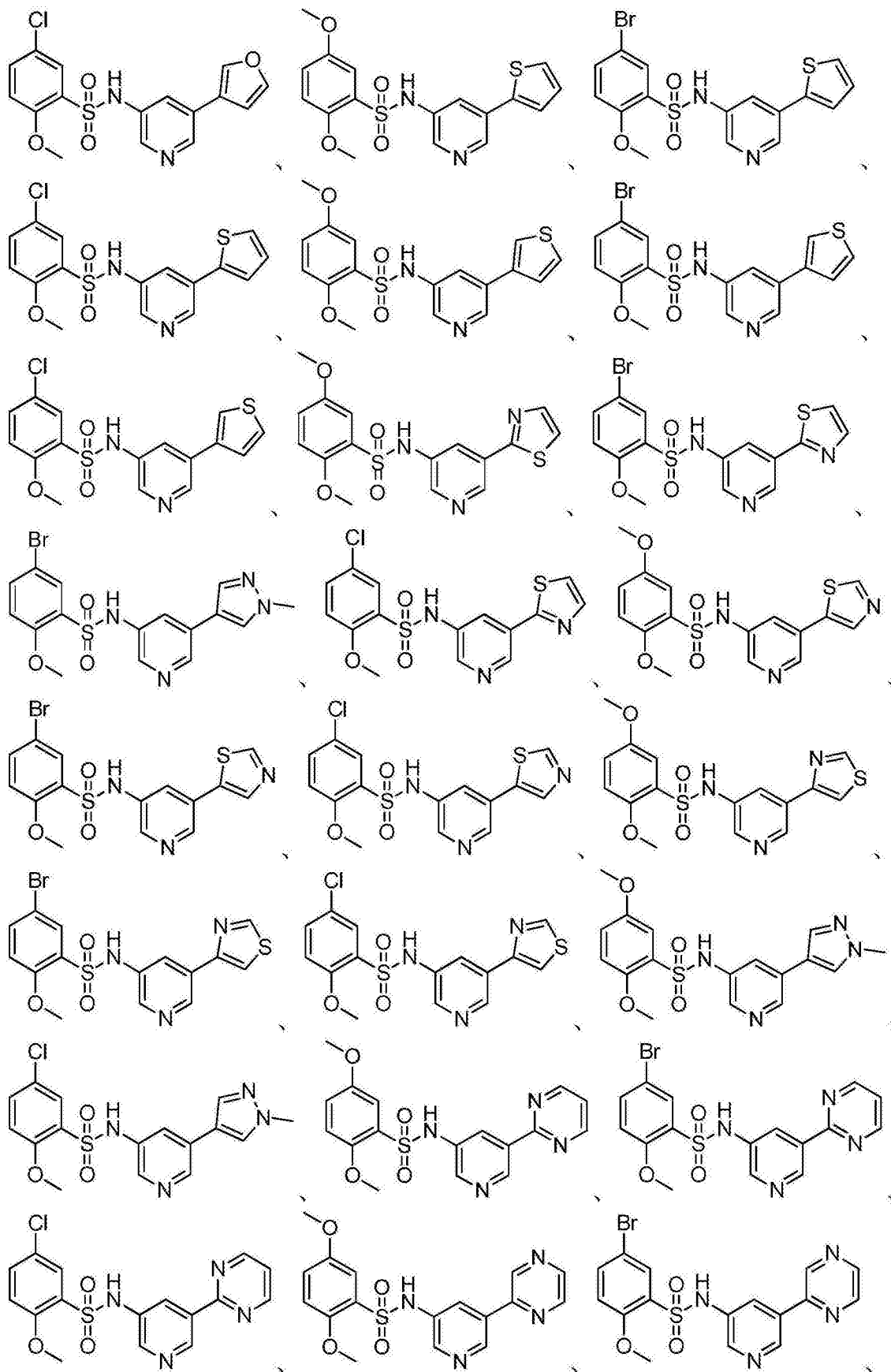


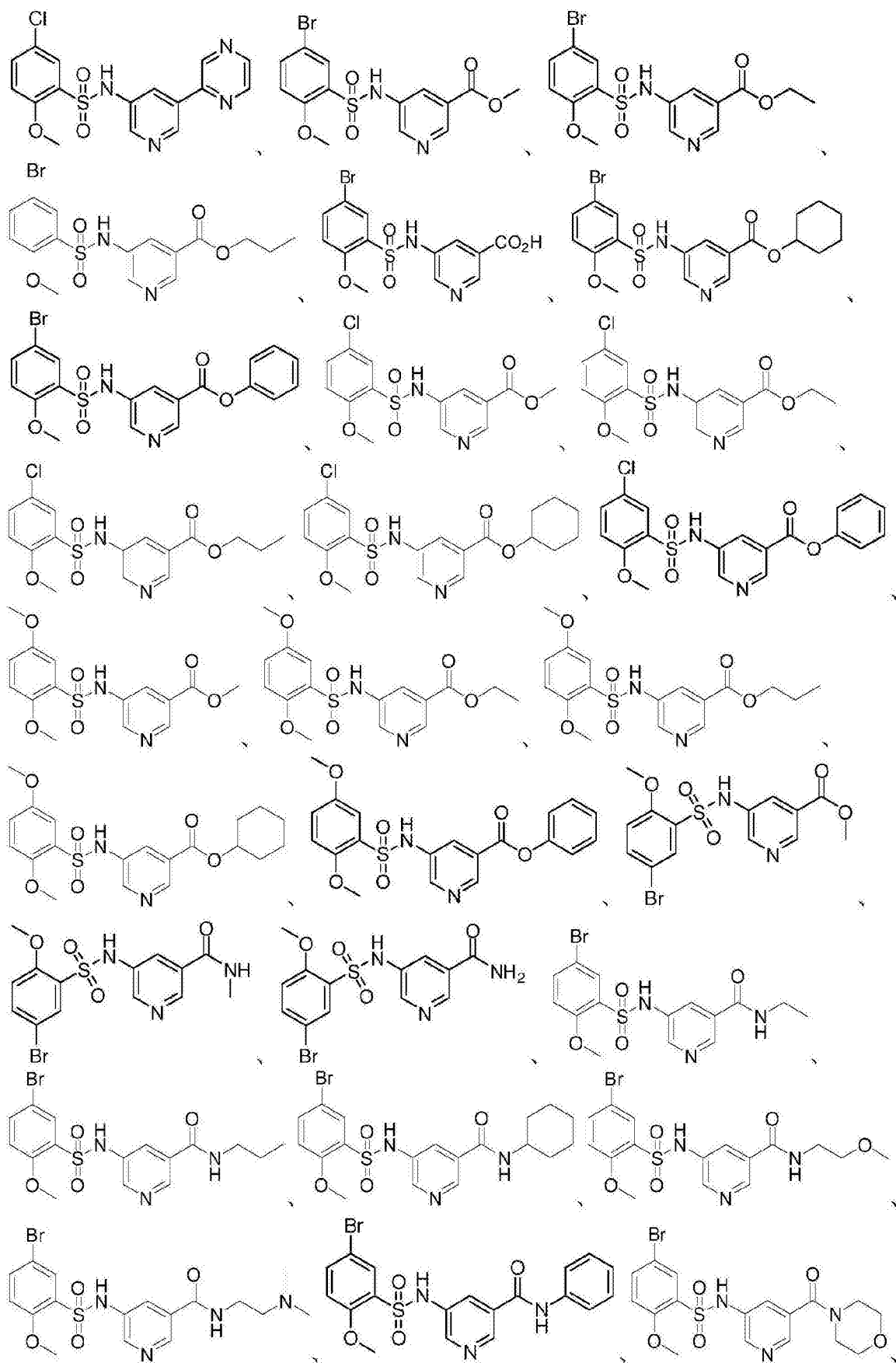


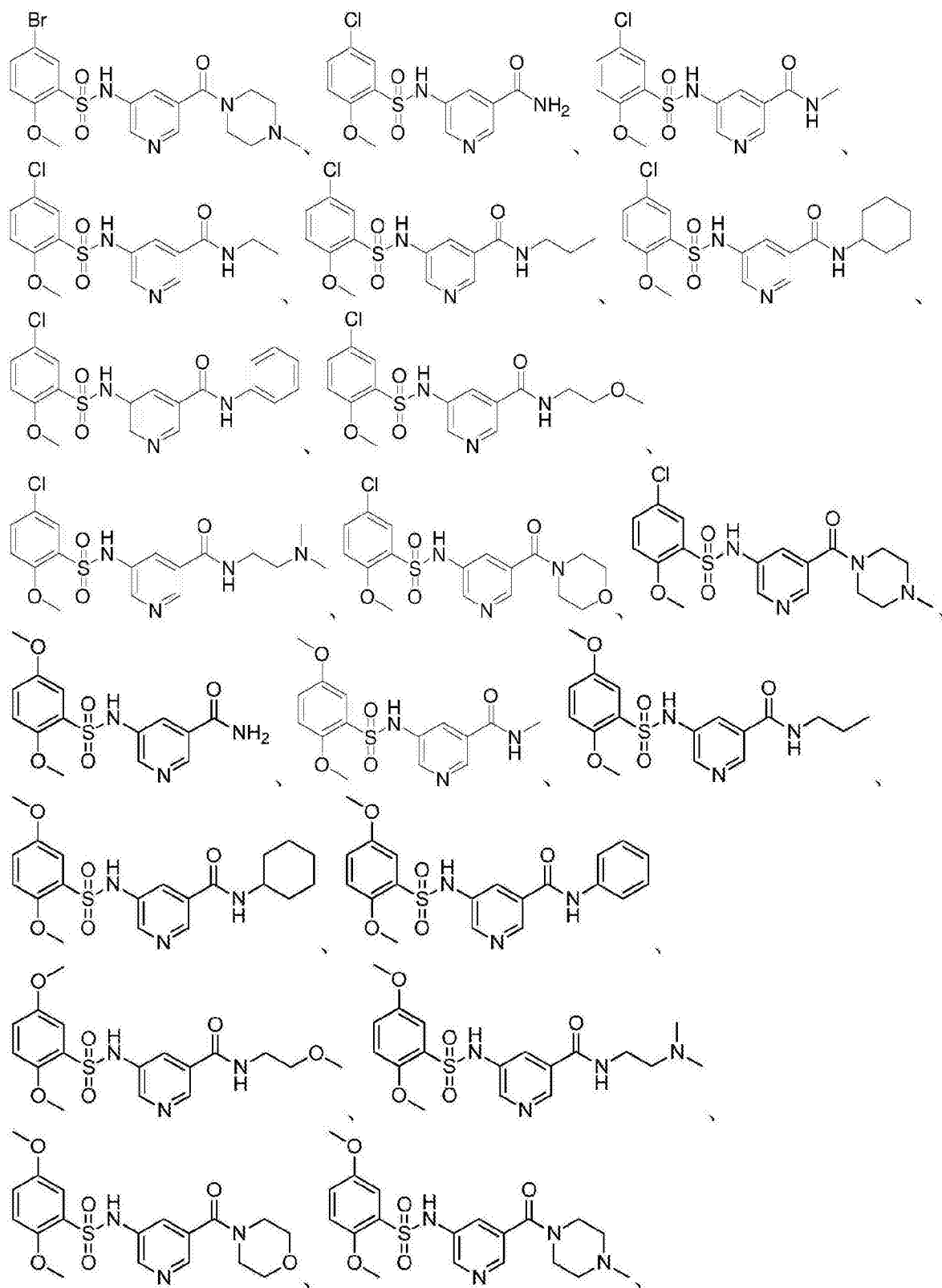


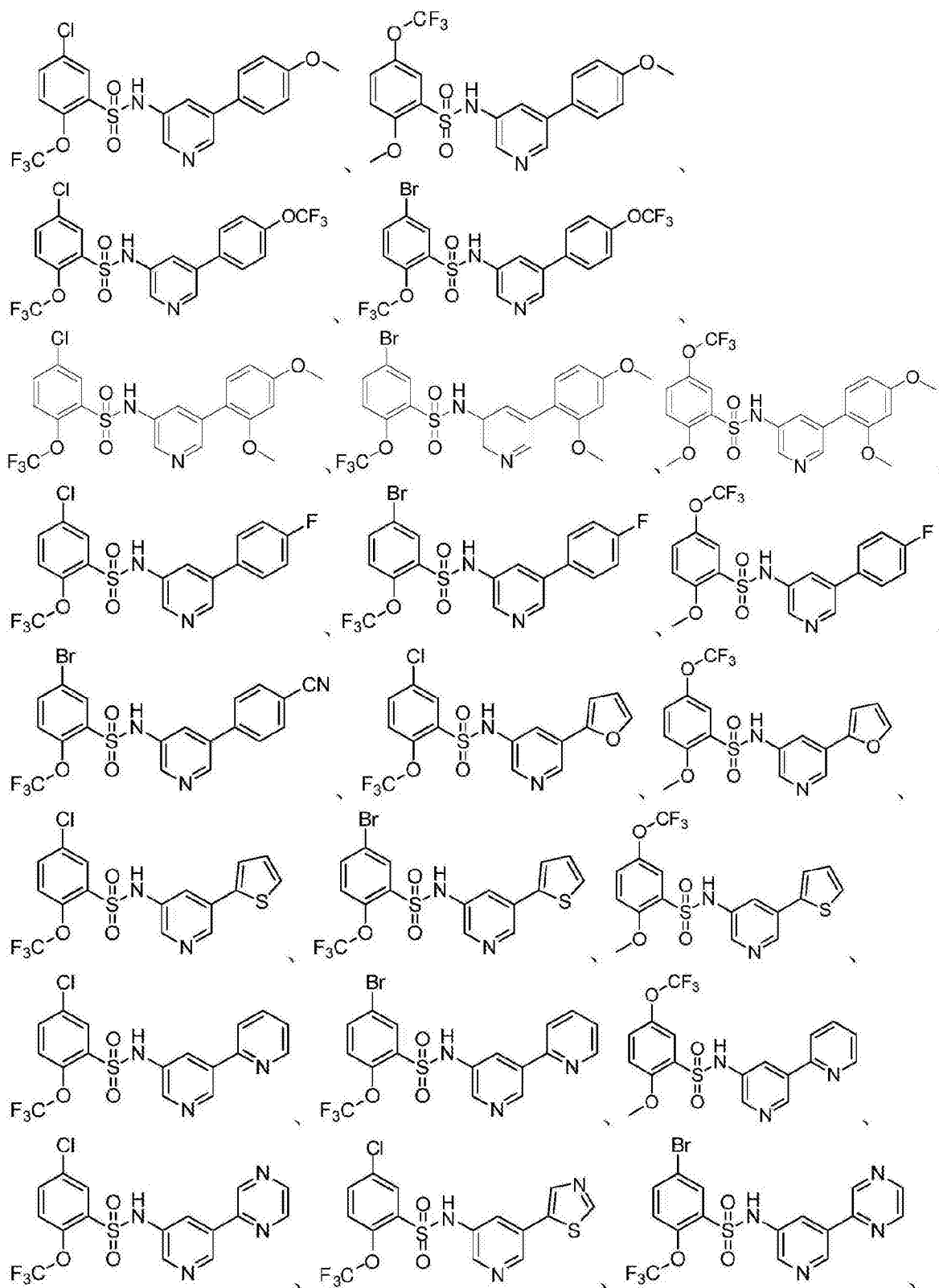




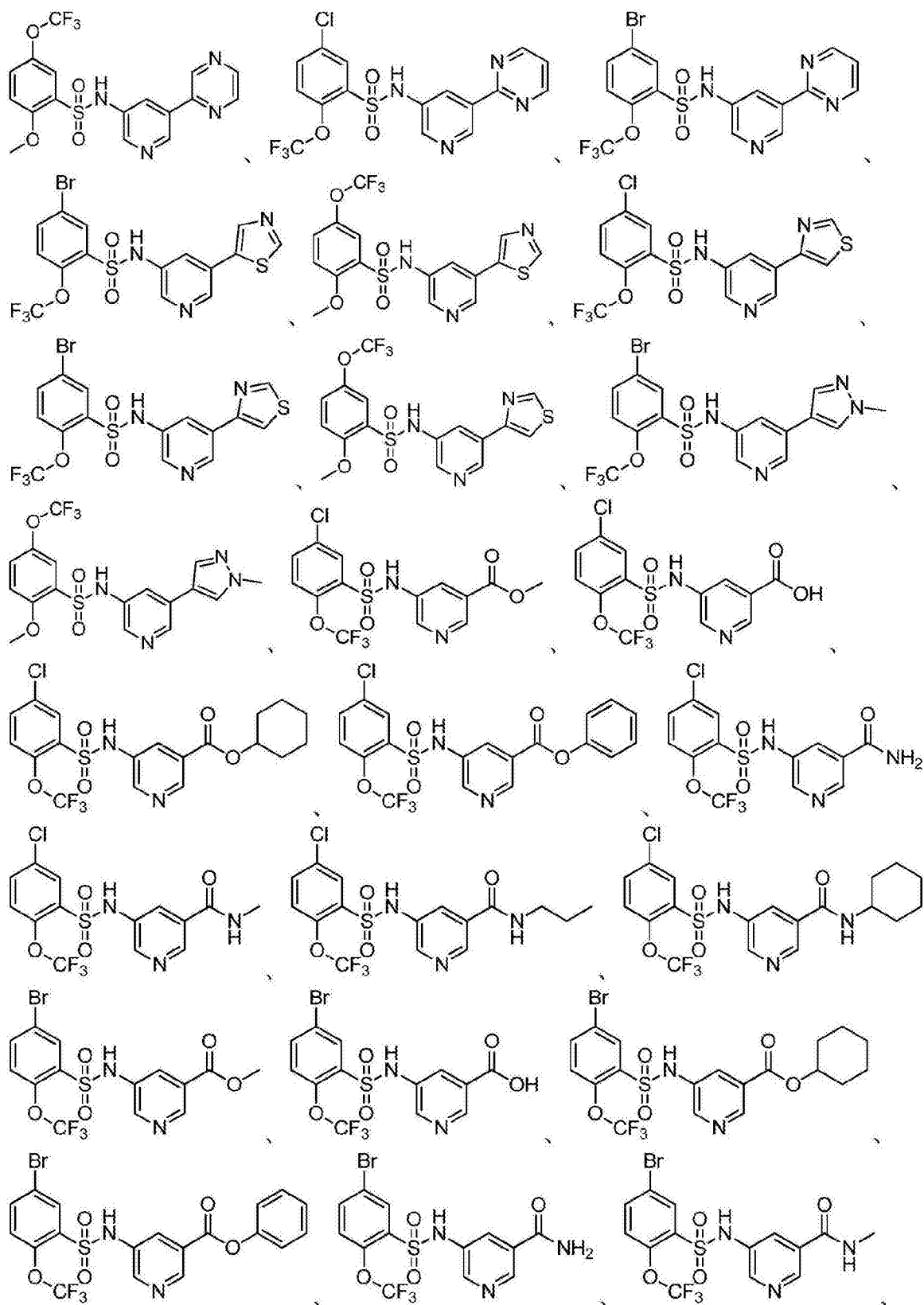


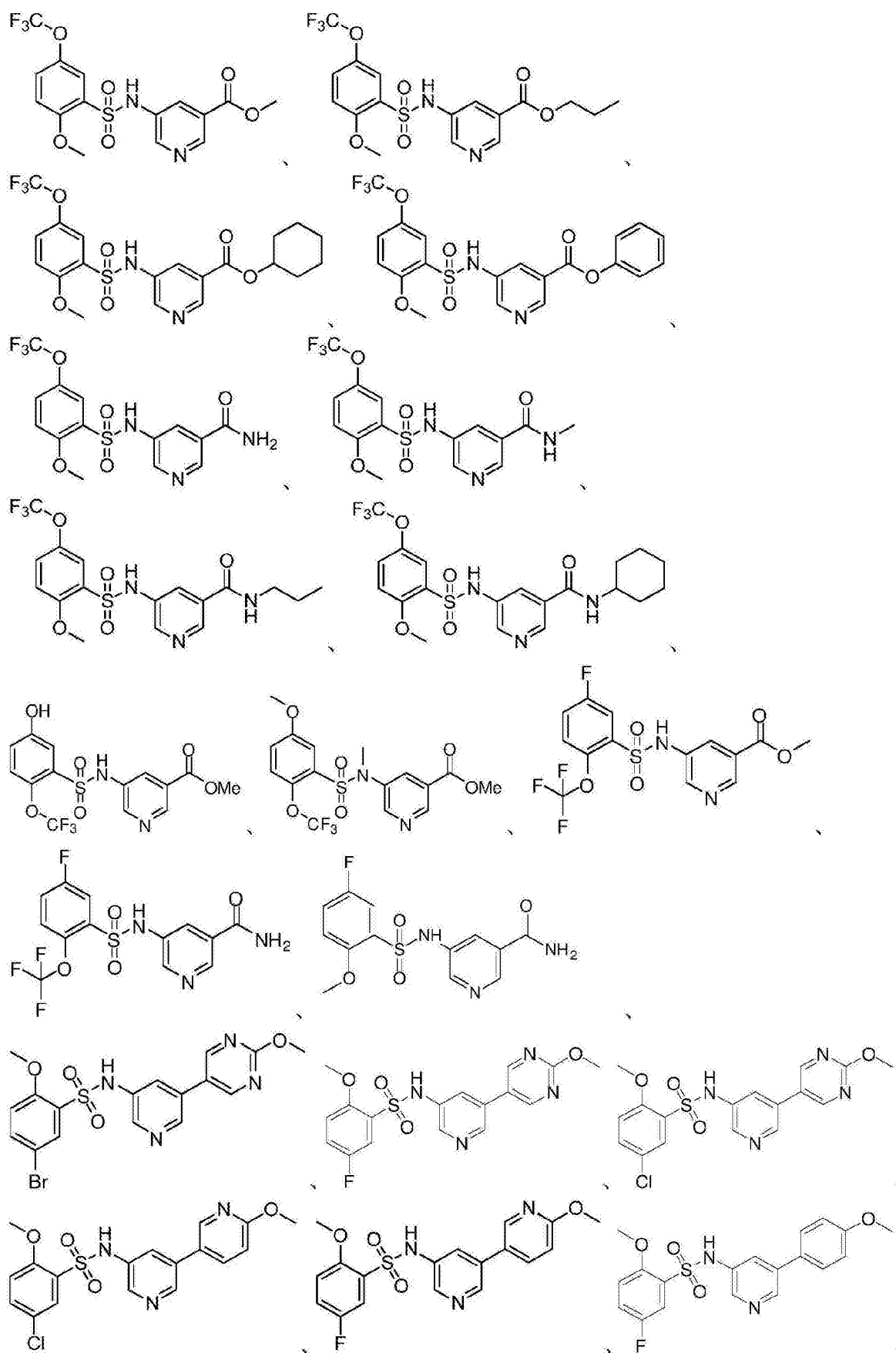


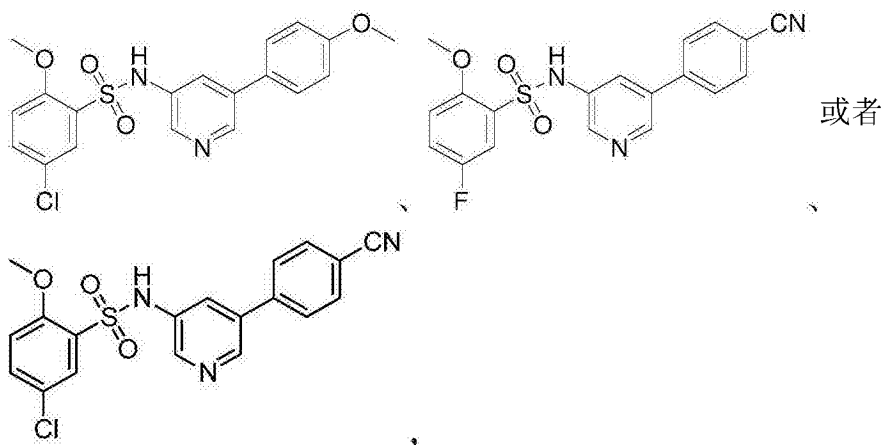












或其药学上可接受的盐。

15. 一种药物组合物, 其包含如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体, 和药学上可接受的赋形剂。

16. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、或互变异构体在制备用于治疗受试者中由组织非特异性碱性磷酸酶 (TNAP) 介导的疾病的药物中的应用。

17. 如权利要求16所述的应用, 其中所述疾病是血管钙化、脊柱韧带中的异位性骨化、关节强直或骨关节炎。

18. 如权利要求17所述的应用, 其中所述血管钙化是动脉钙化。

19. 如权利要求17所述的应用, 其中所述血管钙化与I型糖尿病、II型糖尿病、特发性婴儿动脉钙化 (IIAC)、川崎病、肥胖或年龄增长相关。

20. 如权利要求17所述的应用, 其中所述血管钙化与慢性肾疾病相关。

21. 如权利要求16所述的应用, 其中所述疾病是病理性钙化。

22. 如权利要求21所述的应用, 其中所述病理性钙化是强直性脊柱炎、肿瘤样钙质沉着、进行性骨化性纤维发育不全、进行性骨发育异常、弹性假黄瘤、关节强直、骨关节炎、婴儿期全身性动脉钙化 (GACI)、由CD73缺乏引起的动脉钙化 (ACDC)、凯氏综合征、腹膜钙化、截肢者中的异位钙化、胫动脉钙化、骨转移、假体钙化或骨的佩吉特病。

## 磺酰胺化合物及作为TNAP抑制剂的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2012年2月22日提交的美国临时申请号61/601,957的权益,该申请通过引用整体并入本文。

[0003] 关于联邦资助研究的声明

[0004] 本发明是在国立卫生研究院资助的RC1 HL101899下由政府支持完成的。政府在本发明中享有一定的权利。

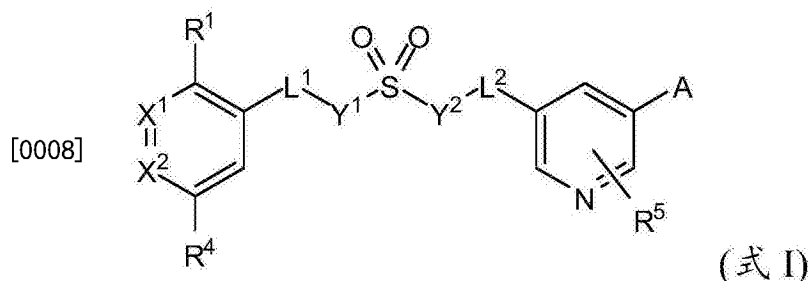
### 背景技术

[0005] 在人碱性磷酸酶中,组织非特异性碱性磷酸酶(TNAP)对骨基质矿化是至关重要的。TNAP的生物功能是水解胞外无机焦磷酸盐(ePPi),后者是钙化的抑制剂。低水平的ePPi与矿质过多相关。对抑制TNAP以防止诸如骨关节炎、医学血管钙化和关节强直等与矿质过多相关的医学状况的化合物存在需求。

### 发明内容

[0006] 本文描述了调节TNAP的活性的化合物。在一些实施方案中,本文描述的化合物抑制TNAP。在某些实施方案中,本文描述的化合物可用于治疗与矿质过多相关的状况。

[0007] 在一个方面,本文提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物、互变异构体、代谢物或N-氧化物:



[0009] 其中:

[0010]  $Y^1$ 和 $Y^2$ 独立地为键或 $-N(R^6)-$ ,其中 $Y^1$ 和 $Y^2$ 中的至少一个为 $-N(R^6)-$ ;

[0011]  $L^1$ 和 $L^2$ 独立地为键或任选取代的亚烷基;

[0012]  $X^1$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^2)-$ ;

[0013]  $X^2$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^3)-$ ;

[0014]  $R^1$ 和 $R^4$ 独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 、-C(O)-O- $R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0015]  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、卤素、-CN、-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 、-C(O)-O- $R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

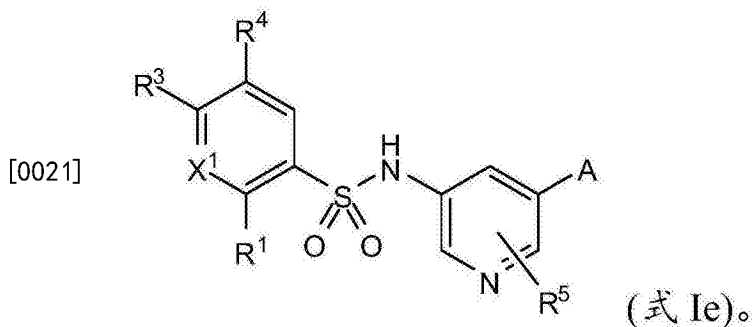
[0016]  $R^6$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基或任选取代的炔基;

[0017]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基,或者 $R^7$ 和 $R^8$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基;

[0018]  $R^9$ 选自氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基;且

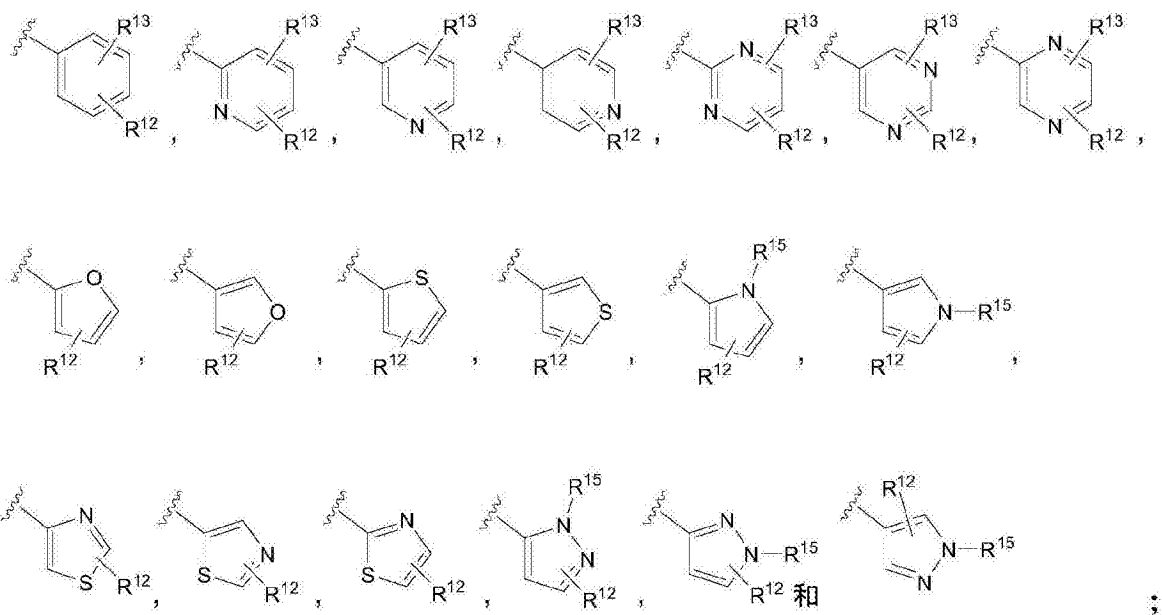
[0019] A选自 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基。

[0020] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式I的化合物,其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ;  $X^2$ 为 $=C(R^3)-$ ;  $L^1$ 为键;  $L^2$ 为键;且 $R^6$ 为氢,如式Ie所示:



[0022] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式I的化合物,其中A为任选取代的苯基或任选取代的5元或6元杂芳基。在一些实施方案中,A选自:

[0023]



[0024] 其中:

[0025]  $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-N(R^{17})-R^{18}$ 、 $-C(O)-O-R^{19}$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基,

[0026] 其中:

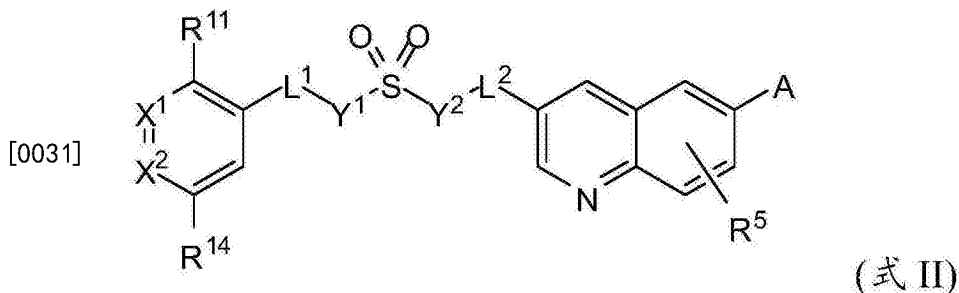
[0027]  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的

杂环烷基、任选取代的苯基,或者 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基;且

[0028]  $R^{19}$ 选自氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基;且

[0029]  $R^{15}$ 为氢或任选取代的烷基。

[0030] 在另一方面,本文提供了式II的化合物,或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物、互变异构体、代谢物或N-氧化物:



[0032] 其中:

[0033]  $Y^1$ 和 $Y^2$ 独立地为键或 $-N(R^6)-$ ,其中 $Y^1$ 和 $Y^2$ 中的至少一个为 $-N(R^6)-$ ;

[0034]  $L^1$ 和 $L^2$ 独立地为键或任选取代的亚烷基;

[0035]  $X^1$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^2)-$ ;

[0036]  $X^2$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^3)-$ ;

[0037]  $R^{11}$ 选自 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0038]  $R^{14}$ 选自氢、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0039]  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0040]  $R^6$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基或任选取代的炔基;

[0041]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基,或者 $R^7$ 和 $R^8$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基;

[0042]  $R^9$ 选自任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基;且

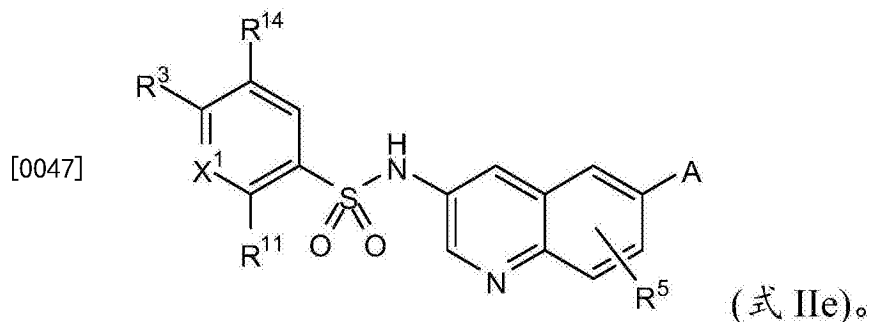
[0043]  $A$ 选自氢、任选取代的烷基、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的卤代烷氧基、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基,

[0044] 其中:

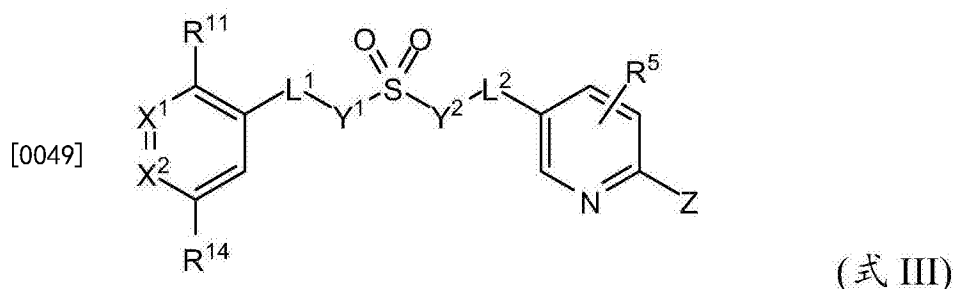
[0045] 若 $A$ 和 $R^5$ 为氢且 $R^1$ 为甲氧基,则 $R^4$ 独立地选自氢、 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的 $C_2$ -至 $C_6$ -烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的 $C_2$ -

至C<sub>6</sub>-烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基。

[0046] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式II的化合物,其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-;X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-;L<sup>1</sup>为键;L<sup>2</sup>为键;且R<sup>6</sup>为氢,如式IIe所示:



[0048] 在进一步的方面,本文提供了式III的化合物,或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物、互变异构体、代谢物或N-氧化物:



[0050] 其中:

[0051] Y<sup>1</sup>和Y<sup>2</sup>独立地为键或-N(R<sup>6</sup>)-;

[0052] L<sup>1</sup>和L<sup>2</sup>独立地为键或任选取代的亚烷基;

[0053] X<sup>1</sup>为=N-或=C(R<sup>2</sup>)-;

[0054] X<sup>2</sup>为=N-或=C(R<sup>3</sup>)-;

[0055] R<sup>11</sup>选自Cl、-CN、-C(O)-N(R<sup>7</sup>)-R<sup>8</sup>、-C(O)-O-R<sup>9</sup>、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0056] R<sup>14</sup>选自氢、Cl、Br、-CN、-C(O)-N(R<sup>7</sup>)-R<sup>8</sup>、-C(O)-O-R<sup>9</sup>、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0057] R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地选自氢、卤素、-CN、-C(O)-N(R<sup>7</sup>)-R<sup>8</sup>、-C(O)-O-R<sup>9</sup>、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0058] R<sup>6</sup>为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基或任选取代的炔基;

[0059] R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基,或者R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基;

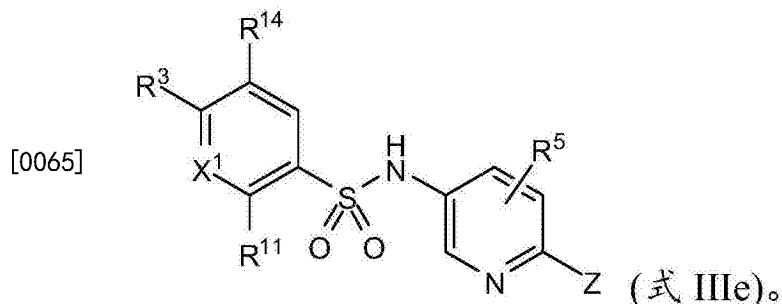
[0060] R<sup>9</sup>选自任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基;且

[0061] Z为氢或 $-N(R^{17})-R^{18}$ , 其中:

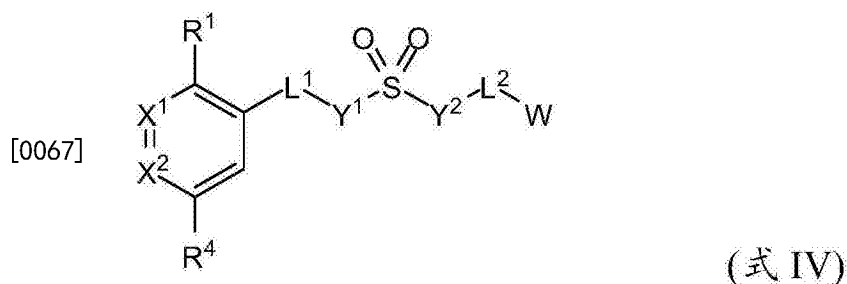
[0062] 若Z和 $R^5$ 为氢且 $R^{11}$ 为烷氧基, 则 $R^{14}$ 独立地选自氢、Br、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的 $C_2$ -至 $C_6$ -烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的 $C_2$ -至 $C_6$ -烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基; 且

[0063]  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基, 或者 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基。

[0064] 在上文或下文描述的一些实施方案中, 本文提供了式III的化合物, 其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ;  $X^2$ 为 $=C(R^3)-$ ;  $L^1$ 为键;  $L^2$ 为键; 且 $R^6$ 为氢, 如式IIIe所示:



[0066] 在另一方面, 本文提供了式IV的化合物, 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物、互变异构体、代谢物或N-氧化物:



[0068] 其中:

[0069]  $Y^1$ 和 $Y^2$ 独立地为键或 $-N(R^6)-$ ;

[0070]  $L^1$ 和 $L^2$ 独立地为键或任选取代的亚烷基;

[0071]  $X^1$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^2)-$ ;

[0072]  $X^2$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^3)-$ ;

[0073]  $R^1$ 和 $R^4$ 独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0074]  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0075]  $R^6$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基或任选取代的炔基;

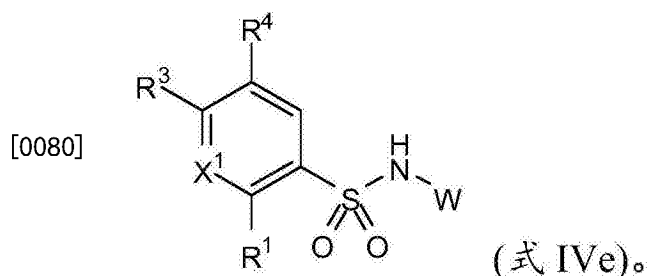
[0076]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基, 或者 $R^7$ 和 $R^8$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基;



[0077]  $R^9$ 选自氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基；且

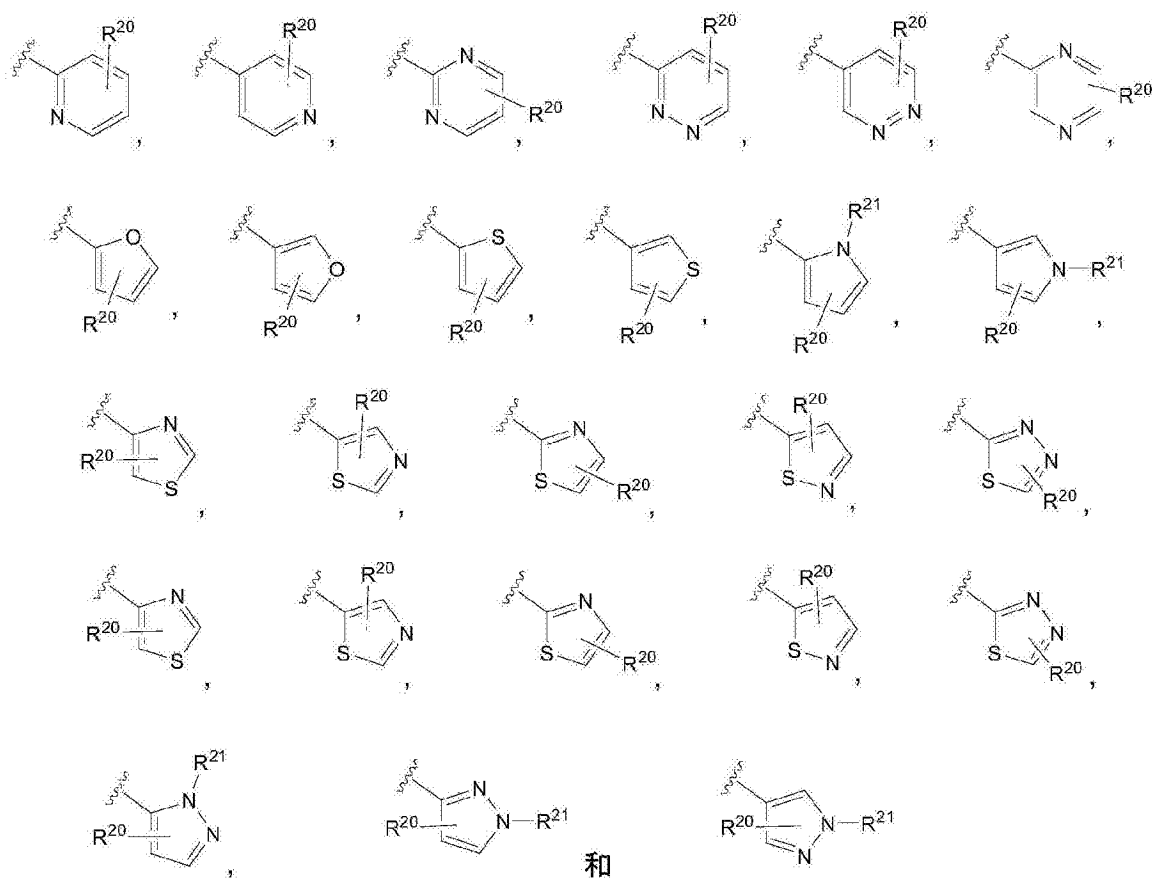
[0078] W选自任选取代的5元杂芳基、除吡啶-3-基外的任选取代的6元杂芳基、任选取代的9元杂芳基或除喹啉-3-基外的任选取代的10元杂芳基。

[0079] 在上文或下文描述的一些实施方案中，本文提供了式IV的化合物，其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ； $X^2$ 为 $=C(R^3)-$ ； $L^1$ 为键； $L^2$ 为键；且 $R^6$ 为氢，如式IVe所示：



[0081] 在上文或下文描述的某些实施方案中，本文提供了式IV的化合物，其中W选自：

[0082]



[0083] 其中：

[0084]  $R^{20}$ 选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-C(O)-N(R^{17})-R^{18}$ 、 $-C(O)-O-R^{19}$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基，

[0085] 其中：

[0086]  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的

杂环烷基、任选取代的苯基,或者 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基;且

[0087]  $R^{19}$ 选自氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基;且

[0088]  $R^{21}$ 为氢或任选取代的烷基。

[0089] 在进一步的方面,本文提供了包含式I、式II、式III或式IV化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0090] 在另一方面,本文提供了治疗受试者中由组织非特异性碱性磷酸酶(TNAP)介导的疾病的方法,该方法包括向受试者施用包含治疗有效量的式I、式II、式III或式IV化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,该疾病是血管钙化、脊柱韧带中的异位性骨化、关节强直或骨关节炎。在某些实施方案中,该血管钙化是动脉钙化。在一些实施方案中,该血管钙化与I型糖尿病、II型糖尿病、特发性婴儿动脉钙化(IIAC)、川崎病、肥胖或年龄增长相关。在某些实施方案中,该血管钙化与慢性肾疾病(慢性肾功能不全)、终末期肾疾病或透析前或透析后或尿毒症相关。在其他实施方案中,该疾病是病理性钙化。在某些实施方案中,该病理性钙化是强直性脊柱炎、肿瘤样钙质沉着、进行性骨化性纤维发育不全、进行性骨发育异常、弹性假黄瘤、关节强直、骨关节炎、婴儿期全身性动脉钙化(GACI)、由CD73缺乏引起的动脉钙化(ACDC)、凯氏综合征(Keutel syndrome)、腹膜钙化、截肢者中的异位钙化、胫动脉钙化、骨转移、假体钙化或骨的佩吉特病。

[0091] 援引并入

[0092] 本说明书中所提到的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

## 附图说明

[0093] 本发明的新特征在随附的权利要求中具体阐述。通过参考以下对在其中利用到本发明原理的说明性实施方案加以阐述的详细描述和附图,将会获得对本发明的特征和优点的更好的理解,在附图中:

[0094] 图1是用来产生Hprt<sup>ALPL</sup>转基因小鼠的构建体的示意图。人ALPL cDNA仅当Cre-重组酶已切除两翼为loxP的终止(STOP)盒时由普遍存在的CAG启动子驱动。在重组的ES细胞中,Hprt通过引入人启动子和外显子而重新构建。人生长激素polyA信号与ALPL cDNA的末端融合。

[0095] 图示未按比例绘制。

[0096] 图2显示了[Hprt<sup>ALPL/Y</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>]小鼠的表型的表征。上图示出针对碱性磷酸酶活性(ALP)、钙沉积(茜素红(Alizarin Red))和磷酸盐沉积(von Kossa)的组织化学染色。下图示出通过X-射线和微型计算机体层摄影术( $\mu$ CT)及通过全标本包埋茜素红染色对主动脉钙化的成像。

[0097] 图3显示了雄性[Hprt<sup>ALPL/Y</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>]小鼠的存活曲线和心脏大小。A)存活曲线基于17只雄性小鼠。B)在37日龄在尸检时的心脏大小。

[0098] 发明详述

[0099] 碱性磷酸酶 (AP) 是存在于大多数生物体中的二聚酶 (Millan JL2006, Wiley-VCH Verlag GmbH&Co, Weinheim, Germany pp.1-322)。它们催化磷酸单酯的水解, 释放出无机磷酸盐 (Pi) 和醇。在人类中, 四种同工酶中有三种, 即肠AP (IAP)、胎盘AP (PLAP) 和生殖细胞AP (GCAP) 是组织特异性的。

[0100] 第四种AP是组织非特异性的 (TNAP或ALPL), 并在骨、肝和肾中表达。具体地, TNAP在肥大软骨细胞 (chondrocyte)、成骨细胞和成牙质细胞的细胞膜上表达, 并集中在从这些细胞芽出的基质囊泡的膜上。(Hoshi K, Amizuka N, Oda K, Ikehara Y, Ozawa H, Histochem Cell Biol1997;107:183-191; Miao D, Scutt A, H Histochem Cytochem 2002; 50:333-340)。已发现TNAP在骨矿化过程中水解细胞外的焦磷酸盐 (ePPi)。(Johnson KA, Hessle L, Wennberg C, Mauro S, Narisawa S, Goding J, Sano K, Millan JL, Terkeltaub R 2000; Am J Phys Regulatory and Integrative Physiology 279:R1365-1377-17; Hessle L, Johnson KA, Anderson HC, Narisawa S, SaLi A, Goding JW, Terkeltaub R, Millan JL 2002; Proc Natl Acad Sci USA 99:9445-9449; Johnson K, Goding J, Van Etten D, SaLi A, Hu SI, Farley D, Krug H, Hessle L, Millan JL, Terkeltaub R 2003; J Bone Min Res 18:994-1004)。这降低了ePPi的量, ePPi是羟磷灰石形成的抑制剂, 并为羟磷灰石的形成提供磷酸盐 (Pi)。由于ePPi和Pi之间的平衡在矿化中至关重要, 因此TNAP在骨生成中发挥重要作用。(Terkeltaub RA, Am J Physiol Cell Physiol 2001;281:C1-C11)。

[0101] 生理性钙化作为骨骼系统正常发育和维持的一部分发生在硬组织, 例如, 骨、生长面软骨和牙本质中。病理性钙化发生在软组织, 如关节软骨、心血管组织、肾、皮肤、肌肉和腱中。(Kirsch T, Curr Opin Rheumatol2006;18:174-180)。如本文所使用的“病理性钙化”指在除骨、生长面软骨和牙本质之外的任何组织中的细胞外基质羟磷灰石 (磷酸钙) 晶体沉积物的任何形成、生长或沉积, 或指不是骨骼系统的正常发育和维持的一部分的骨、生长面软骨和牙本质中的钙化。涉及病理性钙化的病症的实例包括强直性脊柱炎、肿瘤样钙质沉着、进行性骨化性纤维发育不良、进行性骨发育异常和弹性假黄瘤。涉及病理性钙化的其他状况包括关节强直、骨关节炎、婴儿期全身性动脉钙化 (GACI)、由CD73缺乏引起的动脉钙化 (ACDC) 和凯氏综合征。还已发现病理性钙化发生在腹膜钙化、截肢者中的异位钙化、胫动脉钙化、骨转移、假体钙化和骨的佩吉特病中。

[0102] 血管钙化是病理性钙化的最常见形式。如本文所使用的“血管钙化”指在血管中的细胞外基质羟磷灰石 (磷酸钙) 晶体沉积物的形成、生长或沉积。血管钙化包括冠状动脉钙化、瓣膜钙化、主动脉钙化和其他血管钙化。该术语包括动脉粥样硬化钙化和内侧壁钙化。

[0103] 已发现TNAP在血管组织的病理性钙化中发挥作用。已发现增加的TNAP表达加快牛血管平滑肌细胞 (VSMC) 的钙化 (Shioi A, Nishizawa Y, Jono S, Koyama H, Hosoi M, Morii H 1995, Arterioscler Thromb Vase Biol 15:2003-2009), 且富含TNAP的囊泡在人动脉中的矿化部位处发现 (Hsu HH, Camacho NP 1999, Atherosclerosis 143:353-362; Hui M, Li SQ, Holmyard D, Cheng P 1997, Calcified Tissue International 60:467-72.; Hui M, Tenenbaum HC 1998, Anatomical Record 253:91-94; Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC 1986, J Exp Pathol 2:261-273; Tanimura A, McGregor DH, Anderson HC 1986, J Exp Pathol 2:275-297)。此外, 已表明培养中的大鼠主动脉和人瓣膜间质细胞的钙化依赖于TNAP活性 (Lomashvili K, Cobbs S, Hennigar R, Hardcastle K, O'Neill WC 2004,

JAm.Soc.Nephrol.15:1392-1401;Mathieu P,Voisine P,Pepin A,Shetty R,Savard N,Dagenais F 2005,J Heart Valve Disease 14:353-357)。

[0104] 血管钙化是慢性肾疾病(CKD)公认的常见并发症(Giachelli, C.J.Am.Soc.Nephrol.15:2959-64,2004;Raggi,P等.J.Am.Coll.Cardiol.39:695-701,2002)。研究表明,在患有终末期肾疾病的患者中,导致HA沉积增加的钙和磷代谢的异常造成动脉钙化的发展,以及心血管疾病(Goodman,W等.N.Engl.J.Med.342:1478-83,2000;Guerin,A等.Nephrol.Dial.Transplant 15:1014-21,2000;Vattikuti,R.&Towler, D.Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.286:E686-96,2004)。尽管CKD中血管钙化的原因仍待阐明,但相关的危险因素包括:年龄、性别、高血压、透析时间、糖尿病和葡萄糖耐受不良、肥胖和吸烟(Zoccali C.Nephrol.Dial.Transplant 15:454-7,2000)。然而,这些常见的危险因素并不能充分解释该患者群体中由心血管原因引起的高死亡率。

[0105] CKD通常伴有继发性甲状旁腺功能亢进(HPT)。HPT的特征是升高的甲状旁腺激素(PTH)血清水平和矿物质代谢紊乱。继发性HPT患者的血清钙、磷和HA的升高与增加的血管钙化风险相关(Chertow,G等.Kidney Int.62:245-52,2002;Goodman,W等.N.Engl.J.Med.342:1478-83,2000;Raggi,P等.J.Am.Coll.Cardiol.39:695-701,2002)。针对继发性HPT常用的治疗性干预,如基于钙的磷酸盐结合剂和活性维生素D固醇剂量可导致高钙血症和高磷血症(Chertow,G等.Kidney Int.62:245-52,2002;Tan,A等.Kidney Int 51:317-23,1997;Gallieni,M等.Kidney Int 42:1191-8,1992),高钙血症和高磷血症与血管钙化的发展或恶化相关。

[0106] 一些终末期肾疾病患者发展为被称为钙过敏或钙性尿毒症性小动脉病的严重的闭塞性动脉疾病形式。该综合征的特征是在小动脉中的广泛的钙沉积(Gipstein R等.Arch Intern Med 136:1273-80,1976;Richens G等.J Am Acad.Dermatol.6:537-9,1982)。在患有该疾病的患者中,动脉钙化和血管闭塞导致组织缺血和坏死。周围血管的累及可引起小腿皮肤的溃疡或者足或手的足趾/手指的坏疽。皮肤和腹壁、大腿和/或臀部的皮下脂肪组织的缺血与坏死是钙性尿毒症性小动脉病的近侧形式的特征(Budisavljevic M等.J Am Soc Nephrol.7:978-82,1996;Ruggian J等.Am.J.Kidney Dis.28:409-14,1996)。

[0107] “动脉粥样硬化钙化”指发生在沿动脉内膜层的粥样斑块中的血管钙化。动脉粥样硬化钙化与载脂巨噬细胞和内膜过度增生相关。如本文中所使用的“中层钙化”、“内侧壁钙化”或“门克伯格氏动脉硬化(Monckeberg's sclerosis)”意指以在动脉的内侧壁中存在钙为特征的钙化。中层钙化发生在血管的中层,并伴随平滑肌细胞向成骨细胞样细胞的显型转变。

[0108] 两种形式的血管钙化与多种疾病和病症相关。例如,已发现动脉粥样硬化和中层钙化均常见于尿毒症患者(Proudfoot,D&Shanahan,C.Herz 26:245-51,2001;Chen,N.&Moe,S.Semin Nephrol 24:61-8,2004)以及I型和II型糖尿病患者中。以内侧壁钙化为特征的状况包括特发性婴儿动脉钙化(IIAC)、川崎病、终末期肾疾病、糖尿病和肥胖。内侧壁钙化也是年龄增长的一般特征。

[0109] 动脉粥样硬化钙化通常在大的、发育成熟的病变中是最大的,且已发现该病变随着年龄的增长而增加(Wexler L等.Circulation 94:1175-92,1996;Rumberger J等.Mayo Clin Proc 1999;74:243-52.)。动脉粥样硬化患者的动脉粥样硬化钙化的程度通常对应于

疾病的严重程度。不像内侧壁钙化,动脉粥样硬化血管病变(无论它们是否含有钙)都影响动脉管腔并破坏血流。动脉粥样硬化斑块内的钙的局部沉积可能由于炎症而发生,该炎症由氧化的脂质及其他氧化性应激以及单核细胞和巨噬细胞的浸润所引起(Berliner J等, *Circulation* 91:2488-96,1995)。

[0110] 目前使血清矿物质水平正常化或者降低、抑制或防止骨骼外钙化的疗法的功效有限,并且导致不可接受的副作用。因此,需要抑制和预防骨骼外钙化的有效方法。

[0111] 由于其在水解ePPi中的作用,抑制TNAP的功能减少了病理性钙化。在一些实施方案中,式I-IV的化合物的施用延缓、逆转或阻止细胞外基质羟磷灰石晶体沉积物的形成、生长或沉积。在某些实施方案中,本发明提供了抑制、减少或预防个体的病理性钙化的方法。在一些实施方案中,本发明提供了抑制、降低或预防个体的血管钙化的方法。在一些实施方案中,本发明提供了治疗或预防动脉粥样硬化钙化、中层钙化、与I型和II型糖尿病、特发性婴儿动脉钙化(IIAC)、川崎病、肥胖和/或年龄增长相关的血管钙化的方法。在一些实施方案中,本发明提供了抑制、减少或预防与慢性肾疾病(慢性肾功能不全)或终末期肾疾病相关的血管钙化的方法。

#### [0112] 定义

[0113] 在以下描述中,对某些具体的细节进行了阐述,以便透彻地理解各实施方案。然而,本领域技术人员将理解,本发明可以在没有这些细节的情况下实施。在其他情形下,没有详细示出或描述公知的结构,以避免对实施方案的不必要的模糊描述。除非上下文另有要求,在整个说明书及其后的权利要求书中,词语“包含”及其变体,诸如“包括”和“含有”应当解释为开放式、包括性含义,即作为“包括但不限于”。此外,本文提供的标题仅为了方便,并不解释所请求保护的发明的范围或含义。

[0114] 在整个说明书中提到“一个实施方案”或“实施方案”意指与该实施方案结合描述的特定的特征、结构或特性包含在至少一个实施方案中。因此,在整个说明书的各个位置出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”并不必要均指相同的实施方案。此外,特定的特征、结构或特性可在一个或多个实施方案中以任何合适的方式进行组合。另外,如在本说明书和所附的权利要求书中所使用的,除非内容另有明确说明,单数形式的“一”、“一个”及“该(所述)”包括复数对象。还应指出的是,除非内容另有明确说明,术语“或(或者)”通常以其包括“和/或”的含义使用。

[0115] 除非另有说明,如本文所使用的下列术语具有以下含义:

[0116] “氨基”指-NH<sub>2</sub>基团。

[0117] “氰基”或“腈”指-CN基团。

[0118] “羟基 (Hydroxy或hydroxy1)”指-OH基团。

[0119] “硝基”指-NO<sub>2</sub>基团。

[0120] “氧代”指=O取代基。

[0121] “硫代”指=S取代基。

[0122] “烷基”指完全饱和或包含不饱和键的直链或支链的烃链基团,其具有1至30个碳原子,并且通过单键与分子的其余部分连接。涵盖包含1至30个中的任何数目的碳原子的烷基。包含最高达30个碳原子的烷基被称为C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基,同样地,例如,包含最高达12个碳原子的烷基为C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基。包含其他数目的碳原子的烷基(和本文所定义的其他部分)以相似的

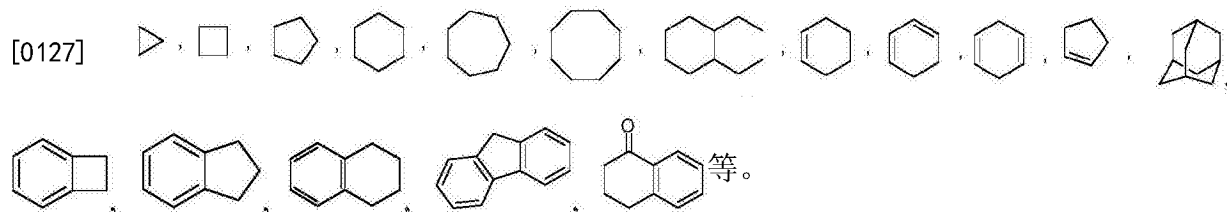
方式表示。烷基包括但不限于, C<sub>1</sub>-C<sub>30</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>烷基和C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>烷基。代表性的烷基包括但不限于, 甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、烯丙基、丙炔基等等。包含不饱和键的烷基包括烯基和炔基。除非在说明书中另外具体说明, 烷基可任选地如下所述被取代。

[0123] “亚烷基”或“亚烷基链”指如以上针对烷基所述的直链或支链的二价烃链。除非在说明书中另外具体说明, 亚烷基可任选地如下所述被取代。

[0124] “烷氧基”指式-OR<sub>a</sub>的基团, 其中R<sub>a</sub>为如上定义的烷基。除非在说明书中另外具体说明, 烷氧基可任选地如下所述被取代。

[0125] “芳基”指由包含氢、6至30个碳原子和至少一个芳香环的烃环体系衍生的基团。该芳基可为单环、双环、三环或四环环系, 可包括稠合或桥接的环系。芳基包括但不限于由醋蒎烯、蒈、醋菲烯、蒽、萹、苯、蒾、茛、茛、不对称引达省、对称引达省、茛满、茛、蔡、非那烯、菲、七曜烯、茛和苯并菲的烃环体系衍生的芳基。除非在说明书中另外具体说明, 术语“芳基”或前缀“芳”(如在“芳烷基”中)意在包括任选取代的芳基。

[0126] “环烷基”指稳定的、非芳族的单环或多环碳环, 其可包括稠合或桥接的环系, 为饱和或不饱和的, 并通过单键连接到分子的其余部分。代表性的环烷基包括但不限于, 具有3到15个碳原子、3至10个碳原子、3至8个碳原子、3至6个碳原子、3至5个碳原子或3至4个碳原子的环烷基。单环环烷基包括, 例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括, 例如, 金刚烷基、降冰片基、十氢化萘基和7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基。除非在说明书中另外具体说明, 环烷基可任选地被取代。环烷基的说明性实例包括但不限于下列部分:



[0128] “稠合的”指与存在的环结构稠合的本文所述的任何环结构。当稠环为杂环基环或杂芳基环时, 在成为稠合的杂环基环或稠合的杂芳基环的一部分的该存在的环结构上的任何碳原子可被氮原子所替代。

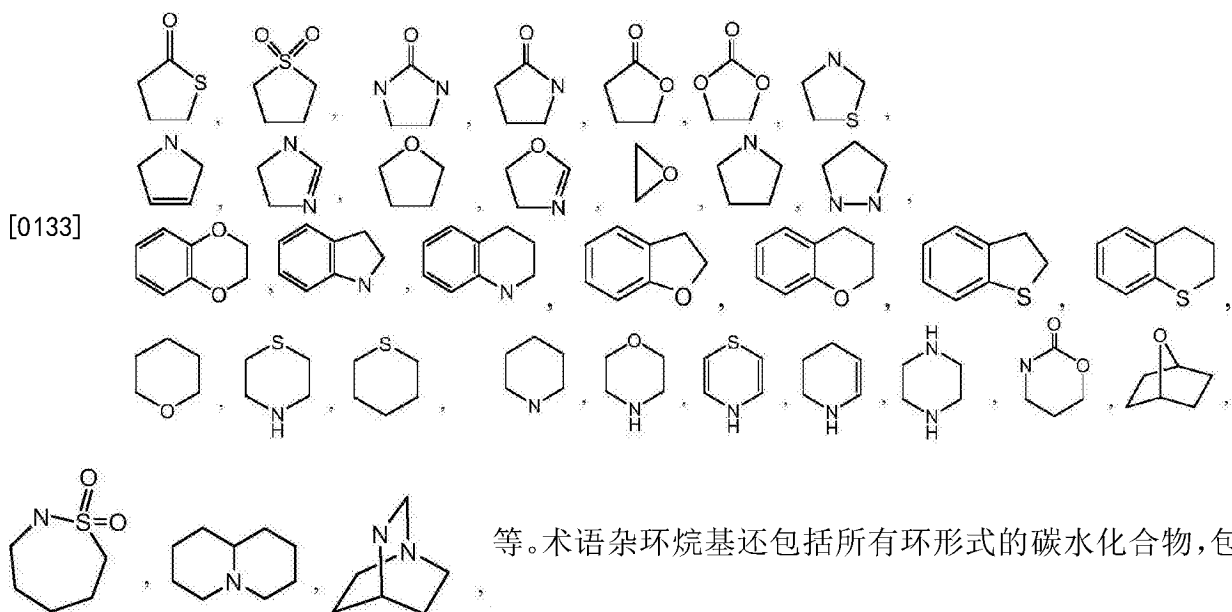
[0129] “卤(卤代)”或“卤素”指溴、氯、氟或碘。

[0130] “卤代烷基”指被如上所定义的一个或多个卤素基团取代的如上所定义的烷基, 例如, 三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。除非在说明书中另外具体说明, 卤代烷基可任选地被取代。

[0131] 相似地, “卤代烷氧基”指式-OR<sub>a</sub>的基团, 其中R<sub>a</sub>为如上所定义的卤代烷基。除非在说明书中另外具体说明, 卤代烷氧基可任选地如下所述被取代。

[0132] “杂环烷基”或“杂环基”或“杂环”指包含2至23个碳原子和1至8个选自氮、氧、磷和硫的杂原子的稳定的3至24元非芳香族环基团。除非在说明书中另外具体说明, 所述杂环基可为单环、双环、三环或四环环系, 可包括稠合或桥接的环系; 并且杂环基中的氮、碳或硫原

子可任选地被氧化;氮原子可任选地被季铵化;且杂环基可以是部分或完全饱和的。这样的杂环基的实例包括但不限于,二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基(4-piperidonyl)、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基、1,1-二氧化-硫代吗啉基、12-冠醚-4、15-冠醚-5、18-冠醚-6、21-冠醚-7、氮杂-18-冠醚-6、二氮杂-18-冠醚-6、氮杂-21-冠醚-7和二氮杂-21-冠醚-7。除非在说明书中另外具体说明,杂环基可任选地被取代。杂环烷基的说明性实例也称为非芳香族杂环,包括:



括但不限于单糖、二糖和寡糖。除非另有说明，杂环烷基在环中具有2至10个碳。应理解，当提到杂环烷基中的碳原子的数目时，在该杂环烷基中的碳原子的数目不同于构成杂环烷基（即杂环烷基环的骨架原子）的原子（包括杂原子）的总数。除非在说明书中另外具体说明，杂环烷基可任选地被取代。

[0134] “杂芳基”指包含氢原子、1至13个碳原子、1至6个选自氮、氧、磷和硫的杂原子以及至少一个芳环的5至14元环系基团。为达到本发明的目的，杂芳基可以是单环、双环、三环或四环环系，可包括稠合或桥接的环系；且在杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地被氧化；氮原子可任选地被季铵化。实例包括但不限于氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基(benzindolyl)、苯并二氧戊环基(benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂萘基、1,4-苯并二噁烷基、苯并蔡并呋喃基(benzonaphthofuranyl)、苯并噁唑基、苯并二氧戊环基、苯并二噁烯基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothenyl或benzothiophenyl)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋喃基、噌啉基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异噻唑基、吡嗪基、异噻唑基、蔡啶基、噻二

唑基、2-氧代氮杂萘基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧代吡啶基、1-氧代嘧啶基、1-氧代吡嗪基、1-氧代哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(thiophenyl)(即,噻吩基(thienyl))。除非在说明书中另外具体说明,杂芳基可任选地被取代。

[0135] 上述所有基团可以是取代的或未取代的。如本文所使用的术语“取代的”指任何上述基团(例如,烷基、亚烷基、烷氧基、芳基、环烷基、卤代烷基、杂环基和/或杂芳基)可进一步被官能化,其中至少一个氢原子被连接非氢原子取代基的键所替代。除非在说明书中具体说明,被取代的基团可包括选自以下的一个或多个取代基:氧代、 $-CO_2H$ 、腈、硝基、羟基、硫代氧基(thiooxy)、烷基、亚烷基、烷氧基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、三烷基铵( $-N^+R_3$ )、N-氧化物、酰亚胺和烯胺;在诸如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基、三芳基甲硅烷基的基团中的硅原子,全氟烷基或全氟烷氧基,例如三氟甲基或三氟甲氧基。“取代的”还指其中一个或多个氢原子被连接杂原子的更高级的键(例如,双键或三键)所替代的任何上述基团,所述杂原子例如为在氧代、羰基、羧基和酯基团中的氧,和在诸如亚胺、脞、脞和脞的基团中的氮。例如,“取代的”包括其中一个或多个氢原子被 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 和 $-SO_2NR_gR_h$ 所替代的上述任何基团。“取代的”还指其中一个或多个氢原子被 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 、 $-SH$ 、 $-SR_g$ 或 $-SSR_g$ 所替代的上述任何基团。在上文中, $R_g$ 和 $R_h$ 相同或不同,并且独立地为氢、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。此外,上述取代基中的每一个还可任选地被一个或多个上述取代基所取代。此外,任何上述基团均可被取代,以包括一个或多个内部氧、硫或氮原子。例如,烷基可被一个或多个内部氧原子所取代,以形成醚或聚醚基团。相似地,烷基可被一个或多个内部硫原子所取代,以形成硫醚、二硫化物等。

[0136] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且该描述包括其中所述事件或情况发生的情形和所述事件或情况不发生的情形。例如,“任选取代的烷基”意指如上所定义的“烷基”或“被取代的烷基”。此外,任选取代的基团可以是未取代的(例如, $-CH_2CH_3$ )、完全取代的(例如, $-CF_2CF_3$ )、单取代的(例如, $-CH_2CH_2F$ ),或以在完全取代和单取代之间的任一水平被取代的(例如, $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CFHCHF_2$ 等)。本领域技术人员将会理解,对于含有一个或多个取代基的任何基团,这些基团并不旨在引入在空间上不能实现的和/或在合成上不可行的任何取代或取代模式(例如,被取代的烷基包括任选取代的环烷基,而该环烷基反过来又被定义为包括任选取代的烷基,如此可能无限循环)。因此,所述的任何取代基一般应理解为具有约1,000道尔顿,并且更典型地,高达约500道尔顿的最大分子量。

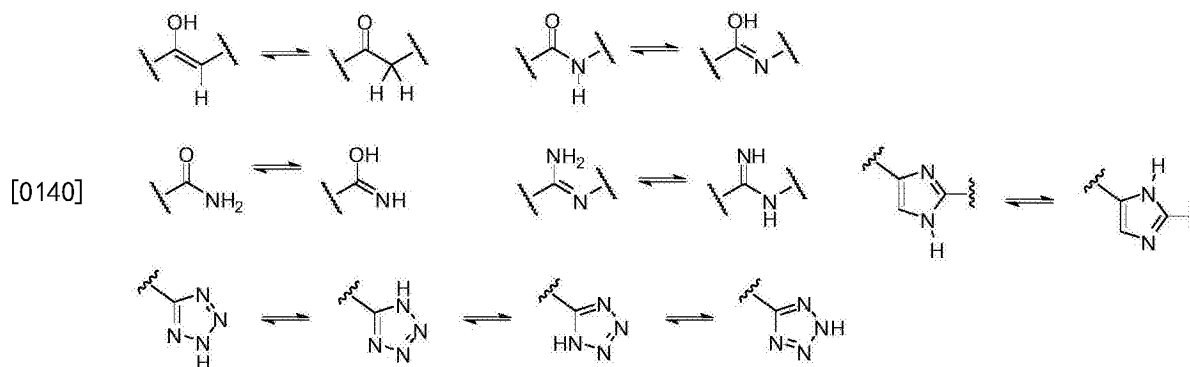
[0137] “有效量”或“治疗有效量”指作为单剂量或作为系列剂量的一部分施用于哺乳动物受试者并有效地产生所需治疗效果的化合物的量。

[0138] 对个体(例如,哺乳动物,如人)或细胞的“治疗(处理)”是在试图改变个体或细胞的自然进程中使用的任何类型的干预。在一些实施方案中,治疗包括在病理性事件或与病



原体接触开始后施用药物组合物,并包括状况的稳定化(例如,状况不恶化,例如,癌症不转移等)或状况的缓解(例如,肿瘤大小减小、癌症缓解、不存在自身免疫疾病的症状等)。在其他实施方案中,治疗还包括预防性处理(例如当个体被怀疑为患有本文所述的状况时,施用本文所述的组合物)。

[0139] “互变异构体”指从分子的一个原子到同一分子的另一个原子的质子转移。本文提供的化合物可作为互变异构体存在。互变异构体为通过氢原子的迁移(伴随单键和相邻双键的转换)可相互转化的化合物。在可能发生互变异构的键合排列中,将存在互变异构体的化学平衡。考虑了本文所公开的化合物的所有互变异构形式。互变异构体的确切比例取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构体相互转化的一些实例包括:

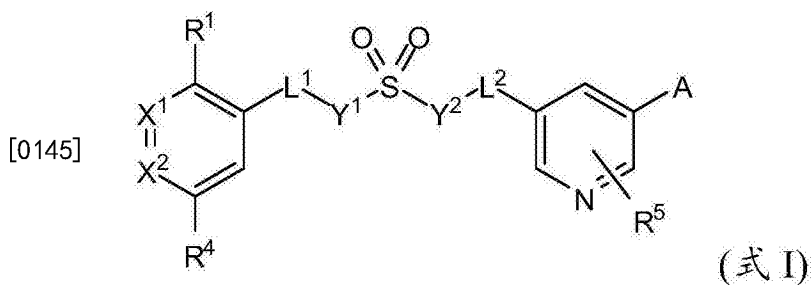


[0141] 本文所公开的化合物的“代谢物”为当化合物被代谢时所形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”指化合物被代谢时所形成的该化合物的生物活性衍生物。如本文所使用的,术语“代谢”指通过其使特定物质被生物体所改变的过程(包括但不限于,水解反应和由酶催化的反应,如氧化反应)的总和。因此,酶可产生化合物的特定结构改变。例如,细胞色素P450催化多种氧化和还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子转变为芳香醇、脂肪族醇、羧酸、胺和游离巯基。关于代谢的进一步信息可从The Pharmacological Basis of Therapeutics,第九版,McGraw-Hill(1996)中获得。本文所公开的化合物的代谢物可通过以下方法来鉴定:将化合物施用于宿主并对来自该宿主的组织样品进行分析,或将化合物与肝细胞在体外温育并对所得化合物进行分析。这两种方法都是本领域公知的。在一些实施方案中,化合物的代谢物通过氧化过程形成,并对应于相应的含羟基化合物。在一些实施方案中,化合物被代谢成药理活性代谢物。

#### [0142] 化合物

[0143] 本文描述了调节TNAP的活性的化合物。在一些实施方案中,本文描述的化合物抑制TNAP。在某些实施方案中,本文描述的化合物可用于治疗与矿质过多相关的状况。

[0144] 在一个方面,本文提供了式I的化合物,或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物、互变异构体、代谢物或N-氧化物:



[0146] 其中：

[0147]  $Y^1$ 和 $Y^2$ 独立地为键或 $-N(R^6)-$ ，其中 $Y^1$ 和 $Y^2$ 中的至少一个为 $-N(R^6)-$ ；

[0148]  $L^1$ 和 $L^2$ 独立地为键或任选取代的亚烷基；

[0149]  $X^1$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^2)-$ ；

[0150]  $X^2$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^3)-$ ；

[0151]  $R^1$ 和 $R^4$ 独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基；

[0152]  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基；

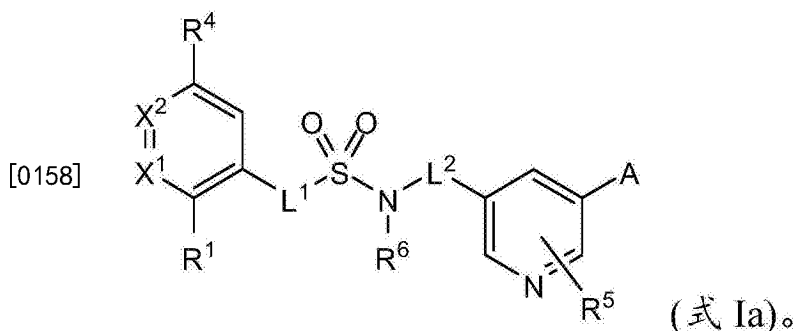
[0153]  $R^6$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基或任选取代的炔基；

[0154]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基，或者 $R^7$ 和 $R^8$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基；

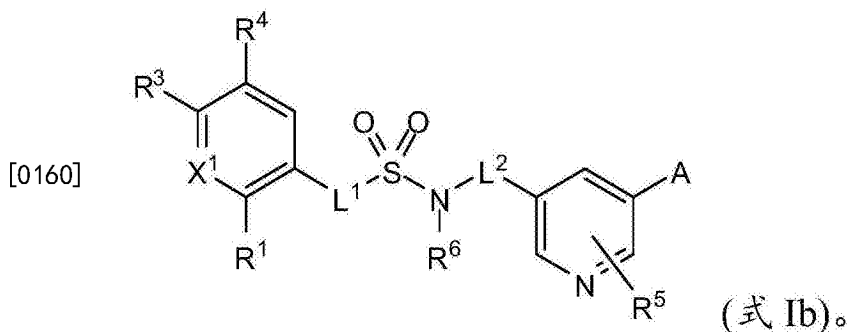
[0155]  $R^9$ 选自氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基；且

[0156] A选自 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基。

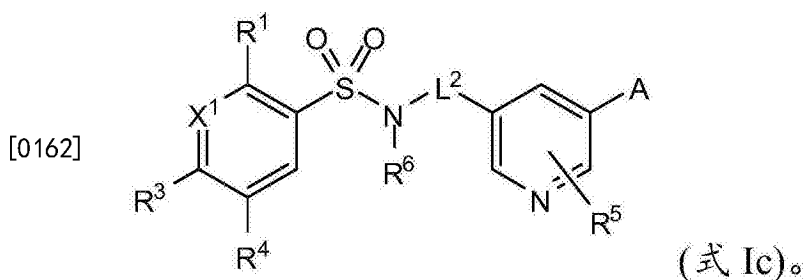
[0157] 在上文或下文描述的一些实施方案中，本文提供了式I的化合物，其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ，如式(Ia)所示：



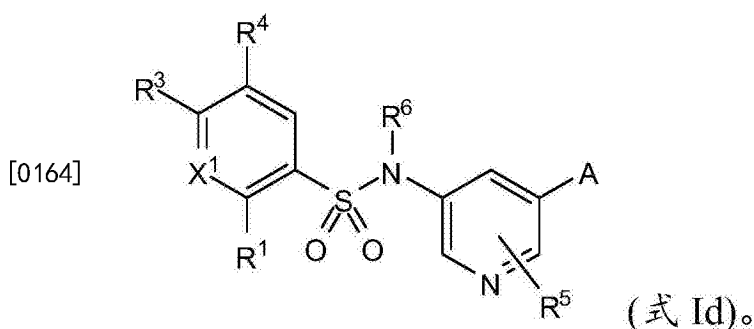
[0159] 在上文或下文描述的某些实施方案中，本文提供了式I的化合物，其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ；且 $X^2$ 为 $=C(R^3)-$ ，如式(Ib)所示：



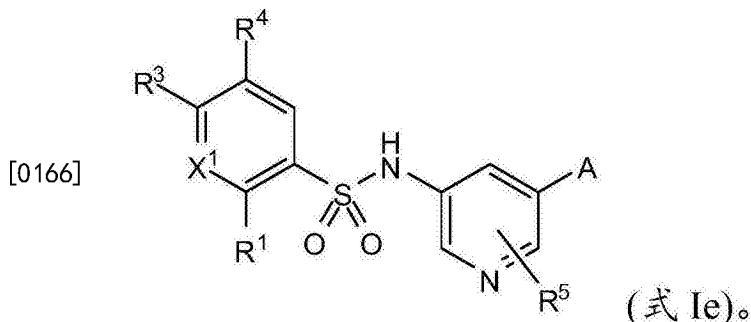
[0161] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式I的化合物,其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ;  $X^2$ 为 $=C(R^3)-$ ;且 $L^1$ 为键,如式Ic所示:



[0163] 在上文或下文描述的某些实施方案中,本文提供了式I的化合物,其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ;  $X^2$ 为 $=C(R^3)-$ ;  $L^1$ 为键;且 $L^2$ 为键,如式Id所示:



[0165] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式I的化合物,其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ;  $X^2$ 为 $=C(R^3)-$ ;  $L^1$ 为键;  $L^2$ 为键;且 $R^6$ 为氢,如式Ie所示:



[0167] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式I的化合物,其中 $L^2$ 为任选取代的亚烷基。

[0168] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式I的化合物,其中 $X^1$ 为 $=C(R^2)-$ 。

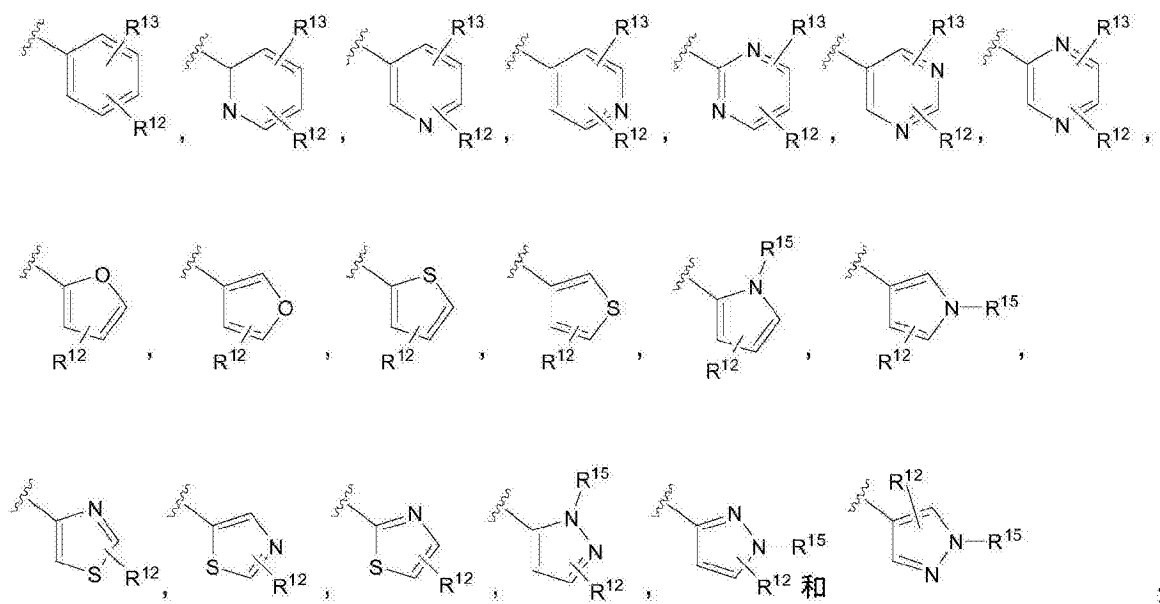
[0169] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式I的化合物,其中 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独

立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-CN、-C(O)-OMe、甲基、-OMe和-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中，R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地选自氢、Cl、甲基和-OMe。在某些实施方案中，R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为氢。

[0170] 对于上文或下文描述的任何实施方案，本文提供了式I的化合物，其中R<sup>1</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自氢、-F、-Cl、-Br、-CN、-C(O)-N(R<sup>7</sup>)-R<sup>8</sup>、-C(O)-O-R<sup>9</sup>、甲基、-OMe、-OCF<sub>3</sub>、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基。在一些实施方案中，R<sup>4</sup>为任选取代的苯基或任选取代的5元或6元杂芳基。在某些实施方案中，R<sup>4</sup>为-C(O)-N(R<sup>7</sup>)-R<sup>8</sup>、-C(O)-O-R<sup>9</sup>。在一些实施方案中，R<sup>1</sup>和R<sup>4</sup>独立地选自-F、-Cl、-Br、-CN、-OMe和-OCF<sub>3</sub>。在某些实施方案中，R<sup>1</sup>为-OMe或-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中，R<sup>1</sup>为-OMe且R<sup>4</sup>为-Cl。

[0171] 在上文或下文描述的一些实施方案中，本文提供了式I的化合物，其中A为任选取代的苯基或任选取代的5元或6元杂芳基。在一些实施方案中，A选自：

[0172]



[0173] 其中：

[0174] R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>独立地选自氢、卤素、-CN、-OH、-C(O)-N(R<sup>17</sup>)-R<sup>18</sup>、-C(O)-O-R<sup>19</sup>、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基，

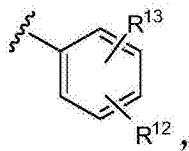
[0175] 其中：

[0176] R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基，或者R<sup>17</sup>和R<sup>18</sup>与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基；且

[0177] R<sup>19</sup>选自氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基；且

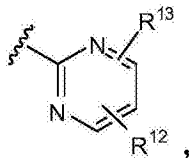
[0178] R<sup>15</sup>为氢或任选取代的烷基。

[0179] 在上文或下文描述的某些实施方案中，本文提供了式I的化合物，其中A为



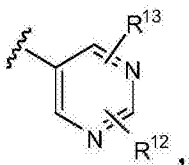
其中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 独立地选自氢、-F、-CN、-OH、-OMe和-C(=O)-O-Me。

[0180] 在上文或下文描述的某些实施方案中, 本文提供了式I的化合物, 其中A为



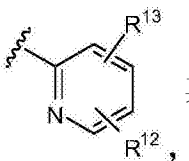
其中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 独立地选自氢、-F、-CN、-OH、-OMe和-C(=O)-O-Me。

[0181] 在上文或下文描述的某些实施方案中, 本文提供了式I的化合物, 其中A为



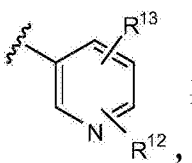
其中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 独立地选自氢、-F、-CN、-OH、-OMe和-C(=O)-O-Me。

[0182] 在上文或下文描述的某些实施方案中, 本文提供了式I的化合物, 其中A为



其中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 独立地选自氢、-F、-CN、-OH、-OMe和-C(=O)-O-Me。

[0183] 在上文或下文描述的某些实施方案中, 本文提供了式I的化合物, 其中A为

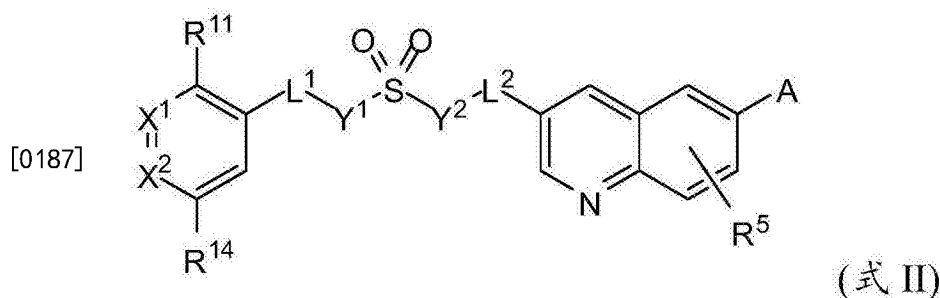


其中 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 独立地选自氢、-F、-CN、-OH、-OMe和-C(=O)-O-Me。

[0184] 在上文或下文描述的一些实施方案中, 本文提供了式I的化合物, 其中A为-C(=O)-O- $R^9$ 。在某些实施方案中, $R^9$ 选自氢、任选取代的烷基、任选取代的环烷基和任选取代的苯基。在一些实施方案中, $R^9$ 选自氢、甲基、乙基、丙基、环己基和苯基。

[0185] 在上文或下文描述的某些实施方案中, 本文提供了式I的化合物, 其中A为-C(=O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 。在一些实施方案中, $R^7$ 和 $R^8$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基。在某些实施方案中, 任选取代的杂环氨基为任选取代的吡咯烷、任选取代的哌啶、任选取代的吗啉或任选取代的哌嗪。在一些实施方案中, $R^7$ 为氢且 $R^8$ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的苯基。在某些实施方案中, $R^7$ 为氢且 $R^8$ 选自甲基、乙基、丙基、2-二甲氨基乙基、2-甲氧基乙基、环己基和苯基。在一些实施方案中, $R^7$ 和 $R^8$ 为氢。

[0186] 在另一方面, 本文提供了式II的化合物, 或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物、互变异构体、代谢物或N-氧化物:



[0188] 其中：

[0189]  $Y^1$ 和 $Y^2$ 独立地为键或 $-N(R^6)-$ ，其中 $Y^1$ 和 $Y^2$ 中的至少一个为 $-N(R^6)-$ ；

[0190]  $L^1$ 和 $L^2$ 独立地为键或任选取代的亚烷基；

[0191]  $X^1$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^2)-$ ；

[0192]  $X^2$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^3)-$ ；

[0193]  $R^{11}$ 选自 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基；

[0194]  $R^{14}$ 选自氢、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基；

[0195]  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基；

[0196]  $R^6$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基或任选取代的炔基；

[0197]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基，或者 $R^7$ 和 $R^8$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基；

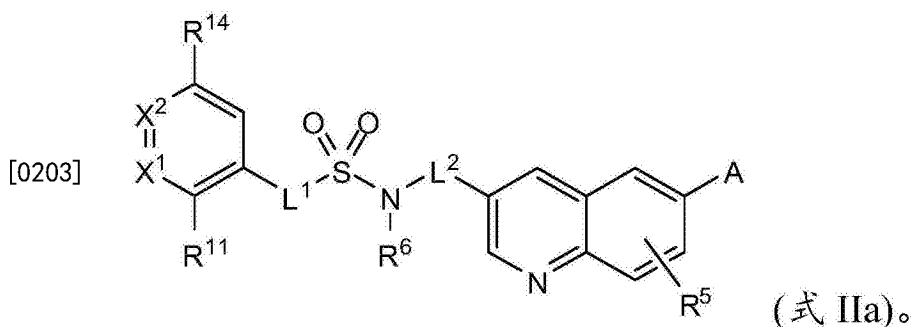
[0198]  $R^9$ 选自任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基；且

[0199]  $A$ 选自氢、任选取代的烷基、 $-OH$ 、任选取代的烷氧基、任选取代的卤代烷氧基、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基，

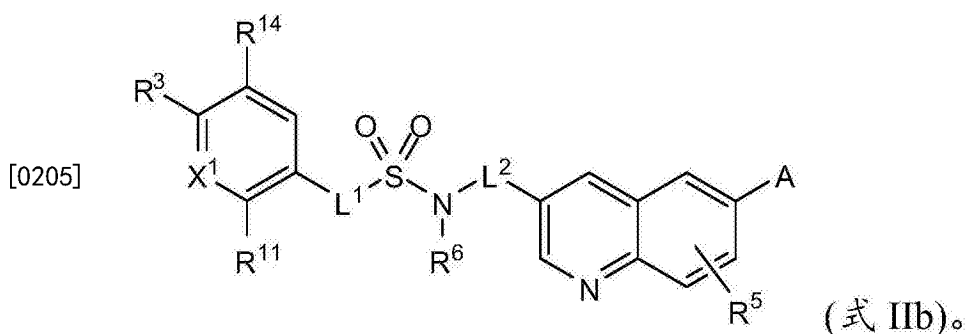
[0200] 其中：

[0201] 若 $A$ 和 $R^5$ 为氢且 $R^1$ 为甲氧基，则 $R^{14}$ 独立地选自氢、 $-Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的 $C_2$ -至 $C_6$ -烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的 $C_2$ -至 $C_6$ -烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基。

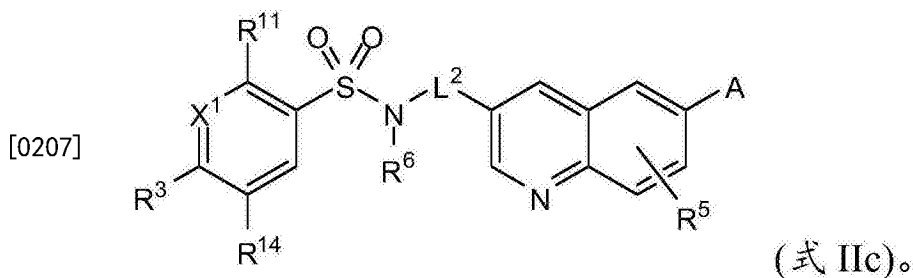
[0202] 在上文或下文描述的一些实施方案中，本文提供了式II的化合物，其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ，如式IIa所示：



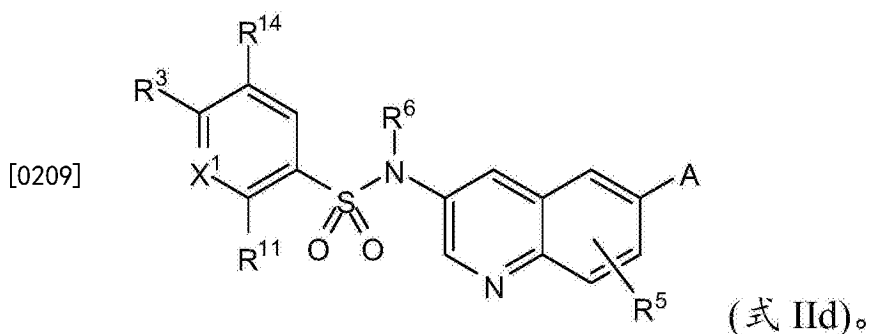
[0204] 在上文或下文描述的某些实施方案中,本文提供了式II的化合物,其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-;且X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-,如式IIb所示:



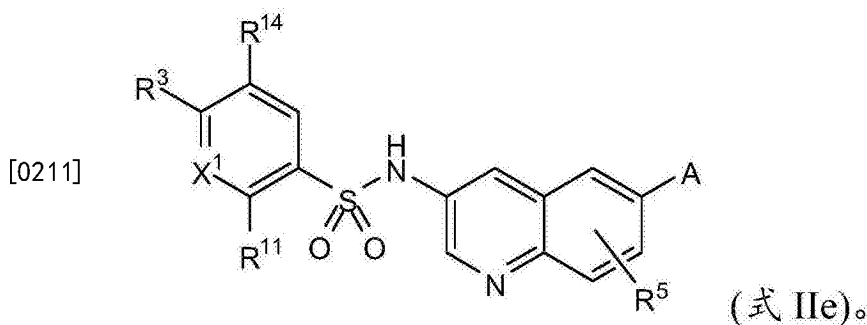
[0206] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式II的化合物,其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-;X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-;且L<sup>1</sup>为键,如式IIc所示:



[0208] 在上文或下文描述的某些实施方案中,本文提供了式II的化合物,其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-;X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-;L<sup>1</sup>为键;且L<sup>2</sup>为键,如式IIId所示:



[0210] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式II的化合物,其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-;X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-;L<sup>1</sup>为键;L<sup>2</sup>为键;且R<sup>6</sup>为氢,如式IIe所示:



[0212] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式II的化合物,其中 $L^2$ 为任选取代的亚烷基。

[0213] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式II的化合物,其中 $X^1$ 为 $=C(R^2)-$ 。

[0214] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式II的化合物,其中 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、-Cl、-Br、-CN、-C(O)-OMe、甲基、-OMe和-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、Cl、甲基和-OMe。在某些实施方案中, $R^2$ 和 $R^3$ 为氢。

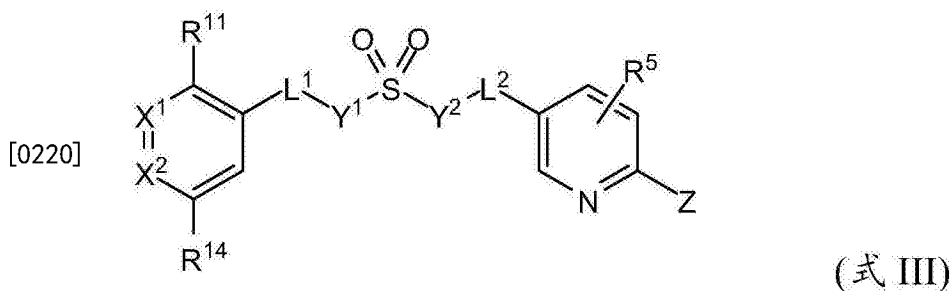
[0215] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式II的化合物,其中 $R^{11}$ 选自-Cl、-CN、-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 、-C(O)-O- $R^9$ 、甲基、-OMe、-OCF<sub>3</sub>、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;且 $R^{14}$ 选自氢、-Cl、-Br、-CN、-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 、-C(O)-O- $R^9$ 、甲基、-OMe、-OCF<sub>3</sub>、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基。在某些实施方案中, $R^{14}$ 为任选取代的苯基或任选取代的5元或6元杂芳基。在一些实施方案中, $R^{14}$ 为-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 或-C(O)-O- $R^9$ 。在某些实施方案中, $R^{11}$ 和 $R^{14}$ 独立地选自-Cl、-Br、-CN、-OMe和-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中, $R^{11}$ 为-OMe或-OCF<sub>3</sub>。

[0216] 在上文或下文描述的某些实施方案中,本文提供了式II的化合物,其中A为-C(O)-O- $R^9$ 。在一些实施方案中, $R^9$ 为氢或甲基。

[0217] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式II的化合物,其中A为-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 。在某些实施方案中, $R^7$ 为氢且 $R^8$ 为任选取代的烷基、任选取代的环烷基或任选取代的苯基。在一些实施方案中, $R^7$ 为氢且 $R^8$ 选自氢、甲基、乙基、丙基、环丙基和环己基。

[0218] 在上文或下文描述的某些实施方案中,本文提供了式II的化合物,其中A选自任选取代的烷基、-OH、任选取代的烷氧基和任选取代的卤代烷氧基。在一些实施方案中,A为甲基、二甲基氨基甲基、-OH、-OMe或-OCF<sub>3</sub>。

[0219] 在进一步的方面,本文提供了式III的化合物,或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物、互变异构体、代谢物或N-氧化物:



[0221] 其中:



[0222]  $Y^1$ 和 $Y^2$ 独立地为键或 $-N(R^6)-$ ;

[0223]  $L^1$ 和 $L^2$ 独立地为键或任选取代的亚烷基;

[0224]  $X^1$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^2)-$ ;

[0225]  $X^2$ 为 $=N-$ 或 $=C(R^3)-$ ;

[0226]  $R^{11}$ 选自 $Cl$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0227]  $R^{14}$ 选自氢、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0228]  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;

[0229]  $R^6$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基或任选取代的炔基;

[0230]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基,或者 $R^7$ 和 $R^8$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基;

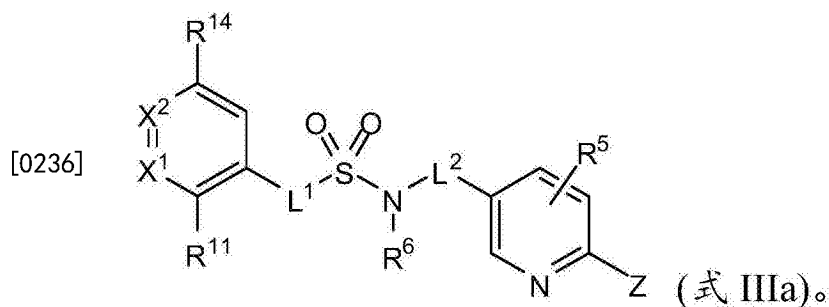
[0231]  $R^9$ 选自任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基;且

[0232]  $Z$ 为氢或 $-N(R^{17})-R^{18}$ ,其中:

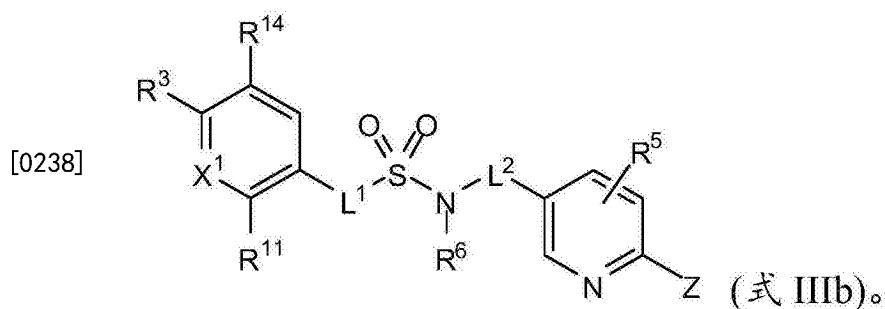
[0233] 若 $Z$ 和 $R^5$ 为氢且 $R^{11}$ 为烷氧基,则 $R^{14}$ 独立地选自氢、 $Br$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、任选取代的 $C_2$ -至 $C_6$ -烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的 $C_2$ -至 $C_6$ -烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基;且

[0234]  $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基,或者 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基。

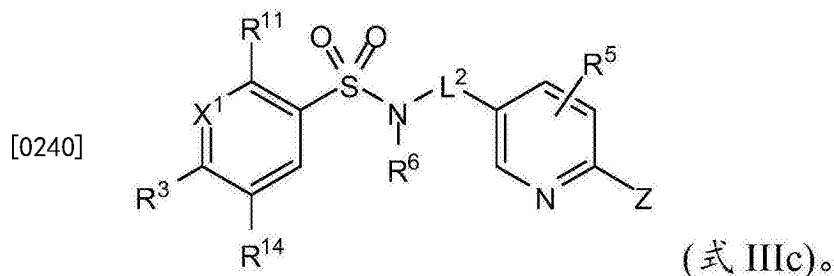
[0235] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式III的化合物,其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ,如式(IIIa)所示:



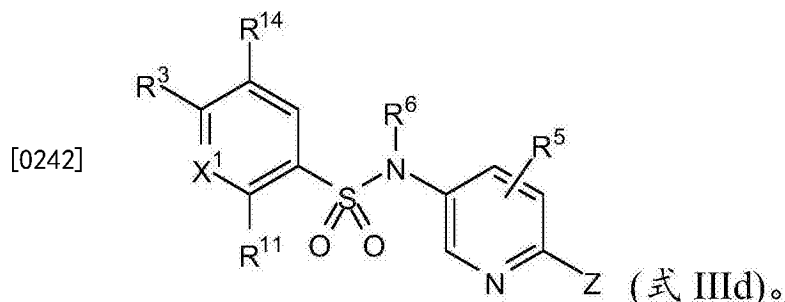
[0237] 在上文或下文描述的某些实施方案中,本文提供了式III的化合物,其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$ 为 $-N(R^6)-$ ;且 $X^2$ 为 $=C(R^3)-$ ,如式IIIb所示:



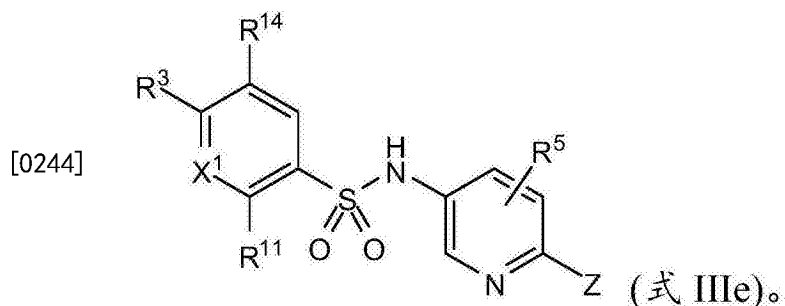
[0239] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式III的化合物,其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-;X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-;且L<sup>1</sup>为键,如式IIIc所示:



[0241] 在上文或下文描述的某些实施方案中,本文提供了式III的化合物,其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-;X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-;L<sup>1</sup>为键;且L<sup>2</sup>为键,如式IIId所示:



[0243] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式III的化合物,其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-;X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-;L<sup>1</sup>为键;L<sup>2</sup>为键;且R<sup>6</sup>为氢,如式IIIe所示:



[0245] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式III的化合物,其中L<sup>2</sup>为任选取代的亚烷基。

[0246] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式III的化合物,其中X<sup>1</sup>为=C(R<sup>2</sup>)-。

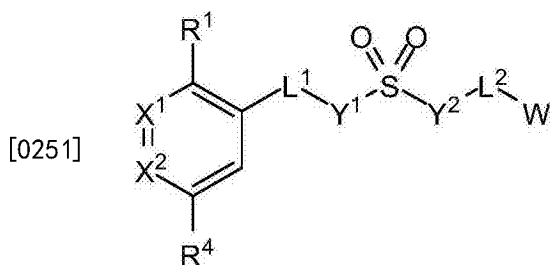
[0247] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式III的化合物,其中R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>独立地选自氢、-Cl、-Br、-CN、-C(O)-OMe、甲基、-OMe和-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中,R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和R<sup>5</sup>

独立地选自氢、Cl、甲基和-OMe。在某些实施方案中， $R^2$ 和 $R^3$ 为氢。

[0248] 在上文或下文提供的一些实施方案中，本文提供了式III的化合物，其中 $R^{11}$ 选自Cl、-CN、-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 、-C(O)-O- $R^9$ 、甲基、-OMe、-OCF<sub>3</sub>、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基；且 $R^{14}$ 选自氢、Cl、Br、-CN、-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 、-C(O)-O- $R^9$ 、甲基、-OMe、-OCF<sub>3</sub>、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基。在某些实施方案中， $R^{14}$ 为任选取代的苯基或任选取代的5元或6元杂芳基。在一些实施方案中， $R^{14}$ 为-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 或-C(O)-O- $R^9$ 。在某些实施方案中， $R^{11}$ 和 $R^{14}$ 独立地选自-Cl、-Br、-CN、-OMe和-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中， $R^{11}$ 为-OMe或-OCF<sub>3</sub>。

[0249] 在上文或下文提供的某些实施方案中，本文提供了式III的化合物，其中Z为-N( $R^{17}$ )- $R^{18}$ 。在一些实施方案中，Z为氨基、甲基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、2-甲氧基乙基氨基、二甲基氨基、2-(二甲基氨基)乙基氨基、吗啉或4-甲基哌嗪基。

[0250] 在另一方面，本文提供了式IV的化合物，或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物、互变异构体、代谢物或N-氧化物：



(式 IV)

[0252] 其中：

[0253]  $Y^1$ 和 $Y^2$ 独立地为键或-N( $R^6$ )-；

[0254]  $L^1$ 和 $L^2$ 独立地为键或任选取代的亚烷基；

[0255]  $X^1$ 为=N-或=C( $R^2$ )-；

[0256]  $X^2$ 为=N-或=C( $R^3$ )-；

[0257]  $R^1$ 和 $R^4$ 独立地选自氢、卤素、-CN、-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 、-C(O)-O- $R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基；

[0258]  $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、卤素、-CN、-C(O)-N( $R^7$ )- $R^8$ 、-C(O)-O- $R^9$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基；

[0259]  $R^6$ 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基或任选取代的炔基；

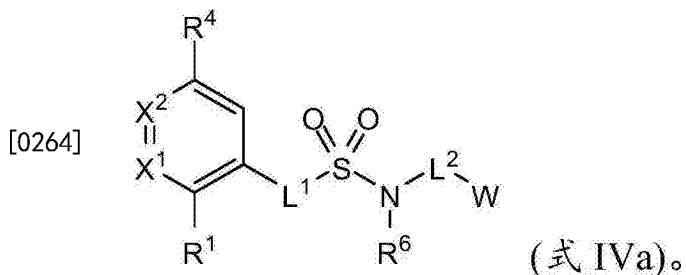
[0260]  $R^7$ 和 $R^8$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基，或者 $R^7$ 和 $R^8$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基；

[0261]  $R^9$ 选自氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基；且

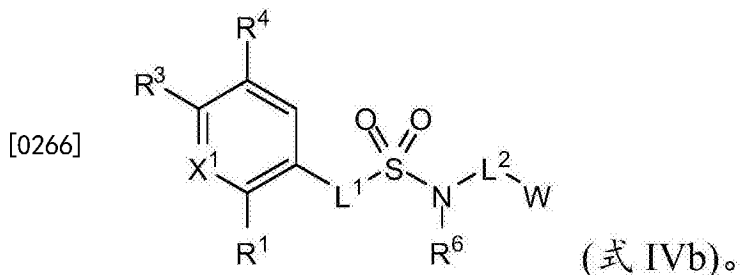
[0262] W选自任选取代的5元杂芳基、除吡啶-3-基以外的任选取代的6元杂芳基、任选取代的9元杂芳基或除喹啉-3-基以外的任选取代的10元杂芳基。

[0263] 在上文或下文描述的一些实施方案中，本文提供了式IV的化合物，其中 $Y^1$ 为键且 $Y^2$

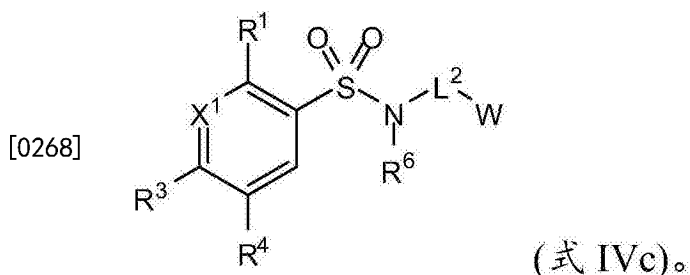
为-N(R<sup>6</sup>)-, 如式IVa所示:



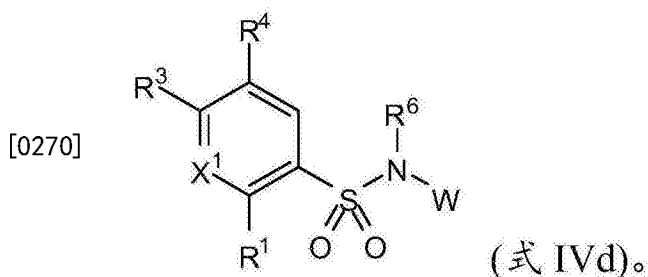
[0265] 在上文或下文描述的某些实施方案中, 本文提供了式IV的化合物, 其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-; 且X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-, 如式IVb所示:



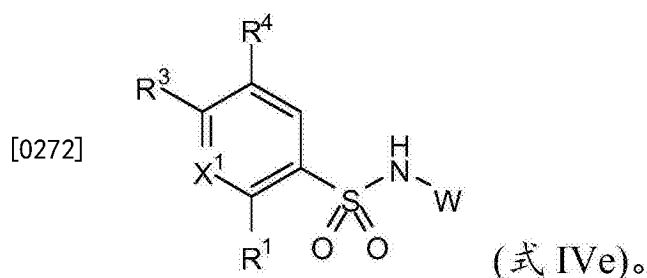
[0267] 在上文或下文描述的一些实施方案中, 本文提供了式IV的化合物, 其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-; X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-; 且L<sup>1</sup>为键, 如式IVc所示:



[0269] 在上文或下文描述的某些实施方案中, 本文提供了式IV的化合物, 其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-; X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-; L<sup>1</sup>为键; 且L<sup>2</sup>为键, 如式IVd所示:



[0271] 在上文或下文描述的一些实施方案中, 本文提供了式IV的化合物, 其中Y<sup>1</sup>为键且Y<sup>2</sup>为-N(R<sup>6</sup>)-; X<sup>2</sup>为=C(R<sup>3</sup>)-; L<sup>1</sup>为键; L<sup>2</sup>为键; 且R<sup>6</sup>为氢, 如式IVe所示:



[0273] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式IV的化合物,其中 $L^2$ 为任选取代的亚烷基。

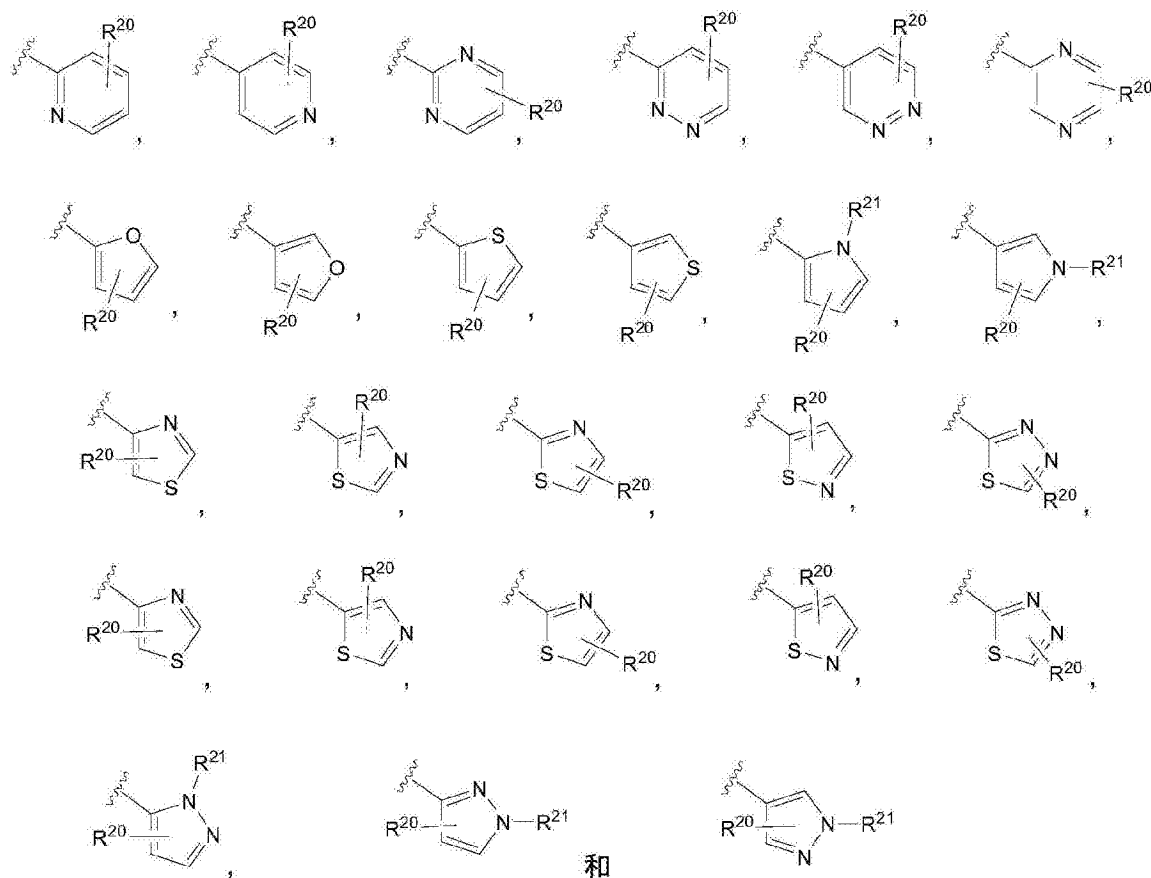
[0274] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式IV的化合物,其中 $X^1$ 为 $=C(R^2)-$ 。

[0275] 对于上文或下文描述的任何实施方案,本文提供了式IV的化合物,其中 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-OMe$ 、甲基、 $-OMe$ 和 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中, $R^2$ 、 $R^3$ 和 $R^5$ 独立地选自氢、 $Cl$ 、甲基和 $-OMe$ 。在某些实施方案中, $R^2$ 和 $R^3$ 为氢。

[0276] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式IV的化合物,其中 $R^1$ 和 $R^4$ 独立地选自氢、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 、 $-C(O)-O-R^9$ 、甲基、 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基。在某些实施方案中, $R^4$ 为任选取代的苯基或任选取代的5元或6元杂芳基。在一些实施方案中, $R^4$ 为 $-C(O)-N(R^7)-R^8$ 或 $-C(O)-O-R^9$ 。在某些实施方案中, $R^1$ 和 $R^4$ 独立地选自 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-CN$ 、 $-OMe$ 和 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中, $R^1$ 为 $-OMe$ 或 $-OCF_3$ 。

[0277] 在上文或下文描述的某些实施方案中,本文提供了式IV的化合物,其中 $W$ 选自:

[0278]



[0279] 其中:

[0280]  $R^{20}$ 选自氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^{17})-\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{19}$ 、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、任选取代的苯基和任选取代的5元或6元杂芳基,

[0281] 其中:

[0282]  $\text{R}^{17}$ 和 $\text{R}^{18}$ 独立地为氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的苯基,或者 $\text{R}^{17}$ 和 $\text{R}^{18}$ 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环氨基;且

[0283]  $\text{R}^{19}$ 选自氢、任选取代的烷基、卤代烷基、任选取代的环烷基、任选取代的杂环烷基和任选取代的苯基;且

[0284]  $\text{R}^{21}$ 为氢或任选取代的烷基。

[0285] 在上文或下文描述的一些实施方案中,本文提供了式IV的化合物,其中 $\text{R}^{20}$ 选自氢、任选取代的烷基和卤代烷基。在某些实施方案中, $\text{R}^{20}$ 为甲基或三氟甲基。在一些实施方案中, $\text{R}^{21}$ 为甲基。

[0286] 化合物的制备

[0287] 本文描述了抑制TNAP活性的式I-IV的化合物及其制备方法。本文还描述了这些化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物以及药学上可接受的前药。还提供了包含至少一种这样的化合物或该化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学活性代谢物或药学上可接受的前药以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0288] 式I-IV的化合物可使用本领域技术人员已知的标准合成反应或使用本领域已知的方法来合成。可以以线性顺序采用反应来提供所述化合物,或者可使用这些反应来合成片段,随后通过本领域已知的方法进行连接。

[0289] 用于合成本文所述的化合物的起始材料可以合成或可从商业来源获得,该商业来源例如是但不限于Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin)、Bachem (Torrance, California)或Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)。本文所述的化合物及其他具有不同取代基的相关化合物可使用本领域技术人员已知的技术和材料来合成,例如使用描述于诸如以下的技术和材料:March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第4版., (Wiley 1992); Carey和Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第4版., Vols. A和B (Plenum 2000, 2001); Green和Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 第3版., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); 以及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。(所有这些均通过引用整体并入本文)。用于合成本文所述的化合物的其他方法可见于国际专利公开号WO 01/01982901, Arnold等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2167-2170; Burchat等, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 1687-1690。用于制备本文所公开的化合物的一般方法可从本领域已知的反应得到,并且为了引入在如本文所提供的通式中所见的各个部分,如本领域

域技术人员所公认的,可通过使用适当的试剂和条件对该反应进行修改。

[0290] 如果需要,可使用包括但不限于过滤、蒸馏、结晶及色谱法等常规技术来分离和纯化反应产物。这类材料可使用包括物理常数和波谱数据在内的常规手段来表征。

[0291] 本文所述的化合物可制备成单一异构体或异构体的混合物。

[0292] 本文所公开的化合物的其他形式

[0293] 异构体

[0294] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提供的化合物包括所有顺式、反式、顺、反、异侧(E)和同侧(Z)异构体及其相应的混合物。在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。本文所述的化合物包括在本文所述的通式内的所有可能的互变异构体。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,且每个中心都以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有的非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式及其相应的混合物。在本文所提供的化合物和方法的另外的实施方案中,从单个制备步骤、组合或相互转化中得到的对映异构体和/或非对映异构体的混合物对于本文所述的应用是有用的。在一些实施方案中,通过以下方法将本文所述的化合物制备成它们的单独的立体异构体:将该化合物的外消旋混合物与旋光性拆分剂反应以形成一对非对映异构体化合物,分离该非对映异构体,并回收光学纯的对映异构体。在一些实施方案中,优选可分离的复合物(例如结晶的非对映异构体盐)。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理性质(例如熔点、沸点、溶解度、反应性等),并利用这些差异性将其分离。在一些实施方案中,通过手性色谱法或优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离非对映异构体。在一些实施方案中,随后通过任何不会导致外消旋化的实用手段,连同拆分剂一起回收光学纯的对映异构体。

[0295] 标记的化合物

[0296] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以它们的同位素标记的形式存在。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过作为药物组合物施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文所公开的化合物包括同位素标记的化合物,该同位素标记的化合物与本文所述的化合物相同,不同之处在于一个或多个原子被具有的原子量或质量数不同于自然界中通常发现的原子量或质量数的原子所替代。可并入本发明的化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,例如分别为 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ 。包含上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述化合物及其代谢物、药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物在本发明的范围内。某些同位素标记的化合物,例如已并入放射性同位素如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ 的化合物,可用于药物和/或底物组织分布试验。氚化的(即 $^3\text{H}$ )和碳-14(即 $^{14}\text{C}$ )同位素因其易于制备和检测是特别优选的。此外,采用重同位素如氘(即 $^2\text{H}$ )进行替换产生由更高的代谢稳定性所产生的某些治疗优势,例如增加的体内半衰期或减少的剂量需求。在一些实施方案中,同位素标记的化合物、其药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂化物、水合物或衍生物通过任何合适的方法进行制备。

[0297] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他手段进行标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

**[0298] 药学上可接受的盐**

[0299] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为其药学上可接受的盐存在。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文所公开的方法包括通过作为药物组合物施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0300] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,并因此与多种无机碱或有机碱以及无机酸或有机酸中的任何物质反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在本发明的化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或通过将游离形式的经纯化的化合物分别与合适的酸或碱反应,并分离由此形成的盐来制备。

[0301] 药学上可接受的盐的实例包括通过将本文所述的化合物与无机酸、有机酸或无机碱反应所制备的那些盐,这些盐包括:乙酸盐、丙烯酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸氢盐、溴化物、丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、己酸盐、辛酸盐、氯苯甲酸盐、氯化物、柠檬酸盐、环戊基丙酸盐、癸酸盐、二葡萄糖酸盐、磷酸二氢盐、二硝基苯甲酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐 (glucoheptanoate)、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己炔-1,6-二酸盐、羟基苯甲酸盐、 $\gamma$ -羟基丁酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、碘化物、异丁酸盐、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、扁桃酸盐、偏磷酸盐、甲磺酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、磷酸一氢盐、1-萘磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、帕莫酸盐 (palmoate)、果胶酸盐 (pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、焦硫酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、邻苯二甲酸盐、苯乙酸盐、苯丁酸盐、丙磺酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐 (undecionate) 和二甲苯磺酸盐。

[0302] 此外,可通过使所述化合物的游离碱形式与药学上可接受的无机或有机酸反应将该化合物制备成药学上可接受的盐,该药学上可接受的无机或有机酸包括但不限于:无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等;和有机酸,如乙酸、丙酸、己酸、环戊基丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、对甲苯磺酸、酒石酸、三氟乙酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基) 苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、芳基磺酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2] 辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基二-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸和粘康酸。在一些实施方案中,其他酸如草酸,虽然其本身并不是药学上可接受的,但在盐的制备中可用作中间体以获得发明的化合物及其药学上可接受的酸加成盐。

[0303] 在一些实施方案中,包含游离酸基团的本文所述的化合物与合适的碱(如药学上可接受的金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐、硫酸盐)、与氨或与药学上可接受的有机伯、仲、叔或季胺反应。代表性的盐包括碱金属或碱土金属盐,如锂、钠、钾、钙和镁和铝盐等。碱的说明性实例包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化胆碱、碳酸钠、 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 等。

[0304] 可用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪等。应当理解的是,本文所述的化合物还包括它们所包含的任何碱性含氮基团的季铵化。在一些实施方案中,通过这样的季铵化获得水溶性或油溶性或可分散的产物。



### [0305] 溶剂化物

[0306] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为溶剂化物存在。本发明提供了通过施用这样的溶剂化物来治疗疾病的方法。本发明进一步提供了通过作为药物组合物施用这样的溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0307] 溶剂化物包含化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在一些实施方案中,溶剂化物在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或者当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可在本文所述的过程中方便地制备或形成。仅举例而言,本文所述的化合物的水合物可通过使用有机溶剂(包括但不限于二氧杂环己烷、四氢呋喃或甲醇)从水性/有机溶剂混合物中重结晶来方便地制备。此外,本文提供的化合物可以以非溶剂化以及溶剂化形式存在。一般而言,对于本文提供的化合物和方法而言,认为溶剂化形式等同于非溶剂化形式。

### [0308] 多晶型物

[0309] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为多晶型物存在。本发明提供了通过施用这样的多晶型物来治疗疾病的方法。本发明进一步提供了通过作为药物组合物施用这样的多晶型物来治疗疾病的方法。

[0310] 因此,本文所述的化合物包括其所有的结晶形式(称为多晶型物)。多晶型物包括化合物的具有相同元素组成的不同晶体堆积排列。在某些情形下,多晶型物具有不同的X射线衍射图样、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。在某些情形下,诸如重结晶溶剂、结晶速率和储存温度等各种因素造成单晶形式占主导地位。

### [0311] 前药

[0312] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以前药形式存在。本发明提供了通过施用这样的前药来治疗疾病的方法。本发明进一步提供了通过作为药物组合物施用这样的前药来治疗疾病的方法。

[0313] 前药通常为药物前体,该药物前体在施用于个体并在随后被吸收后,通过一些过程(如经由代谢途径的转变)转化为活性的或活性更强的物质。一些前药具有存在于该前药上使其活性较低和/或赋予药物溶解度或一些其他性质的化学基团。一旦该化学基团从前药上切除和/或修饰,则产生活性药物。前药通常是有用的,因为在一些情况下,它们比母体药物更易于施用。例如,它们通过口服给药是生物可利用的,而母体药物则不能。在某些情形下,前药相对于母体药物还具有改善的在药物组合物中的溶解度。并非限制性地,前药的一个实例为作为酯(“前药”)施用,以便于穿过细胞膜(在此处水溶性不利于迁移)传送的本文所述的化合物,但该化合物随后一旦处于水溶性是有益的细胞内部时,便通过代谢水解为羧酸——活性实体。前药的另一个实例是与酸基团键合的短肽(聚氨基酸),其中该肽被代谢以露出活性部分。(参见例如,在A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen和Bundgaard编著,1991,第5章,113-191页的Bundgaard,“Design and Application of Prodrugs”,其通过引用并入本文)。

[0314] 在一些实施方案中,将前药设计为可逆的药物衍生物,以用作改性剂以增强药物至位点特异性组织的转运。迄今为止的前药设计是提高治疗性化合物的有效水溶性,以便靶向至水是主要溶剂的区域。

[0315] 此外,本文所述的化合物的前药衍生物可通过本文所述的或本领域已知的其他方

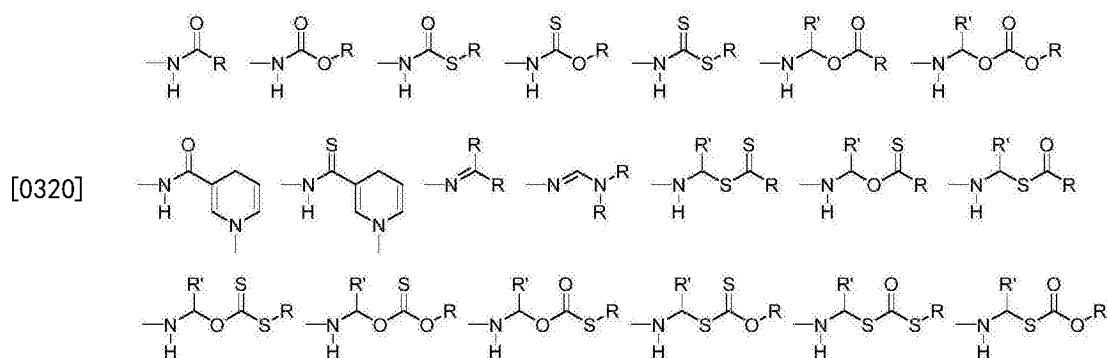
法(进一步的细节参见Saulnier等,Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994,4,1985)来制备。仅举例而言,适当的前药可通过使非衍生的化合物与合适的氨甲酰化试剂(诸如但不限于1,1-酰氧基烷基氯甲酸酯(1,1-acyloxyalkylcarbanochloridate)、对硝基苯基碳酸酯等)反应来制备。本文所述的化合物的前药形式(其中前药在体内代谢以产生本文所述的衍生物)也包含在权利要求的范围内。实际上,一些本文所述的化合物是另一衍生物或活性化合物的前药。

[0316] 在一些实施方案中,前药包括这样的化合物,其中氨基酸残基或两个或多个(如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺键或酯键共价连接至本发明的化合物的游离氨基、羟基或羧基基团。氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的氨基酸,并且还包括4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链赖氨酸、异锁链赖氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 $\beta$ -丙氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、瓜氨酸(citrulline)、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸。在其他实施方案中,前药包括这样的化合物,其中核酸残基或两个或多个(如两个、三个或四个)核酸残基的寡核苷酸共价连接至本发明的化合物。

[0317] 本文所述的化合物的药学上可接受的前药还包括但不限于,酯、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季胺衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯、金属盐和磺酸酯。具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基基团的化合物可转化为前药。例如,游离的羧基可被衍生为酰胺或烷基酯。在某些情形下,所有这些前药部分合并包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团。

[0318] 如在Advanced Drug Delivery Reviews 1996,19,115中所概述的,羟基前药包括:酯,例如但不限于酰氧基烷基(例如酰氧基甲基、酰氧基乙基)酯、烷氧基羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、磺酸酯、硫酸酯和含二硫键的酯;醚、酰胺、氨基甲酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰基氧基甲氧基羰基。

[0319] 胺衍生的前药包括但不限于以下基团和基团的组合:



[0321] 以及磺酰胺和磷酰胺。

[0322] 在某些情形下,在任何芳香环部分上的位点易发生各种代谢反应,因此在芳香环结构上并入合适的取代基可减少、最小化或消除该代谢途径。

[0323] 代谢物

[0324] 在一些实施方案中,式I-IV的化合物易发生各种代谢反应。因此在一些实施方案中,将合适的取代基并入结构中将减少、最小化或消除代谢途径。在具体的实施方案中,仅举例而言,减少或消除芳香环对代谢反应的敏感性的合适的取代基为卤素或烷基。

[0325] 在另外的或进一步的实施方案中,本文所述的式I-IV的化合物在施用于有需要的

生物体后被代谢以产生代谢物,该代谢物随后用于产生所期望的效果,包括所期望的治疗效果。

[0326] 药物组合物/制剂

[0327] 在另一方面,本文提供了包含式I、式II、式III或式IV的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0328] 在一些实施方案中,将本文所述的化合物配制为药物组合物。药物组合物以常规方式使用一种或多种药学上可接受的非活性成分进行配制,该非活性成分便于将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。本文所述的药物组合物的概述可见于,例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编著,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams &Wilkins 1999),这些公开文献通过引用并入本文。

[0329] 本文提供了包含式I-IV的化合物以及至少一种药学上可接受的非活性成分的药物组合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物作为药物组合物施用,在该药物组合物中式I-IV的化合物与其他活性成分混合,如在联合治疗中。在其他实施方案中,药物组合物包含其他医学或药学制剂、载体、佐剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂(solution promoter)、用于调节渗透压的盐和/或缓冲液。在又一些实施方案中,药物组合物包含其他有治疗价值的物质。

[0330] 本文所使用的药物组合物指式I-IV的化合物与其他化学组分(即,药学上可接受的非活性成分)的混合物,所述其他化学组分例如是载体、赋形剂、粘合剂、填充剂、悬浮剂、矫味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、湿润剂、增塑剂、稳定剂、渗透促进剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或它们的一种或多种组合。药物组合物有利于将化合物施用于生物体。在实施本文提供的治疗方法或应用的过程中,将治疗有效量的本文所述的化合物以药物组合物的形式施用于待治疗的患有疾病、病症或状况的哺乳动物。在一些实施方案中,该哺乳动物是人。治疗有效量可根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、所用化合物的效力和其他因素而发生较大变化。化合物可以单独使用或作为混合物的组分与一种或多种治疗剂组合使用。

[0331] 本文所述的药物制剂通过适当的给药途径施用于受试者,该给药途径包括但不限于,口服、肠胃外(例如,静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、颊部、局部、直肠或经皮给药途径。本文所述的药物制剂包括但不限于:水性液体分散剂、液体、凝胶剂、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液、自乳化分散剂、固溶体、脂质体分散剂、气雾剂、固体口服剂型、粉剂、立即释放制剂、控制释放制剂、快速熔解制剂(fast melt formulation)、片剂、胶囊、丸剂、粉剂、锭剂、泡腾制剂、冻干制剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂以及立即和控制释放混合制剂。

[0332] 包含式I-IV的化合物的药物组合物以常规方法进行制备,诸如,仅举例而言,通过常规的混合、溶解、制粒、制锭、磨细、乳化、包封、包埋或压制方法。

[0333] 所述药物组合物将包括以游离酸或游离碱的形式或以药学上可接受的盐的形式

作为活性成分的至少一种式I-IV化合物。此外,本文所述的方法和药物组合物包括使用具有相同类型活性的这些化合物的N-氧化物(如果合适的话)、结晶形式、无定形相以及活性代谢物。在一些实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化形式存在或与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等以溶剂化形式存在。本文提供的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中公开。

[0334] 用于口服使用的药物制剂通过以下方法获得:将一种或多种固体赋形剂与本文所述的一种或多种化合物混合,任选地研磨所得混合物,并在加入合适的助剂(如果需要)后对颗粒混合物进行加工,以得到片剂或锭剂核芯。合适的赋形剂包括,例如,填充剂,诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂,例如,玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他赋形剂,诸如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。如果需要,加入崩解剂,诸如交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。在一些实施方案中,将染料或色素加入到片剂或锭剂包衣中,用于辨识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0335] 口服给药的药物制剂包括由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂(诸如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。推入配合式胶囊含有与填充剂诸如乳糖、粘合剂诸如淀粉和/或润滑剂诸如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物溶解或悬浮于合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中,加入稳定剂。

[0336] 在某些实施方案中,可采用药物化合物的递送系统,例如,脂质体和乳剂。在某些实施方案中,本文提供的组合物还可包括选自例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠和葡聚糖的粘膜粘着聚合物。

#### [0337] 方法

[0338] 在另一方面,本文提供了治疗受试者的由组织非特异性碱性磷酸酶(TNAP)介导的疾病的方法,该方法包括向受试者施用包含式I、式II、式III或式IV的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病为血管中层钙化、脊柱韧带中的异位骨化、关节强直或骨关节炎。在某些实施方案中,所述疾病为动脉钙化。

[0339] 在一些实施方案中,治疗有效量的式I-IV化合物的施用延缓或逆转细胞外基质羟磷灰石结晶沉积物的形成、生长或沉积。在某些实施方案中,式I-IV的化合物的施用延缓或逆转细胞外基质羟磷灰石结晶沉积物的形成、生长或沉积。在一些实施方案中,本发明的化合物的施用阻止细胞外基质羟磷灰石结晶沉积物的形成、生长或沉积。

[0340] 在一些实施方案中,本发明提供了通过施用治疗有效量的式I-IV的化合物来抑制、减少、治疗或预防个体的病理性钙化的方法。在一些实施方案中,本发明提供了治疗或预防以病理性钙化为特征的病症的方法,该病症例如是强直性脊柱炎、肿瘤样钙质沉着、进行性骨化性纤维发育不全、进行性骨发育异常、弹性假黄瘤、关节强直、骨关节炎、婴儿期全身性动脉钙化(GACI)、由CD73缺乏引起的动脉钙化(ACDC)、凯氏综合征、腹膜钙化、截肢者中的异位钙化/骨化、胫动脉钙化、骨转移、假体钙化和/或骨的佩吉特氏病。

[0341] 在某些实施方案中,本发明提供了通过施用式I-IV的化合物来抑制、减少、治疗或预防个体的血管钙化的方法。在一些实施方案中,本发明提供了治疗或预防以血管钙化为特征的动脉粥样硬化钙化、中层钙化和其他状况的方法。在一些实施方案中,本发明提供了治疗或预防与I型和II型糖尿病、特发性婴儿动脉钙化(IIAC)、川崎病、肥胖和/或年龄增长相关的血管钙化的方法。

[0342] 在一些实施方案中,本发明提供了通过施用治疗有效量的式I-IV的化合物来抑制、减少、治疗或预防与慢性肾疾病(慢性肾功能不全)或终末期肾疾病相关的血管钙化的方法。在一些实施方案中,本发明提供了抑制、减少或预防与透析前或透析后尿毒症相关的血管钙化的方法。在一些实施方案中,本发明提供了抑制、减少或预防与血管钙化相关的慢性肾疾病的方法,其中该慢性肾疾病与以升高的甲状旁腺激素(PTH)水平为特征的继发性甲状旁腺功能亢进(HPT)相关。在一些实施方案中,本发明提供了抑制、减少或预防与钙过敏或钙性尿毒症性小动脉病相关的症状的方法。在一些实施方案中,本发明提供了施用有效量的TNAP抑制剂以降低血清PTH而不造成主动脉钙化的方法。在一些实施方案中,本发明提供了施用有效量的TNAP抑制剂(例如,式I-IV的化合物)以降低血清肌酸酐水平或预防血清肌酸酐水平增加的方法。

#### [0343] 血管钙化的评估

[0344] 检测和测量血管钙化的方法是本领域公知的。在一些实施方案中,测量钙化的方法包括检测和测量血管中的钙-磷沉积程度的直接方法。

[0345] 在一些实施方案中,测量血管钙化的直接方法包括体内成像方法,诸如平片X射线照相术、冠状动脉造影术;荧光透视检查,包括数字减影荧光透视检查;电影荧光照相术;常规、螺旋和电子束计算机断层扫描;血管内超声(IVUS);磁共振成像;和经胸和经食管超声心动描记术。本领域技术人员最常使用荧光透视检查和EBCT来非侵入性地检测钙化。冠状动脉介入者在血管成形术之前使用电影荧光照相术和IVUS来评估具体病变中的钙化。

[0346] 在一些实施方案中,血管钙化可通过平片X射线照相术检测。这种方法的优点是可获得胶片以及该方法的低成本,但缺点是其低灵敏度(Kelley M.&Newell J. Cardiol Clin.1:575-595,1983)。在一些实施方案中,荧光透视检查可用于检测冠状动脉中的钙化。虽然荧光透视检查可检测中等到大的钙化,但其识别小钙化沉积物的能力较低(Loecker等,J. Am. Coll. Cardiol. 19:1167-1172,1992)。荧光透视检查在住院部和门诊部设置中均广泛使用且相对便宜。在一些实施方案中,血管检测可通过常规的计算机断层扫描(CT)来检测。由于钙弱化X射线束,因此计算机断层扫描(CT)在检测血管钙化中极为灵敏。尽管常规CT似乎具有比荧光透视检查更好的检测冠状动脉钙化的能力,但它的局限性在于缓慢的扫描时间,导致运动伪影、体积平均化、呼吸对准不良(breathing misregistration)以及无法量化斑块的数量(Wexler等,Circulation 94:1175-1192,1996)。

[0347] 在一些实施方案中,钙化可通过螺旋或盘旋计算机断层扫描进行检测,其具有比常规CT快得多的扫描速度。重叠部分还改善了钙的检测。与血管造影显示明显的冠状动脉阻塞性疾病相比,由螺旋CT产生的冠状动脉钙成像具有91%的灵敏度和52%的特异性(Shemesh等,Radiology 197:779-783,1995)。双螺旋CT扫描仪由于其较高的分辨率和较薄的切片能力使其在检测冠状动脉钙化方面似乎比单螺旋扫描仪更灵敏。

[0348] 在一些实施方案中,电子束计算机断层扫描(EBCT)可用于检测血管钙化。EBCT利

用电子枪和固定的钨“靶标”而非标准的X射线管来产生X射线,从而允许非常快的扫描速度。术语EBCT最初称为电影CT或超高速CT,现用于使其区别于标准CT扫描,因为现代螺旋扫描仪也正在达到亚秒级的扫描速度。为达到检测冠状动脉钙的目的,采用3mm厚的扫描切片在100ms内获得EBCT图像。通过扫描床移动(table incrementation)获得30到40次相邻轴向扫描。通常在一个或两个单独的屏气顺序(breath-holding sequence)期间获得的扫描以80%的RR间隔,在接近心脏舒张结束时且在心房收缩之前由心电图信号触发,以最小化心脏运动的影响。快速的图像采集时间几乎消除了与心脏收缩相关的运动伪影。由于动脉周围脂肪的较低CT密度与冠状动脉中的血液产生明显的对比,因此透明的(unopacified)冠状动脉很容易通过EBCT来识别,而附壁钙由于其相对于血液的高CT密度而变得明显。此外,扫描仪软件能够定量钙面积和密度。已基于X射线衰减系数或以Hounsfield单位测量的CT值和钙化沉积物的面积设计了任意的评分系统(Agatston等,J.Am.Coll.Cardiol.15:827-832,1990)。针对冠状动脉钙的筛查研究可在10或15分钟之内完成,仅需要数秒钟的扫描时间。电子束CT扫描仪比常规或螺旋CT扫描仪更昂贵并且在相对较少的地点可获得。

[0349] 在一些实施方案中,血管内超声(IVUS)可用于检测血管钙化,尤其是冠状动脉粥样硬化(Waller等,Circulation 85:2305-2310,1992)。通过使用具有安装在导管尖端的旋转反射镜的传感器,可在心导管插入期间获得冠状动脉的横断面图像。声波图不仅提供有关动脉内腔的信息,还提供有关动脉壁的厚度与组织特点的信息。钙化显示为具有阴影的高回声区;纤维化的非钙化斑块显示为无阴影的高回声区(Honye等,Trends Cardiovasc Med.1:305-311,1991)。与其他成像方式相反,使用IVUS的缺点是:它是侵入性的并且目前仅与选择性冠状动脉造影术结合进行,并且它只显现冠状动脉树的有限部分。虽然是侵入性的,但该技术在临床上很重要,因为它可以在冠状动脉脉搏描记图显示正常结果的患者中显示出动脉粥样硬化相关问题,并有助于在球囊血管成形术和选择动脉粥样硬化切除术装置之前确定狭窄病变的形态特征(Tuzcu等,J.Am.Coll.Cardiol.27:832-838,1996)。

[0350] 在一些实施方案中,血管钙化可通过磁共振成像(MRI)进行测量。在一些实施方案中,血管钙化可通过对检测二尖瓣和主动脉瓣膜钙化特别灵敏的经胸(表面)超声心动描记术进行测量。在一些实施方案中,血管钙化可通过Van Kossa法进行离体评估。该方法基于由于离子各自在电化序中的位置而使银离子可被碳酸根或磷酸根离子从溶液中置换的原理。亲银反应本质上是光化学反应,且活化能由强可见光或紫外光提供。由于组织的碳酸根或磷酸根离子的可显示形式总是与钙离子相关,因此该方法可被认为显示了组织钙沉积的位点。

[0351] 直接测量钙化的其他方法可包括但不限于免疫荧光染色法和密度测定法。在另一方面,评估血管钙化的方法包括测量血管钙化的决定因素和/或危险因素的方法。这些因素包括但不限于,磷、钙和钙磷产物、甲状旁腺激素(PTH)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、甘油三酯和肌酸酐的血清水平。测定这些因素的方法是本领域公知的。评估血管钙化的其他方法包括评估骨形成的因素。这些因素包括:骨形成标记物,诸如骨特异性碱性磷酸酶(BSAP)、骨钙素(OC)、I型胶原的羧基末端前肽(PICP)和I型胶原的氨基末端前肽(PINP);血清骨吸收标记物,诸如I型胶原的交联C-端肽(ICTP)、酒石酸抗性酸性磷酸酶、TRACP和TRAP5B、胶原交联体的N-端肽(NTx)和胶原交联体的C-端肽(CTX);以及尿骨吸收标记物,诸如羟脯氨酸、游离和总的吡啶啉(Pyd)、游离和总的脱氧吡啶啉(Dpd)、

胶原交联体的N-端肽 (NTx) 和胶原交联体的C-端肽 (CTx)。

[0352] 药物组合物的给药

[0353] 合适的给药途径包括但不限于,口服、静脉内、直肠、喷雾、肠胃外、眼、肺、经粘膜、经皮、阴道、耳、鼻和局部给药。此外,仅举例而言,肠胃外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射,以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0354] 在某些实施方案中,本文所述的化合物通常在迟效 (depot) 制剂或持续释放制剂中以局部而非全身方式 (例如,通过将化合物直接注射入器官) 给药。在具体的实施方案中,长效制剂通过植入 (例如皮下或肌肉内) 或通过肌肉内注射给药。此外,在其他实施方案中,药物在靶向药物递送系统中,例如在涂覆有器官特异性抗体的脂质体中进行递送。在此类实施方案中,脂质体靶向至器官并被器官选择性地吸收。在又一些实施方案中,本文所述的化合物以快速释放制剂的形式、以延长释放制剂的形式或者以中等释放制剂的形式提供。在又一些其他实施方案中,局部施用本文所述的化合物。

[0355] 在一些实施方案中,TNAP抑制剂 (例如,式I-IV的化合物) 单独施用或与用于治疗血管钙化的其他药物 (如维生素D固醇和/或 **RENAGEL**<sup>®</sup>) 联合施用。维生素D固醇可包括骨化三醇、阿法骨化醇、度骨化醇、马沙骨化醇或帕立骨化醇。在某些实施方案中,式I-IV的化合物与拟钙剂 (calcimimetic)、维生素及其类似物、抗生素、碳酸镧、降脂剂 (如立普妥 (**LIPITOR**<sup>®</sup>))、抗高血压药、抗炎剂 (甾体和非甾体)、促炎性细胞因子的抑制剂 (**ENBREL**<sup>®</sup>, **KINERET**<sup>®</sup>) 和心血管药剂一起使用。

[0356] 在一些实施方案中,本文所公开的组合物在施用拟钙剂、维生素D固醇和/或 **RENAGEL**<sup>®</sup> 之前、同时或之后施用。采用本文公开的联合疗法治疗疾病状况的剂量方案根据多种因素 (包括患者的类型、年龄、体重、性别和医疗状况,疾病的严重程度,给药途径,和采用的具体化合物) 进行选择,并且因此可具有很大差异。

[0357] 在一些实施方案中,TNAP抑制剂 (例如,式I-IV的化合物) 在施用维生素D固醇之前或之后施用。在一些实施方案中,TNAP抑制剂与维生素D固醇联合施用。在某些实施方案中,实施本文所公开的方法以减弱骨化三醇对血管组织的矿化作用。在一些实施方案中,本文公开的方法用于逆转骨化三醇增加钙、磷和钙-磷产物的血清水平的作用,从而阻止或抑制血管钙化。在一些实施方案中,本文公开的方法用于稳定或降低血清肌酸酐水平。在一些实施方案中,除了由疾病引起的肌酸酐水平升高外,肌酸酐水平的进一步升高是由于使用维生素D固醇如骨化三醇进行治疗而引起的。

[0358] 在另外的实施方案中,式I-IV的化合物与手术和非手术治疗联合施用。在一方面,本文公开的方法可与透析联合实施。

[0359] 在一些实施方案中,式I-IV的化合物及其组合物以任何合适的方式进行给药。给药方式可基于例如是期望进行局部治疗还是全身治疗以及待治疗的区域来进行选择。例如,所述组合物可以口服、肠胃外 (例如,静脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射)、通过吸入、体外、局部 (包括经皮、眼、阴道、直肠、鼻内) 等进行施用。在一些实施方案中,使用药物递送装置或制剂将式I-IV的化合物直接施用于矿质过多部位。在某些实施方案中,药物递送装置或制剂经一段时间在局部靶部位释放式I-IV的化合物。

[0360] 应进一步理解并在此设想,所公开的抑制剂可以与末端带气囊的导管和/或支架一起施用。在此设想,可以将支架、导管和/或气囊与TNAP抑制剂(例如,式I-IV的化合物)结合或在使用时同时施用。“结合”或“结合的”意指将TNAP抑制剂放置在支架上的任何方法,诸如浸渍、涂覆、输注或任何已知的化学方法。在此还设想将TNAP抑制剂附加至气囊或支架的延时释放方法。因此,例如,本文公开了用于治疗血管状况的支架,其中该支架已涂覆有TNAP抑制剂。本文还公开了抑制、减少或预防血管钙化的方法,该方法包括向个体施用已与TNAP抑制剂结合的支架、气囊和/或导管。因此,例如,本文公开了抑制、减少或预防血管钙化的方法,该方法包括向受试者施用涂覆有TNAP抑制剂的血管支架。

[0361] 应当进一步理解并且在此设想,所公开的抑制剂可与假体如人工心脏瓣膜一起施用。在此设想,假体可以与TNAP抑制剂结合或者在其使用时同时施用。“结合”或“结合的”意指将TNAP抑制剂放置于假体上的任何方法,例如浸泡、涂覆、输注或任何已知的化学方法。在此还设想将TNAP抑制剂附加至假体上的延时释放方法。因此,例如,本文公开了用于治疗血管状况的假体,其中该假体已涂覆有TNAP抑制剂。本文还公开了抑制、减少或防止假体钙化的方法,该方法包括向个体施用已经结合有TNAP抑制剂的假体。

[0362] 应当进一步理解并且在此设想,所公开的抑制剂可以作为药物植入物进行施用。在此设想,TNAP抑制剂可以配制成用于局部组织插入的持续释放颗粒。在此还设想向组织的特定区域局部施用TNAP的延时释放方法。因此,例如,本文公开了用于治疗异位性骨化的TNAP抑制剂药物植入物,其中将持续释放TNAP抑制剂药物植入物局部放置于不希望羟基磷灰石沉积的部位,如皮下放置于截肢部位。

[0363] 如果使用的话,组合物的肠胃外给药通常以注射为特征。注射剂可以制备为常规形式,作为液体溶液或者悬浮液;适合于在注射前在液体中溶解或悬浮的固体形式,或作为乳剂。用于胃肠外给药的最近修订的方法包括使用缓慢释放或延迟释放系统以保持恒定剂量。

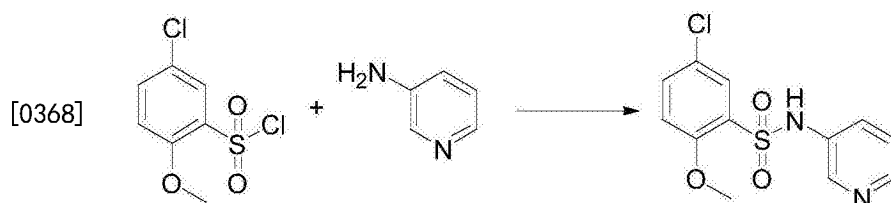
## 实施例

[0364] 给出以下的式I-IV化合物和中间体的制备以使本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。它们不应被认为是限制本发明的范围,而仅作为其示例和代表。

### [0365] 合成实施例

#### [0366] 实施例I

#### [0367] 实施例I-1:5-氯-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺



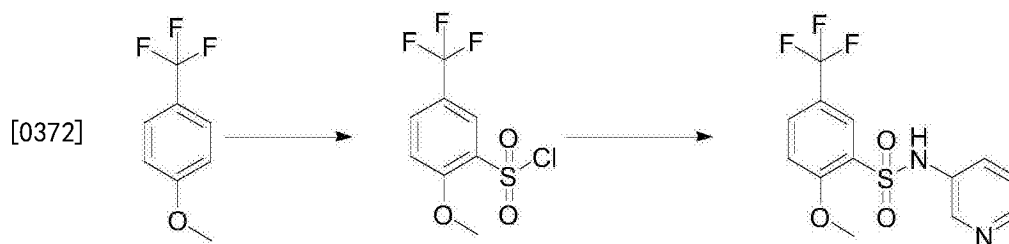
[0369] 将5-氯-2-甲氧基-苯磺酰氯(213mg,0.88mmol)、吡啶-3-基胺(100mg,0.88mmol)、DMAP(10mg,催化(cat.))在吡啶(5mL)中的混合物于50℃下搅拌2h。LCMS指示反应完成。在真空中蒸发溶剂。用DCM(5mL)处理残余物。通过过滤收集悬浮液,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC纯化得到100mg(产率:38%)呈浅黄色固体的5-氯-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-



苯磺酰胺。

[0370]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.45 (1H, brs) , 8.37 (1H, s) , 8.32 (1H, d) , 7.74 (1H, s) , 7.69-7.64 (2H, m) , 7.38 (1H, q) , 7.25 (1H, d) , 3.85 (3H, s) . MS: m/z 398.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0371] 实施例I-2: 2-甲氧基-N-吡啶-3-基-5-三氟甲基-苯磺酰胺



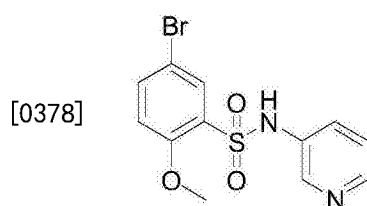
[0373] 步骤1: 在0℃下向氯硫酸(15mL)中分批加入1-甲氧基-4-三氟甲基-苯(3.0g, 17mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。将混合物倒入冰中。水层用EtOAc(50mL x3)萃取。萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 溶液通过硅胶垫过滤, 真空干燥, 得到500mg(产率: 11%)呈白色固体的2-甲氧基-5-三氟甲基-苯磺酰氯。

[0374]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 7.90 (1H, d) , 7.67 (1H, dd) , 7.18 (1H, d) , 3.84 (3H, s) .

[0375] 步骤2: 程序类似于实施例I-1。

[0376]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.70 (1H, brs) , 8.35 (1H, d) , 8.28 (1H, dd) , 8.03-7.98 (2H, m) , 7.62-7.58 (1H, m) , 7.43-7.34 (2H, m) , 3.92 (3H, s) . MS: m/z 332.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

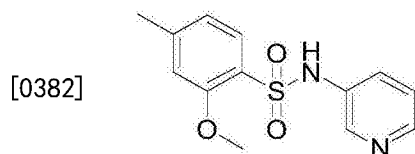
[0377] 实施例I-3: 5-溴-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺



[0379] 该化合物如实施例I-1所述制备。

[0380]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.45 (1H, brs) , 8.30 (1H, d) , 8.23 (1H, d) , 7.78-7.74 (2H, m) , 7.49 (1H, d) , 7.28 (1H, dd) , 7.17 (1H, d) , 3.85 (3H, s) . MS: m/z 344.8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0381] 实施例I-4: 2-甲氧基-4-甲基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺

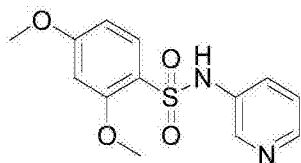


[0383] 该化合物如实施例I-1所述制备。

[0384]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.80 (1H, brs) , 8.34 (1H, s) , 8.26 (1H, d) , 7.66 (1H, d) , 7.63-7.60 (1H, m) , 7.42-7.36 (1H, m) , 7.01 (1H, s) , 6.86 (1H, d) , 3.82 (3H, s) , 2.32 (3H, s) . MS: m/z 279.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0385] 实施例I-5: 2,4-二甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺

[0386]

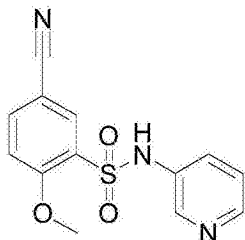


[0387] 该化合物如实施例I-1所述制备。

[0388]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.17 (1H, brs) , 8.29 (1H, d) , 8.18 (1H, d) , 7.69 (1H, d) , 7.51 (1H, dd) , 7.30-7.23 (1H, m) , 6.64 (1H, d) , 6.58 (1H, d) , 3.85 (3H, s) , 3.79 (3H, s) . MS: m/z 295.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0389] 实施例I-6: 5-氰基-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺

[0390]

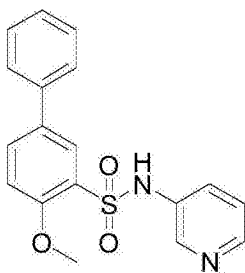


[0391] 5-溴-2-甲氧基-N-(吡啶-3-基) 苯磺酰胺 (100mg, 0.29mmol) 、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (136mg, 1.16mmol) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5% 催化量) 在 DMF (3mL) 中的混合物用  $\text{N}_2$  鼓泡 5min 并在微波辐射下于  $120^\circ\text{C}$  加热 1h。冷却至室温后, 在真空中蒸发溶剂。残余物在 DCM (5mL) 与  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 之间分配。用 DCM (15mL x3) 萃取混合物。萃取物经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并真空浓缩, 得到粗化合物, 该粗化合物通过制备型 HPLC 纯化得到 30mg (产率: 36%) 呈白色固体的 5-氰基-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺。

[0392]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.57 (1H, brs) , 8.30 (1H, s) , 8.23 (1H, s) , 8.17 (1H, s) , 8.08 (1H, d) , 7.49 (1H, d) , 7.38 (1H, d) , 7.28 (1H, d) , 3.95 (s, 3H) . MS: m/z 290.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0393] 实施例I-7: 4-甲氧基-联苯基-3-磺酸吡啶-3-基酰胺

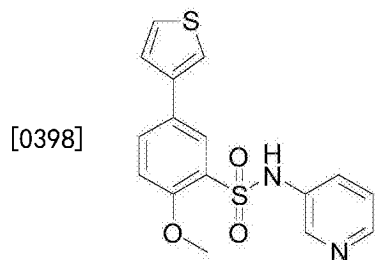
[0394]



[0395] 将 5-溴-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺 (50mg, 0.15mmol) 、苯基硼酸 (34mg, 0.29mmol) 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (20mg, 催化) 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (40mg, 0.30mmol) 在 DMF (2mL) 中的混合物在微波辐射下于  $130^\circ\text{C}$  搅拌 30min。冷却至室温后, 在真空中蒸发溶剂。残余物在 DCM (5mL) 与  $\text{H}_2\text{O}$  (10mL) 之间分配。用 DCM (15mL x3) 萃取混合物。萃取物经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并真空浓缩得到粗化合物, 该粗化合物通过制备型 TLC (EtOAc) 纯化, 得到 22mg (产率: 43%) 呈黄色固体的 4-甲氧基-联苯基-3-磺酸吡啶-3-基酰胺。

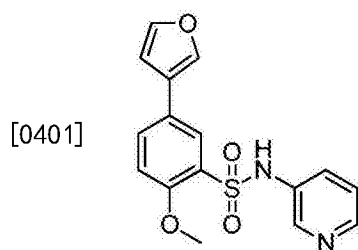
[0396]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ) :  $\delta$  = 8.32 (1H, d) , 8.24 (1H, d) , 8.03 (1H, d) , 7.73 (1H, dd) , 7.66 (1H, d) , 7.47 (2H, d) , 7.42 (2H, t) , 7.34 (1H, t) , 7.19 (1H, t) , 7.14 (1H, s) , 7.08 (1H, s) , 4.01 (3H, s) . MS: m/z 341.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0397] 实施例I-8:2-甲氧基-N-吡啶-3-基-5-噻吩-3-基-苯磺酰胺



[0399]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.81 (1H, brs) , 8.28 (1H, s) , 8.11 (1H, d) , 8.03 (1H, d) , 7.88 (1H, d) , 7.83 (1H, s) , 7.84 (1H, t) , 7.48 (1H, d) , 7.46 (1H, s) , 7.21-7.17 (2H, m) , 3.87 (3H, s) . MS:  $m/z$  347.0 ( $M+H^+$ ) .

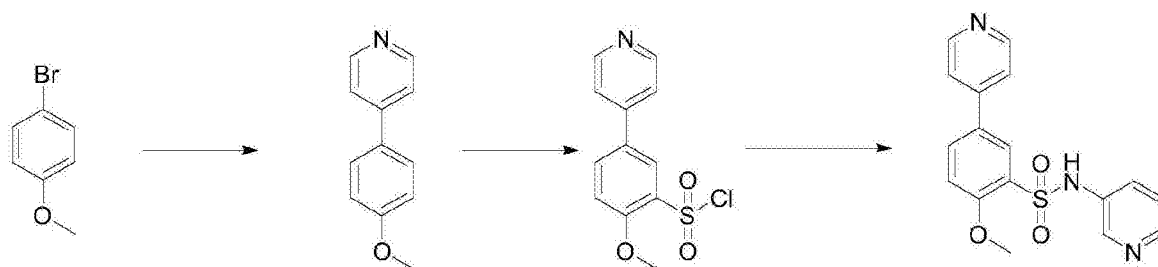
[0400] 实施例I-9:5-呋喃-3-基-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺



[0402]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.44 (1H, brs) , 8.35 (1H, s) , 8.22-8.18 (2H, m) , 7.94 (1H, s) , 7.83 (1H, d) , 7.74 (1H, s) , 7.57 (1H, d) , 7.32 (1H, d) , 7.22 (1H, d) , 6.94 (1H, s) , 3.87 (3H, s) . MS:  $m/z$  331.0 ( $M+H^+$ ) .

[0403] 实施例I-10:2-甲氧基-5-吡啶-4-基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺

[0404]



[0405] 步骤1: 将1-溴-4-甲氧基-苯 (1.8g, 10mmol) 、吡啶-4-硼酸 (10mmol) 、 $K_2CO_3$  (2.7g, 20mmol) 、 $Pd(PPh_3)_4$  (400mg) 在DMF (40mL) 中的混合物在120°C下搅拌4h。TLC指示反应完成。在真空中蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱纯化 (PE/EtOAc, 20/1) 得到1.28g呈白色固体的4-(4-甲氧基-苯基)-吡啶 (产率: 69%) 。MS:  $m/z$  186.0 ( $M+H^+$ ) .

[0406] 步骤2: 在0°C下向氯硫酸 (10mL) 中分批加入4-(4-甲氧基-苯基)-吡啶 (1.28g, 6.91mmol) , 并在室温下搅拌混合物4h。将混合物倒入冰水中, 用饱和 $NaHCO_3$ 中和至pH=7-8, 并用EtOAc (25mL x3) 萃取。萃取物经 $Na_2SO_4$ 干燥并真空浓缩得到600mg (产率: 31%) 2-甲氧基-5-吡啶-4-基-苯磺酰基氯。

[0407]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 8.70 (1H, s) , 8.29 (1H, s) , 8.09 (1H, d) , 7.77 (1H, d) , 7.44-7.41 (2H, m) , 7.36 (1H, d) , 4.12 (3H, s) .

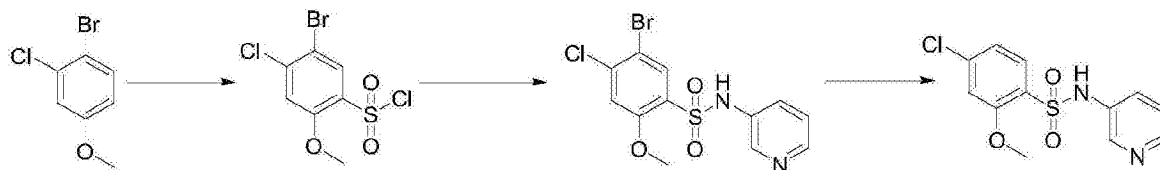
[0408] 步骤3: 程序类似于实施例I-1。

[0409]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.45 (1H, brs) , 8.61 (2H, d) , 8.33 (1H, d) , 8.19 (1H, d) ,

8.11 (1H,d) , 8.07 (1H,dd) , 7.67 (2H,d) , 7.53 (1H,d) , 7.34 (1H,d) , 7.25 (1H,d) , 3.93 (3H,s) .MS:m/z 299.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0410] 实施例I-11:4-氯-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺

[0411]



[0412] 步骤1:在0℃下向氯硫酸(20mL)中逐滴加入1-溴-2-氯-4-甲氧基-苯(5.0g, 23mmol)。使混合物缓慢升温至室温并在室温下搅拌2h。TLC指示反应完成。然后将混合物倒入冰水中。水层用EtOAc(20mL x3)萃取。萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,溶液通过硅胶垫过滤,真空干燥,得到2.0g(产率:27%)呈白色固体的5-溴-4-氯-2-甲氧基-苯磺酰氯。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=7.90(1H,s),7.24(1H,s),3.79(3H,s)。

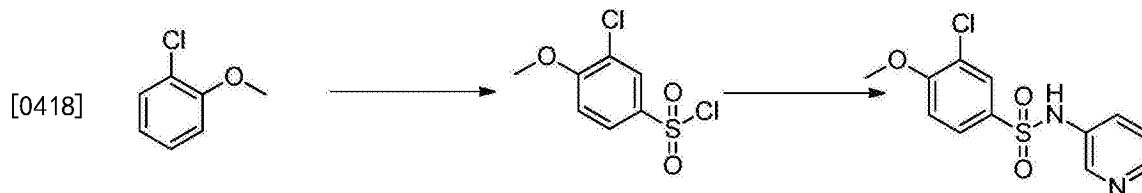
[0413] 步骤2:程序类似于实施例I-1。

[0414] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=11.0(1H,brs),8.47-8.42(2H,m),8.04(1H,t),7.90-7.80(1H,m),7.58-7.56(1H,m),7.56(1H,s),3.84(3H,s)。MS:m/z 378.8 (M+H<sup>+</sup>)。

[0415] 步骤3:将5-溴-4-氯-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺(200mg,0.53mmol)、10% Pd/C(40mg)在EtOH/DMF(10mL/10mL)中的混合物于室温和氢气球压力下搅拌2天。过滤混合物,真空浓缩滤液得到粗化合物,该粗化合物通过制备型HPLC纯化得到40mg(25%产率)呈白色固体的4-氯-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺。

[0416] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.62(1H,brs),8.35(1H,s),8.28(1H,d),7.79(1H,d),7.60(1H,d),7.41(1H,t),7.31(1H,d),7.13(1H,dd),3.88(3H,s)。MS:m/z 398.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0417] 实施例I-12:3-氯-4-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺

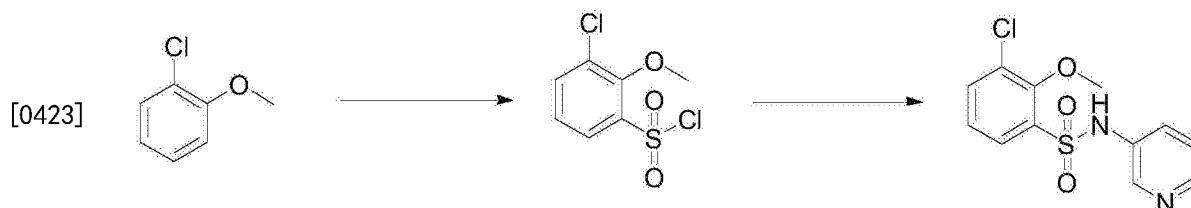


[0419] 步骤1:程序类似于实施例I-10步骤1。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=8.01(1H,s),7.52(1H,d),6.98(1H,d)。

[0420] 步骤2:程序类似于实施例I-1。

[0421] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.74(1H,brs),8.33-8.30(2H,m),7.79(1H,d),7.71(1H,dd),7.60-7.56(1H,m),7.38(1H,dd),7.31(1H,d),3.92(3H,s)。MS:m/z 299.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0422] 实施例I-13:3-氯-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺



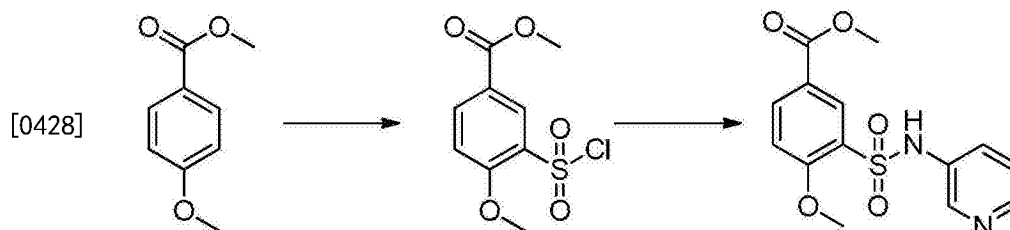
[0424] 步骤1:在-78℃下向1-氯-2-甲氧基-苯(1.75g,12.3mmol)在THF(40mL)中的混合

物中逐滴加入s-BuLi (11.3mL, 14.7mmol)。混合物在-78℃下搅拌1h。然后,用气球注入SO<sub>2</sub>。使混合物缓慢升温至室温并搅拌过夜。反应用无水DCM (10mL) 稀释。在0℃下向混合物中分批加入NCS (4.9g, 37mmol), 并使反应缓慢升温至室温。在真空中蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱纯化得到800mg (产率: 27%) 3-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氯。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ=7.84-7.81 (2H, m), 7.10 (1H, d), 3.87 (3H, s)。

[0425] 步骤2: 程序类似于实施例I-1。

[0426] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.90 (1H, brs), 8.32 (1H, d), 8.23 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.44-7.40 (3H, m), 7.27 (1H, dd), 3.90 (3H, s)。MS:m/z 349.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0427] 实施例I-14: 4-甲氧基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酸甲酯

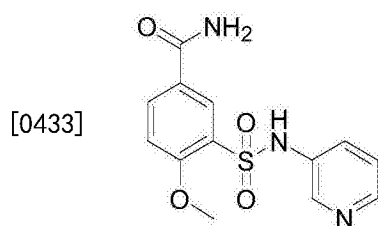


[0429] 步骤1: 在0℃下向氯硫酸 (40mL) 中逐滴加入4-甲氧基-苯甲酸甲酯 (20g, 0.12mol)。然后使混合物缓慢升温至室温并在室温下搅拌过夜。TLC指示反应完成。将混合物倒入冰水中并用EtOAc (200mL x3) 萃取。萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩, 得到粗3-(氯磺酰基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯, 其通过硅胶色谱法 (PE/EA, 100/1至10/1) 纯化, 得到1.6g (5% 产率) 呈白色固体的3-(氯磺酰基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=8.65 (1H, s), 8.39 (1H, d), 7.18 (1H, d), 4.17 (3H, s), 3.94 (3H, s)。

[0430] 步骤2: 该化合物如实施例I-1所述制备。

[0431] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.47 (1H, brs), 8.29 (1H, d), 8.21 (1H, dd), 8.13-8.08 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.25-7.22 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.83 (3H, s)。MS:m/z 323.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[0432] 实施例I-15: 4-甲氧基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺

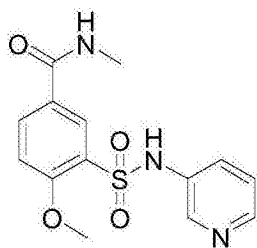


[0434] 将3-(氯磺酰基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯 (100mg, 0.31mmol) 和氨水 (2mL) 在密封容器中于120℃加热18小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化得到25mg (产率: 26%) 呈白色固体的4-甲氧基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺。

[0435] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.39 (1H, brs), 8.31 (2H, s), 8.19 (1H, d), 8.07 (2H, dd), 7.47 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.29-7.22 (2H, m), 3.92 (3H, s)。MS:m/z 307.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[0436] 实施例I-16: 4-甲氧基-N-甲基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺

[0437]

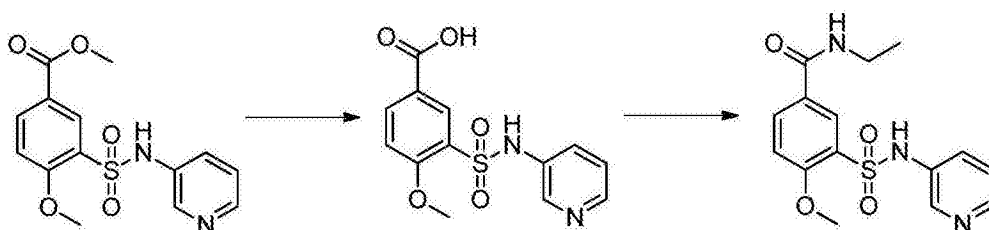


[0438] 将3-(氯磺酰基)-4-甲氧基苯甲酸甲酯(100mg, 0.31mmol)和MeNH<sub>2</sub>醇溶液(3mL)在密封容器中于120℃加热18小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化得到32mg(产率:33%)呈白色固体的4-甲氧基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺。

[0439] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.60(1H, brs), 8.58(1H, d), 8.31-8.26(3H, m), 8.07(1H, d), 7.63(1H, d), 7.49(1H, dd), 7.26(1H, d), 3.92(3H, s), 2.76(3H, d). MS:m/z 322.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0440] 实施例I-17:N-乙基-4-甲氧基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺

[0441]



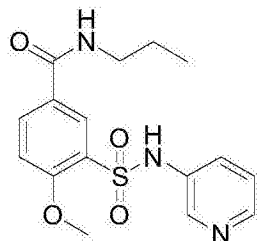
[0442] 步骤1:将4-甲氧基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酸甲酯(1.5g, 4.65mmol)、LiOH(0.45g, 18.6mmol)在THF/H<sub>2</sub>O(10mL/10mL)中的混合物在50℃下搅拌2h。在真空中蒸发THF。水层用EtOAc(30mL x3)萃取。萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩得到1.1g(产率:77%)呈黄色固体的4-甲氧基-3-(N-(吡啶-3-基)氨磺酰基)苯甲酸。

[0443] 步骤2:将4-甲氧基-3-(N-(吡啶-3-基)氨磺酰基)苯甲酸(100mg, 0.32mmol)、HATU(127mg, 0.34mmol)、DIPEA(124mg, 0.96mmol)和乙胺HCl盐(52mg, 0.64mmol)在DCM(3mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。在真空中蒸发溶剂。残余物通过制备型HPLC纯化得到32mg(产率:30%)呈黄色固体的N-乙基-4-甲氧基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺。

[0444] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.39(1H, brs), 9.61(1H, t), 8.30-8.26(2H, m), 8.20(1H, d), 8.07(1H, dd), 7.48(1H, d), 7.26-7.22(2H, m), 3.92(3H, s), 1.50(2H, q), 1.10(3H, t). MS:m/z 336.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0445] 实施例I-18:4-甲氧基-N-丙基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺

[0446]

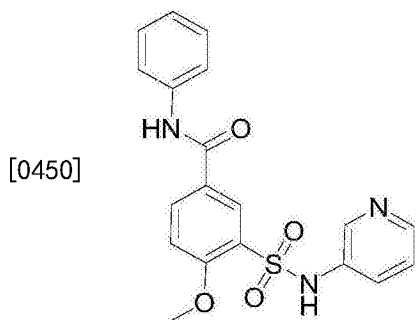


[0447] 该化合物如实施例I-17所述制备。

[0448] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=10.39(1H, brs), 9.61(1H, t), 8.30-8.26(2H, m), 8.20(1H, d), 8.07(1H, dd), 7.48(1H, d), 7.26-8.22(2H, m), 3.94(3H, s), 3.25-3.21(2H, m), 1.53-

1.50 (2H,m) , 1.10 (3H,t) .MS:m/z 350.1 (M+H<sup>+</sup>) .

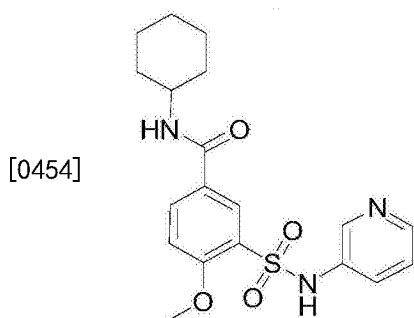
[0449] 实施例I-19: 4-甲氧基-N-苯基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺



[0451] 该化合物如实施例I-17所述制备。

[0452] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 10.45 (1H, brs) , 10.35 (1H, s) , 8.42 (1H, d) , 8.34 (1H, d) , 8.22 (2H, d) , 7.75 (2H, d) , 7.52 (1H, dd) , 7.37-7.34 (3H, m) , 7.26 (1H, t) , 7.12 (1H, t) , 3.97 (3H, s) .MS:m/z 384.1 (M+H<sup>+</sup>) .

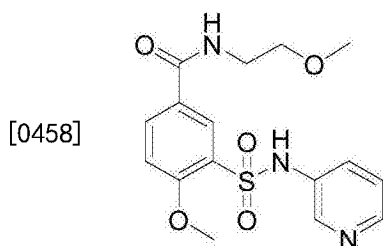
[0453] 实施例I-20: N-环己基-4-甲氧基-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺



[0455] 该化合物如实施例I-17所述制备。

[0456] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 10.33 (1H, brs) , 8.32 (1H, d) , 8.29-8.25 (2H, m) , 8.16 (1H, d) , 8.05 (1H, dd) , 7.45 (1H, d) , 7.23-7.19 (2H, m) , 3.88 (3H, s) , 3.31-3.27 (1H, m) , 1.75-1.25 (10H, m) .MS:m/z 390.1 (M+H<sup>+</sup>) .

[0457] 实施例I-21: 4-甲氧基-N-(2-甲氧基-乙基)-3-(吡啶-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺

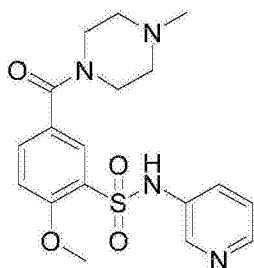


[0459] 该化合物如实施例I-17所述制备。

[0460] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : δ = 10.40 (1H, brs) , 8.69 (1H, t) , 8.34-8.30 (2H, m) , 8.20 (1H, dd) , 8.00 (1H, dd) , 7.50 (1H, d) , 7.29-7.25 (2H, m) , 3.95 (3H, s) , 3.45-3.39 (4H, m) , 3.35 (3H, s) .MS:m/z 366.1 (M+H<sup>+</sup>) .

[0461] 实施例I-22: 2-甲氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺

[0462]

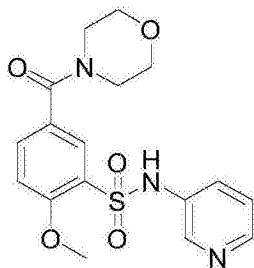


[0463] 该化合物如实施例I-17所述制备。

[0464]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.43 (1H, brs) , 8.29 (1H, d) , 8.21 (1H, dd) , 8.13–8.10 (1H, m) , 7.47 (1H, d) , 7.32 (1H, dd) , 7.25–7.21 (2H, m) , 3.92 (3H, s) , 3.57–3.17 (4H, m) , 2.34–2.29 (4H, m) , 2.20 (3H, s) . MS:  $m/z$  391.1 ( $M+H^+$ ) .

[0465] 实施例I-23: 2-甲氧基-5-(吗啉-4-基)-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺

[0466]

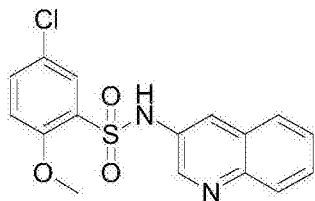


[0467] 该化合物如实施例I-17所述制备。

[0468]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.40 (1H, brs) , 8.29 (1H, d) , 8.22 (1H, dd) , 7.77–7.74 (1H, m) , 7.64 (1H, dd) , 7.48 (1H, d) , 7.28–7.24 (2H, m) , 3.91 (3H, s) , 3.57–3.37 (8H, m) . MS:  $m/z$  378.1 ( $M+H^+$ ) .

[0469] 实施例II[0470] 实施例II-1: 5-氯-2-甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

[0471]



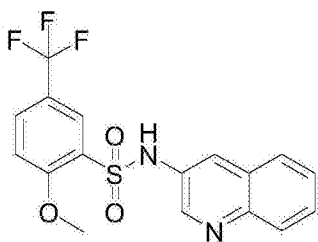
[0472] 将5-氯-2-甲氧基-苯磺酰氯 (167mg, 0.69mmol) 、喹啉-3-基胺 (100mg, 0.69mmol) 、DMAP (10mg, 催化) 在吡啶 (5mL) 中的混合物于50℃搅拌2h。LCMS指示反应完成。在真空中蒸发溶剂。残余物与DCM (5mL) 一起研磨。通过过滤收集悬浮液, 得到粗产物, 该粗产物通过制备型HPLC纯化得到100mg (42%产率) 呈浅黄色固体的5-氯-2-甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺。

[0473]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 8.54 (1H, brs) , 8.03 (1H, s) , 7.97 (1H, d) , 7.80–7.77 (2H, m) , 7.65 (1H, t) , 7.58 (1H, t) , 7.41 (1H, d) , 7.26 (1H, s) , 6.96 (1H, d) , 4.05 (3H, s) . MS:  $m/z$  295.0 ( $M+H^+$ ) .

[0474] 实施例II-2: 2-甲氧基-N-喹啉-3-基-5-三氟甲基-苯磺酰胺



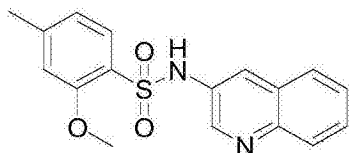
[0475]



[0476]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.63 (1H, brs) , 8.70 (1H, d) , 8.08 (1H, d) , 7.91–7.85 (4H, m) , 7.64 (1H, t) , 7.55 (1H, t) , 7.40 (1H, dd) , 3.93 (3H, s) . MS: m/z 382.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0477] 实施例II-3: 2-甲氧基-4-甲基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

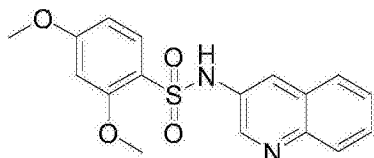
[0478]



[0479]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  = 8.52 (1H, brs) , 8.03 (1H, s) , 7.97 (1H, d) , 7.75 (1H, d) , 7.68 (1H, d) , 7.62 (1H, t) , 7.52 (1H, t) , 7.29–7.25 (1H, m) , 6.78 (1H, s) , 6.74 (1H, d) , 4.04 (3H, s) , 2.32 (1H, s) . MS: m/z 329.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0480] 实施例II-4: 2,4-二甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

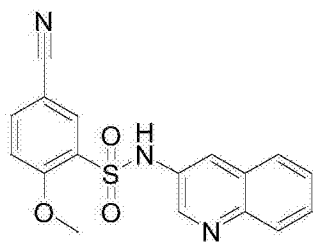
[0481]



[0482]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.45 (1H, brs) , 8.66 (1H, d) , 7.89–7.84 (3H, m) , 7.75 (1H, d) , 7.61 (1H, t) , 7.53 (1H, t) , 6.62 (1H, d) , 6.55 (1H, dd) , 3.85 (3H, s) , 3.75 (1H, s) . MS: m/z 345.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0483] 实施例II-5: 5-氰基-2-甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

[0484]

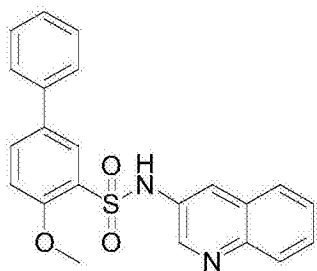


[0485] 该化合物如实施例I-6所述制备。

[0486]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.86 (1H, brs) , 8.70 (1H, s) , 8.25 (1H, s) , 8.05 (1H, d) , 7.97–7.94 (3H, m) , 7.62 (1H, t) , 7.55 (1H, t) , 7.36 (1H, dd) , 3.95 (3H, s) . MS: m/z 340.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0487] 实施例II-6: 4-甲氧基-联苯基-3-磺酸喹啉-3-基酰胺

[0488]

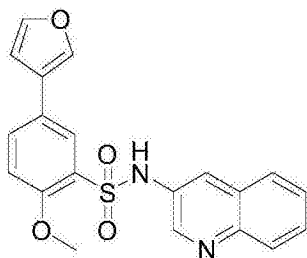


[0489] 该化合物如实施例I-7所述制备。

[0490]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.67 (1H, brs) , 8.70 (1H, d) , 8.05 (1H, d) , 7.98 (1H, d) , 7.90–7.84 (3H, m) , 7.60–7.53 (3H, m) , 7.48 (1H, t) , 7.46 (2H, t) , 7.37–7.33 (1H, m) , 7.25 (1H, dd) 3.89 (3H, s) . MS: m/z 391.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0491] 实施例II-7: 5-呋喃-3-基-2-甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

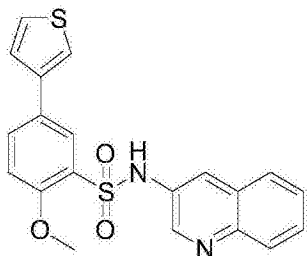
[0492]



[0493]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.64 (1H, brs) , 8.70 (1H, d) , 8.19 (1H, s) , 7.98–7.94 (2H, m) , 7.91–7.87 (2H, m) , 7.76 (1H, dd) , 7.73 (1H, s) , 7.62 (1H, d) , 7.52 (1H, d) , 7.19 (1H, d) , 6.93 (1H, s) , 3.87 (3H, s) . MS: m/z 381.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0494] 实施例II-8: 2-甲氧基-N-喹啉-3-基-5-噻吩-3-基-苯磺酰胺

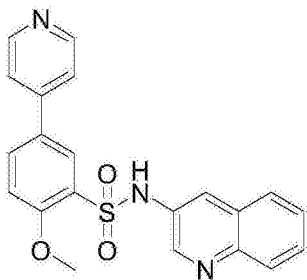
[0495]



[0496]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.67 (1H, brs) , 8.70 (1H, d) , 8.09 (1H, s) , 8.02–7.98 (2H, m) , 7.86–7.81 (4H, m) , 7.63–7.58 (2H, m) , 7.50 (1H, d) , 7.20 (1H, d) , 3.89 (3H, s) . MS: m/z 397.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0497] 实施例II-9: 2-甲氧基-5-吡啶-4-基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

[0498]



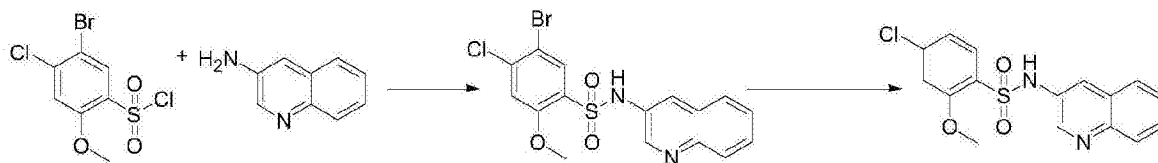
[0499] 该化合物如实施例I-10所述制备。

[0500]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.74 (1H, brs) , 8.72 (1H, d) , 8.62 (2H, d) , 8.21 (1H, d) ,

8.04–8.00 (2H,m) , 7.90–7.86 (2H,m) , 7.71–7.68 (2H,m) , 7.61 (1H,t) , 7.51 (1H,t) , 7.31 (1H,t) , 3.93 (3H,s) .MS:m/z 392.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0501] 实施例II-10:4-氯-2-甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

[0502]



[0503] 步骤1:生成溴-4-氯-2-甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺的程序类似于实施例II-1。

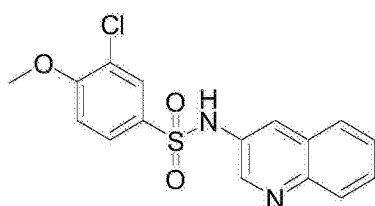
[0504] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :δ=10.82 (1H,brs) ,8.88 (1H,d) ,8.04 (1H,s) ,7.98 (1H,s) ,7.92–7.88 (2H,m) ,7.83 (1H,t) ,7.56 (1H,t) ,7.51 (1H,s) ,3.88 (3H,s) .MS:m/z 428.8 (M+H<sup>+</sup>) .

[0505] 步骤2:在-78℃下向5-溴-4-氯-2-甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺(100mg, 0.23mmol)在THF(3mL)中的混合物中逐滴加入BuLi(0.3mL,2.5M在THF),并将混合物再搅拌3h.将混合物用水猝灭并浓缩,得到粗产物,该粗产物通过制备型HPLC纯化得到40mg(产率:50%)呈白色固体的4-氯-2-甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺。

[0506] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :δ=10.69 (1H,brs) ,8.88 (1H,s) ,8.04–7.99 (3H,m) ,7.81 (1H,d) ,7.63 (1H,t) ,7.55 (1H,t) ,7.29 (1H,s) ,7.10 (1H,d) ,3.89 (3H,s) .MS:m/z 349.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0507] 实施例II-11:3-氯-4-甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

[0508]

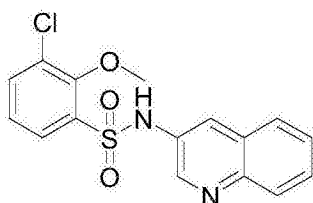


[0509] 该化合物如实施例I-12所述制备。

[0510] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :δ=10.74 (1H,brs) ,8.62 (1H,d) ,8.02 (1H,d) ,7.97–7.94 (2H,m) ,7.86 (1H,d) ,7.73 (1H,dd) ,7.65 (1H,t) ,7.60 (1H,t) ,7.26 (1H,d) ,3.93 (3H,s) .MS:m/z 349.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0511] 实施例II-12:3-氯-2-甲氧基-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

[0512]

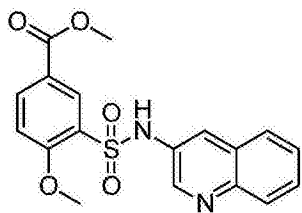


[0513] 该化合物如实施例I-13所述制备。

[0514] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :δ=11.22 (1H,brs) ,8.77 (1H,d) ,7.97–7.93 (3H,m) ,7.77 (1H,d) ,7.70 (1H,t) ,7.62–7.59 (1H,m) ,7.51 (1H,t) ,7.45 (1H,t) ,3.91 (3H,s) .MS:m/z 349.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0515] 实施例II-13:4-甲氧基-3-(N-(喹啉-3-基)氨磺酰基)苯甲酸甲酯

[0516]

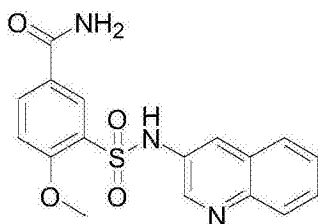


[0517] 该化合物如实施例I-14所述制备。

[0518]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.74 (1H, brs) , 8.67 (1H, d) , 8.33 (1H, d) , 8.11 (1H, dd) , 7.95 (1H, d) , 7.88 (2H, d) , 7.63 (1H, m) , 7.50-7.46 (1H, m) , 7.31-7.28 (1H, m) , 3.95 (3H, s) , 3.81 (3H, s) . MS: m/z 373.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0519] 实施例II-14: 4-甲氧基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺

[0520]

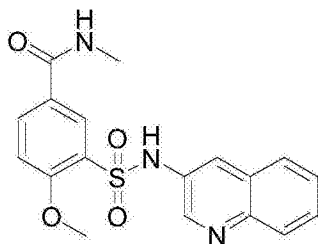


[0521] 该化合物如实施例I-15所述制备。

[0522]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.69 (1H, brs) , 8.69 (1H, d) , 8.37 (1H, d) , 8.05-8.01 (2H, m) , 7.96 (1H, d) , 7.91-7.87 (2H, m) , 7.63-7.60 (1H, m) , 7.50-7.47 (1H, m) , 7.29-7.26 (1H, m) , 7.23 (1H, d) , 3.9 (3H, s) . MS: m/z 358.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0523] 实施例II-15: 4-甲氧基-N-甲基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺

[0524]

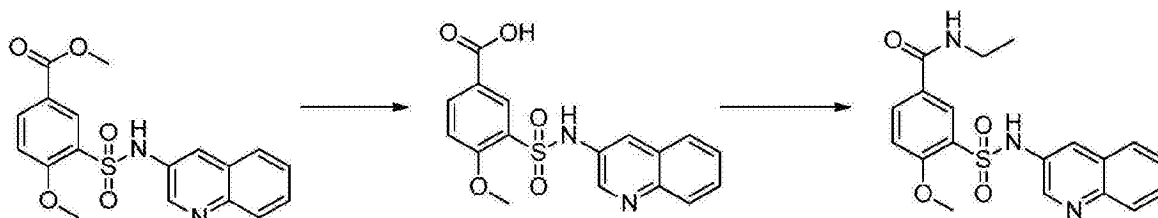


[0525] 该化合物如实施例I-16所述制备。

[0526]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 8.44-8.35 (3H, m) , 7.84 (1H, dd) , 7.71 (1H, t) , 7.55-7.50 (2H, m) , 7.33-7.29 (2H, m) , 7.06 (1H, d) , 7.00 (1H, brs) , 3.76 (3H, s) , 2.36 (3H, s) . MS: m/z 372.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0527] 实施例II-16: N-乙基-4-甲氧基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺

[0528]

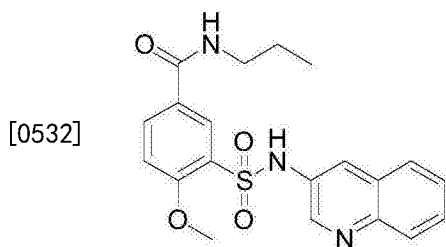


[0529] 步骤1: 将4-甲氧基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酸甲酯 (2.6g, 7.0mmol) 、LiOH (1.5g, 35mmol) 在THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (10mL/10mL) 中的混合物于50℃下搅拌2h. LCMS指示反应完成。在真空中蒸发THF。水层用EtOAc (30mL x3) 萃取。萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并真空浓缩, 得到1.8g

(产率:72%) 呈黄色固体的4-甲氧基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酸。MS:m/z 357.1 (M-H<sup>+</sup>) .

[0530] 步骤2: 将4-甲氧基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酸 (100mg, 0.28mmol) 、HATU (127mg, 0.34mmol) 、DIPEA (72mg, 0.56mmol) 和乙胺HCl盐 (46mg, 0.56mmol) 在DCM (3mL) 中的混合物于室温搅拌过夜。在真空中蒸发溶剂。残余物通过制备型HPLC纯化得到30mg (产率: 28%) 呈黄色固体的N-乙基-4-甲氧基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 10.87 (1H, brs) , 8.67 (1H, d) , 8.56 (1H, t) , 8.33 (1H, d) , 8.04 (1H, dd) , 7.95 (1H, d) , 7.88-7.84 (2H, m) , 7.61-7.58 (1H, m) , 7.54-7.51 (1H, m) , 7.25 (1H, d) , 3.91 (3H, s) , 3.24 (2H, q) , 1.11 (3H, t) . MS:m/z 386.1 (M+H<sup>+</sup>) .

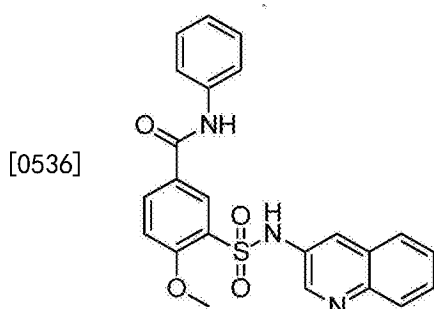
[0531] 实施例II-17: 4-甲氧基-N-丙基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺



[0533] 该化合物如实施例II-16所述制备。

[0534] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 10.68 (1H, brs) , 8.69 (1H, d) , 8.60-8.55 (1H, m) , 8.35 (1H, d) , 8.03 (1H, dd) , 7.95 (1H, d) , 7.88-7.84 (2H, m) , 7.63 (1H, t) , 7.54 (1H, t) , 7.24 (1H, d) , 3.91 (3H, s) , 3.16 (2H, q) , 1.50-1.46 (2H, m) , 0.86 (3H, t) . MS:m/z 400.1 (M+H<sup>+</sup>) .

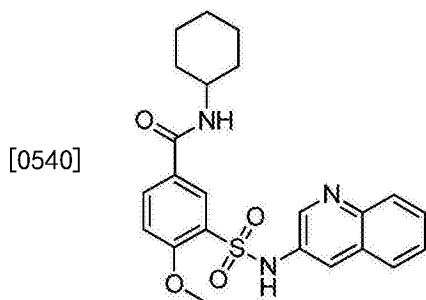
[0535] 实施例II-18: 4-甲氧基-N-苯基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺



[0537] 该化合物如实施例II-16所述制备。

[0538] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 10.72 (1H, brs) , 10.32 (1H, brs) , 8.71 (1H, d) , 8.46 (1H, d) , 8.20 (1H, dd) , 7.97-7.94 (1H, m) , 7.88-7.84 (2H, m) , 7.70-7.66 (2H, m) , 7.62 (1H, m) , 7.55-7.52 (1H, m) , 7.32-7.28 (3H, m) , 7.10-7.07 (1H, m) , 3.95 (3H, s) . MS:m/z 434.1 (M+H<sup>+</sup>) .

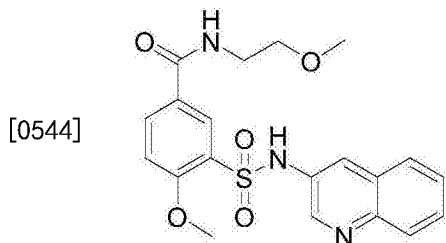
[0539] 实施例II-19: N-环己基-4-甲氧基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺



[0541] 该化合物如实施例II-16所述制备。

[0542]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.66 (1H, brs) , 8.69 (1H, d) , 8.34–8.30 (2H, m) , 8.04 (1H, d) , 7.95 (1H, d) , 7.86–7.82 (2H, m) , 7.63 (1H, t) , 7.52 (1H, t) , 7.21 (1H, d) , 3.91 (3H, s) , 3.72–3.68 (1H, m) , 1.72–1.62 (4H, m) , 1.57–1.53 (1H, m) , 1.20–1.16 (4H, m) , 1.10–1.07 (1H, m) . MS:  $m/z$  440.1 ( $M+H^+$ ) .

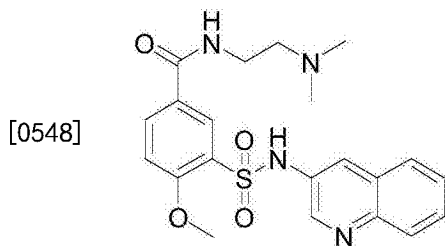
[0543] 实施例II-20: 4-甲氧基-N-(2-甲氧基-乙基)-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺



[0545] 该化合物如实施例II-16所述制备。

[0546]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.89 (1H, brs) , 8.70–8.66 (2H, m) , 8.36 (1H, d) , 8.08 (1H, d) , 7.97–7.93 (1H, m) , 7.88–7.84 (2H, m) , 7.65–7.62 (1H, m) , 7.54–7.51 (1H, m) , 7.26 (1H, d) , 3.95 (3H, s) , 3.40–3.32 (4H, m) , 3.20 (3H, s) . MS:  $m/z$  416.1 ( $M+H^+$ ) .

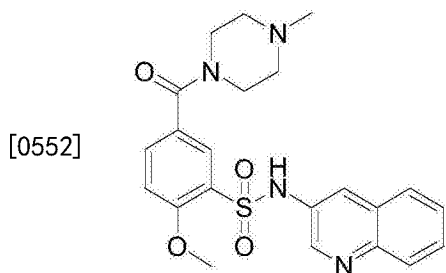
[0547] 实施例II-21: N-(2-二甲基氨基-乙基)-4-甲氧基-3-(喹啉-3-基氨磺酰基)-苯甲酰胺



[0549] 该化合物如实施例II-16所述制备。

[0550]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  = 8.70 (1H, s) , 8.43 (1H, d) , 8.09–8.04 (2H, m) , 7.93 (1H, d) , 7.84 (1H, d) , 7.70 (1H, t) , 7.60 (1H, t) , 7.30 (1H, d) , 4.08 (3H, s) , 3.72 (2H, t) , 3.37 (2H, t) , 2.96 (6H, s) . MS:  $m/z$  429.1 ( $M+H^+$ ) .

[0551] 实施例II-22: 2-甲氧基-5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

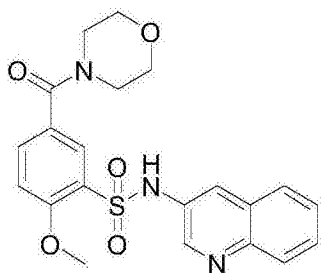


[0553] 该化合物如实施例II-16所述制备。

[0554]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  = 8.77 (1H, d) , 8.20 (1H, d) , 8.05 (1H, d) , 7.98 (1H, d) , 7.91 (1H, d) , 7.76–7.73 (1H, m) , 7.65–7.62 (2H, m) , 7.26 (1H, d) , 4.00 (3H, s) , 3.60–3.30 (8H, m) , 2.94 (3H, s) . MS:  $m/z$  441.1 ( $M+H^+$ ) .

[0555] 实施例II-23: 2-甲氧基-5-(吗啉-4-羰基)-N-喹啉-3-基-苯磺酰胺

[0556]



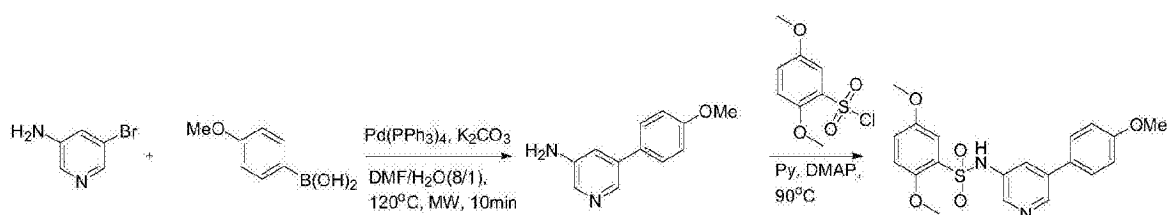
[0557] 该化合物如实施例II-16所述制备。

[0558]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 8.67$  (1H, d),  $8.13$  (1H, d),  $7.90$ – $7.86$  (3H, m),  $7.70$  (1H, t),  $7.60$  (2H, m),  $7.22$  (1H, d),  $3.98$  (3H, s),  $3.50$ – $2.50$  (8H, m). MS:  $m/z$  428.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0559] 实施例III

[0560] 实施例III-1: 5-溴-2-甲氧基-N-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

[0561]

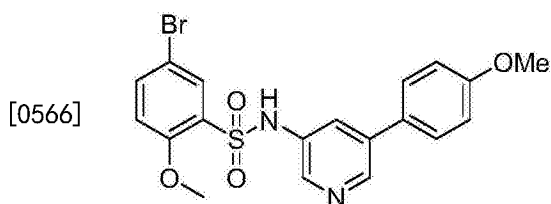


[0562] 步骤1: 将5-溴吡啶-3-胺 (300mg, 1.74mmol)、4-甲氧基苯基硼酸 (395mg, 2.60mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (240mg, 5.10mmol) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (197mg, 0.17mmol) 在DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (5ml/1ml) 中的混合物用 $\text{N}_2$ 吹扫20min。然后将混合物于 $120^\circ\text{C}$ 在微波辐射下搅拌10min。冷却至室温后, 在真空中除去溶剂。残余物用EtOAc (30mL) 稀释。混合物用水、盐水洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。将溶液蒸发至干并通过硅胶柱 (DCM/MeOH, 1/0–40/1) 纯化, 得到264mg (产率: 44%) 呈白色固体的5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-胺。MS:  $m/z$  201.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0563] 步骤2: 将5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-胺 (70mg, 0.35mmol)、2,5-二甲氧基苯-1-磺酰氯 (83mg, 0.35mmol) 和DMAP (51mg, 0.42mmol) 在吡啶 (2ml) 中的混合物于 $90^\circ\text{C}$ 加热18h。冷却至室温后, 在真空中除去溶剂。残余物用EtOAc (20mL) 稀释。混合物用水、盐水洗涤并经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。将溶液蒸发至干, 残余物通过制备型HPLC纯化得到25mg (产率: 18%) 呈灰白色固体的5-溴-2-甲氧基-N-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺。

[0564]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta = 10.42$  (1H, brs),  $8.48$  (1H, s),  $8.25$  (1H, d),  $7.65$  (1H, s),  $7.50$  (2H, d),  $7.32$  (1H, d),  $7.17$ – $7.14$  (2H, m),  $7.05$  (2H, d),  $3.81$  (3H, s),  $3.80$  (3H, s),  $3.72$  (3H, s). MS:  $m/z$  401.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[0565] 实施例III-2: 5-溴-2-甲氧基-N-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

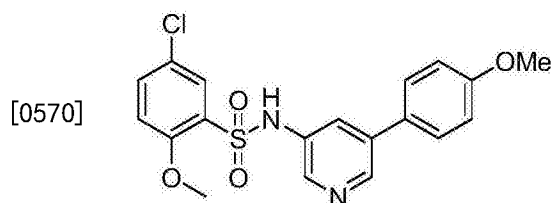


[0567] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0568]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta = 10.65$  (1H, brs),  $8.56$  (1H, s),  $8.29$  (1H, d),  $7.94$  (1H, d),  $8.35$  (1H, dd),  $7.69$  (1H, s),  $7.56$  (2H, d),  $7.22$  (1H, d),  $7.10$  (2H, d),  $3.91$  (3H, s),

3.85 (3H, s) .MS:m/z 448.9 (M+H<sup>+</sup>) .

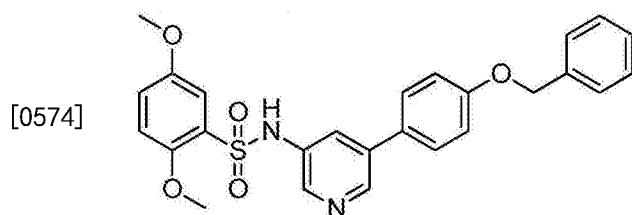
[0569] 实施例III-3:5-氯-2-甲氧基-N-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺



[0571] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0572] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ=10.58 (1H, brs) , 8.50 (1H, s) , 8.24 (1H, s) , 7.78 (1H, s) , 7.66-7.54 (2H, m) , 7.51 (2H, d) , 7.23 (1H, d) , 7.06 (2H, d) , 3.86 (3H, s) , 3.80 (3H, s) .MS:m/z 404.9 (M+H<sup>+</sup>) .

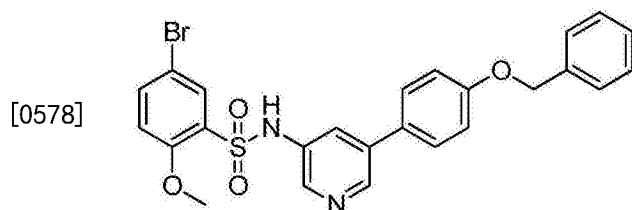
[0573] 实施例III-4:N-(5-(4-(苄氧基)苯基)吡啶-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺



[0575] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0576] <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400MHz) : δ=10.41 (1H, brs) , 8.48 (1H, d) , 8.24 (1H, d) , 7.64 (1H, t) , 7.51-7.31 (8H, m) , 7.17-7.10 (4H, m) , 5.16 (2H, s) , 3.80 (3H, s) , 3.72 (3H, s) .MS:m/z 477.1 (M+H<sup>+</sup>) .

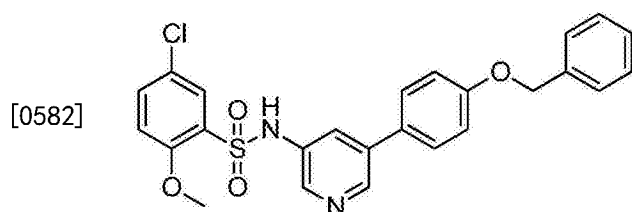
[0577] 实施例III-5:N-(5-(4-(苄氧基)苯基)吡啶-3-基)-5-溴-2-甲氧基苯磺酰胺



[0579] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0580] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ=10.58 (1H, brs) , 8.52 (1H, d) , 8.23 (1H, d) , 7.88 (1H, d) , 7.80-7.76 (1H, m) , 7.64 (1H, d) , 7.51 (2H, d) , 7.47 (2H, d) , 7.41 (2H, t) , 7.35 (1H, d) , 7.16 (1H, d) , 7.13 (2H, d) , 5.17 (2H, s) 3.85 (3H, s) .MS:m/z 525.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0581] 实施例III-6:N-(5-(4-(苄氧基)苯基)吡啶-3-基)-5-氯-2-甲氧基苯磺酰胺



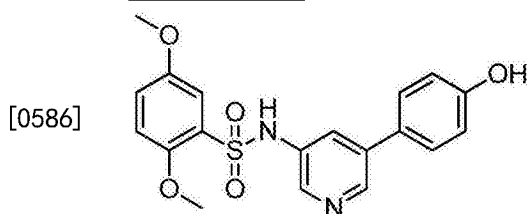
[0583] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0584] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ=10.56 (1H, brs) , 8.51 (1H, d) , 8.24 (1H, d) , 7.77 (1H, d) , 7.64-7.53 (2H, m) , 7.53-7.34 (7H, m) , 7.24 (1H, d) , 7.13 (2H, d) , 5.17 (2H, s) , 3.86



(3H, s). MS: m/z 481.1 (M+H<sup>+</sup>).

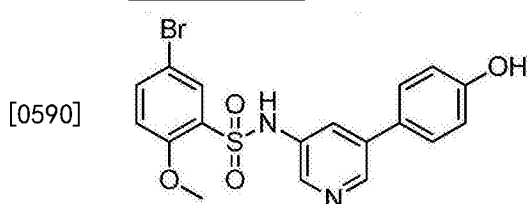
[0585] 实施例III-7: N-[5-(4-羟基-苯基)-吡啶-3-基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺



[0587] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0588] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=9.70 (1H, brs), 8.37 (1H, d), 8.17 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.37 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.13-7.09 (2H, m), 6.86 (2H, d), 3.78 (3H, s), 3.72 (3H, s). MS: m/z 387.0 (M+H<sup>+</sup>).

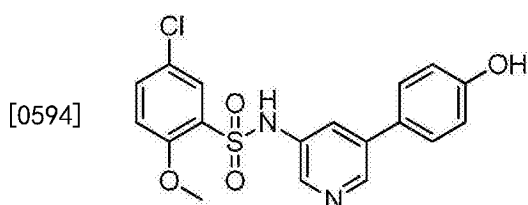
[0589] 实施例III-8: 5-溴-N-[5-(4-羟基-苯基)-吡啶-3-基]-2-甲氧基-苯磺酰胺



[0591] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0592] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=9.71 (1H, brs), 8.42 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.55 (1H, t), 7.37-7.33 (2H, m), 7.15 (1H, d), 6.84 (2H, d), 3.82 (3H, s). MS: m/z 434.8 (M+H<sup>+</sup>).

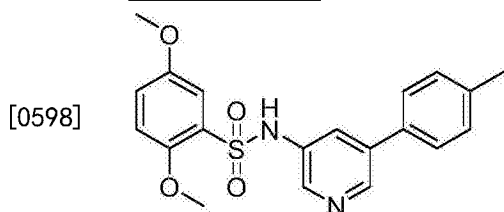
[0593] 实施例III-9: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-嘧啶-2-基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



[0595] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0596] <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400MHz): δ=9.70 (1H, brs), 8.37 (1H, d), 8.17 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.37 (2H, d), 7.31 (1H, d), 7.13-7.09 (2H, m), 6.86 (2H, d), 3.78 (3H, s), 3.72 (3H, s). MS: m/z 391.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0597] 实施例III-10: 2,5-二甲氧基-N-(5-对甲苯基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺

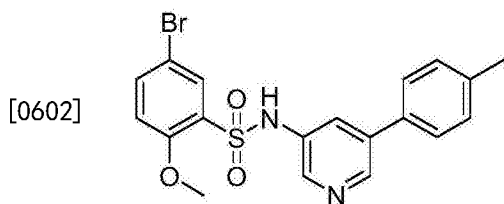


[0599] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0600] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.44 (1H, brs), 8.49 (1H, s), 8.27 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.45 (2H, d), 7.33-7.28 (3H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (3H, s), 2.35

(3H, s). MS: m/z 385.0 (M+H<sup>+</sup>).

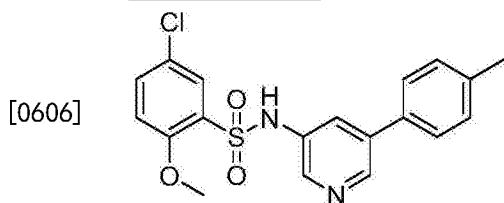
[0601] 实施例III-11: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-对甲苯基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



[0603] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0604] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 10.70 (1H, brs), 8.57 (1H, s), 8.30 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.47 (2H, d), 7.32 (2H, d), 7.24 (1H, d), 3.84 (3H, s), 2.35 (3H, s). MS: m/z 432.9 (M+H<sup>+</sup>).

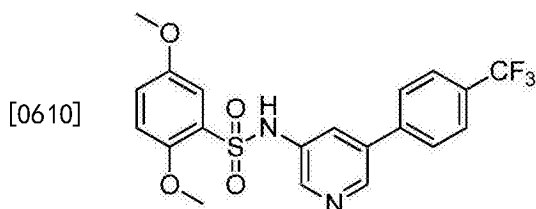
[0605] 实施例III-12: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-对甲苯基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



[0607] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0608] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 10.67 (1H, brs), 8.56 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.47 (2H, d), 7.31 (2H, d), 7.24 (1H, d), 3.85 (3H, s), 2.35 (3H, s). MS: m/z 388.9 (M+H<sup>+</sup>).

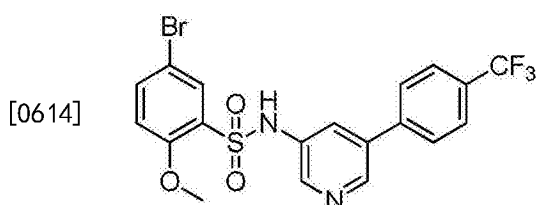
[0609] 实施例III-13: 2,5-二甲氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0611] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0612] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 10.53 (1H, brs), 8.59 (1H, d), 8.36 (1H, d), 7.87 (2H, d), 7.82-7.75 (3H, m), 7.32 (1H, d), 7.18-7.13 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.72 (3H, s). MS: m/z 439.0 (M+H<sup>+</sup>).

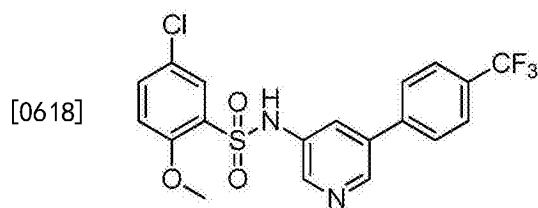
[0613] 实施例III-14: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0615] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0616] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 10.68 (1H, brs), 8.63 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.91-7.75 (7H, m), 7.18 (1H, d), 3.84 (3H, s). MS: m/z 486.8 (M+H<sup>+</sup>).

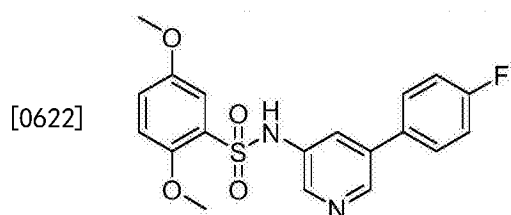
[0617] 实施例III-15: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0619] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0620]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.68 (1H, brs), 8.62 (1H, s), 8.36 (1H, d), 7.89-7.76 (6H, m), 7.67 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 3.85 (3H, s). MS: m/z 442.9 ( $M+H^+$ ).

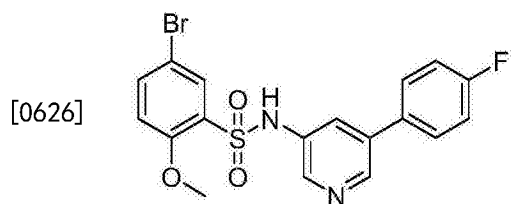
[0621] 实施例III-16: N-[5-(4-氟-苯基)-吡啶-3-基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺



[0623] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0624]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.47 (1H, brs), 8.50 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.61 (2H, dd), 7.37-7.30 (3H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.72 (3H, s). MS: m/z 389.0 ( $M+H^+$ ).

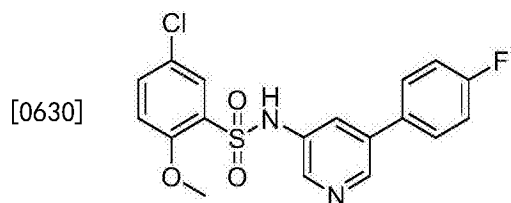
[0625] 实施例III-17: 5-溴-N-[5-(4-氟-苯基)-吡啶-3-基]-2-甲氧基-苯磺酰胺



[0627] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0628]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.62 (1H, brs), 8.53 (1H, s), 8.28 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.68-7.60 (3H, m), 7.34 (2H, t), 7.18 (1H, d), 3.84 (3H, s). MS: m/z 436.9 ( $M+H^+$ ).

[0629] 实施例III-18: 5-氯-N-[5-(4-氟-苯基)-吡啶-3-基]-2-甲氧基-苯磺酰胺

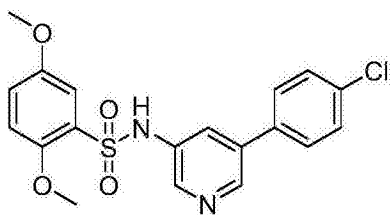


[0631] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0632]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.57 (1H, brs), 8.53 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.68-7.60 (4H, m), 7.34 (2H, t), 7.23 (1H, d), 3.85 (3H, s). MS: m/z 392.9 ( $M+H^+$ ).

[0633] 实施例III-19: N-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-3-基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺

[0634]

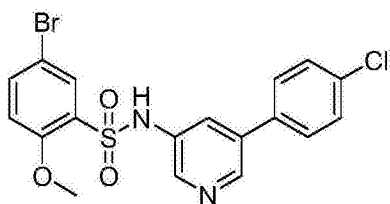


[0635] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0636]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.49 (1H, brs) , 8.53 (1H, s) , 8.31 (1H, s) , 7.70 (1H, s) , 7.63-7.52 (4H, m) , 7.32 (1H, d) , 7.15-7.13 (2H, m) , 3.79 (3H, s) , 3.72 (3H, s) . MS: m/z 404.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0637] 实施例III-20: 5-溴-N-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-3-基]-2-甲氧基-苯磺酰胺

[0638]

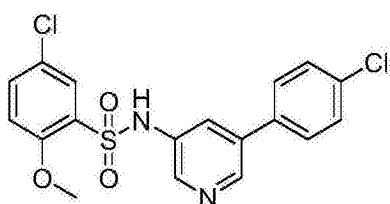


[0639] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0640]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.65 (1H, brs) , 8.55 (1H, s) , 8.30 (1H, s) , 7.89 (1H, s) , 7.78 (1H, dd) , 7.69 (1H, s) , 7.63-7.54 (3H, m) , 7.17 (2H, d) , 3.84 (3H, s) . MS: m/z 452.8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0641] 实施例III-21: 5-氯-N-[5-(4-氯-苯基)-吡啶-3-基]-2-甲氧基-苯磺酰胺

[0642]

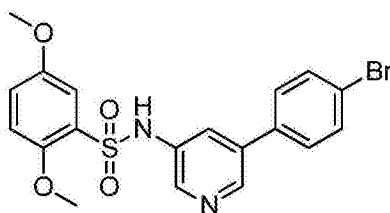


[0643] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0644]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.61 (1H, brs) , 8.56 (1H, s) , 8.30 (1H, s) , 7.78 (1H, s) , 7.77-7.54 (6H, m) , 7.23 (1H, d) , 3.85 (3H, s) . MS: m/z 408.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0645] 实施例III-22: N-[5-(4-溴-苯基)-吡啶-3-基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺

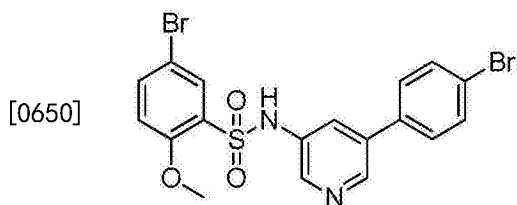
[0646]



[0647] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0648]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz) :  $\delta$  = 10.46 (1H, s) , 8.52 (1H, d) , 8.32 (1H, d) , 7.71-7.69 (3H, m) , 7.53 (2H, dd) , 7.31 (1H, d) , 7.19-7.12 (2H, m) , 3.79 (3H, s) , 3.72 (3H, s) . MS: m/z 448.7 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

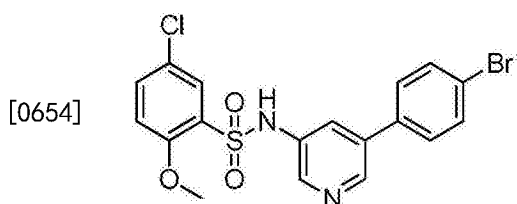
[0649] 实施例III-23: 5-溴-N-[5-(4-溴-苯基)-吡啶-3-基]-2-甲氧基-苯磺酰胺



[0651] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0652]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz):  $\delta = 10.61$  (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.31 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.71-7.69 (3H, m), 7.54 (2H, dd), 7.18 (1H, d), 3.84 (3H, s). MS: m/z 496.7 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

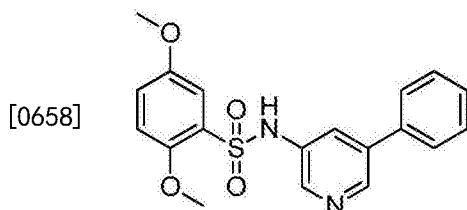
[0653] 实施例III-24: N-[5-(4-溴-苯基)-吡啶-3-基]-5-氯-2-甲氧基-苯磺酰胺



[0655] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0656]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz):  $\delta = 10.60$  (1H, brs), 8.56 (1H, d), 8.31 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.68-7.71 (4H, m), 7.54 (2H, d), 7.24 (1H, d), 3.85 (3H, s). MS: m/z 452.8 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

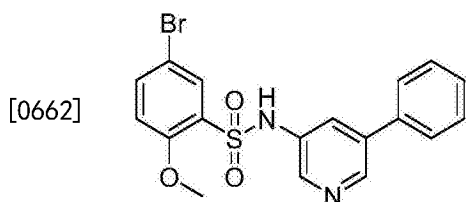
[0657] 实施例III-25: N-(5-苯基-吡啶-3-基)-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺



[0659] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0660]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400MHz):  $\delta = 10.48$  (1H, brs), 8.52 (1H, s), 8.30 (1H, d), 7.70 (1H, s), 7.57-7.42 (6H, m), 7.32 (1H, d), 7.18-7.11 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (3H, s). MS: m/z 371.0 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

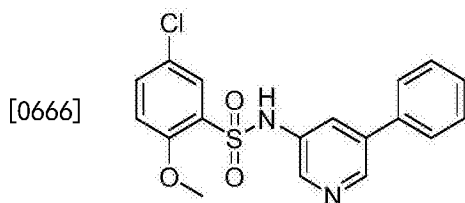
[0661] 实施例III-26: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-苯基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



[0663] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0664]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400MHz):  $\delta = 10.65$  (1H, brs), 8.54 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.69 (1H, t), 7.58-7.43 (5H, m), 7.18 (1H, d), 3.85 (3H, s). MS: m/z 418.9 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

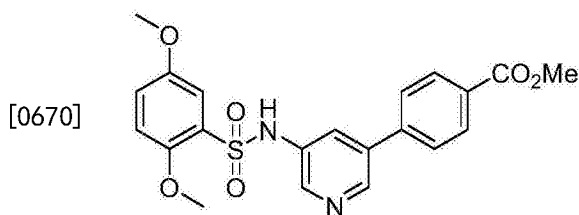
[0665] 实施例III-27: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-苯基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



[0667] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0668]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.63 (1H, brs) , 8.55 (1H, d) , 8.30 (1H, d) , 7.79 (1H, d) , 7.71-7.65 (7H, m) , 7.24 (1H, d) , 3.86 (3H, s) . MS: m/z 374.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

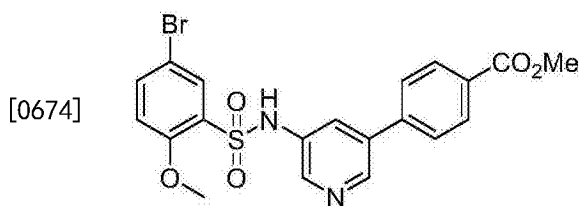
[0669] 实施例III-28: 4-[5-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-吡啶-3-基]-苯甲酸甲酯



[0671] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0672]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.52 (1H, brs) , 8.59 (1H, d) , 8.34 (1H, d) , 8.06 (2H, d) , 7.78-7.71 (3H, d) , 7.32 (1H, d) , 7.20-7.11 (2H, m) , 3.88 (3H, s) , 3.79 (3H, s) , 3.72 (3H, s) . MS: m/z 429.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

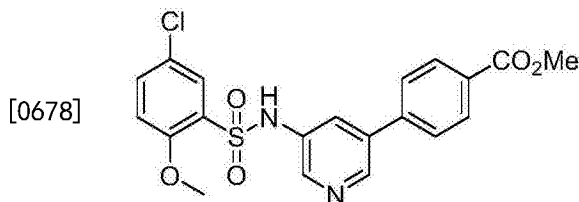
[0673] 实施例III-29: 4-[5-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-吡啶-3-基]-苯甲酸甲酯



[0675] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0676]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.71 (1H, brs) , 8.62 (1H, s) , 8.35 (1H, s) , 8.07 (2H, d) , 7.91 (1H, d) , 7.81-7.72 (4H, m) , 7.18 (1H, d) , 3.89 (3H, s) , 3.84 (3H, s) . MS: m/z 476.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0677] 实施例III-30: 4-[5-(5-氯-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-吡啶-3-基]-苯甲酸甲酯

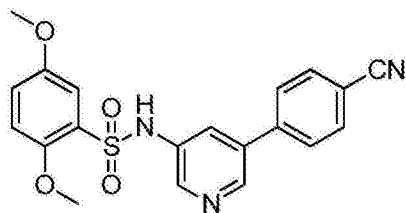


[0679] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0680]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.69 (1H, brs) , 8.63 (1H, s) , 8.35 (1H, s) , 8.06 (2H, d) , 7.81-7.72 (4H, m) , 7.67 (1H, dd) , 7.24 (1H, d) , 3.89 (3H, s) , 3.85 (3H, s) . MS: m/z 432.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0681] 实施例III-31: N-(5-(4-氰基苯基)吡啶-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺

[0682]

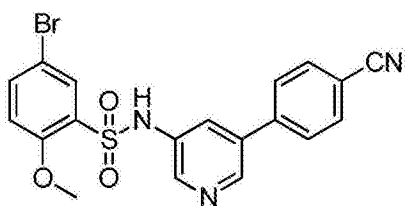


[0683] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0684]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.56 (1H, brs) , 8.60 (1H, s) , 8.36 (1H, d) , 7.97 (2H, d) , 7.80–7.76 (3H, m) , 7.32 (1H, d) , 7.20–7.11 (2H, m) , 3.79 (3H, s) , 3.72 (3H, s) . MS: m/z 396.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0685] 实施例III-32: 5-溴-N-(5-(4-氰基苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[0686]

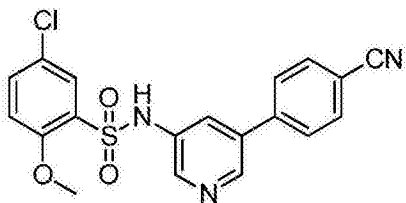


[0687] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0688]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.70 (1H, brs) , 8.63 (1H, d) , 8.35 (1H, d) , 7.98 (2H, d) , 7.89 (1H, d) , 7.82–7.75 (4H, m) , 7.18 (1H, d) , 3.83 (3H, s) . MS: m/z 443.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0689] 实施例III-33: 5-氯-N-(5-(4-氰基苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[0690]

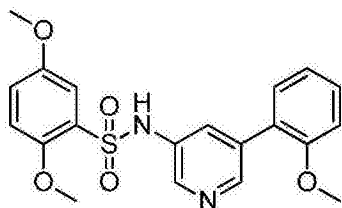


[0691] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0692]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.68 (1H, brs) , 8.64 (1H, s) , 8.36 (1H, d) , 7.97 (2H, d) , 7.82–7.76 (4H, m) , 7.67 (1H, dd) , 7.24 (1H, d) , 3.84 (3H, s) . MS: m/z 399.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0693] 实施例III-34: 2,5-二甲氧基-N-[5-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

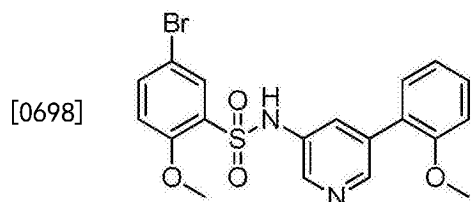
[0694]



[0695] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0696]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz) :  $\delta$  = 10.39 (1H, brs) , 8.29 (1H, d) , 8.26 (1H, d) , 7.61 (1H, t) , 7.39 (1H, d) , 7.29 (1H, d) , 7.12–7.23 (4H, m) , 7.04 (1H, t) , 3.81 (3H, s) , 3.72 (6H, d) . MS: m/z 401.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

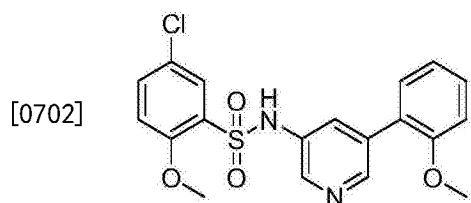
[0697] 实施例III-35: 5-溴-2-甲氧基-N-[5-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺



[0699] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0700]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz):  $\delta$  = 10.54 (1H, brs), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.61 (1H, s), 7.39 (1H, t), 7.22 (2H, t), 7.14 (1H, d), 7.06 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.74 (3H, s). MS: m/z 448.9 (M+H<sup>+</sup>).

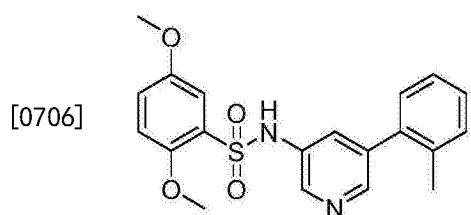
[0701] 实施例III-36: 5-氯-2-甲氧基-N-[5-(2-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺



[0703] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0704]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz):  $\delta$  = 10.54 (1H, brs), 8.32 (1H, d), 8.26 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.62 (1H, t), 7.42-7.38 (1H, m), 7.38-7.23 (2H, m), 7.13 (1H, d), 7.05 (1H, t), 3.87 (3H, s), 3.73 (3H, s). MS: m/z 448.9 (M+H<sup>+</sup>).

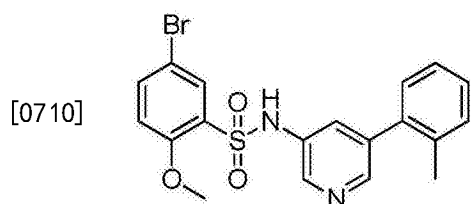
[0705] 实施例III-37: 2,5-二甲氧基-N-(5-(邻甲苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0707] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0708]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$  = 10.45 (1H, brs), 8.31 (1H, d), 8.18 (1H, d), 7.41 (1H, d), 7.33-7.26 (4H, m), 7.20-7.10 (3H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (3H, s), 2.04 (3H, s). MS: m/z 385.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0709] 实施例III-38: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-(邻甲苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

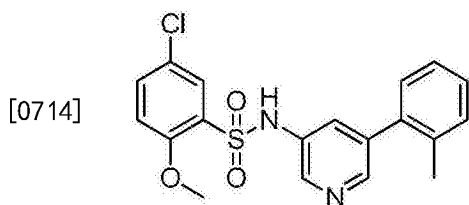


[0711] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0712]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$  = 10.61 (1H, brs), 8.30 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.85-7.77 (2H, m), 7.41 (1H, t), 7.34-7.24 (3H, m), 7.19 (1H, d), 7.12 (1H, d), 3.87 (3H, s), 2.06 (3H, s). MS: m/z 432.9 (M+H<sup>+</sup>).

[0713] 实施例III-39: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-(邻甲苯基)吡啶-3-基)-苯磺酰胺

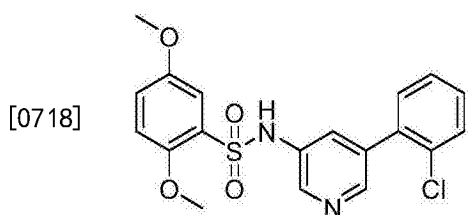




[0715] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0716]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.61 (1H, brs) , 8.30 (1H, s) , 8.19 (1H, s) , 7.74 (1H, d) , 7.71–7.65 (1H, m) , 7.40 (1H, s) , 7.32–7.22 (4H, m) , 7.12 (1H, d) , 3.87 (3H, s) , 2.05 (3H, s) . MS: m/z 389.0 ( $M+H^+$ ) .

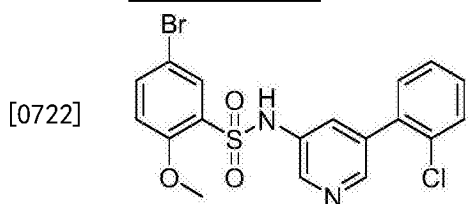
[0717] 实施例III-40: N-[5-(2-氯-苯基)-吡啶-3-基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺



[0719] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0720]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.50 (1H, brs) , 8.35 (1H, d) , 8.24 (1H, d) , 7.61–7.55 (2H, m) , 7.47–7.33 (2H, m) , 7.37 (1H, t) , 7.29 (1H, d) , 7.18–7.12 (2H, m) , 3.80 (3H, s) , 3.72 (3H, s) . MS: m/z 404.9 ( $M+H^+$ ) .

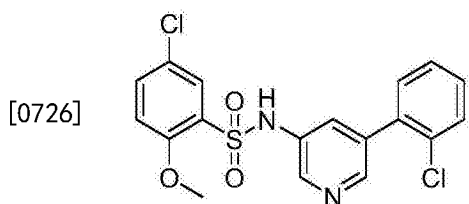
[0721] 实施例III-41: 5-溴-N-[5-(2-氯-苯基)-吡啶-3-基]-2-甲氧基-苯磺酰胺



[0723] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0724]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.67 (1H, brs) , 8.35 (1H, d) , 8.27 (1H, d) , 7.85 (1H, s) , 7.79 (1H, dd) , 7.61–7.36 (5H, m) , 7.19 (1H, d) , 3.87 (3H, s) . MS: m/z 452.8 ( $M+H^+$ ) .

[0725] 实施例III-42: 5-氯-N-[5-(2-氯-苯基)-吡啶-3-基]-2-甲氧基-苯磺酰胺

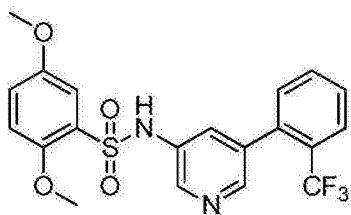


[0727] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0728]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.67 (1H, brs) , 8.34 (1H, d) , 8.25 (1H, d) , 7.74 (1H, d) , 7.70–7.37 (6H, m) , 7.24 (1H, d) , 3.87 (3H, s) . MS: m/z 408.9 ( $M+H^+$ ) .

[0729] 实施例III-43: 2,5-二甲氧基-N-[5-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

[0730]

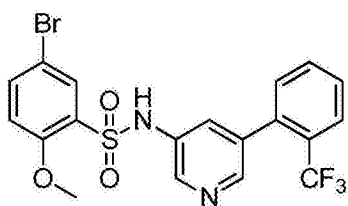


[0731] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0732]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.50 (1H, brs) , 8.35 (1H, d) , 8.13 (1H, s) , 7.85 (1H, d) , 7.75 (1H, t) , 7.68 (1H, t) , 7.44 (1H, s) , 7.35 (1H, d) , 7.25 (1H, d) , 7.17 (1H, d) , 7.13 (1H, d) , 3.80 (3H, s) , 3.70 (3H, s) . MS:  $m/z$  439.0 ( $M+H^+$ ) .

[0733] 实施例III-44: 5-溴-2-甲氧基-N-[5-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

[0734]

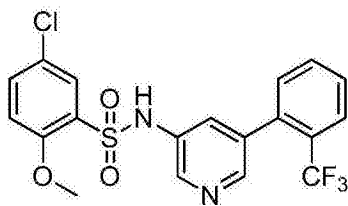


[0735] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0736]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.66 (1H, brs) , 8.35 (1H, d) , 8.17 (1H, s) , 7.88-7.66 (5H, m) , 7.44 (1H, s) , 7.37 (1H, d) , 7.18 (1H, d) , 3.86 (3H, s) . MS:  $m/z$  486.9 ( $M+H^+$ ) .

[0737] 实施例III-45: 5-溴-2-甲氧基-N-[5-(2-三氟甲基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

[0738]

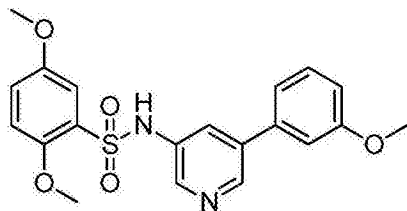


[0739] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0740]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.66 (1H, brs) , 8.37 (1H, s) , 8.18 (1H, s) , 7.85 (1H, d) , 7.78-7.64 (4H, m) , 7.45 (1H, s) , 7.37 (1H, d) , 7.24 (1H, d) , 3.870 (3H, s) . MS:  $m/z$  442.9 ( $M+H^+$ ) .

[0741] 实施例III-46: 2,5-二甲氧基-N-[5-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

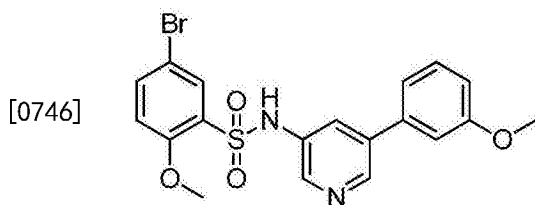
[0742]



[0743] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0744]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.47 (1H, brs) , 8.52 (1H, d) , 8.30 (1H, d) , 7.67 (1H, d) , 7.41 (1H, t) , 7.33 (1H, d) , 7.06-7.20 (4H, m) , 6.99 (1H, dd) , 3.81 (6H, d) , 3.72 (3H, s) . MS:  $m/z$  401.0 ( $M+H^+$ ) .

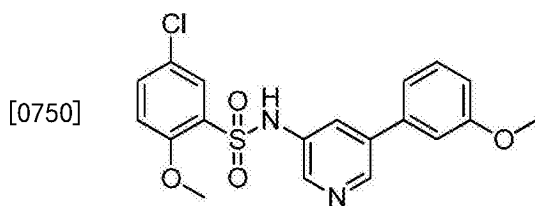
[0745] 实施例III-47: 5-溴-2-甲氧基-N-[5-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺



[0747] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0748]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.61 (1H, brs), 8.55 (1H, d), 8.30 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.67 (1H, t), 7.41 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.09 (2H, t), 7.00 (1H, dd), 3.85 (3H, s), 3.82 (3H, s). MS: m/z 448.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

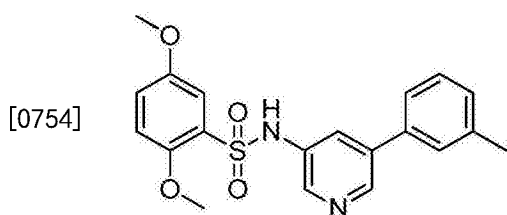
[0749] 实施例III-48: 5-氯-2-甲氧基-N-[5-(3-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺



[0751] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0752]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.60 (1H, brs), 8.56 (1H, d), 8.30 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.66-7.69 (2H, m), 7.42 (1H, t), 7.25 (1H, d), 7.12 (2H, t), 7.01 (1H, dd), 3.86 (3H, s), 3.82 (3H, s). MS: m/z 404.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

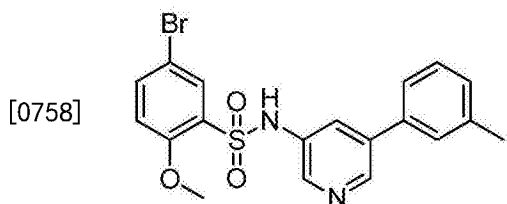
[0753] 实施例III-49: 2,5-二甲氧基-N-(5-间甲苯基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



[0755] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0756]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.47 (1H, brs), 8.47 (1H, d), 8.28 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.39-7.32 (4H, m), 7.27-7.13 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.73 (3H, s), 2.37 (3H, s). MS: m/z 385.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

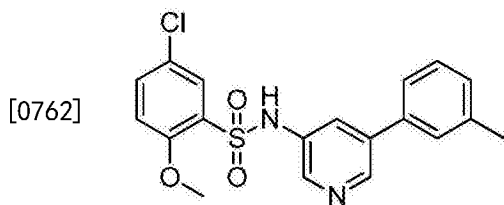
[0757] 实施例III-50: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-间甲苯基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



[0759] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0760]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.63 (1H, brs), 8.52 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.66 (1H, t), 7.40-7.34 (3H, m), 7.26-7.16 (2H, m), 3.85 (3H, s), 2.38 (3H, s). MS: m/z 432.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

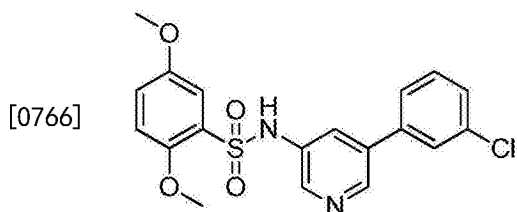
[0761] 实施例III-51: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-间甲苯基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



[0763] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0764]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.62 (1H, brs) , 8.52 (1H, d) , 8.28 (1H, d) , 7.80 (1H, d) , 7.71-7.65 (2H, m) , 7.39-7.34 (3H, m) , 7.26-7.23 (2H, m) , 3.86 (3H, s) , 2.38 (3H, s) . MS:m/z 389.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

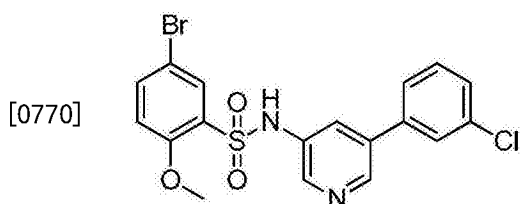
[0765] 实施例III-52: N-[5-(3-氯-苯基)-吡啶-3-基]-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺



[0767] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0768]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.53 (1H, brs) , 8.56 (1H, s) , 8.33 (1H, d) , 7.72 (1H, s) , 7.62 (1H, s) , 7.53-7.51 (3H, m) , 7.33 (1H, d) , 7.19-7.12 (2H, m) , 3.79 (3H, s) , 3.73 (3H, s) . MS:m/z 405.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

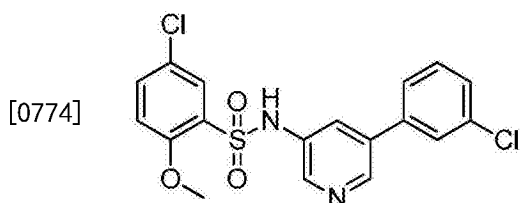
[0769] 实施例III-53: 5-溴-N-[5-(3-氯-苯基)-吡啶-3-基]-2-甲氧基-苯磺酰胺



[0771] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0772]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.64 (1H, brs) , 8.58 (1H, d) , 8.32 (1H, d) , 7.90 (1H, d) , 7.79 (1H, dd) , 7.70 (1H, t) , 7.65 (1H, s) , 7.56-7.50 (3H, m) , 7.18 (1H, d) , 3.84 (3H, s) . MS:m/z 452.8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0773] 实施例III-54: 5-氯-N-[5-(3-氯-苯基)-吡啶-3-基]-2-甲氧基-苯磺酰胺

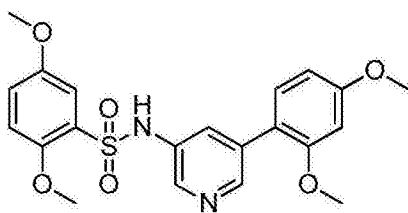


[0775] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0776]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.64 (1H, brs) , 8.58 (1H, d) , 8.32 (1H, d) , 7.79 (1H, d) , 7.72-7.63 (3H, m) , 7.55-7.50 (3H, m) , 7.24 (1H, d) , 3.85 (3H, s) . MS:m/z 408.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0777] 实施例III-55: N-(5-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺

[0777]

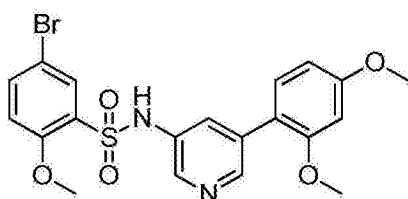


[0779] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0780]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz):  $\delta$  = 10.33 (1H, brs), 8.25 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.58 (1H, d), 7.28 (1H, d), 7.14–7.18 (3H, m), 6.66 (1H, d), 6.62 (1H, dd), 3.81 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.72 (6H, d). MS: m/z 431.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0781] 实施例III-56: 5-溴-N-(5-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[0782]

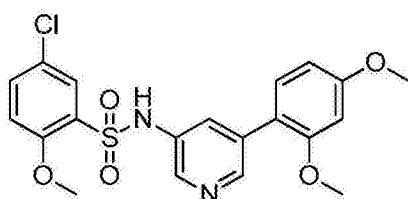


[0783] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0784]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$  = 10.50 (1H, brs), 8.28 (1H, d), 8.20 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.79 (1H, dd), 7.58 (1H, s), 7.22–7.15 (2H, m), 6.67 (1H, d), 6.65–6.60 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.76 (3H, s). MS: m/z 478.9 (M+H<sup>+</sup>).

[0785] 实施例III-57: 5-氯-N-(5-(2,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[0786]

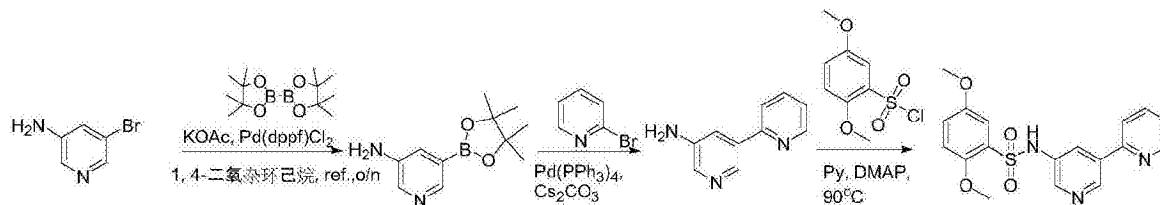


[0787] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0788]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz):  $\delta$  = 10.51 (1H, brs), 8.27 (1H, d), 8.21 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.58 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.17 (1H, d), 6.67 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 3.87 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.73 (3H, s). MS: m/z 434.9 (M+H<sup>+</sup>).

[0789] 实施例III-58: N-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺

[0790]



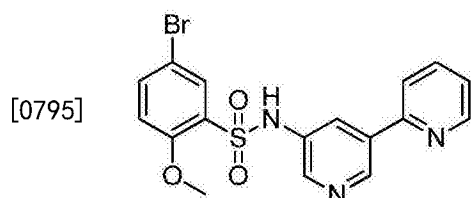
[0791] 步骤1, 2: 将5-溴-吡啶-3-基胺 (1.0g, 5.8mmol)、双(频哪醇合)二硼 (1.46g, 5.7mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (200mg)、AcOK (1.1g, 11.4mmol) 在1,4-二氧杂环己烷 (15mL) 中于 100°C 和 N<sub>2</sub> 下搅拌 4h。冷却至室温后, 向混合物中加入 2-溴-吡啶 (0.91g, 5.7mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.4g, 22.8mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (200mg)、水 (3mL)。然后在 N<sub>2</sub> 下将混合物加热至 100°C 2h。将溶

剂减压浓缩。残余物溶解于水中,水相用EtOAc (30mL x3) 萃取。有机层用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并减压浓缩至干。粗品通过硅胶柱(DCM/MeOH,20/1)纯化,得到300mg (两步产率:30%) [2,3']联吡啶-5'-基胺。MS:m/z 172.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0792] 步骤3:该化合物如实施例III-1所述制备。

[0793] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400HMz): δ=10.48 (1H,brs) ,8.87 (1H,s) ,8.69 (1H,d) ,8.36 (1H,s) ,8.22 (1H,s) ,7.91-7.95 (2H,m) ,7.32-7.43 (2H,m) ,7.13-7.14 (2H,m) ,3.80 (3H,s) ,3.72 (3H,s) .MS:m/z 372.1 (M+H<sup>+</sup>) .

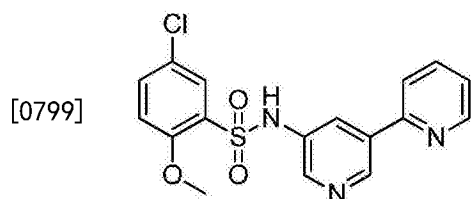
[0794] 实施例III-59:N-([23'-联吡啶]-5'-基)-5-溴-2-甲氧基苯磺酰胺



[0796] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0797] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400HMz): δ=10.63 (1H,brs) ,8.91 (1H,s) ,8.71 (1H,d) ,8.37 (1H,s) ,8.22 (1H,s) ,7.98-7.75 (4H,m) ,7.41-7.44 (1H,m) ,7.17 (1H,d) ,3.85 (3H,s) .MS:m/z 420.1 (M+H<sup>+</sup>) .

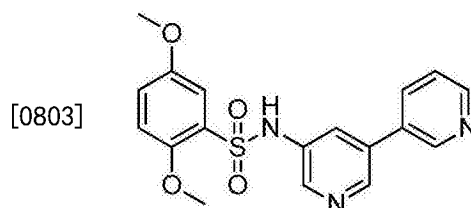
[0798] 实施例III-60:N-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-5-氯-2-甲氧基苯磺酰胺



[0800] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0801] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400HMz): δ=10.62 (1H,brs) ,8.90 (1H,s) ,8.70 (1H,d) ,8.36 (1H,s) ,8.21 (1H,s) ,7.98-7.89 (2H,m) ,7.76 (1H,d) ,7.66-7.64 (1H,m) ,7.40-7.44 (1H,m) ,7.22-7.24 (1H,m) ,3.85 (3H,s) .MS:m/z 376.0 (M+H<sup>+</sup>) .

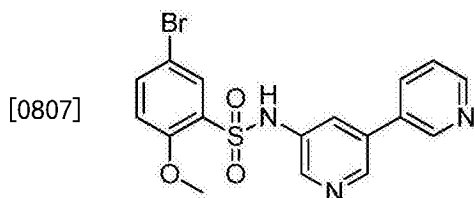
[0802] 实施例III-61:N-([3,3'-联吡啶]-5-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺



[0804] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0805] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,400MHZ): δ=10.54 (1H,brs) ,8.77 (1H,d) ,8.63 (1H,dd) ,8.58 (1H,d) ,8.35 (1H,d) ,8.00 (1H,dt) ,7.74 (1H,t) ,7.53 (1H,dd) ,7.33 (1H,d) ,7.20-7.12 (2H,m) ,3.80 (3H,s) ,3.72 (3H,s) .MS:m/z 372.0 (M+H<sup>+</sup>) .

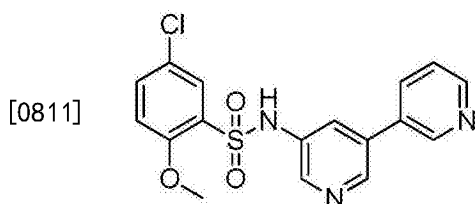
[0806] 实施例III-62:N-([3,3'-联吡啶]-5-基)-5-溴-2-甲氧基苯磺酰胺



[0808] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0809]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.68 (1H, brs) , 8.80 (1H, s) , 8.64 (1H, d) , 8.62 (1H, s) , 8.35 (1H, d) , 8.01 (1H, d) , 7.90 (1H, d) , 7.79 (1H, dd) , 7.74 (1H, s) , 7.56-7.50 (1H, m) , 7.18 (1H, d) , 3.85 (3H, s) . MS: m/z 419.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

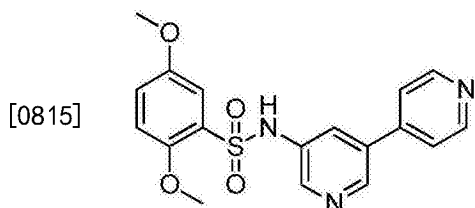
[0810] 实施例III-63: N-( [3,3'-联吡啶] -5-基) -5-氯-2-甲氧基苯磺酰胺



[0812] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0813]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.68 (1H, brs) , 8.80 (1H, d) , 8.62 (1H, dd) , 8.60 (1H, dd) , 8.34 (1H, d) , 8.01 (1H, dt) , 7.75 (2H, dd) , 7.67 (1H, dd) , 7.55-7.50 (1H, m) , 7.24 (1H, d) , 3.85 (3H, s) . MS: m/z 375.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

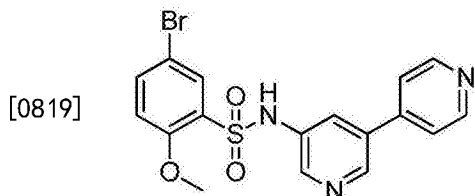
[0814] 实施例III-64: N-( [3,4'-联吡啶] -5-基) -2,5-二甲氧基苯磺酰胺



[0816] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0817]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.58 (1H, brs) , 8.69-8.64 (3H, m) , 8.38 (1H, s) , 7.81 (1H, s) , 7.63-7.60 (2H, m) , 7.33 (1H, s) , 7.20-7.12 (2H, m) , 3.79 (3H, s) , 3.72 (3H, s) . MS: m/z 372.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0818] 实施例III-65: N-( [3,4'-联吡啶] -5-基) -5-溴-2-甲氧基苯磺酰胺

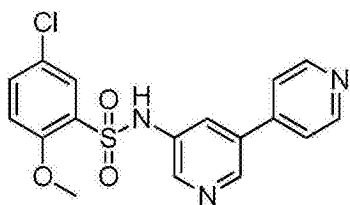


[0820] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0821]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz) :  $\delta$  = 10.72 (1H, brs) , 8.72-8.65 (3H, m) , 8.38 (1H, d) , 7.91 (1H, d) , 7.81-7.77 (2H, m) , 7.63 (2H, dd) , 7.18 (1H, d) , 3.84 (3H, s) . MS: m/z 419.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0822] 实施例III-66: N-( [3,4'-联吡啶] -5-基) -5-氯-2-甲氧基苯磺酰胺

[0823]

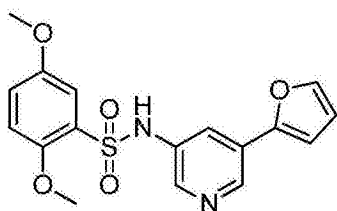


[0824] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0825]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.76 (1H, brs) , 8.82 (2H, d) , 8.76 (1H, d) , 8.42 (1H, d) , 7.92-7.88 (3H, m) , 7.80 (1H, d) , 7.68 (1H, dd) , 7.24 (1H, d) , 3.84 (3H, s) . MS: m/z 375.9 (M+H $^+$ ) .

[0826] 实施例III-67: N-(5-(呋喃-2-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺

[0827]

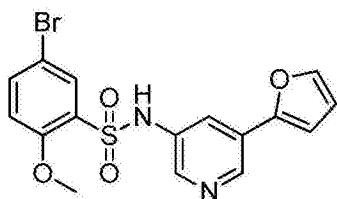


[0828] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0829]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.49 (1H, brs) , 8.59 (1H, d) , 8.20 (1H, d) , 7.84 (1H, d) , 7.74 (1H, t) , 7.31 (1H, d) , 7.16-7.04 (3H, m) , 6.63 (1H, dd) , 3.80 (3H, s) , 3.72 (3H, s) . MS: m/z 360.9 (M+H $^+$ ) .

[0830] 实施例III-68: 5-溴-N-(5-(呋喃-2-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[0831]

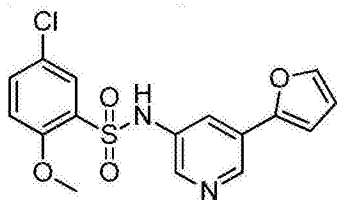


[0832] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0833]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.63 (1H, brs) , 8.63 (1H, d) , 8.19 (1H, d) , 7.72-7.87 (4H, m) , 7.18 (1H, d) , 7.17 (1H, d) , 6.64 (1H, dd) , 3.85 (3H, s) . MS: m/z 408.8 (M+H $^+$ ) .

[0834] 实施例III-69: 5-氯-N-(5-(呋喃-2-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[0835]



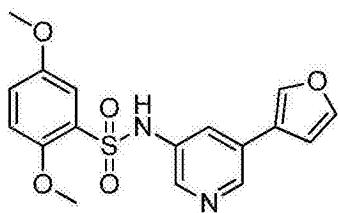
[0836] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0837]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.63 (1H, brs) , 8.63 (1H, d) , 8.19 (1H, d) , 7.84 (1H, d) , 7.76-7.65 (3H, m) , 7.24 (1H, d) , 7.07 (1H, d) , 6.64 (1H, dd) , 3.85 (3H, s) . MS: m/z 364.9 (M+H $^+$ ) .

[0838] 实施例III-70: N-(5-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺



[0839]

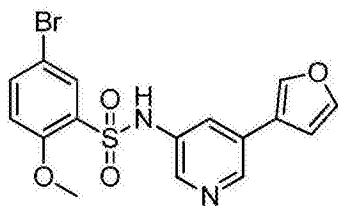


[0840] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0841]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.36 (1H, brs) , 8.51 (1H, d) , 8.22 (1H, s) , 8.16 (1H, d) , 7.80 (1H, s) , 7.62 (1H, t) , 7.31 (1H, d) , 7.19–7.10 (2H, m) , 6.88 (1H, s) , 3.80 (3H, s) , 3.72 (3H, s) . MS: m/z 361.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0842] 实施例III-71: 5-溴-N-(5-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[0843]

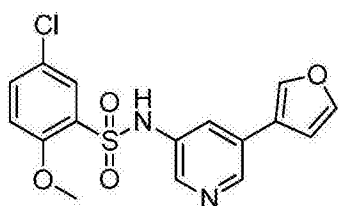


[0844] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0845]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.51 (1H, brs) , 8.54 (1H, s) , 8.24 (1H, s) , 8.15 (1H, d) , 7.87 (1H, d) , 7.81–7.60 (2H, m) , 7.61 (1H, s) , 7.18 (1H, d) , 6.90 (1H, s) , 3.85 (3H, s) . MS: m/z 408.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0846] 实施例III-72: 5-氯-N-(5-(呋喃-3-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[0847]

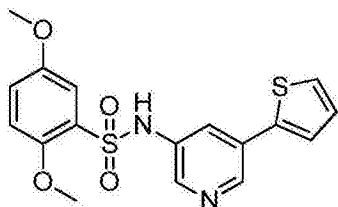


[0848] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0849]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.51 (1H, brs) , 8.54 (1H, d) , 8.24 (1H, s) , 8.16 (1H, d) , 7.81–7.75 (2H, m) , 7.68–7.61 (2H, m) , 7.24 (1H, d) , 6.90 (1H, d) , 3.86 (3H, s) . MS: m/z 364.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0850] 实施例III-73: 2,5-二甲氧基-N-(5-(噻吩-2-基)吡啶-3-基) 苯磺酰胺

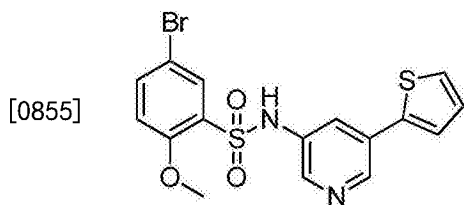
[0851]



[0852] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0853]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.51 (1H, brs) , 8.54 (1H, d) , 8.24 (1H, s) , 8.16 (1H, d) , 7.81–7.75 (2H, m) , 7.68–7.61 (2H, m) , 7.24 (1H, d) , 6.90 (1H, d) , 3.86 (3H, s) . MS: m/z 364.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

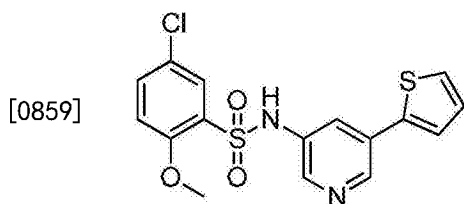
[0854] 实施例III-74: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-(噻吩-2-基)吡啶-3-基) 苯磺酰胺



[0856] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0857]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.64 (1H, brs) , 8.60 (1H, d) , 8.22 (1H, d) , 7.89 (1H, d) , 7.79 (1H, dd) , 7.68–7.62 (2H, m) , 7.56 (1H, dd) , 7.20–7.17 (2H, m) , 3.86 (3H, s) . MS:  $m/z$  424.8 ( $M+H^+$ ) .

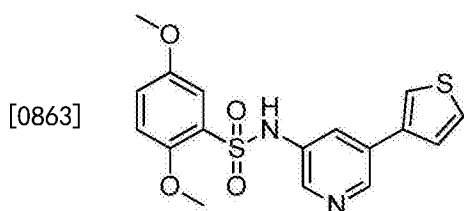
[0858] 实施例III-75: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0860] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0861]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.63 (1H, brs) , 8.60 (1H, d) , 8.22 (1H, d) , 7.78 (1H, d) , 7.69–7.64 (3H, m) , 7.55 (1H, dd) , 7.24 (1H, d) , 7.18 (1H, dd) , 3.86 (3H, s) . MS:  $m/z$  380.9 ( $M+H^+$ ) .

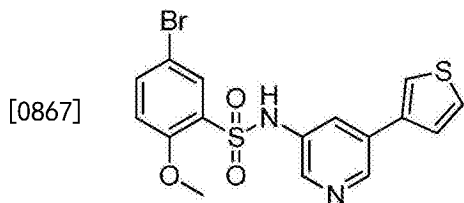
[0862] 实施例III-76: 2,5-二甲氧基-N-(5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0864] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0865]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.39 (1H, brs) , 8.60 (1H, s) , 8.21 (1H, s) , 7.91 (1H, s) , 7.73–7.68 (2H, m) , 7.45 (1H, d) , 7.31 (1H, d) , 7.16–7.13 (2H, m) , 3.80 (3H, s) , 3.71 (3H, s) . MS:  $m/z$  377.0 ( $M+H^+$ ) .

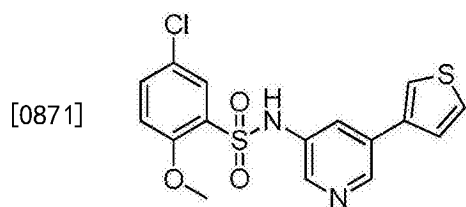
[0866] 实施例III-77: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0868] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0869]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.54 (1H, brs) , 8.63 (1H, s) , 8.21 (1H, s) , 7.93 (1H, s) , 7.87 (1H, d) , 7.80–7.72 (3H, m) , 7.47 (1H, d) , 7.18 (1H, d) , 3.86 (3H, s) . MS:  $m/z$  424.9 ( $M+H^+$ ) .

[0870] 实施例III-78: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-(噻吩-3-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

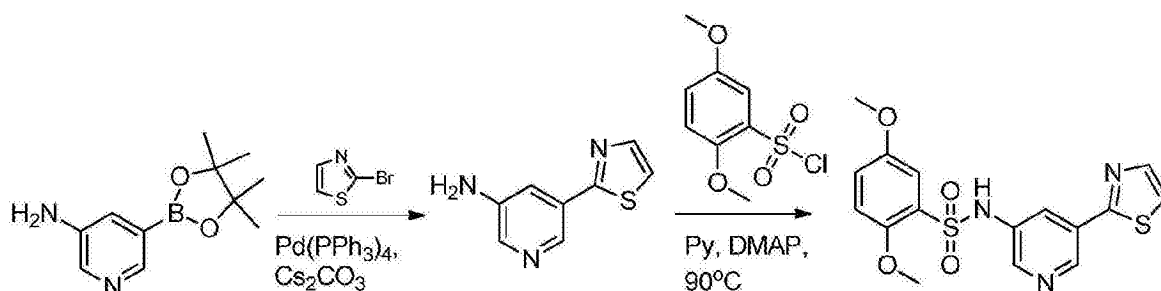


[0872] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0873]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.55 (1H, brs), 8.63 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.78-7.63 (4H, m), 7.47 (1H, d), 7.23 (1H, d), 3.87 (3H, s). MS: m/z 380.9 ( $M+H^+$ ).

[0874] 实施例III-79: 2,5-二甲氧基-N-(5-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0875]

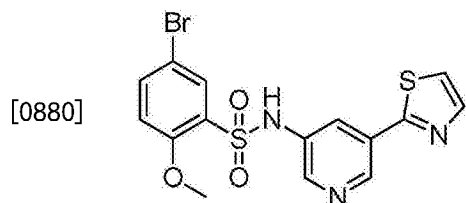


[0876] 步骤1: 将5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶-3-基胺 (1.25g, 5.7mmol)、2-溴-噻唑 (923mg, 5.7mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (7.4g, 22.8mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (200mg) 在1,4-二氧杂环己烷 (15mL) 和水 (3mL) 中于100℃和 $\text{N}_2$ 下搅拌4h。然后减压浓缩溶剂。残余物溶解于水中, 水相用EtOAc (30mL x3) 萃取。有机层用盐水洗涤, 经无水 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 并减压浓缩至干。粗品通过硅胶柱 (DCM/MeOH, 20/1) 纯化, 得到350mg (产率: 35%) 5-噻唑-2-基-吡啶-3-基胺。MS: m/z 177.9 ( $M+H^+$ ) .

[0877] 步骤2: 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0878]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.65 (1H, brs), 8.87 (1H, d), 8.39 (1H, d), 8.06 (1H, t), 7.99 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.17-7.11 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s). MS: m/z 378.0 ( $M+H^+$ ) .

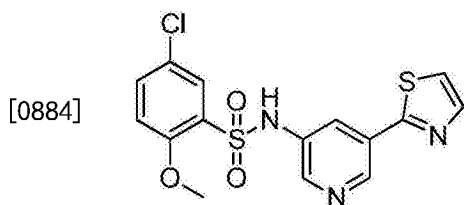
[0879] 实施例III-80: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0881] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0882]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.76 (1H, brs), 8.78 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.05-8.00 (2H, m), 7.91-7.87 (2H, m), 7.79-7.77 (1H, m), 7.18 (1H, d), 3.84 (3H, s). MS: m/z 425.9 ( $M+H^+$ ) .

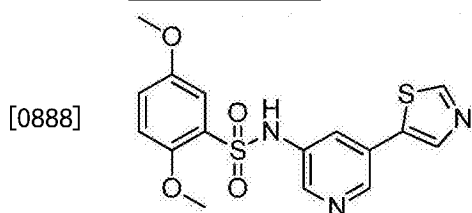
[0883] 实施例III-81: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-(噻唑-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0885] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0886]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.78 (1H, brs), 8.79 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.07–8.01 (2H, m), 7.92 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.69–7.67 (1H, m), 7.25 (1H, d), 3.86 (3H, s). MS: m/z 382.0 ( $M+H^+$ ).

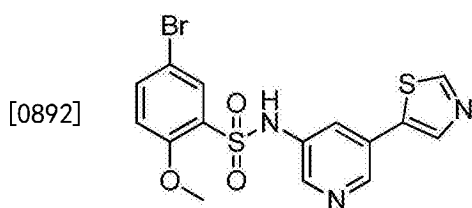
[0887] 实施例III-82: 2,5-二甲氧基-N-(5-(噻唑5-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0889] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0890]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.45 (1H, brs), 9.24 (1H, d), 8.81 (1H, d), 8.29–8.27 (2H, m), 8.11 (1H, t), 7.31 (1H, d), 7.17–7.12 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (3H, s). MS: m/z 378.0 ( $M+H^+$ ).

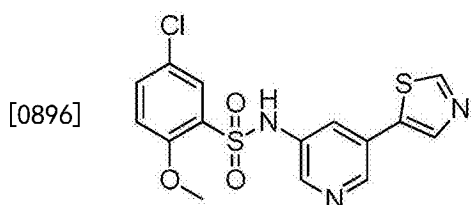
[0891] 实施例III-83: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-(噻唑5-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0893] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0894]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.58 (1H, brs), 9.25 (1H, d), 8.85 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.85 (1H, d), 7.78–7.75 (1H, m), 7.17 (1H, d), 3.85 (3H, s). MS: m/z 425.9 ( $M+H^+$ ).

[0895] 实施例III-84: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-(噻唑5-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

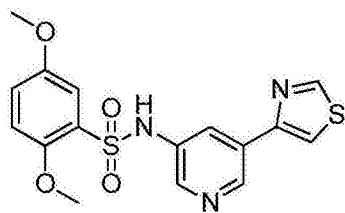


[0897] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0898]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.59 (1H, brs), 9.25 (1H, d), 8.85 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.11 (1H, t), 7.75 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 3.86 (3H, s). MS: m/z 382.0 ( $M+H^+$ ).

[0899] 实施例III-85: 2,5-二甲氧基-N-(5-(噻唑4-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0900]

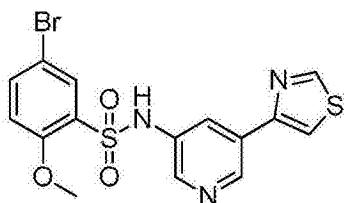


[0901] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0902]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.53 (1H, brs), 9.17 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.27 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.33 (1H, d), 7.18–7.10 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.73 (3H, s). MS:  $m/z$  378.0 ( $M+H^+$ ).

[0903] 实施例III-86: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-(噻唑-4-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0904]

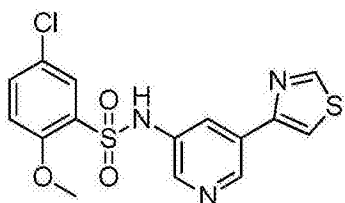


[0905] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0906]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.67 (1H, brs), 9.19 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.27 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.66 (1H, t), 7.18 (1H, d), 3.85 (3H, s). MS:  $m/z$  425.9 ( $M+H^+$ ).

[0907] 实施例III-87: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-(噻唑-4-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[0908]

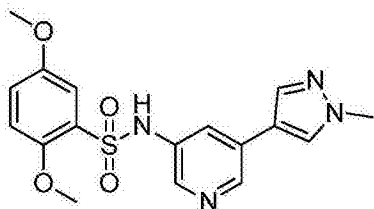


[0909] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0910]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.67 (1H, brs), 9.18 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.27 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.69–7.65 (2H, m), 7.23 (1H, d), 3.85 (3H, s). MS:  $m/z$  382.0 ( $M+H^+$ ).

[0911] 实施例III-88: 2,5-二甲氧基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

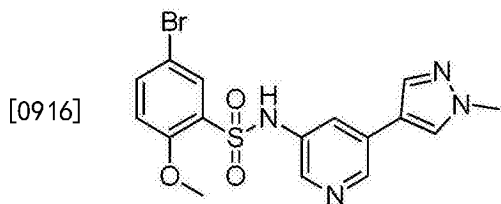
[0912]



[0913] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0914]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz):  $\delta$  = 10.30 (1H, brs), 8.45 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.80 (1H, s), 7.58 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.15–7.11 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.71 (3H, s). MS:  $m/z$  375.1 ( $M+H^+$ ).

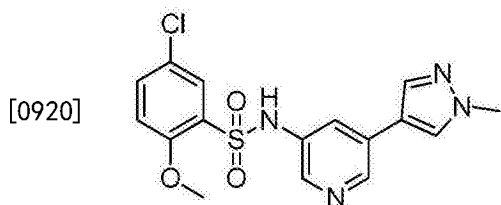
[0915] 实施例III-89:5-溴-2-甲氧基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0917] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0918]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz):  $\delta$  = 10.45 (1H, brs), 8.49 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.87-7.76 (3H, m), 7.57 (1H, t), 7.18 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.86 (3H, s). MS: m/z 423.0 (M+H<sup>+</sup>).

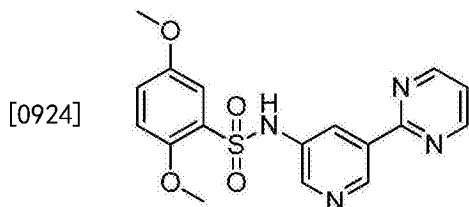
[0919] 实施例III-90:5-氯-2-甲氧基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0921] 该化合物如实施例III-1所述制备。

[0922]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz):  $\delta$  = 10.45 (1H, brs), 8.49 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.57 (1H, t), 7.23 (1H, d), 3.87 (3H, s). MS: m/z 379.0 (M+H<sup>+</sup>).

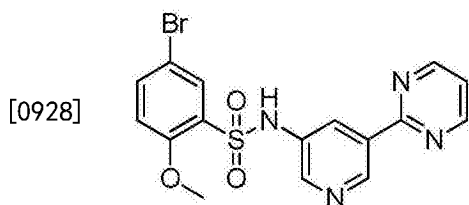
[0923] 实施例III-91:2,5-二甲氧基-N-(5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0925] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0926]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$  = 10.60 (1H, brs), 9.14 (1H, s), 8.93 (2H, d), 8.50-8.43 (2H, m), 7.52 (1H, t), 7.33 (1H, d), 7.16-7.12 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.73 (3H, s). MS: m/z 373.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0927] 实施例III-92:5-溴-2-甲氧基-N-(5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

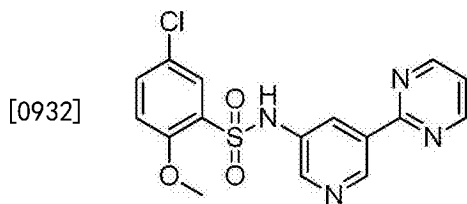


[0929] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0930]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$  = 10.71 (1H, brs), 9.17 (1H, d), 8.95 (2H, d), 8.48

(1H,t), 8.44 (1H,d), 7.87 (1H,d), 7.78-7.75 (1H,m), 7.53 (1H,t), 7.17 (1H,d), 3.84 (3H,s). MS:m/z 421.0 (M+H<sup>+</sup>).

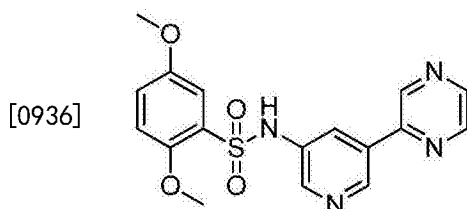
[0931] 实施例III-93:5-氯-2-甲氧基-N-(5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0933] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0934] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.72 (1H, brs), 9.17 (1H, d), 8.95 (2H, d), 8.48 (1H, t), 8.45 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.65 (1H, dd), 7.53 (1H, t), 7.23 (1H, d), 3.85 (3H, s). MS: m/z 377.0 (M+H<sup>+</sup>).

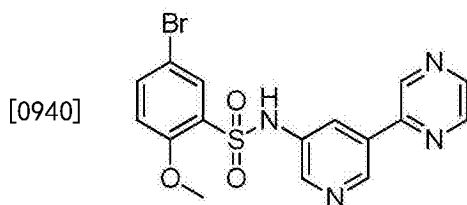
[0935] 实施例III-94:2,5-二甲氧基-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0937] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0938] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.59 (1H, brs), 9.26 (1H, s), 8.97 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.25 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.73 (3H, s). MS:m/z 373.0 (M+H<sup>+</sup>).

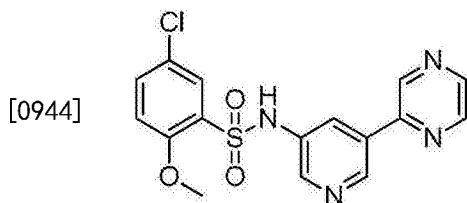
[0939] 实施例III-95:5-溴-2-甲氧基-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[0941] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0942] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.73 (1H, s), 9.28 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.79-8.78 (1H, m), 8.70 (1H, s), 8.43 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.77-7.80 (1H, m), 7.17 (1H, d), 3.85 (3H, s). MS:m/z 421.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0943] 实施例III-96:5-氯-2-甲氧基-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



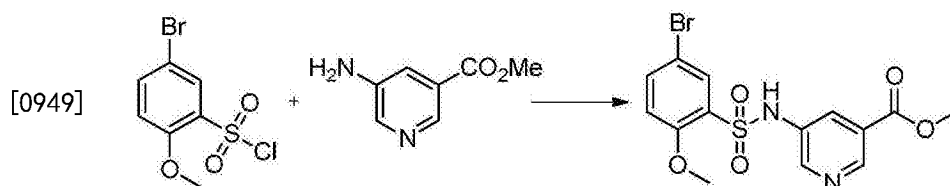
[0945] 该化合物如实施例III-79所述制备。

[0946] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.74 (1H, brs), 9.29 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.79-

8.70 (2H,m) , 8.45 (1H,s) , 8.26 (1H,s) , 7.66-7.80 (2H,m) , 7.24-7.26 (1H,m) , 3.87 (3H,s) . MS:m/z 377.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0947] 实施例IV

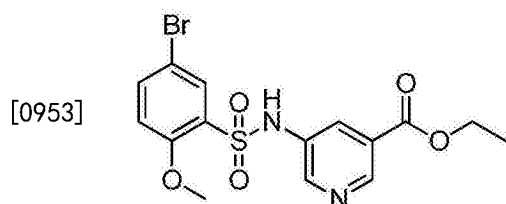
[0948] 实施例IV-1: 5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸甲酯



[0950] 向5-氨基烟酸甲酯(100mg,0.66mmol)的吡啶(5mL)溶液中加入5-溴-2-甲氧基苯-1-磺酰氯(186mg,0.66mmol)和DMAP(10mg,0.08mmol),然后将混合物在60℃下加热过夜。LC-MS显示反应完成。在真空中浓缩所得混合物,利用超声波将残余物与甲醇一起研磨,得到87mg(产率:33%)呈白色固体的5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸甲酯。

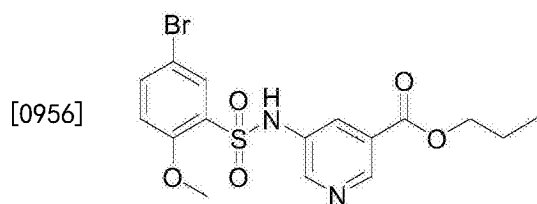
[0951] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.82(1H,brs),8.74(1H,d),8.52(1H,d),8.00(1H,d),7.87(1H,d),7.80(1H,d),7.18(1H,d),3.86(3H,s),3.80(3H,s).MS:m/z 401.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0952] 实施例IV-2: 5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸乙酯



[0954] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.82(1H,brs),8.73(1H,s),8.53(1H,s),7.98(1H,s),7.87(1H,s),7.80(1H,d),7.18(1H,d),4.32(2H,q),3.81(3H,s),1.31(3H,t).MS:m/z 414.9 (M+H<sup>+</sup>) .

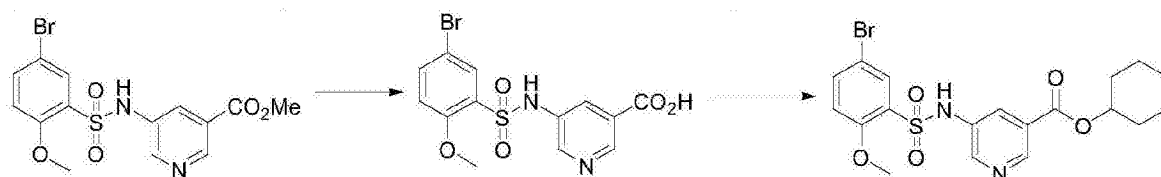
[0955] 实施例IV-3: 5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸丙酯



[0957] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.83(1H,brs),8.73(1H,d),8.54(1H,d),7.99(1H,s),7.87(1H,d),7.79(1H,dd),7.18(1H,d),4.25-4.21(2H,m),3.82(3H,s),1.74-1.68(2H,m),0.96(2H,t).MS:m/z 429.0 (M+H<sup>+</sup>) .

[0958] 实施例IV-4: 5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸环己酯

[0959]



[0960] 步骤1: 向5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸甲酯(1g,2.5mmol)的THF(20mL)

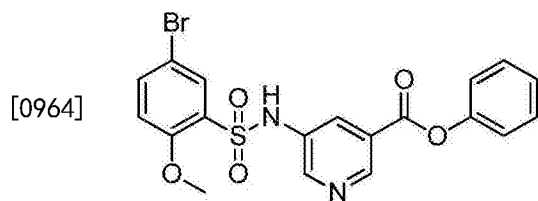


溶液中加入NaOH水溶液(2M,10mL),然后于60℃加热3h.TLC显示反应完成。在真空中浓缩溶液以除去THF。剩余的水相用2N HCl调节至pH=2。过滤所得固体,得到0.95g(产率:98%)呈白色固体的5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸。

[0961] 步骤2:向5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸(80mg,0.21mmol)的环己醇(5mL)溶液中加入SOCl<sub>2</sub>(0.2mL),然后回流过夜。LC-MS显示反应完成。所得物在真空中浓缩以除去环己醇。残余物从甲醇中重结晶,得到54mg(产率:55%)呈白色固体的5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸环己酯。

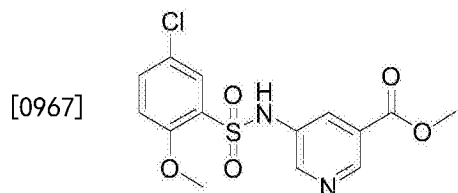
[0962] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.84(1H,brs),8.73(1H,d),8.54(1H,d),7.98(1H,t),7.87(1H,d),7.81(1H,dd),7.18(1H,d),4.96-4.92(1H,m),3.83(3H,s),1.84-1.62(4H,m),1.58-1.34(6H,m).MS:m/z 469.0(M+H<sup>+</sup>)

[0963] 实施例IV-5:5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸苯酯



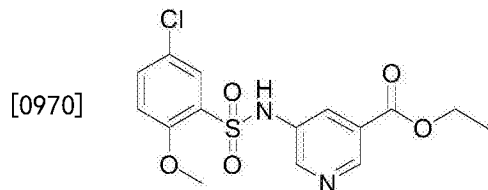
[0965] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.90(1H,brs),8.93(1H,s),8.61(1H,d),8.13(1H,s),7.89(1H,d),7.82(1H,d),7.48(2H,t),7.36-7.30(3H,m),7.20(1H,d),3.84(3H,s).MS:m/z 463.0(M+H<sup>+</sup>)

[0966] 实施例IV-6:5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸甲酯



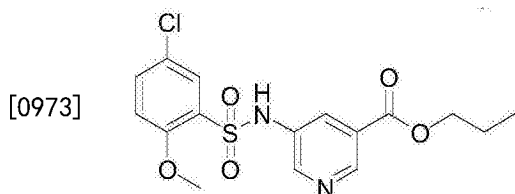
[0968] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.82(1H,brs),8.73(1H,s),8.54(1H,d),7.99(1H,s),7.77(1H,d),7.68(1H,dd),7.23(1H,d),3.86(3H,s),3.82(3H,s).MS:m/z 356.1(M+H<sup>+</sup>).

[0969] 实施例IV-7:5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸乙酯



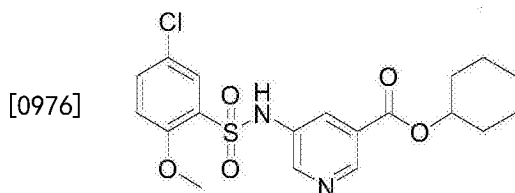
[0971] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>):δ=10.83(1H,brs),8.74(1H,d),8.52(1H,d),7.98(1H,s),7.77(1H,d),7.68(1H,dd),7.23(1H,d),4.33-4.29(2H,m),3.82(3H,s),1.31(2H,t).MS:m/z 371.0(M+H<sup>+</sup>).

[0972] 实施例IV-8:5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸丙酯



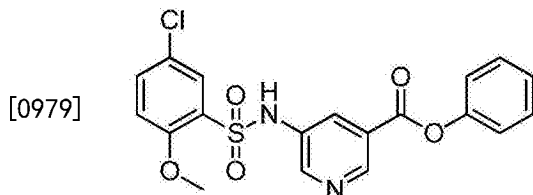
[0974]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.84 (1H, brs) , 8.74 (1H, d) , 8.54 (1H, d) , 7.99 (1H, t) , 7.77 (1H, d) , 7.69 (1H, dd) , 7.23 (1H, d) , 4.23 (2H, t) , 3.82 (3H, s) , 1.75-1.67 (2H, m) , 0.96 (2H, t) . MS: m/z 385.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0975] 实施例IV-9:5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸环己酯



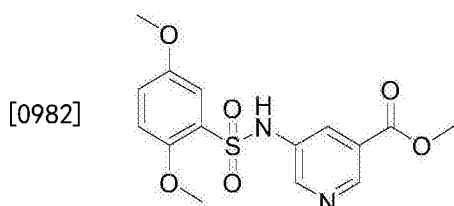
[0977]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.84 (1H, brs) , 8.74-8.73 (1H, d) , 8.55-8.54 (1H, d) , 7.99 (1H, s) , 7.78-7.77 (1H, d) , 7.71 (1H, dd) , 7.26-7.24 (1H, d) , 4.97-4.93 (1H, m) , 3.84 (3H, s) , 1.86-1.83 (2H, m) , 1.73-1.67 (2H, m) , 1.58-1.35 (6H, m) . MS: m/z 425.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0978] 实施例IV-10:5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸苯酯



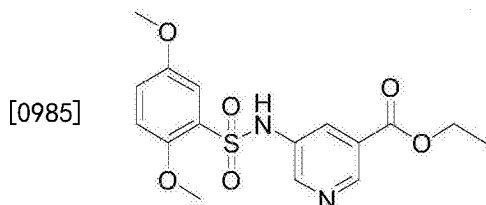
[0980]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.90 (1H, brs) , 8.92 (1H, s) , 8.62 (1H, d) , 8.13 (1H, s) , 7.80 (1H, d) , 7.71 (1H, dd) , 7.52-7.45 (2H, m) , 7.35-7.25 (4H, m) , 3.85 (3H, s) . MS: m/z 419.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0981] 实施例IV-11:5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸甲酯



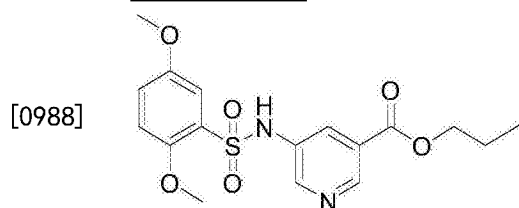
[0983]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.70 (1H, brs) , 8.71 (1H, d) , 8.53 (1H, d) , 8.01 (1H, t) , 7.32 (1H, d) , 7.22-7.12 (2H, m) , 3.86 (3H, s) , 3.76 (3H, s) , 3.74 (3H, s) . MS: m/z 353.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[0984] 实施例IV-12:5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸乙酯



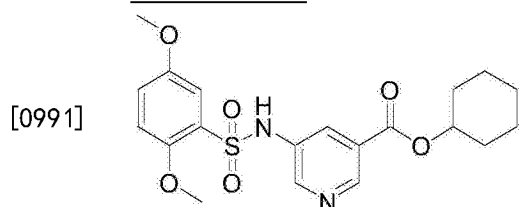
[0986]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.70 (1H, brs) , 8.71 (1H, d) , 8.54 (1H, d) , 7.99 (1H, t) , 7.32 (1H, d) , 7.19–7.12 (2H, m) , 4.32 (2H, q) , 3.77 (3H, s) , 3.74 (3H, s) , 1.31 (3H, t) . MS:  $m/z$  367.1 ( $M+H^+$ ) .

[0987] 实施例IV-13: 5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基) 烟酸丙酯



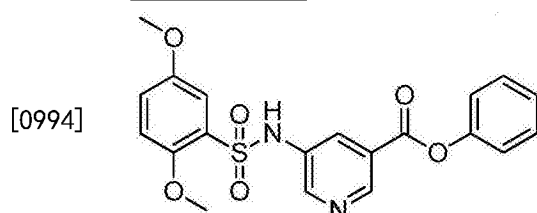
[0989]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.69 (1H, s) , 8.70 (1H, s) , 8.53–8.52 (1H, d) , 7.99 (1H, s) , 7.31–7.30 (1H, d) , 7.20–7.12 (2H, m) , 4.24–4.21 (2H, t) , 3.76 (3H, s) , 3.73 (3H, s) , 1.72–1.67 (2H, m) , 0.96–0.92 (3H, t) ppm MS:  $m/z$  381 ( $M+H^+$ )

[0990] 实施例IV-14: 5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基) 烟酸环己酯



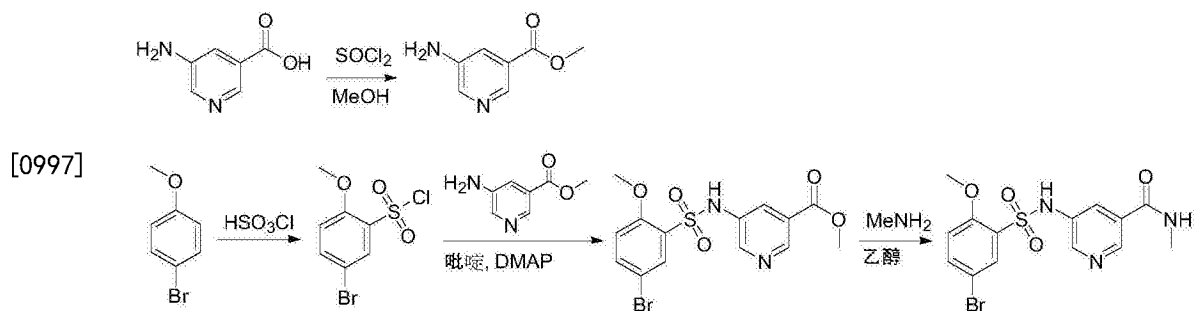
[0992]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.69 (1H, brs) , 8.70 (1H, s) , 8.54 (1H, d) , 7.99 (1H, s) , 7.33 (1H, d) , 7.19–7.15 (2H, m) , 4.97–4.92 (1H, m) , 3.78 (3H, s) , 3.74 (3H, s) , 1.88–1.82 (2H, m) , 1.72–1.64 (2H, m) , 1.55–1.36 (6H, m) . MS:  $m/z$  421.2 ( $M+H^+$ ) .

[0993] 实施例IV-15: 5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基) 烟酸苯酯



[0995]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.78 (1H, brs) , 8.89 (1H, d) , 8.61 (1H, d) , 8.13 (1H, d) , 7.48 (2H, t) , 7.35–7.27 (4H, m) , 7.22–7.15 (2H, m) , 3.79 (3H, s) , 3.73 (3H, s) . MS:  $m/z$  415.1 ( $M+H^+$ ) .

[0996] 实施例IV-16: 5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基) -N-甲基烟酰胺



[0998] 步骤1: 在0℃下向搅拌的5-氨基-烟酸 (10.0g, 72.5mmol) 的甲醇 (100mL) 溶液中逐滴加入  $\text{SOCl}_2$  (10.4g, 86.9mmol) 。使混合物升温至室温, 然后回流16小时。将混合物冷却, 真

空浓缩,残余物用水(200mL)稀释。混合物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和至pH=7。用DCM(100mL×2)萃取水性混合物。合并的有机层用盐水(100mL×2)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且将滤液在真空中浓缩至干,得到9.5g(产率:86%)呈白色固体的5-氨基-烟酸甲酯。

[0999] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=8.24 (1H, d), 8.12 (1H, d), 7.42 (1H, dd), 5.65 (2H, brs), 3.84 (3H, s)。

[1000] 步骤2: 在25℃下向搅拌的HSO<sub>3</sub>Cl (100g)中逐滴加入1-溴-4-甲氧基-苯(15.0g, 80.6mmol)。将混合物在该温度下搅拌16小时。将混合物逐滴倒入冰水(1L)中,过滤所得的固体。将固体在真空中蒸发至干,得到17.3g(产率:75%)呈白色固体的5-溴-2-甲氧基-苯磺酰氯。

[1001] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=7.77 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 3.76 (3H, s)。

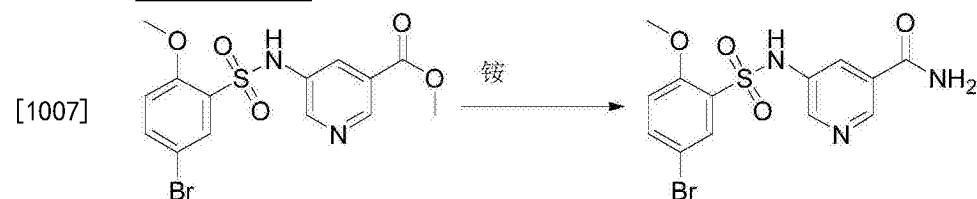
[1002] 步骤3: 向搅拌的5-氨基-烟酸甲酯(6.5g, 42.8mmol)和5-溴-2-甲氧基-苯磺酰氯(15.8g, 55.6mmol)在吡啶(60mL)中的混合物中加入DMAP(260mg, 2.14mmol)。将混合物在80℃下搅拌17小时。将混合物冷却,在真空中浓缩至干。残余物用MeOH(100mL)稀释,并搅拌30分钟。将悬浮的固体过滤并用甲醇(50mL)洗涤,在真空中蒸发至干,得到12.1g(产率:70%)呈白色固体的5-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酸甲酯。

[1003] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.86 (1H, brs), 8.80 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 3.92 (3H, s), 3.86 (3H, s)。

[1004] 步骤4: 向甲胺乙醇溶液(30-33%, 30mL)的溶液中加入5-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酸甲酯(2.0g, 5mmol)。将混合物在80℃下搅拌17小时,冷却,并在真空中浓缩至干。残余物通过硅胶色谱法(从DCM到DCM/MeOH=20/1)纯化,得到白色固体。将固体用甲醇(10mL)洗涤并在真空中蒸发至干,得到1.2g(产率:60%)呈白色固体的5-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-N-甲基-烟酰胺。

[1005] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.62 (1H, brs), 8.61-8.65 (2H, m), 8.40 (1H, d), 7.89 (1H, dd), 7.83 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 3.82 (3H, s), 2.77 (3H, d)。MS: m/z 400.0 (M+H<sup>+</sup>)。

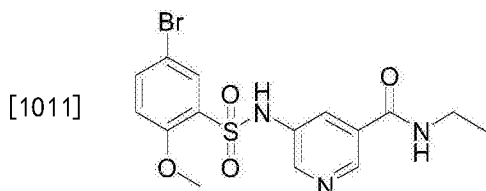
[1006] 实施例IV-17: 5-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酰胺



[1008] 向氢氧化铵溶液(28-29%, 60mL)中加入5-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酸甲酯(10.0g, 25mmol)。将混合物在80℃下搅拌16小时,冷却,并浓缩,得到白色固体。将固体用甲醇(20mL×2)洗涤并在真空中蒸发至干,得到8.2g(产率:85%)呈白色固体的5-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酰胺。

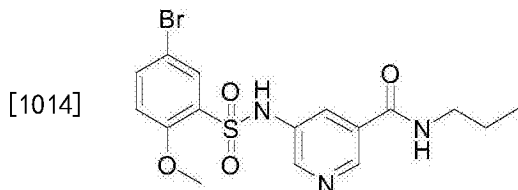
[1009] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.62 (1H, brs), 8.70 (1H, d), 8.41 (1H, d), 8.13 (1H, brs), 7.91 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.61 (1H, brs), 7.17 (1H, d), 3.82 (3H, s)。MS: m/z 385.9 (M+H<sup>+</sup>)。

[1010] 实施例IV-18: 5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰基氨基)-N-乙基烟酰胺



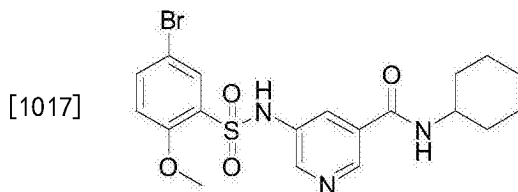
[1012]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.65 (1H, brs) , 8.68–8.64 (2H, m) , 8.40 (1H, d) , 7.88 (1H, s) , 7.84 (1H, s) , 7.78 (1H, d) , 7.18 (1H, d) , 3.82 (3H, s) , 3.27–3.24 (2H, m) , 1.12–1.08 (3H, t) . MS: m/z 414.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1013] 实施例IV-19: 5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-丙基烟酰胺



[1015]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.64 (1H, brs) , 8.66–8.63 (2H, m) , 8.47 (1H, s) , 7.87–7.83 (3H, m) , 7.18 (1H, s) , 3.81 (3H, s) , 3.21–3.17 (2H, m) , 1.53–1.49 (2H, m) , 0.89–0.82 (3H, m) . MS: m/z 427.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

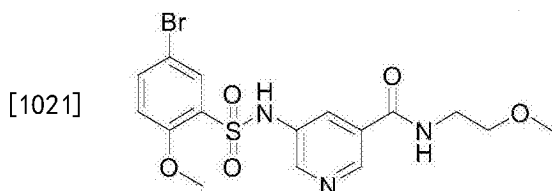
[1016] 实施例IV-20: 5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-环己基烟酰胺



[1018] 向5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酸(80mg, 0.21mmol)的DMF(5mL)溶液中加入DIEA(21mg, 0.21mmol)、环己胺(20mg, 0.21mmol)和HATU(80mg, 0.21mmol),然后在室温下搅拌4h。LC-MS显示反应完成。所得物在真空中浓缩以除去大部分DMF,残余物从甲醇中重结晶,得到50mg(产率:51%)呈白色固体的5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-环己基烟酰胺。

[1019]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.62 (1H, brs) , 8.66 (1H, s) , 8.44–8.38 (2H, m) , 7.86 (1H, s) , 7.83 (1H, d) , 7.78 (1H, dd) , 7.18 (1H, d) , 3.82 (3H, s) , 3.70–3.81 (1H, m) 1.80–1.57 (5H, m) , 1.32–1.10 (5H, m) . MS: m/z 468.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

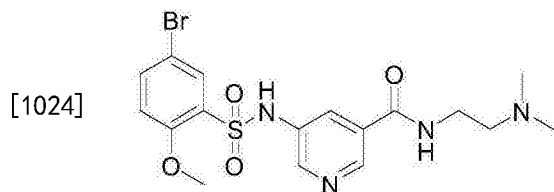
[1020] 实施例IV-21: 5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-(2-甲氧基乙基)烟酰胺



[1022]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.65 (1H, brs) , 8.75 (1H, s) , 8.67 (1H, s) , 8.40 (1H, d) , 7.89 (1H, s) , 7.84 (1H, d) , 7.79 (1H, dd) , 7.17 (1H, d) , 3.81 (3H, s) , 3.39–3.44 (4H, m) , 3.22 (3H, s) . MS: m/z 444.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

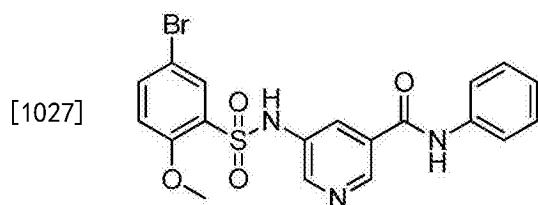
[1023] 实施例IV-22: 5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)烟酰胺

胺



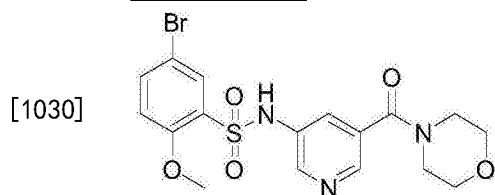
[1025]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.72 (1H, brs) , 9.42 (1H, brs, TFA盐) , 8.91 (1H, t) , 8.72 (1H, s) , 8.43 (1H, d) , 7.94 (1H, s) , 7.84 (1H, d) , 7.79 (1H, dd) , 7.19 (1H, d) , 3.84 (3H, s) , 3.61-3.58 (2H, m) , 3.27-3.23 (2H, m) , 2.84 (3H, s) , 2.83 (3H, s) . MS:m/z 457.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1026] 实施例IV-23:5-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-苯基烟酰胺



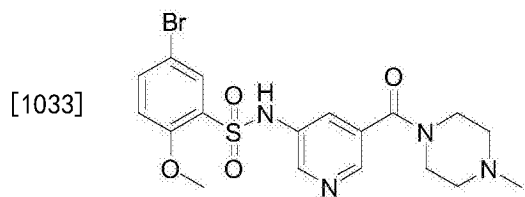
[1028]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.73 (1H, brs) , 10.45 (1H, brs) , 8.81 (1H, s) , 8.48 (1H, d) , 7.95 (1H, s) , 7.86 (1H, d) , 7.79 (1H, dd) , 7.72 (2H, d) , 7.36 (2H, t) , 7.16 (1H, d) , 7.13 (1H, t) , 3.84 (3H, s) . MS:m/z 462.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1029] 实施例IV-24:5-溴-2-甲氧基-N-(5-(吗啉-4-羰基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



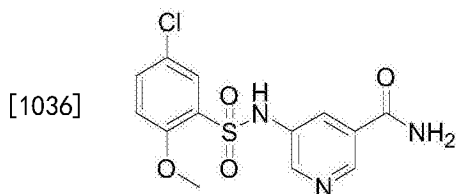
[1031]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.70 (1H, brs) , 8.36 (1H, d) , 8.28 (1H, s) , 7.86 (1H, d) , 7.79 (1H, dd) , 7.48 (1H, s) , 7.17 (1H, d) , 3.84 (3H, s) , 3.70-3.50 (6H, m) , 3.17-3.12 (2H, m) . MS:m/z 456.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1032] 实施例IV-25:5-溴-2-甲氧基-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



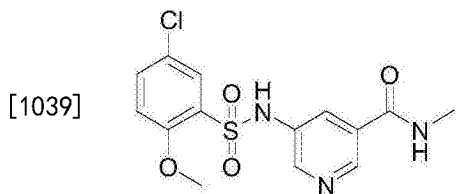
[1034]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.71 (1H, brs) , 8.35 (1H, s) , 8.24 (1H, s) , 7.84 (1H, d) , 7.79 (1H, dd) , 7.44 (1H, s) , 7.17 (1H, d) , 3.84 (3H, s) , 3.60-3.56 (2H, m) , 3.16-3.10 (2H, m) , 2.37-2.34 (2H, m) , 2.33-2.18 (5H, s) . MS:m/z 469.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1035] 实施例IV-26:5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)烟酰胺



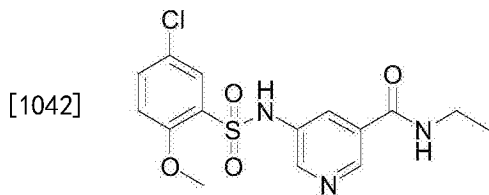
[1037]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.65 (1H, brs) , 8.70 (1H, d) , 8.42 (1H, d) , 8.15 (1H, s) , 7.91 (1H, t) , 7.74 (1H, d) , 7.68–7.63 (2H, m) , 7.23 (1H, d) , 3.83 (3H, s) . MS:  $m/z$  342.0 ( $M+H^+$ ) .

[1038] 实施例IV-27: 5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-甲基烟酰胺



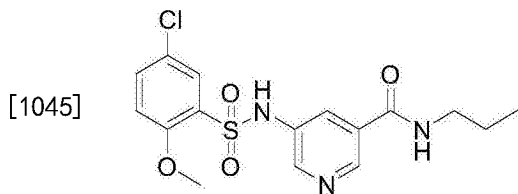
[1040]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.65 (1H, brs) , 8.67–8.62 (2H, m) , 8.41 (1H, s) , 7.89 (1H, s) , 7.73 (1H, s) , 7.74–7.66 (1H, m) , 7.24–7.22 (1H, m) , 3.83 (3H, s) , 2.77 (3H, s) . MS:  $m/z$  356.0 ( $M+H^+$ )

[1041] 实施例IV-28: 5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-乙基烟酰胺



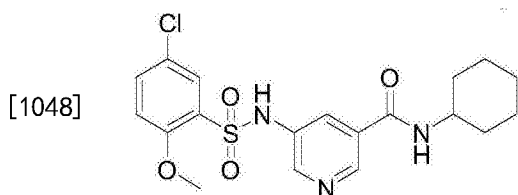
[1043]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.64 (1H, brs) , 8.67–8.65 (2H, m) , 8.41 (1H, d) , 7.88 (1H, s) , 7.74 (1H, d) , 7.69 (1H, dd) , 7.23 (1H, d) , 3.83 (3H, s) , 3.28–3.25 (2H, m) , 1.10 (3H, t) . MS:  $m/z$  370.1 ( $M+H^+$ )

[1044] 实施例IV-29: 5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-丙基烟酰胺



[1046]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.66 (1H, brs) , 8.66–8.63 (2H, m) , 8.39 (1H, d) , 7.87 (1H, t) , 7.73 (1H, d) , 7.66 (1H, d) , 7.23 (1H, d) , 3.83 (3H, s) , 3.20 (2H, q) , 1.52–1.50 (2H, m) , 0.875 (3H, t) . MS:  $m/z$  384.1 ( $M+H^+$ ) .

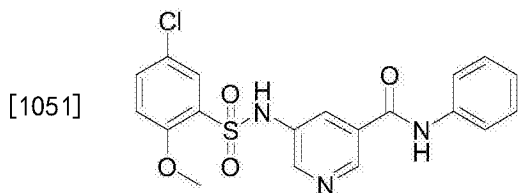
[1047] 实施例IV-30: 5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-环己基烟酰胺



[1049]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.63 (1H, brs) , 8.65 (1H, s) , 8.42–8.38 (2H, m) , 7.85 (1H,

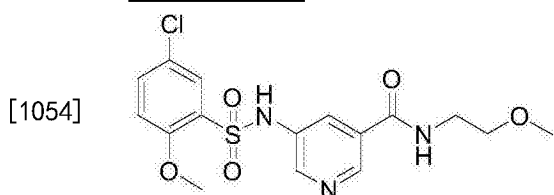
d), 7.72 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 3.83 (3H, s), 3.74-3.71 (1H, m), 1.80-1.71 (5H, m), 1.30-1.10 (5H, m). MS: m/z 424.1 (M+H<sup>+</sup>)

[1050] 实施例IV-31: 5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-苯基烟酰胺



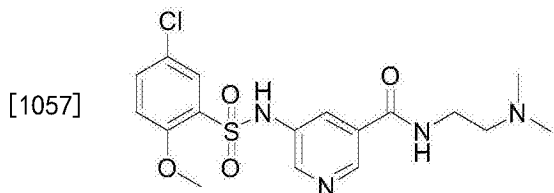
[1052] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.73 (1H, brs), 10.45 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.77-7.68 (4H, m), 7.39-7.35 (2H, t), 7.27-7.24 (1H, d), 7.15-7.11 (1H, m), 3.86 (3H, s). MS: m/z 418.1 (M+H<sup>+</sup>)

[1053] 实施例IV-32: 5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-(2-甲氧基乙基)烟酰胺



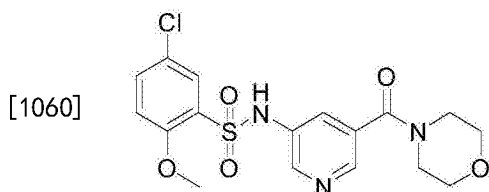
[1055] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.66 (1H, brs), 8.75-8.73 (1H, m), 8.67 (1H, d), 8.41 (1H, d), 7.90 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 3.83 (3H, s), 3.44-3.40 (4H, m), 3.26 (3H, s). MS: m/z 400.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1056] 实施例IV-33: 5-(5-氯-2-甲氧基苯基磺酰氨基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)烟酰胺



[1058] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.73 (1H, brs), 9.56 (1H, brs, TFA盐), 8.93-8.91 (1H, m), 8.72 (1H, s), 8.45 (1H, d), 7.95 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.25 (1H, d), 3.85 (3H, s), 3.62-3.58 (2H, m), 3.27-3.25 (2H, m), 2.85 (3H, s), 2.84 (3H, s). MS: m/z 413.1 (M+H<sup>+</sup>)

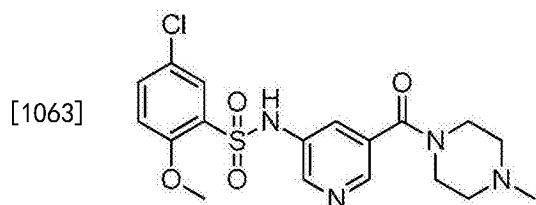
[1059] 实施例IV-34: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-(吗啉-4-羰基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[1061] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.70 (1H, brs), 8.37 (1H, d), 8.28 (1H, d), 7.76 (1H, d), 7.69 (1H, dd), 7.48 (1H, t), 7.23 (1H, d), 3.84 (3H, s), 3.75-3.47 (6H, m), 3.18-3.12 (2H, m). MS: m/z 412.1 (M+H<sup>+</sup>).

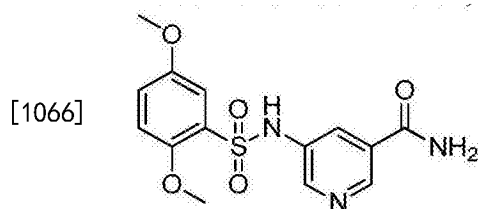
[1062] 实施例IV-35: 5-氯-2-甲氧基-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-羰基)吡啶-3-基)苯磺酰胺





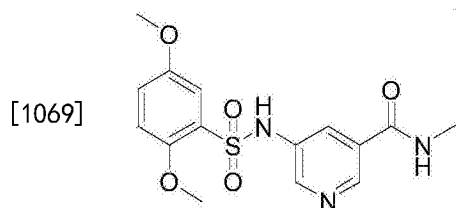
[1064]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.77 (1H, brs) , 10.18 (1H, brs, TFA盐) , 8.38 (1H, s) , 8.25 (1H, s) , 7.76 (1H, d) , 7.69 (1H, dd) , 7.61 (1H, d) , 7.24 (1H, d) , 3.83 (3H, s) , 3.81-3.00 (8H, m) , 2.82 (3H, s) . MS: m/z 425.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1065] 实施例IV-36: 5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基)烟酰胺



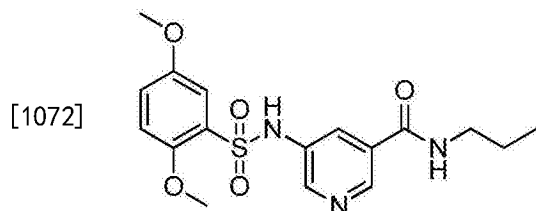
[1067]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.51 (1H, brs) , 8.66 (1H, s) , 8.40 (1H, d) , 8.13 (1H, s) , 7.91 (1H, s) , 7.61 (1H, s) , 7.28 (1H, d) , 7.16-7.11 (2H, m) , 3.77 (3H, s) , 3.73 (3H, s) . MS: m/z 338.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1068] 实施例IV-37: 5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基)-N-甲基烟酰胺



[1070]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.51 (1H, brs) , 8.63-8.59 (2H, m) , 8.40 (1H, d) , 7.89 (1H, s) , 7.28 (1H, d) , 7.17-7.12 (2H, m) , 3.77 (3H, s) , 3.72 (3H, s) , 2.75 (3H, d) . MS: m/z 352.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

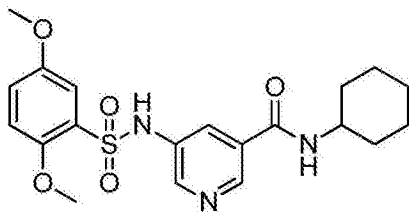
[1071] 实施例IV-38: 5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基)-N-丙基烟酰胺



[1073]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.53 (1H, brs) , 8.64-8.61 (2H, m) , 8.40 (1H, d) , 7.88 (1H, s) , 7.28 (1H, d) , 7.19-7.10 (2H, m) , 3.77 (3H, s) , 3.73 (3H, s) , 3.18 (2H, q) , 1.55-1.46 (2H, m) , 0.87 (3H, t) . MS: m/z 380.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1074] 实施例IV-39: 5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基)-N-环己基烟酰胺

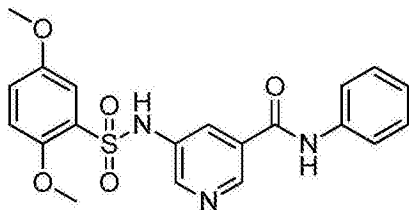
[1075]



[1076]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.49 (1H, brs) , 8.62 (1H, s) , 8.41–8.36 (2H, m) , 7.86 (1H, d) , 7.28 (1H, d) , 7.17–7.12 (2H, m) , 3.77 (3H, s) , 3.76–3.72 (4H, m) , 1.75–1.52 (5H, m) , 1.29–1.00 (5H, m) . MS:  $m/z$  420.2 ( $M+H^+$ ) .

[1077] 实施例IV-40: 5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基)-N-苯基烟酰胺

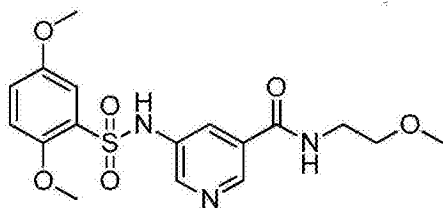
[1078]



[1079]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.60 (1H, brs) , 10.43 (1H, brs) , 8.77 (1H, s) , 8.48 (1H, d) , 7.96 (1H, d) , 7.72 (2H, m) , 7.38–7.30 (3H, m) , 7.19–7.11 (3H, m) , 3.79 (3H, s) , 3.73 (3H, s) . MS:  $m/z$  414.1 ( $M+H^+$ )

[1080] 实施例IV-41: 5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基)-N-(2-甲氧基乙基)烟酰胺

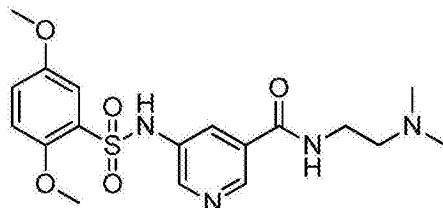
[1081]



[1082]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.51 (1H, brs) , 8.72 (1H, s) , 8.63 (1H, s) , 8.40 (1H, s) , 7.89 (1H, s) , 7.29 (1H, s) , 7.13 (2H, m) , 3.77 (3H, s) , 3.72 (3H, s) , 3.43–3.39 (4H, m) , 3.24 (3H, s) . MS:  $m/z$  396.2 ( $M+H^+$ ) .

[1083] 实施例IV-42: 5-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)烟酰胺

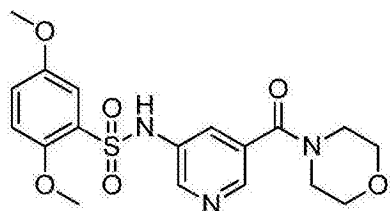
[1084]



[1085]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.59 (1H, brs) , 9.35 (1H, brs, TFA盐) , 8.86 (1H, s) , 8.67 (1H, s) , 8.43 (1H, d) , 7.94 (1H, s) , 7.29 (1H, d) , 7.19–7.13 (2H, m) , 3.78 (3H, s) , 3.73 (3H, s) , 3.59–3.56 (2H, m) , 3.26–3.22 (2H, m) , 2.84 (3H, s) , 2.83 (3H, s) . MS:  $m/z$  409.2 ( $M+H^+$ )

[1086] 实施例IV-43: 2,5-二甲氧基-N-(5-(吗啉-4-羰基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

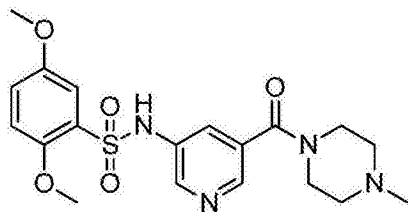
[1087]



[1088]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.56 (1H, brs) , 8.37 (1H, d) , 8.24 (1H, d) , 7.47 (1H, t) , 7.29 (1H, d) , 7.18-7.10 (2H, m) , 3.78 (3H, s) , 3.73 (3H, s) , 3.72-3.48 (6H, m) , 3.45-3.10 (2H, m) . MS:  $m/z$  408.1 ( $M+H^+$ ) .

[1089] 实施例IV-44: 2,5-二甲氧基-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

[1090]

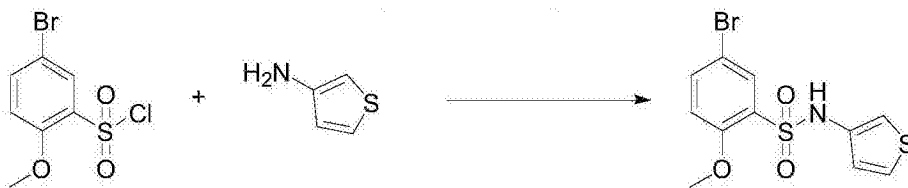


[1091]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.63 (1H, brs) , 10.17 (1H, brs, TFA盐) , 8.37 (1H, d) , 8.29 (1H, d) , 7.60 (1H, t) , 7.30 (1H, d) , 7.20-7.13 (2H, m) , 3.77 (3H, s) , 3.74 (3H, s) , 3.61-3.00 (8H, m) , 2.81 (3H, s) . MS:  $m/z$  421.2 ( $M+H^+$ ) .

[1092] 实施例V

[1093] 实施例V-1: 5-溴-2-甲氧基-N-(噻吩-3-基)苯磺酰胺

[1094]

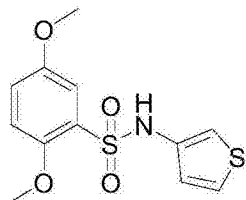


[1095] 将5-溴-2-甲氧基-苯磺酰氯 (145mg, 0.51mmol) 、噻吩-3-基胺 (50mg, 0.51mmol) 、DMAP (75mg, 0.61mmol) 在吡啶 (2mL) 中的混合物在60℃下搅拌4h。然后加水 (10mL) , 用DCM (10mL x3) 萃取反应混合物。萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化得到60mg (产率: 36%) 5-溴-2-甲氧基-N-(噻吩-3-基)苯磺酰胺。

[1096]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.28 (1H, brs) , 7.78-7.75 (2H, m) , 7.38 (1H, dd) , 7.18 (1H, d) , 6.86-6.83 (2H, m) , 3.90 (3H, s) . MS:  $m/z$  348.0 ( $M+H^+$ ) .

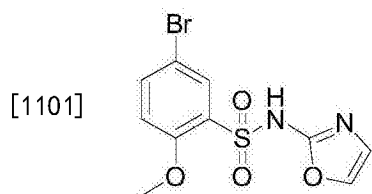
[1097] 实施例V-2: 2,5-二甲氧基-N-(噻吩-3-基)苯磺酰胺

[1098]



[1099]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 10.15 (1H, s) , 7.37-7.36 (1H, d) , 7.25-7.24 (1H, d) , 7.15-7.13 (2H, m) , 6.84-6.81 (2H, m) , 3.84 (3H, s) , 3.73 (3H, s) . MS:  $m/z$  300 ( $M+H^+$ ) .

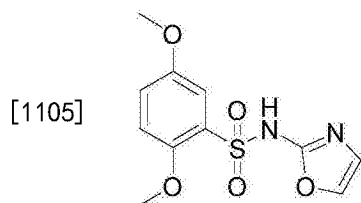
[1100] 实施例V-3: 5-溴-2-甲氧基-N-噁唑-2-基-苯磺酰胺



[1102] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1103]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.90 (1H, s) , 7.89 (1H, d) , 7.74 (1H, dd) , 7.66 (1H, d) , 7.29 (1H, d) , 7.16 (1H, d) , 3.73 (3H, s) . MS:m/z 334.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

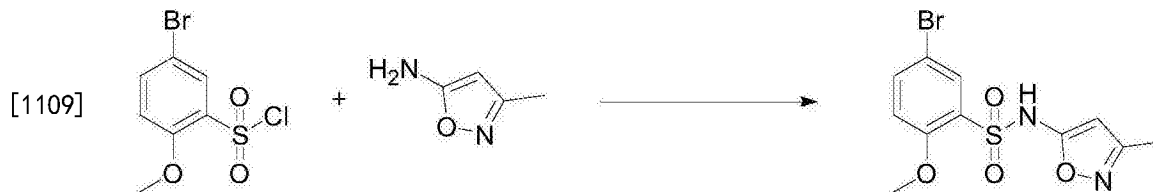
[1104] 实施例V-4: 2,5-二甲氧基-N-噁唑-2-基-苯磺酰胺



[1106] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1107]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.76 (1H, s) , 7.64 (1H, s) , 7.35 (1H, d) , 7.27 (1H, s) , 7.14-7.10 (2H, m) , 3.77 (3H, s) , 3.67 (3H, s) . MS:m/z 285.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

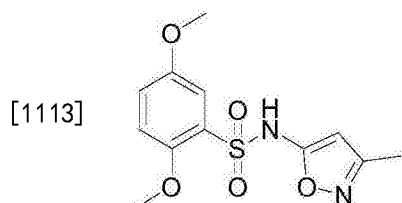
[1108] 实施例V-5: 5-溴-2-甲氧基-N-(3-甲基-异噁唑-5-基)-苯磺酰胺



[1110] 将5-溴-2-甲氧基-苯磺酰氯 (145mg, 0.51mmol) 、3-甲基-异噁唑-5-基胺 (50mg, 0.51mmol) 、DMAP (75mg, 0.61mmol) 在吡啶 (2mL) 中的混合物在40℃下搅拌4h。然后,加水 (10mL) ,用DCM (10mL x3) 萃取反应混合物。萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩至干。残余物通过制备型HPLC纯化得到10mg (产率:6%) 呈黄色固体的5-溴-2-甲氧基-N-(3-甲基-异噁唑-5-基)-苯磺酰胺。

[1111]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 12.13 (1H, s) , 7.88 (1H, s) , 7.85 (1H, d) , 7.26 (1H, d) , 5.65 (1H, s) , 3.87 (3H, s) , 2.11 (3H, s) . MS:m/z 348.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

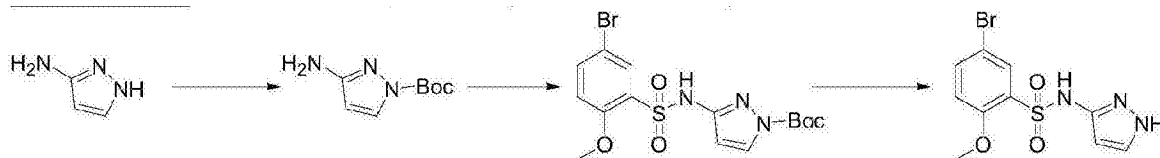
[1112] 实施例V-6: 2,5-二甲氧基-N-(3-甲基-异噁唑-5-基)-苯磺酰胺



[1114]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.99 (1H, brs) , 7.32-7.17 (3H, m) , 5.59 (1H, s) , 3.80 (3H, s) , 3.77 (3H, s) , 2.08 (3H, s) . MS:m/z 298.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1115] 实施例V-7: 5-溴-2-甲氧基-N-(1H-吡唑-3-基)-苯磺酰胺

[1116]



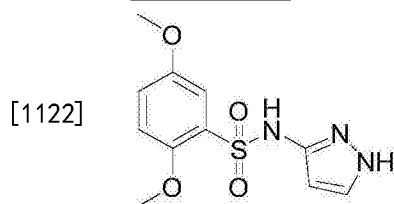
[1117] 步骤1: 在室温下向1H-吡唑-3-基胺 (500mg, 6.0mmol)、TEA (1.21g, 12.0mmol)、DMAP (50mg, 0.4mmol) 在二氧杂环己烷 (20mL) 中的混合物中逐滴加入 (Boc)<sub>2</sub>O (1.5g, 6.9mmol)。混合物在室温下搅拌4h。在真空中浓缩溶液。残余物用EtOAc (20mL) 稀释, 用水 (20mL x2)、盐水 (20mL) 洗涤, 并经硫酸镁干燥。将溶液过滤并真空浓缩得到700mg (产率: 64%) 粗3-氨基-吡唑-1-甲酸叔丁酯。MS:m/z 184.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1118] 步骤2: 该步骤类似于实施例V-1。MS:m/z 430.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1119] 步骤3: 将3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-吡唑-1-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.46mmol) 在HCl (4.0M, 在MeOH中, 10mL) 中的混合物在室温下搅拌60分钟。蒸发溶剂, 残余物通过制备型TLC (PE/EtOAc, 2/1) 纯化, 得到11mg (产率: 7%) 呈白色固体的5-溴-2-甲氧基-N-(1H-吡唑-3-基)-苯磺酰胺。

[1120] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=12.34 (1H, s), 7.78-7.73 (2H, m), 7.49 (1H, t), 7.17 (1H, d), 5.85 (1H, s), 3.85 (3H, s)。MS:m/z 331.8 (M+H<sup>+</sup>)。

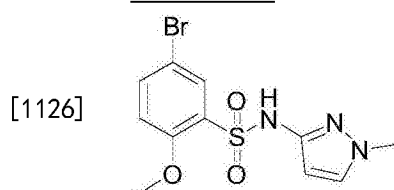
[1121] 实施例V-8: 2,5-二甲氧基-N-(1H-吡唑-3-基)-苯磺酰胺



[1123] 该化合物如实施例V-5所述制备。

[1124] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=7.96 (1H, d), 7.29-7.25 (2H, m), 7.16 (1H, d), 5.81 (1H, d), 5.50 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.70 (3H, s)。MS:m/z 284.0 (M+H<sup>+</sup>)。

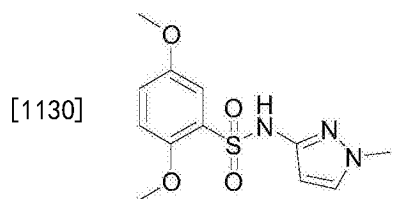
[1125] 实施例V-9: 5-溴-2-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯磺酰胺



[1127] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1128] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.27 (1H, s), 7.76-7.73 (2H, m), 7.46 (1H, d), 7.18 (1H, d), 5.81 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.64 (3H, s)。MS:m/z 348.0 (M+H<sup>+</sup>)。

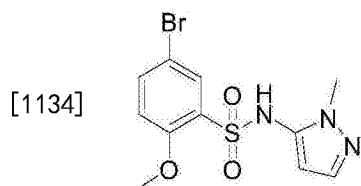
[1129] 实施例V-10: 2,5-二甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-苯磺酰胺



[1131] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1132]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.09 (1H, s) , 7.43 (1H, d) , 7.23 (1H, t) , 7.14 (2H, d) , 5.79 (1H, d) , 3.81 (3H, s) , 3.72 (3H, s) , 3.63 (3H, s) . MS:m/z 298.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

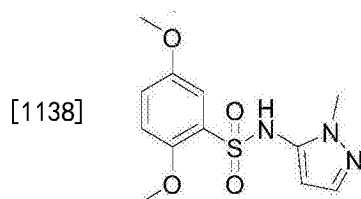
[1133] 实施例V-11: 5-溴-2-甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯磺酰胺



[1135] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1136]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.27 (1H, s) , 7.84 (1H, dd) , 7.65 (1H, d) , 7.28 (1H, s) , 7.26 (1H, t) , 5.67 (1H, s) , 3.94 (3H, s) , 3.63 (3H, s) . MS:m/z 346.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

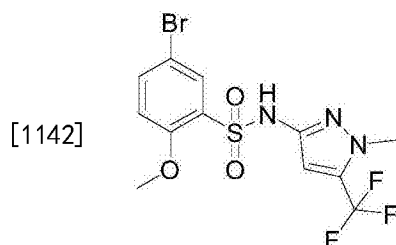
[1137] 实施例V-12: 2,5-二甲氧基-N-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)-苯磺酰胺



[1139] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1140]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.09 (1H, s) , 7.25-7.21 (3H, m) , 7.12 (1H, s) , 5.66 (1H, d) , 3.89 (3H, s) , 3.72 (3H, s) , 3.63 (3H, s) . MS:m/z 298.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

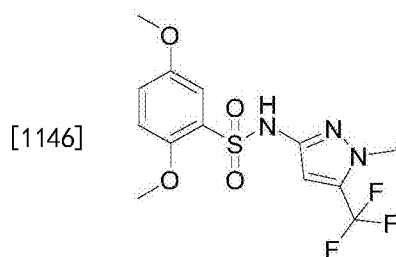
[1141] 实施例V-13: 5-溴-2-甲氧基-N-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基)-苯磺酰胺



[1143] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1144]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.76 (1H, s) , 7.78-7.82 (2H, m) , 7.20 (1H, d) , 6.45 (1H, s) , 3.82 (3H, s) , 3.79 (3H, s) . MS:m/z 415.7 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

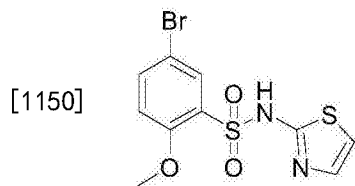
[1145] 实施例V-14: 2,5-二甲氧基-N-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基)-苯磺酰胺



[1147] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1148]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.63 (1H, s) , 7.27 (1H, d) , 7.20-7.14 (2H, m) , 6.41 (1H, s) , 3.78 (3H, s) , 3.76 (3H, s) , 3.73 (3H, s) . MS:m/z 366.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

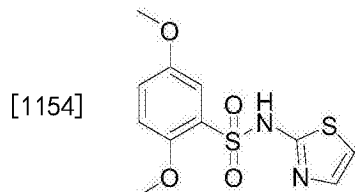
[1149] 实施例V-15:5-溴-2-甲氧基-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺



[1151] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1152]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 12.75 (1H, s) , 7.86 (1H, d) , 7.72 (1H, dd) , 7.27 (1H, d) , 7.14 (1H, d) , 6.87 (1H, d) , 3.70 (3H, s) . MS:  $m/z$  350.9 ( $M+H^+$ ) .

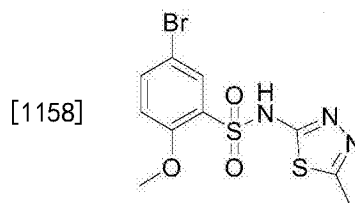
[1153] 实施例V-16:2,5-二甲氧基-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺



[1155] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1156]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 12.63 (1H, s) , 7.33 (1H, d) , 7.24 (1H, d) , 7.13-7.11 (2H, m) , 6.84 (1H, d) , 3.75 (3H, s) , 3.64 (3H, s) . MS:  $m/z$  301.0 ( $M+H^+$ ) .

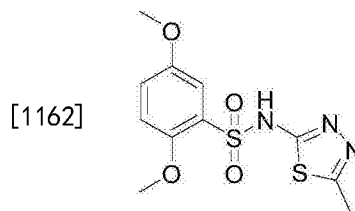
[1157] 实施例V-17:5-溴-2-甲氧基-N-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺酰胺



[1159] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1160]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 13.95 (1H, s) , 7.87 (1H, d) , 7.78 (1H, dd) , 7.18 (1H, d) , 3.74 (3H, s) , 2.53 (3H, s) . MS:  $m/z$  365.9 ( $M+H^+$ ) .

[1161] 实施例V-18:2,5-二甲氧基-N-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺酰胺

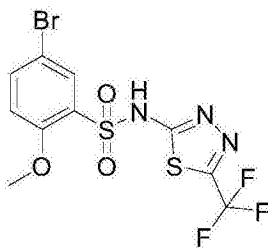


[1163] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1164]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 13.82 (1H, s) , 7.32 (1H, d) , 7.14-7.12 (2H, m) , 3.75 (3H, s) , 3.65 (3H, s) , 2.51 (3H, s) . MS:  $m/z$  316.0 ( $M+H^+$ ) .

[1165] 实施例V-19:5-溴-2-甲氧基-N-(5-三氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺酰胺

[1166]

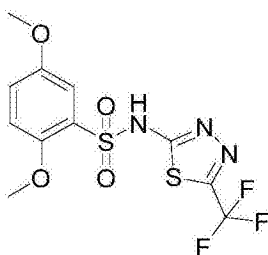


[1167] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1168]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.57 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.17 (1H, d), 3.69 (3H, s). MS: m/z 419.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1169] 实施例V-20: N-(5-二氟甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-2,5-二甲氧基-苯磺酰胺

[1170]

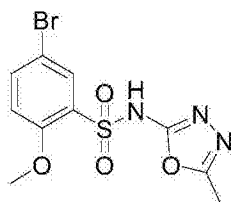


[1171] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1172]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  = 7.45 (1H, s), 7.00 (1H, t), 3.76 (3H, s), 3.63 (3H, s). MS: m/z 370.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1173] 实施例V-21: 5-溴-2-甲氧基-N-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺酰胺

[1174]

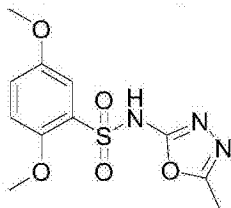


[1175] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1176]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 13.48 (1H, s), 7.90 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 3.76 (3H, s), 2.35 (3H, s). MS: m/z 349.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1177] 实施例V-22: 2,5-二甲氧基-N-(5-甲基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-苯磺酰胺

[1178]



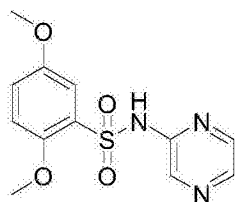
[1179] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1180]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 13.28 (1H, s), 7.37 (1H, d), 7.14-7.11 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.36 (3H, s). MS: m/z 300.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1181] 实施例V-23: 2,5-二甲氧基-N-吡嗪-2-基-苯磺酰胺



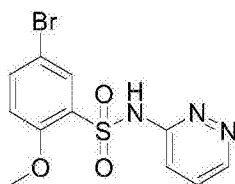
[1182]



[1183] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1184]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.30 (1H, s) , 8.34 (1H, s) , 8.21–8.17 (2H, m) , 7.39 (1H, d) , 7.19 (1H, dd) , 7.11 (1H, d) , 3.77 (3H, s) , 3.68 (3H, s) . MS:m/z 296.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .[1185] 实施例V-24: 5-溴-2-甲氧基-N-哒嗪-3-基-苯磺酰胺

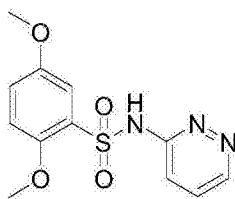
[1186]



[1187] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1188]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 14.41 (1H, d) , 8.35 (1H, d) , 8.68 (1H, d) , 7.92 (1H, d) , 7.77–7.71 (2H, m) , 7.14 (1H, d) , 3.66 (3H, s) . MS:m/z 346.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .[1189] 实施例V-25: 2,5-二甲氧基-N-哒嗪-3-基-苯磺酰胺

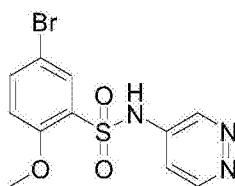
[1190]



[1191] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1192]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.00 (1H, s) , 8.35 (1H, s) , 8.15–8.12 (1H, m) , 7.71 (1H, dd) , 7.38 (1H, d) , 7.13–7.08 (2H, m) , 3.77 (3H, s) , 3.60 (3H, s) . MS:m/z 296.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .[1193] 实施例V-26: 5-溴-2-甲氧基-N-哒嗪-4-基-苯磺酰胺

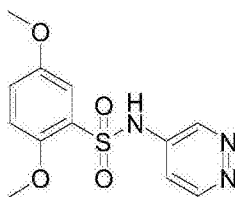
[1194]



[1195] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1196]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 14.37 (1H, s) , 8.53 (1H, t) , 8.31 (1H, s) , 7.89 (1H, d) , 7.70 (1H, d) , 7.38 (1H, dd) , 7.12 (1H, d) , 3.71 (3H, s) . MS:m/z 345.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .[1197] 实施例V-27: 2,5-二甲氧基-N-哒嗪-4-基-苯磺酰胺

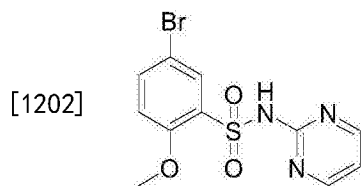
[1198]



[1199] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1200]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 14.25 (1H, s), 8.49–8.45 (1H, m), 8.27 (1H, s), 7.38–7.34 (2H, m), 7.11–7.07 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.65 (3H, s). MS: m/z 296.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

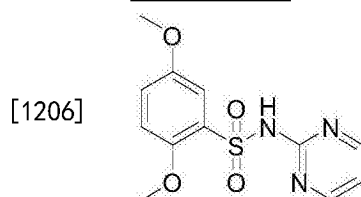
[1201] 实施例V-28: 5-溴-2-甲氧基-N-嘧啶-2-基-苯磺酰胺



[1203] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1204]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 14.36 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.33 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.37 (1H, t), 7.12 (1H, d), 3.71 (3H, s). MS: m/z 343.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1205] 实施例V-29: 2,5-二甲氧基-N-嘧啶-2-基-苯磺酰胺

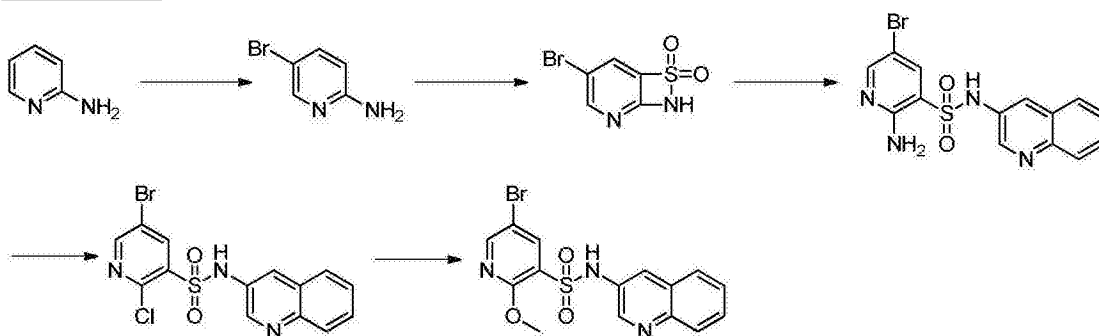


[1207] 该化合物如实施例V-1所述制备。

[1208]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 11.69 (1H, s), 8.48–8.44 (2H, m), 7.43 (1H, d), 7.17 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.09 (1H, d), 7.02 (1H, d), 3.78 (3H, s), 3.76 (3H, s). MS: m/z 296.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1209] 实施例VI

[1210] 实施例VI-1: 5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-磺酸喹啉-3-基酰胺



[1212] 步骤1: 在0℃下向吡啶-2-基胺 (10.0g, 106mmol) 在丙酮 (200mL) 中的混合物中分批加入NBS (22.6g, 127mmol)。使混合物升温至室温并搅拌过夜。在真空中蒸发溶剂。残余物通过硅胶柱 (DCM/MeOH, 20/1) 纯化, 得到18g (产率: 98%) 呈黄色固体的5-溴-吡啶-2-基胺。

[1213]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 7.94 (1H, d), 7.61 (1H, dd), 6.43 (1H, d), 6.10 (2H, brs)。

[1214] 步骤2: 将5-溴-吡啶-2-基胺 (8.0g, 46.2mmol) 在ClSO<sub>3</sub>H (20mL) 中的混合物在200℃下搅拌4h。冷却至室温后, 将混合物倒入冰水中并用NaHCO<sub>3</sub>固体中和。水相用EtOAc (50mL x3) 萃取。萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩得到残余物, 残余物通过硅胶柱 (DCM/MeOH, 20/1) 纯化, 得到2.5g (产率: 23%) 4-溴-7-硫杂-2,8-二氮杂-双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯7,7-二氧化物。

[1215]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 9.11 (1H, brs), 8.47 (1H, d), 8.08 (1H, d)。

[1216] 步骤3:将4-溴-7-硫杂-2,8-二氮杂-双环[4.2.0]辛-1,3,5-三烯7,7-二氧化物(1.0g,4.3mmol)、喹啉-3-基胺(735mg,5.1mmol)在吡啶(20mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。在真空中蒸发溶剂。残余物用DCM(5mL x2)洗涤。通过过滤收集所得固体,得到800mg(产率:49%)呈白色固体的2-氨基-5-溴-吡啶-3-磺酸喹啉-3-基酰胺。

[1217]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$ =11.07(1H,brs),8.63(1H,d),8.23(1H,d),7.98-7.93(4H,m),7.69-7.66(1H,m),7.60-7.58(1H,m),6.95(2H,brs).MS:m/z 379.0( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

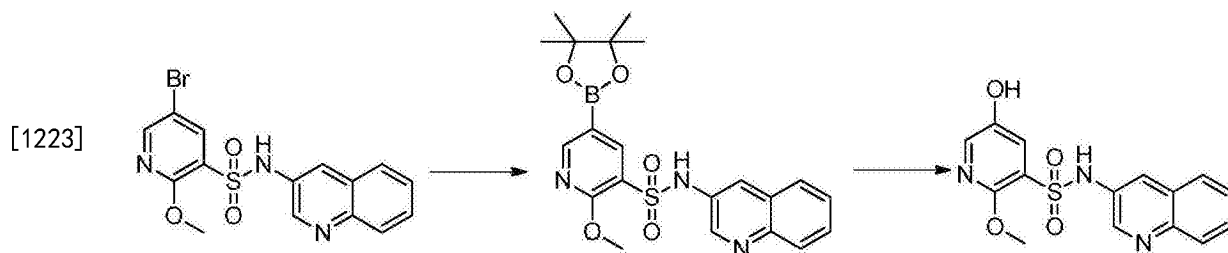
[1218] 步骤4:在0℃下向2-氨基-5-溴-吡啶-3-磺酸喹啉-3-基酰胺(600mg,1.6mmol)在浓HCl(40mL)中的混合物中分批加入 $\text{NaNO}_2$ (110mg,69mmol)。让混合物缓慢升温至室温。过滤悬浮液得到1.0g(经LCMS确定纯度为75%)呈白色固体的5-溴-2-氯-吡啶-3-磺酸喹啉-3-基酰胺。MS:m/z 397.9( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1219] 步骤5:将5-溴-2-氯-吡啶-3-磺酸喹啉-3-基酰胺(300mg crude)、

[1220] NaOMe(200mg,3.7mmol)在MeOH(3mL)中的混合物在100℃下在密封管中搅拌2h。在真空中蒸发溶剂,残余物通过硅胶柱纯化,得到40mg(两步产率:21%)呈白色固体的5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-磺酸喹啉-3-基酰胺。

[1221]  $^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ): $\delta$ =11.01(1H,brs),8.69(1H,d),8.53(1H,d),8.33(1H,d),8.00(1H,d),7.93-7.89(2H,m),7.66-7.63(1H,m),7.56-7.53(1H,m),3.91(3H,s).MS:m/z 393.6( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1222] 实施例VI-2:2,5-二甲氧基-N-甲基-N-(喹啉-3-基)吡啶-3-磺酰胺



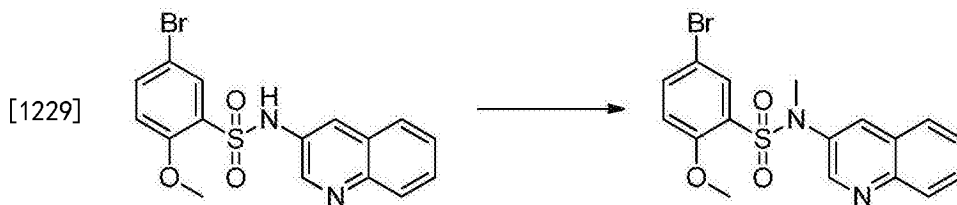
[1224] 步骤1:向5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-磺酸喹啉-3-基酰胺(100mg,0.25mmol)的DMF(5mL)溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10mg)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (70mg,0.5mmol)和双(频哪醇合)二硼(127mg,0.5mmol),在120℃下用微波照射混合物2h。LCMS显示反应完成。将所得物倒入水中,用EtOAc(20mL x3)萃取。萃取物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并真空浓缩,得到粗2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶-3-磺酸喹啉-3-基酰胺。

[1225] 步骤2:向DCM(5mL)中的粗2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂环戊硼烷-2-基)-吡啶-3-磺酸喹啉-3-基酰胺中加入 $\text{H}_2\text{O}_2$ (2mL)和AcOH(0.5mL)。混合物在室温下搅拌1h。TLC显示反应完成。所得物在真空中浓缩,并直接通过硅胶板(PE/EtOAc,1:1)纯化,得到25mg(两步产率:29%)呈无色固体的5-羟基-2-甲氧基-吡啶-3-磺酸喹啉-3-基酰胺。

[1226]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,400MHZ): $\delta$ =8.55(1H,d),7.92(1H,d),7.82(1H,d),7.72-7.68(2H,m),7.57-7.53(2H,m),7.47-7.43(1H,m),3.82(3H,s).MS:m/z 332( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1227] 实施例VII

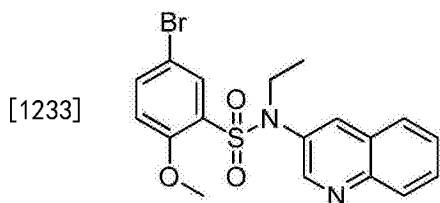
[1228] 实施例VII-1:5-溴-2-甲氧基-N-甲基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺



[1230] 在室温下向5-溴-2-甲氧基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺(100mg, 0.26mmol)的THF(2mL)溶液中加入 $K_2CO_3$ (70mg, 0.52mmol)和碘化甲烷(74mg, 0.52mmol),然后将混合物在室温下搅拌过夜。在真空中除去溶剂。残余物用EtOAc(20mL)稀释。混合物用水、盐水洗涤并经 $Na_2SO_4$ 干燥。将溶液蒸发至干并通过制备型HPLC(PE/EtOAc, 10/1)纯化,得到15mg(产率: 14%)呈白色固体的5-溴-2-甲氧基-N-甲基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺。

[1231]  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.82(1H, d), 8.23(1H, d), 8.01(1H, d), 7.97(1H, d), 7.83(1H, dd), 7.82-7.73(2H, m), 7.65(1H, t), 7.21(1H, d), 3.57(3H, s), 3.38(3H, s). MS: m/z 406.9 ( $M+H^+$ )

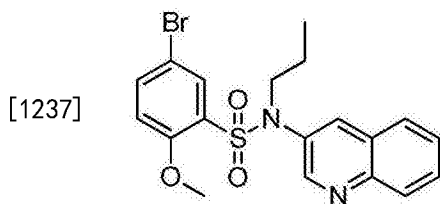
[1232] 实施例VII-2: 5-溴-2-甲氧基-N-乙基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺



[1234] 在室温下向5-溴-2-甲氧基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺(100mg, 0.26mmol)的DMF(2mL)溶液中加入 $K_2CO_3$ (70mg, 0.52mmol)和溴乙烷(40mg, 0.31mmol),然后将混合物在80℃下搅拌过夜。冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残余物用EtOAc(20mL)稀释。混合物用水、盐水洗涤并经 $Na_2SO_4$ 干燥。将溶液蒸发至干并通过硅胶柱(PE/EtOAc, 20/1)纯化,得到15mg(产率: 14%)呈白色固体的5-溴-2-甲氧基-N-乙基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺。

[1235]  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.68(1H, d), 8.25(1H, d), 8.01(2H, t), 7.85-7.76(2H, m), 7.67-7.61(2H, m), 7.27(1H, d), 3.87(2H, q), 3.77(3H, s), 1.06(3H, t). MS: m/z 420.9 ( $M+H^+$ )

[1236] 实施例VII-3: 5-溴-2-甲氧基-N-丙基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺

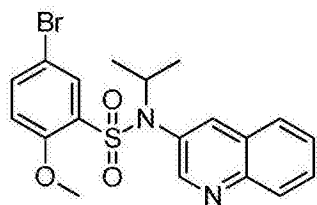


[1238] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1239]  $^1H$  NMR(DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.70(1H, d), 8.27(1H, d), 8.01(2H, t), 7.84-7.75(2H, m), 7.67-7.63(2H, m), 7.26(1H, d), 3.83-3.75(5H, m), 1.44-1.35(2H, m), 0.87(3H, t). MS: m/z 434.9 ( $M+H^+$ )

[1240] 实施例VII-4: 5-溴-N-异丙基-2-甲氧基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺

[1241]

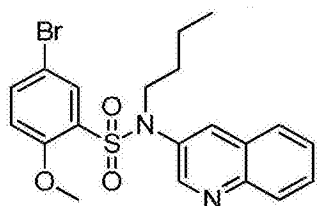


[1242] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1243]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.43 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.06 (2H, t), 7.89–7.81 (2H, m), 7.67 (1H, t), 7.61 (1H, d), 7.34 (1H, d), 4.65–4.59 (1H, m), 3.99 (3H, s), 1.09 (6H, d). MS:  $m/z$  435.0 ( $M+H^+$ )

[1244] 实施例VII-5: 5-溴-N-丁基-2-甲氧基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺

[1245]

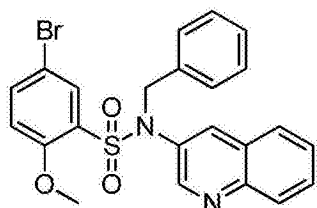


[1246] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1247]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.70 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.01 (2H, t), 7.85–7.78 (2H, m), 7.67–7.63 (2H, m), 7.26 (1H, d), 3.83 (2H, t), 3.77 (3H, s), 1.37–1.28 (4H, m), 0.82 (3H, t). MS:  $m/z$  449.0 ( $M+H^+$ )

[1248] 实施例VII-6: 5-溴-N-苄基-2-甲氧基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺

[1249]

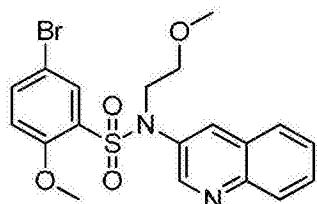


[1250] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1251]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.55 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.92 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.71–7.60 (3H, m), 7.52 (1H, t), 7.30–7.18 (5H, m), 6.94 (1H, d), 5.05 (2H, s), 3.88 (3H, s). MS:  $m/z$  483.0 ( $M+H^+$ )

[1252] 实施例VII-7: 5-溴-2-甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺

[1253]

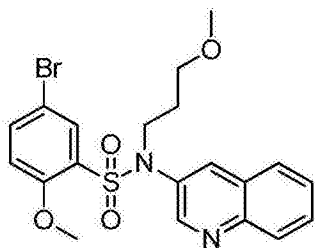


[1254] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1255]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.67 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.80 (2H, t), 7.84–7.75 (2H, m), 7.66–7.60 (2H, m), 7.28 (1H, d), 4.02 (2H, t), 3.84 (3H, s), 3.41 (2H, t), 3.13 (3H, s). MS:  $m/z$  451.0 ( $M+H^+$ )

[1256] 实施例VII-8: 5-溴-2-甲氧基-N-(3-甲氧基丙基)-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺

[1257]

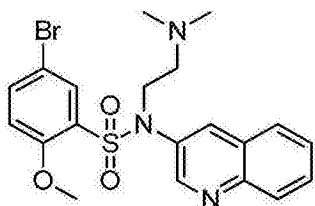


[1258] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1259]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.66 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.74 (1H, td), 7.61–7.55 (2H, m), 6.87 (1H, d), 3.96 (2H, t), 3.75 (3H, s), 3.44 (2H, t), 3.23 (3H, s), 1.85–1.77 (2H, t) ..MS:m/z 465.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1260] 实施例VII-9: 5-溴-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺

[1261]

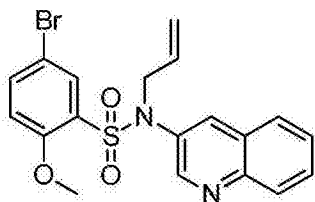


[1262] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1263]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.63 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.81 (1H, d), 7.73–7.67 (1H, m), 7.66–7.59 (2H, m), 7.58–7.54 (1H, m), 7.07 (1H, d), 3.93 (2H, t), 3.69 (3H, s), 2.41 (2H, t), 2.13 (6H, s) .MS:m/z 464.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1264] 实施例VII-10: N-烯丙基-5-溴-2-甲氧基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺

[1265]

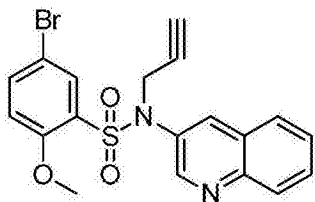


[1266] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1267]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.68 (1H, d), 8.23 (1H, d), 7.99 (2H, t), 7.84 (1H, dd), 7.81–7.75 (1H, m), 7.68–7.60 (2H, m), 7.28 (1H, d), 5.83–5.74 (1H, m), 5.21–5.16 (1H, m), 5.07 (1H, d), 4.50 (2H, d), 3.81 (3H, s) .MS:m/z 433.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1268] 实施例VII-11: 5-溴-2-甲氧基-N-(丙-2-炔-1-基)-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺

[1269]

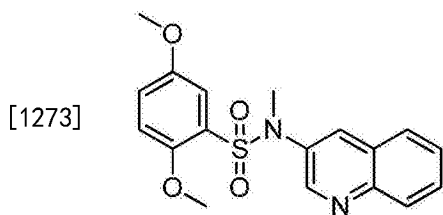


[1270] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1271]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.71 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.75 (1H, td), 7.65–7.57 (2H, m), 6.91 (1H, d), 4.71 (2H, d), 3.82 (3H, s), 2.24 (1H,

t) .MS:m/z 431.0 (M+H<sup>+</sup>)

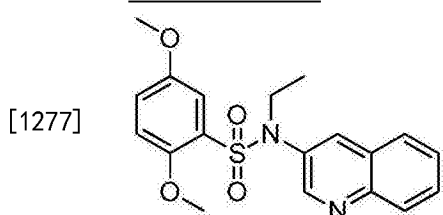
[1272] 实施例VII-12:2,5-二甲氧基-N-甲基-N-(喹啉-3-基) 苯磺酰胺



[1274] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1275] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 8.79 (1H, d), 8.07-8.04 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.69 (1H, t), 7.55 (1H, t), 7.38 (1H, d), 7.04 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 3.73 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.47 (3H, s). MS:m/z 359.1 (M+H<sup>+</sup>)

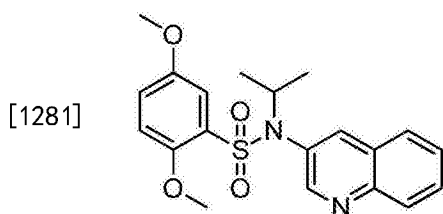
[1276] 实施例VII-13:2,5-二甲氧基-N-乙基-N-(喹啉-3-基) 苯磺酰胺



[1278] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1279] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 8.67 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.00 (2H, t), 7.78 (1H, td), 7.66-7.61 (1H, m), 7.23-7.20 (2H, m), 7.10 (1H, t), 3.87 (2H, q), 3.70 (3H, s), 3.66 (3H, s), 1.06 (3H, t). MS:m/z 373.1 (M+H<sup>+</sup>).

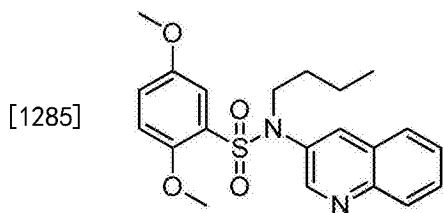
[1280] 实施例VII-14:2,5-二甲氧基-N-异丙基-N-(喹啉-3-基) 苯磺酰胺



[1282] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1283] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 8.42 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.05 (2H, t), 7.83 (1H, td), 7.68-7.63 (1H, m), 7.32-7.23 (2H, m), 7.08 (1H, d), 4.64-4.56 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.66 (3H, s), 1.09 (6H, d). MS:m/z 387.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1284] 实施例VII-15:2,5-二甲氧基-N-丁基-N-(喹啉-3-基) 苯磺酰胺

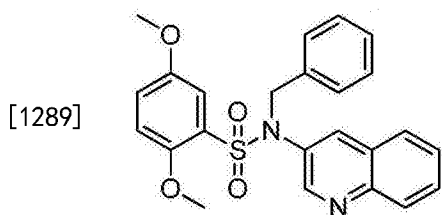


[1286] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1287] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 8.69 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.02-7.97 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.63 (1H, t), 7.22-7.20 (2H, m), 7.08 (1H, s), 3.83 (2H, t), 3.72 (3H, s), 3.65

(3H,s), 1.40-1.26 (4h,m), 0.81 (3H,t). MS:m/z 401.1 (M+H<sup>+</sup>)

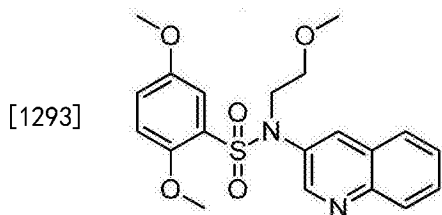
[1288] 实施例VII-16: 2,5-二甲氧基-N-苄基-N-(喹啉-3-基) 苯磺酰胺



[1290] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1291] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 8.57 (1H,d), 7.98 (1H,d), 7.90 (1H,d), 7.69-7.63 (2H,m), 7.52-7.47 (1H,m), 7.32-7.18 (6H,m), 7.06 (1H,dd), 7.00 (1H,d), 5.07 (2H,s), 3.88 (3H,s), 3.68 (3H,s). MS:m/z 435.1 (M+H<sup>+</sup>)

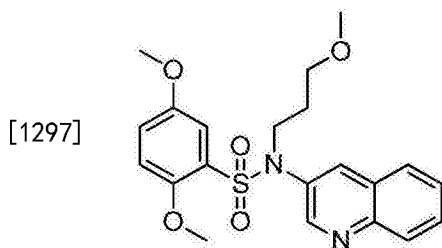
[1292] 实施例VII-17: 2,5-二甲氧基-N-(2-甲氧基乙基)-N-(喹啉-3-基) 苯磺酰胺



[1294] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1295] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ: 8.66 (1H,d), 8.11 (1H,d), 8.05 (1H,d), 7.78 (1H,d), 7.71 (1H,td), 7.58-7.52 (1H,m), 7.25 (1H,d), 7.02 (1H,dd), 6.95 (1H,d), 4.08 (2H,t), 3.84 (3H,s), 3.66 (3H,s), 3.56 (2H,t), 3.27 (3H,s). MS:m/z 403.1 (M+H<sup>+</sup>)

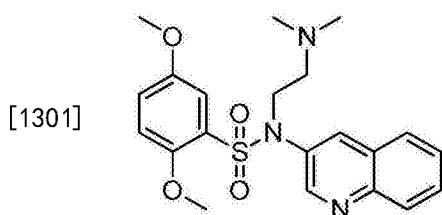
[1296] 实施例VII-18: 2,5-二甲氧基-N-(3-甲氧基丙基)-N-(喹啉-3-基) 苯磺酰胺



[1298] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1299] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) δ: 8.71 (1H,d), 8.25 (1H,d), 8.01 (2H,t), 7.82-7.76 (1H,m), 7.64 (1H,t), 7.25-7.22 (2H,m), 7.11 (1H,s), 3.90 (2H,t), 3.73 (3H,s), 3.66 (3H,s), 3.35 (2H,t), 3.14 (3H,s), 1.68-1.61 (2H,m). MS:m/z 417.1 (M+H<sup>+</sup>)

[1300] 实施例VII-19: N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2,5-二甲氧基-N-(喹啉-3-基) 苯磺酰胺

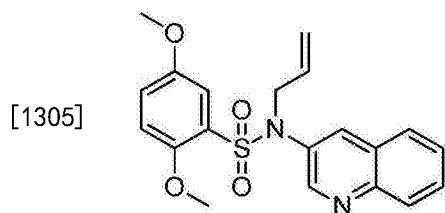


[1302] 该化合物如实施例VII-2所述制备。



[1303]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz)  $\delta$ : 8.71 (1H, d), 8.24 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.97 (1H, d), 7.77 (1H, t), 7.63 (1H, t), 7.25–7.20 (2H, m), 7.05 (1H, d), 4.16–4.00 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.63 (3H, s), 2.80–2.60 (2H, m), 2.36 (6H, s). MS:  $m/z$  416.2 ( $M+H^+$ )

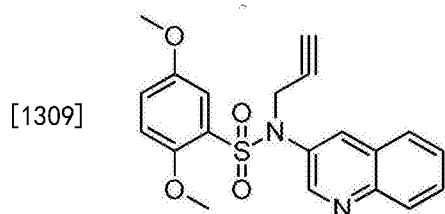
[1304] 实施例VII-20: N-烯丙基-2,5-二甲氧基-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺



[1306] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1307]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 8.61 (1H, d), 8.07–8.02 (2H, m), 7.78 (1H, d), 7.71 (1H, td), 7.55 (1H, t), 7.29 (1H, d), 7.04 (1H, dd), 6.96 (1H, d), 5.91–5.81 (1H, m), 5.15–5.06 (2H, m), 4.51 (2H, d), 3.82 (3H, s), 3.68 (3H, s). MS:  $m/z$  385.1 ( $M+H^+$ )

[1308] 实施例VII-21: 2,5-二甲氧基-N-(丙-2-炔-1-基)-N-(喹啉-3-基)苯磺酰胺

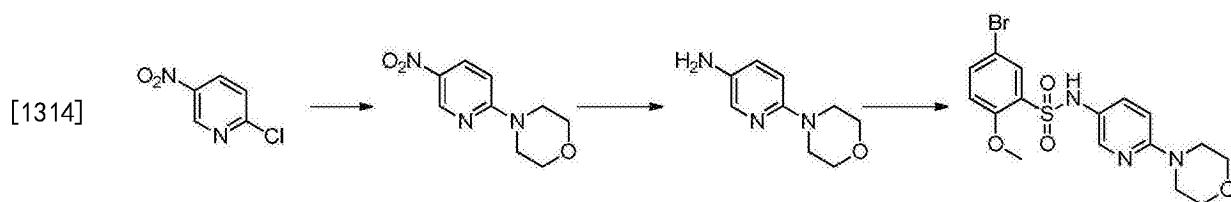


[1310] 该化合物如实施例VII-2所述制备。

[1311]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$ : 8.70 (1H, d), 8.15 (1H, d), 8.07 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.73 (1H, td), 7.57 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.07 (1H, dd), 6.97 (1H, d), 4.73 (2H, d), 3.84 (3H, s), 3.69 (3H, s), 2.22 (1H, t). MS:  $m/z$  383.1 ( $M+H^+$ )

[1312] 实施例VIII

[1313] 实施例VIII-1: 5-溴-2-甲氧基-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)苯磺酰胺



[1315] 步骤1: 向2-氯-5-硝基吡啶 (200mg, 1.27mmol) 的DCM (10mL) 溶液中加入吗啉 (115mg, 1.27mmol) 和TEA (256mg, 2.54mmol), 将混合物在室温下搅拌过夜。TLC显示反应完成。所得物用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 真空浓缩, 并通过硅胶柱 (PE/EtOAc, 10/1) 纯化, 得到210mg (产率: 79%) 呈黄色固体的4-(5-硝基吡啶-2-基)吗啉。MS:  $m/z$  210.1 ( $M+H^+$ )。

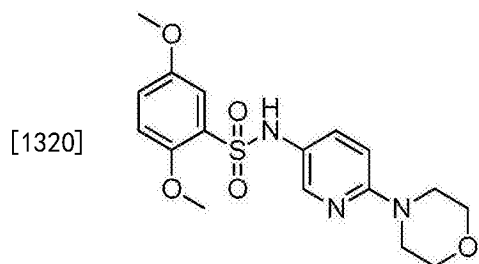
[1316] 步骤2: 向4-(5-硝基吡啶-2-基)吗啉 (210mg, 1mmol) 的甲醇 (15mL) 溶液中加入Pd/C (20mg), 将混合物在室温和大气压下氢化3h。TLC显示反应完成。过滤所得物以除去Pd/C, 滤液通过硅胶柱 (PE/EtOAc, 1/1) 纯化得到150mg (产率: 84%) 呈棕色固体的6-吗啉基吡啶-3-胺。

[1317] 步骤3: 向6-吗啉基吡啶-3-胺 (80mg, 0.45mmol) 的吡啶 (5mL) 溶液中加入5-溴-2-甲氧基苯-1-磺酰氯 (126mg, 0.45mmol) 和DMAP (10mg), 将混合物在60℃下搅拌过夜。LCMS显

示反应完成。真空浓缩所得物以除去吡啶,残余物用DCM (20mL) 稀释。混合物用1N HCl (15mL) 洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。粗产物通过制备型TLC (DCM/MeOH, 15/1) 纯化得到30mg (产率:16%) 呈白色固体的5-溴-2-甲氧基-N-(6-吗啉基吡啶-3-基) 苯磺酰胺。

[1318] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$ =9.72 (1H, brs), 7.80-7.76 (2H, m), 7.64 (1H, d), 7.23 (1H, d), 7.20 (1H, d), 6.72 (1H, d), 3.94 (3H, s), 3.64 (4H, t), 3.35-3.30 (4H, m). MS:m/z 428.0 (M+H<sup>+</sup>).

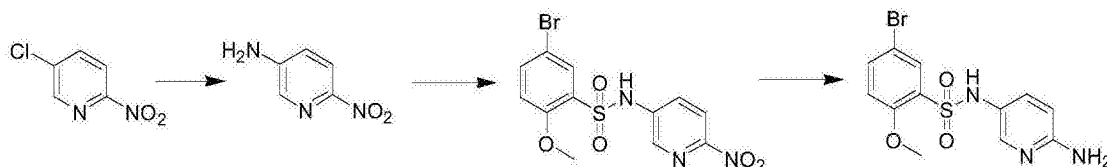
[1319] 实施例VIII-2: 2,5-二甲氧基-N-(6-吗啉基吡啶-3-基) 苯磺酰胺



[1321] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz):  $\delta$ =9.55 (1H, brs), 7.79 (1H, d), 7.25 (1H, d), 7.17-7.12 (2H, m), 7.10 (1H, d), 6.70 (1H, d), 3.87 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.63 (4H, t), 3.33-3.29 (4H, m). MS:m/z 380.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1322] 实施例VIII-3: 5-溴-2-甲氧基-N-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺

[1323]



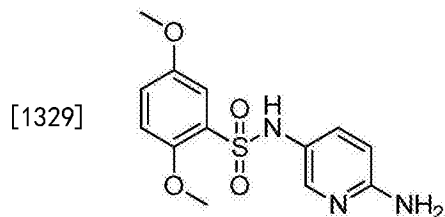
[1324] 步骤1: 向5-氯-2-硝基吡啶 (3g, 19mmol) 的EtOH (30mL) 溶液中加入饱和NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O (20mL), 混合物在50psi和150℃下搅拌过夜。TLC显示反应完成。反应混合物冷却至室温后, 通过过滤收集所得固体。用PE (100mL) 洗涤该固体, 得到0.7g (产率:26%) 呈黄色固体的6-硝基-吡啶-3-基胺。MS:m/z 140.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1325] 步骤2: 向6-硝基-吡啶-3-基胺 (50mg, 0.33mmol) 的DMF (3mL) 溶液中加入NaH (60%, 在矿物油中, 25mg, 0.66mmol), 并将混合物在室温下搅拌30min。然后加入5-溴-2-甲氧基-苯磺酰氯 (86mg, 0.3mmol), 并将混合物在50℃下搅拌过夜。TLC显示反应完成。在真空中浓缩所得物以除去DMF。残余物用DCM (30mL) 稀释, 混合物用1N HCl (30mL x3) 洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩至干。残余物通过硅胶柱 (PE/EtOAc, 1/1) 纯化, 得到30mg (产率:26%) 呈棕色固体的5-溴-2-甲氧基-N-(6-硝基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺。

[1326] 步骤3: 向5-溴-2-甲氧基-N-(6-硝基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺 (200mg, 0.5mmol) 的甲醇 (20mL) 溶液中加入SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (450mg, 2mmol), 将混合物在回流下搅拌24h。TLC显示反应完成。在真空中浓缩所得物以除去MeOH。用饱和NaHCO<sub>3</sub> (10mL) 碱化。过滤悬浮液, 并通过制备型HPLC纯化滤液, 得到56mg (产率:31%) 呈棕色固体的5-溴-2-甲氧基-N-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺。

[1327] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ =9.46 (1H, brs), 7.74 (1H, dd), 7.60 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.20 (1H, d), 7.06 (1H, dd), 6.29 (1H, d), 5.85 (2H, brs), 3.93 (3H, s). MS:m/z 358.0 (M+H<sup>+</sup>).

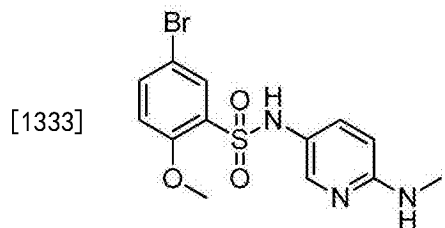
[1328] 实施例VIII-4: 2,5-二甲氧基-N-(6-氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



[1330] 该化合物如实施例VIII-3所述制备。

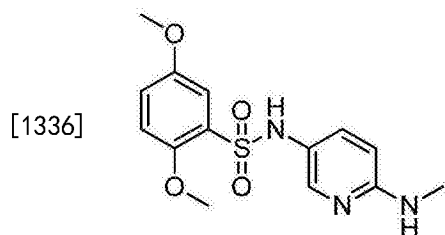
[1331]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}-d_6$ , 400MHz):  $\delta=7.58$  (1H, dd),  $7.48$  (1H, d),  $7.18$  (1H, d),  $7.09-7.04$  (2H, m),  $6.79$  (1H, d),  $3.81$  (3H, s),  $3.65$  (3H, s). MS: m/z 310.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1332] 实施例VIII-5: 5-溴-2-甲氧基-N-(6-甲基氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



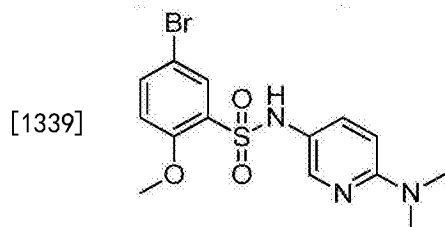
[1334]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=9.47$  (1H, brs),  $7.79-7.75$  (1H, m),  $7.62-7.59$  (2H, m),  $7.22$  (1H, d),  $7.09$  (1H, dd),  $6.48$  (1H, d),  $6.30$  (1H, d),  $3.96$  (3H, s),  $2.67$  (3H, d). MS: m/z 372.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1335] 实施例VIII-6: 2,5-二甲氧基-N-(6-甲基氨基-吡啶-3-基)-苯磺酰胺



[1337]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta=9.31$  (1H, brs),  $7.65$  (1H, d),  $7.21-7.17$  (2H, m),  $7.14-7.10$  (2H, m),  $6.46-6.44$  (1H, d),  $6.33-6.31$  (1H, d),  $3.93$  (3H, s),  $3.72$  (3H, s),  $2.69$  (3H, d). MS: m/z 324.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

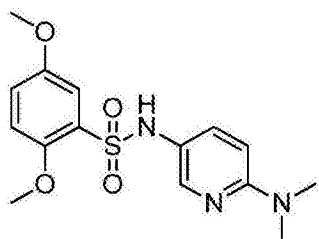
[1338] 实施例VIII-7: 5-溴-N-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺



[1340]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta=9.56$  (1H, brs),  $7.77$  (1H, dd),  $7.72$  (1H, d),  $7.61$  (1H, s),  $7.22-7.17$  (2H, m),  $6.50$  (1H, d),  $3.95$  (3H, s),  $2.93$  (6H, s). MS: m/z 386.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1341] 实施例VIII-8: N-(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺

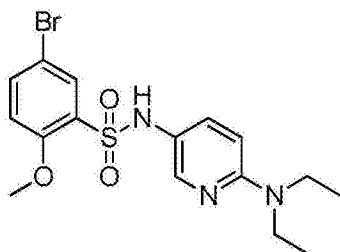
[1342]



[1343]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 9.37 (1H, brs) , 7.72 (1H, d) , 7.21-7.14 (3H, m) , 7.07 (1H, d) , 6.49 (1H, d) , 3.89 (3H, s) , 3.68 (3H, s) , 2.91 (6H, s) . MS: m/z 338.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1344] 实施例VIII-9: 5-溴-N-(6-(二乙基氨基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

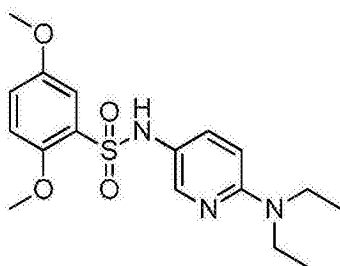
[1345]



[1346]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 9.51 (1H, brs) , 7.77 (1H, dd) , 7.68 (1H, d) , 7.63 (1H, d) , 7.23 (1H, d) , 7.15 (1H, dd) , 6.46 (1H, d) , 3.96 (3H, s) , 3.38 (4H, q) , 1.03 (6H, t) . MS: m/z 414.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1347] 实施例VIII-10: N-(6-(二乙基氨基)吡啶-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺

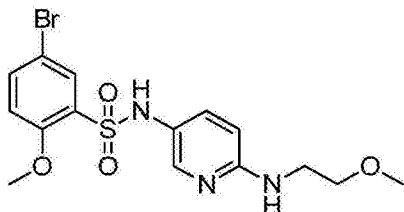
[1348]



[1349]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 9.37 (1H, brs) , 7.75 (1H, d) , 7.23-7.18 (3H, m) , 7.15-7.14 (1H, d) , 6.51-6.48 (1H, d) , 3.94 (3H, s) , 3.75 (3H, s) , 3.43 (4H, q) , 1.08 (6H, t) . MS: m/z 366.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1350] 实施例VIII-11: 5-溴-2-甲氧基-N-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

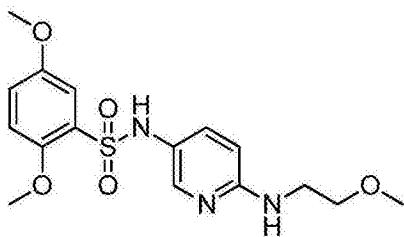
[1351]



[1352]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 9.48 (1H, brs) , 7.76 (1H, dd) , 7.63-7.57 (2H, m) , 7.22 (1H, d) , 7.06 (1H, dd) , 6.58 (1H, t) , 6.38 (1H, d) , 3.95 (3H, s) , 3.40-3.29 (4H, m) , 3.23 (3H, s) . MS: m/z 416.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1353] 实施例VIII-12: 2,5-二甲氧基-N-(6-((2-甲氧基乙基)氨基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

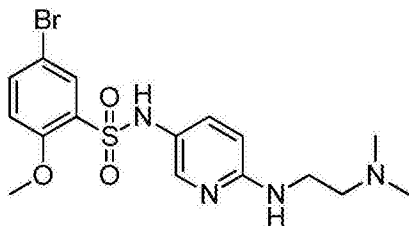
[1354]



[1355]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 9.29 (1H, brs) , 7.59 (1H, d) , 7.18-7.14 (2H, m) , 7.08-7.06 (2H, m) , 6.54 (1H, t) , 6.37 (1H, d) , 3.89 (3H, s) , 3.69 (3H, s) , 3.39-3.28 (4H, m) , 3.23 (3H, s) . MS:m/z 368.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1356] 实施例VIII-13: 5-溴-N-(6-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

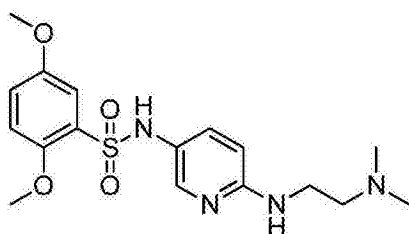
[1357]



[1358]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 9.74 (1H, brs) , 9.70 (1H, brs) , 7.77 (1H, dd) , 7.68 (1H, d) , 7.65 (1H, d) , 7.25-7.21 (2H, m) , 6.52 (1H, d) , 3.94 (3H, s) , 3.53 (2H, t) , 3.20 (2H, t) , 2.79 (6H, s) . MS:m/z 429.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1359] 实施例VIII-14: N-(6-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺

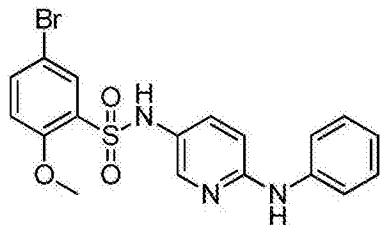
[1360]



[1361]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  = 6.83 (1H, s) , 6.34-6.20 (4H, m) , 5.53 (1H, d) , 3.06 (3H, s) , 2.81 (3H, s) , 2.59 (2H, t) , 2.08 (2H, t) , 1.75 (6H, s) . MS:m/z 381.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1362] 实施例VIII-15: 5-溴-2-甲氧基-N-(6-(苯基氨基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

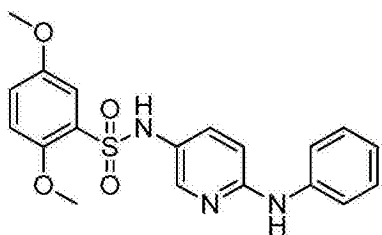
[1363]



[1364]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 9.76 (1H, brs) , 9.00 (1H, brs) , 9.81-9.73 (2H, m) , 7.67 (1H, d) , 7.56 (2H, d) , 7.29 (1H, dd) , 7.25-7.19 (3H, m) , 6.85 (1H, d) , 6.72 (1H, d) , 3.94 (3H, s) . MS:m/z 434.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1365] 实施例VIII-16: 2,5-二甲氧基-N-(6-吗啉基吡啶-3-基)苯磺酰胺

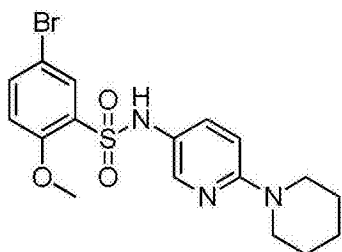
[1366]



[1367]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  = 7.77 (1H, d) , 7.40 (1H, dd) , 7.33-7.23 (5H, m) , 7.06-6.97 (3H, m) , 6.84 (1H, s) , 6.73 (1H, d) , 6.46 (1H, brs) , 4.03 (3H, s) , 3.73 (3H, s) . MS: m/z 386.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1368] 实施例VIII-17: 5-溴-2-甲氧基-N-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基)-苯磺酰胺

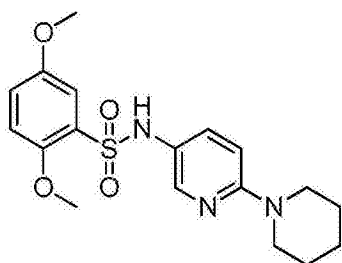
[1369]



[1370]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 9.60 (1H, brs) , 7.78-7.71 (2H, m) , 7.63 (1H, d) , 7.22-7.16 (2H, m) , 6.68 (1H, d) , 3.93 (3H, s) , 3.39 (4H, m) , 1.56-1.46 (6H, m) . MS: m/z 426.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1371] 实施例VIII-18: 2,5-二甲氧基-N-(3,4,5,6-四氢-2H-[1,2']联吡啶-5'-基)-苯磺酰胺

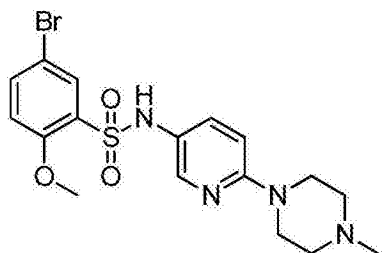
[1372]



[1373]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 9.44 (1H, brs) , 7.73 (1H, d) , 7.22-7.07 (4H, m) , 6.67 (1H, d) , 3.88 (3H, s) , 3.74 (3H, s) , 3.41-3.32 (4H, m) , 1.55-1.45 (6H, m) . MS: m/z 378.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1374] 实施例VIII-19: 5-溴-2-甲氧基-N-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

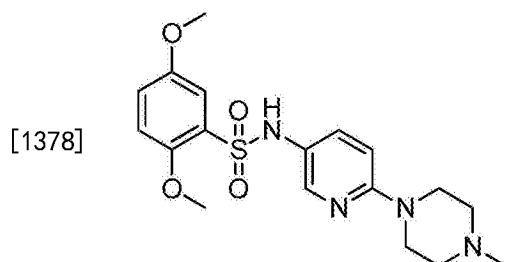
[1375]



[1376]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 9.84 (1H, brs) , 9.83 (1H, brs, TFA盐) , 7.82 (1H, d) ,

7.78 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 7.32 (1H, dd), 7.21 (1H, d), 6.84 (1H, d), 4.30-4.24 (2H, m), 3.93 (3H, s), 3.49-3.42 (2H, m), 3.06-2.95 (4H, m), 2.81 (3H, s). MS: m/z 441.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1377] 实施例VIII-20: 2,5-二甲氧基-N-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

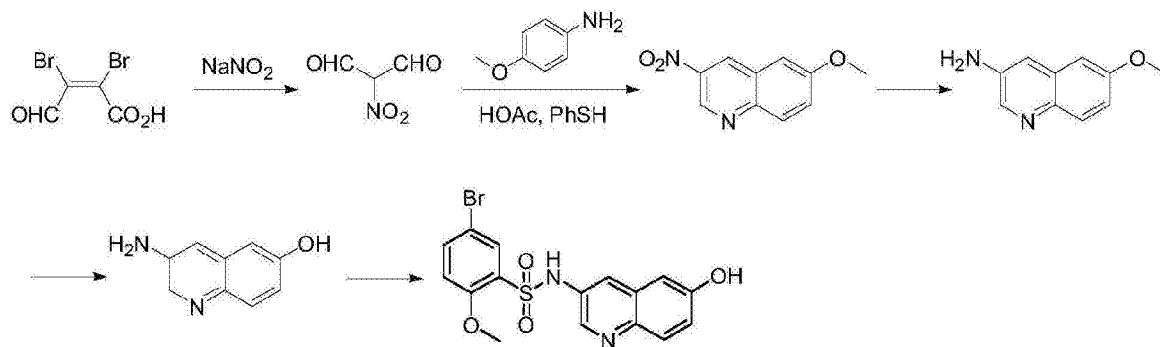


[1379] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 9.75 (1H, brs), 9.67 (1H, brs, TFA盐), 7.84 (1H, d), 7.33 (1H, dd), 7.16-7.11 (3H, m), 6.83 (1H, d), 4.25-4.20 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.48-3.40 (2H, m), 3.09-2.95 (4H, m), 2.81 (3H, s). MS: m/z 393.2 (M+H<sup>+</sup>).

[1380] 实施例IX

[1381] 实施例IX-1: 5-溴-N-(6-羟基喹啉-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺

[1382]



[1383] 步骤1: 在装备有温度计、滴液漏斗、机械搅拌器和排气孔的2L三颈圆底烧瓶中放置亚硝酸钠(258g, 3.74mol)和水(250mL)。将烧瓶的内容物加热并搅拌以溶解固体。将粘溴酸(258g, 1mol)在温95%乙醇(250mL)中的溶液置于滴液漏斗中,并在70-80分钟的时间内于恒定搅拌下逐滴加入。发生温和放热反应;烧瓶中的溶液变为深红色,并析出气体。在添加过程中,通过向烧瓶间断施加冰浴使温度保持在 $54 \pm 1^\circ\text{C}$ 。将混合物在 $54 \pm 1^\circ\text{C}$ 下再搅拌10分钟。在继续搅拌的同时,通过施加冰浴将其冷却至 $0-5^\circ\text{C}$ 。在先前冷却的布氏漏斗上收集黄色的细沉淀物。将粗产物的微湿饼转移至1L烧瓶中,并同95%乙醇(400mL)和水(100mL)的混合物加热至沸腾。过滤热溶液以除去黄色细固体,并将澄清红色滤液冷却至 $0-5^\circ\text{C}$ 。通过过滤收集重结晶的产物,并在室温下风干,得到57g(产率:36%)呈褐色针状物的硝基丙二醛钠一水合物2-硝基丙二醛。

[1384] 步骤2: 向机械搅拌的对氨基苯甲醚(74.5g, 0.6mol)在1.7M HCl水溶液(544mL)中的溶液中加入2-硝基丙二醛(一水合物, 63.0g, 0.4mol)的水(520mL)溶液。瞬时形成黄色沉淀物,并加水以便于搅拌。10分钟后,过滤沉淀物,用水洗涤,并风干。在P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>上将滤饼(98.0g)干燥至恒重,得到68.0g呈黄色无定形固体的烯胺。将烯胺(68.0g, 0.3mol)加至剧烈搅拌的对氨基苯甲醚盐酸盐(97.6g, 0.6mol)在乙酸(612mL)中的悬浮液中,并将混合物

在N<sub>2</sub>下加热至回流。20分钟后加入苯硫酚(6.73g, 0.06mol), 并将混合物在回流下加热50h。LC-MS显示起始材料大部分耗尽。将反应混合物在真空中浓缩, 并用饱和NaHCO<sub>3</sub>中和至pH=9。水相用CHCl<sub>3</sub> (200mL x3) 萃取。萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩至干。粗产物通过硅胶柱(DCM/MeOH, 10/1) 纯化, 得到30g (产率: 25%) 呈棕色固体的6-甲氧基-3-硝基喹啉。

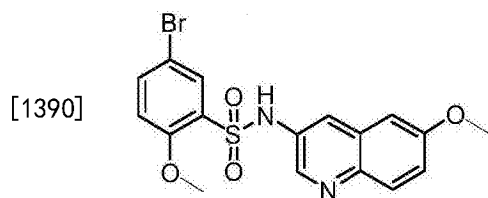
[1385] 步骤3: 将剧烈悬浮的6-甲氧基-3-硝基喹啉(21.2g, 0.1mol) 在浓HCl (320mL) 中的悬浮液加热至50℃, 除去加热浴, 并在3分钟内分批加入SnCl<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (71.0g, 0.3mol)。再剧烈搅拌混合物10分钟, 用水稀释至1.0L。通过加入5M NaOH使pH为9。将水层冷却并用EtOAc (150mL x3) 萃取。萃取物用盐水洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在真空中浓缩混合物, 粗产物通过硅胶柱(DCM/MeOH, 10/1) 纯化, 得到15g (产率: 86%) 呈棕色固体的6-甲氧基喹啉-3-胺。MS: m/z 175.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1386] 步骤4: 在20分钟内向剧烈悬浮的处于-60℃的6-甲氧基喹啉-3-胺(1.0g, 5.7mol) 在无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL) 中的悬浮液中分批加入BBr<sub>3</sub> (3.0mL)。再剧烈搅拌混合物12h, 并用水稀释至100mL。水层用EtOAc (25mL x3) 萃取。萃取物用盐水洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将混合物浓缩至干, 残余物通过硅胶柱(DCM/MeOH, 10/1) 纯化, 得到500mg (产率: 55%) 呈棕色固体的3-氨基喹啉-6-醇。MS: m/z 161.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1387] 步骤5: 将3-氨基喹啉-6-醇(150mg, 0.9mmol) 和5-溴-2-甲氧基苯-1-磺酰氯(143mg, 0.5mmol) 在吡啶(5mL) 中的溶液加热至40℃12h。在真空中浓缩反应混合物, 残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc, 10/1) 纯化得到50mg (产率: 25%) 呈白色固体的5-溴-N-(6-羟基喹啉-3-基)-2-甲氧基苯磺酰胺。

[1388] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 10.59 (1H, brs), 10.06 (1H, brs), 8.42 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.78-7.73 (3H, m), 7.20-7.17 (2H, m), 7.03 (1H, s), 3.85 (3H, s)。MS: m/z 409.2 (M+H<sup>+</sup>)。

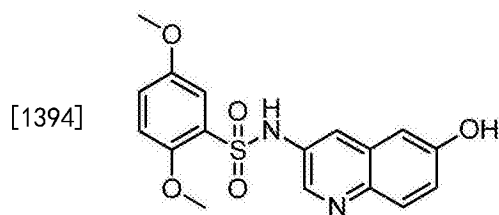
[1389] 实施例IX-2: 5-溴-2-甲氧基-N-(6-甲氧基喹啉-3-基) 苯磺酰胺



[1391] 该化合物如实施例IX-1步骤5所述制备。

[1392] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 8.24 (1H, d), 7.91 (1H, d), 7.86 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.49 (1H, dd), 7.21-7.19 (1H, m), 6.95 (1H, d), 6.83 (1H, d), 3.98 (3H, s), 3.86 (3H, s)。MS: m/z 423.0 (M+H<sup>+</sup>)。

[1393] 实施例IX-3: N-(6-羟基喹啉-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺



[1395] 该化合物如实施例IX-1步骤5所述制备。

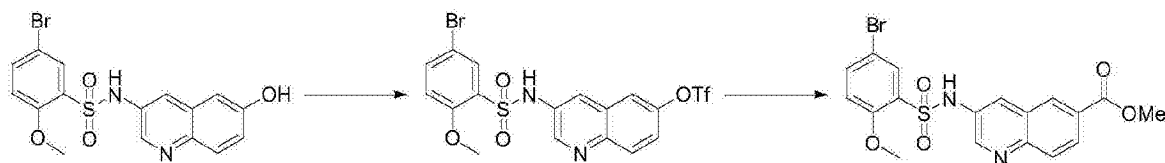
[1396] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 10.46 (1H, brs), 10.03 (1H, brs), 8.43 (1H, s), 7.73-



7.70 (2H,m), 7.31 (1H,s), 7.18-7.11 (m, 3H), 6.99 (1H,s), 3.79 (3H,s), 3.71 (3H,s). MS:m/z 361.2 (M+H<sup>+</sup>).

[1397] 实施例IX-4: 3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸甲酯

[1398]

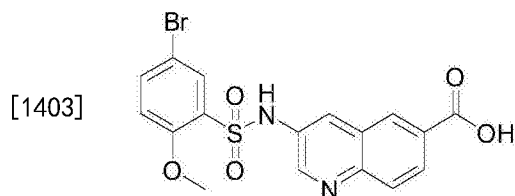


[1399] 步骤1: 反应中使用的所有烧瓶均在真空下加热30分钟并用N<sub>2</sub>吹扫10分钟。在0℃下将1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺 (214mg, 0.6mmol) 加至N-(6-羟基喹啉-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺 (122mg, 0.3mmol)、DIPEA (0.12mL, 0.7mmol) 在无水的THF (3mL) 中的溶液中, 然后将反应在室温下搅拌12h。LC-MS显示起始材料完全耗尽。在真空中浓缩混合物, 残余物通过硅胶柱 (PE/EtOAc, 10/1) 纯化, 得到100mg (产率: 66%) 呈白色固体的3-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯。MS:m/z 541.1 (M+H<sup>+</sup>)。

[1400] 步骤2: 用CO吹扫3-(5-溴-2-甲氧基苯基磺酰氨基)喹啉-6-基三氟甲磺酸酯 (100mg, 0.18mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (20mg, 0.02mmol)、NEt<sub>3</sub> (0.1mL, 0.7mmol) 在MeOH (1mL) 和DMF (1mL) 中的溶液3次。将混合物在50psi CO气氛下加热至90℃ 17h。过滤悬浮液, 并在真空中浓缩滤液。残余物通过硅胶柱纯化, 得到60mg (产率: 72%) 3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸甲酯。

[1401] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ = 8.65 (1H,s), 8.44 (1H,s), 8.08 (1H,d), 8.01 (1H,s), 7.90-7.88 (2H,m), 7.54 (1H,d), 6.97 (1H,d), 3.87 (3H,s), 3.78 (3H,s). MS:m/z 450.9 (M+H<sup>+</sup>).

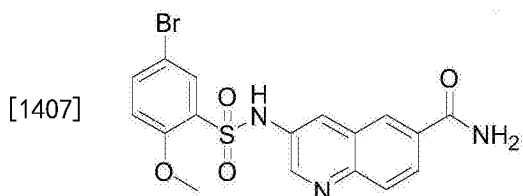
[1402] 实施例IX-5: 3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸



[1404] 在0℃下将1.0M LiOH (0.1mL, 0.1mmol) 加至3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸甲酯 (20mg, 0.044mmol) 在THF (1mL) 和H<sub>2</sub>O (1mL) 中的溶液中, 并将反应在室温下搅拌12h。LC-MS显示起始材料完全耗尽。在真空中浓缩该混合物, 并用2N HCl将剩余的溶液酸化至pH=3。混合物用EtOAc (10mL x3) 萃取, 萃取物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。除去溶剂, 粗产物通过硅胶柱 (PE/EtOAc, 1/1) 纯化, 得到10mg (产率: 53%) 呈白色粉末的3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸。

[1405] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ = 8.66 (1H,s), 8.44 (1H,s), 8.10 (1H,d), 8.02 (1H,s), 7.91-7.88 (2H,m), 7.55 (1H,d), 6.98 (1H,d), 3.79 (3H,s). MS:m/z 434.7 (M-H<sup>-</sup>).

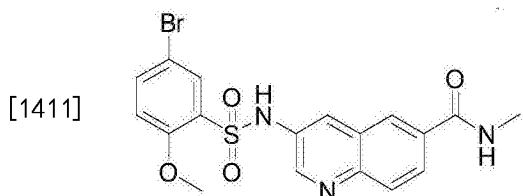
[1406] 实施例IX-6: 3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸酰胺



[1408] 将3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸甲酯(50mg, 0.11mmol)在 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (2.5mL)中的悬浮液在密封管中于80℃加热2h。LC-MS显示起始材料完全耗尽。在真空中浓缩该溶液,残余物通过制备型HPLC纯化,得到9.8mg (产率:20%)呈橙色固体的3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸酰胺。

[1409]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.83 (1H, brs), 8.74 (1H, d), 8.41 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.98–7.89 (2H, m), 7.88 (1H, d), 7.75–7.73 (1H, m), 7.52 (1H, brs), 7.15 (1H, d), 3.83 (3H, s). MS:  $m/z$  436.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1410] 实施例IX-7: 3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸甲基酰胺

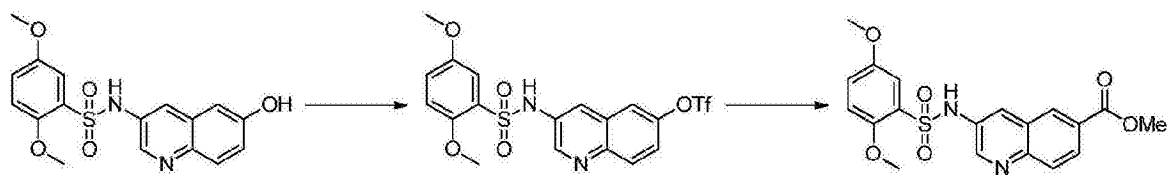


[1412] 将3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸甲酯(50mg, 0.11mmol)在 $\text{MeNH}_2/\text{MeOH}$  (2.5mL)中的溶液在密封管中于80℃加热2h。LC-MS显示起始材料完全耗尽。在真空中浓缩该溶液,残余物通过制备型HPLC纯化,得到14.4mg (产率:29%)呈白色固体的3-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸甲基酰胺。

[1413]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.81 (1H, brs), 8.76 (1H, d), 8.62 (1H, brs), 8.38 (1H, d), 8.04–8.02 (2H, m), 8.02 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.77–7.74 (1H, m), 7.16 (1H, d), 3.93 (3H, s), 2.83 (3H, d). MS:  $m/z$  450.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1414] 实施例IX-8: 3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸甲酯

[1415]

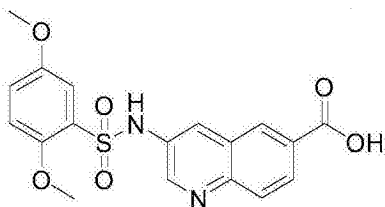


[1416] 该化合物如实施例IX-4所述制备。

[1417]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 8.73 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.01–6.97 (2H, m), 4.03 (3H, s), 3.99 (3H, s), 3.72 (3H, s). MS:  $m/z$  402.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1418] 实施例IX-9: 3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸

[1419]

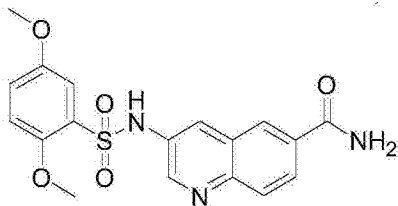


[1420] 该化合物如实施例IX-5所述制备。

[1421]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  = 8.65 (1H, s) , 8.39 (1H, s) , 8.09 (1H, d) , 7.99 (1H, d) , 7.87 (1H, d) , 7.32 (1H, d) , 7.18–7.11 (2H, m) , 3.76 (3H, s) , 3.64 (3H, s) . MS: m/z 386.8 ( $\text{M}-\text{H}^+$ ) .

[1422] 实施例IX-10: 3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸酰胺

[1423]

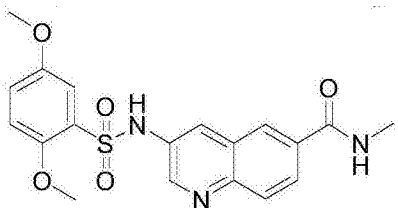


[1424] 该化合物如实施例IX-6所述制备。

[1425]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.67 (1H, brs) , 8.77 (1H, d) , 8.40 (1H, s) , 8.12 (1H, s) , 8.09–8.05 (1H, m) , 8.03–7.93 (2H, m) , 7.51 (1H, s) , 7.34 (1H, d) , 7.16–7.10 (2H, m) , 3.79 (3H, s) , 3.72 (3H, s) . MS: m/z 388.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1426] 实施例IX-11: 3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸甲基酰胺

[1427]

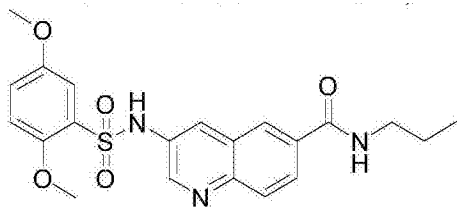


[1428] 该化合物如实施例IX-7所述制备。

[1429]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 8.73 (1H, s) , 8.58 (1H, s) , 8.31 (1H, s) , 7.99–7.92 (3H, m) , 7.35–7.34 (1H, d) , 7.12–7.08 (2H, m) , 3.76 (3H, s) , 3.47 (3H, s) , 2.93 (3H, s) . MS: m/z 401.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1430] 实施例IX-12: 3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸丙基酰胺

[1431]

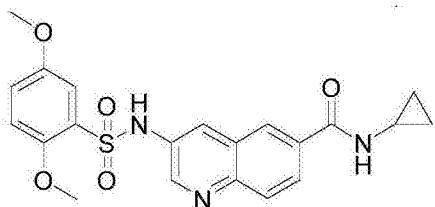


[1432] 该化合物如实施例IX-7所述制备。

[1433]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.68 (1H, brs) , 8.76 (1H, d) , 8.61 (1H, t) , 8.36 (1H, s) , 8.03–8.00 (2H, m) , 7.94 (1H, d) , 7.34 (1H, d) , 7.16–7.09 (2H, m) , 4.02 (3H, s) , 3.97 (3H, s) , 3.28–3.23 (2H, m) , 1.59–1.52 (2H, m) , 0.91 (3H, t) . MS: m/z 430.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1434] 实施例IX-13: 3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸环丙基酰胺

[1435]

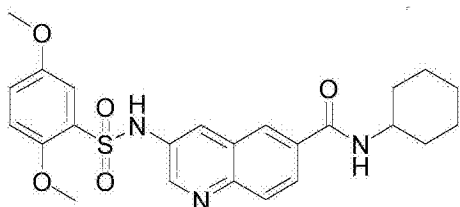


[1436] 在0℃下向3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸(40mg, 0.1mmol)、环丙胺(30mg, 0.5mmol)、NEt<sub>3</sub>(0.05mL, 0.3mmol)和催化量的DMAP在DMF(1mL)中的溶液中加入HATU(150mg, 0.4mmol),然后将反应在室温下搅拌12h。LC-MS显示起始材料完全耗尽。浓缩该混合物,残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc, 10/1)纯化,得到10mg(产率:23%)呈白色粉末的3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸环丙基酰胺。

[1437] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ=8.64 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.96-7.84 (2H, m), 7.31 (1H, s), 7.00-6.94 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.63 (3H, s), 2.82-2.77 (1H, m), 0.76-0.71 (2H, m), 0.59-0.55 (2H, m). MS:m/z 428.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1438] 实施例IX-14: 3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸环己基酰胺

[1439]

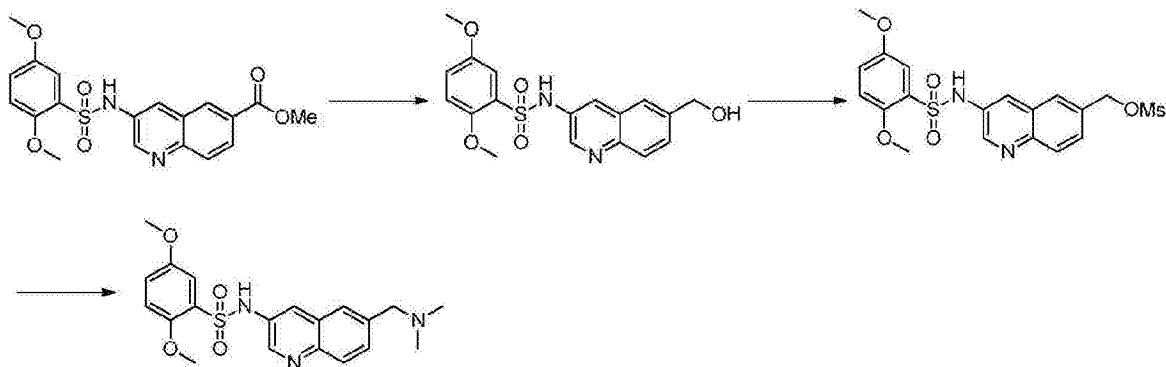


[1440] 该化合物如实施例IX-13所述制备。

[1441] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ=8.61 (1H, d), 8.14 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.92-7.84 (2H, m), 7.30 (1H, d), 6.99-6.94 (2H, m), 3.80-3.76 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.62 (3H, s), 1.89-1.87 (2H, m), 1.74-1.71 (2H, m), 1.34-1.26 (6H, m). MS:m/z 470.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1442] 实施例IX-15: 3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸环己基酰胺

[1443]



[1444] 步骤1: 在0℃下向3-(2,5-二甲氧基苯基磺酰氨基)喹啉-6-甲酸甲酯(50mg, 0.1mmol)在无水THF(2mL)中的溶液中加入LiAlH<sub>4</sub>(20mg, 0.5mmol),并将反应在室温下搅拌12h。在0℃下用水(0.1mL)和15%NaOH(0.1mL)猝灭反应。混合物通过Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>垫过滤,将滤液在真空中浓缩至干。残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc, 10/1)纯化,得到40mg呈浅黄色粘性液体的N-(6-(羟基甲基)喹啉-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺(产率:85%)。MS:m/z 375.1 (M+H<sup>+</sup>)。

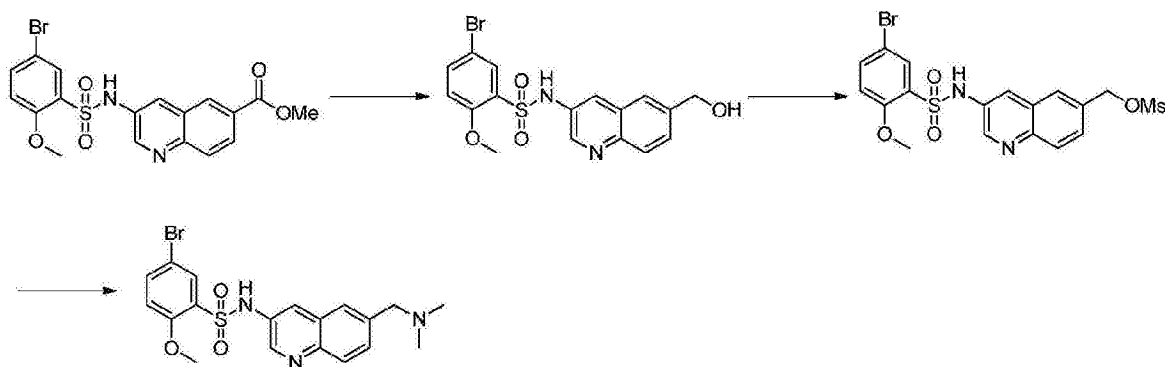
[1445] 步骤2:向处于0℃的N-(6-(羟基甲基)喹啉-3-基)-2,5-二甲氧基苯磺酰胺(40mg, 0.1mmol)、NEt<sub>3</sub>(0.05mL, 0.3mmol)在THF(2mL)中的溶液中加入甲磺酰氯(50mg, 0.4mmol)。将反应在室温下搅拌12h。LC-MS显示起始材料完全耗尽。在真空中浓缩该混合物,粗产物无需进一步纯化直接用于下一步。

[1446] 步骤3:将粗产物溶解于THF中的二甲胺(2.0M)中。将反应在室温下搅拌过夜。LC-MS显示起始材料完全耗尽。在真空中浓缩该混合物,粗产物通过硅胶柱(DCM/MeOH, 10:1)纯化,得到5mg呈白色固体的3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸环己基酰胺(两步产率:12%)。

[1447] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ=8.61 (1H, s), 7.99 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.60 (1H, dd), 7.31 (1H, d), 7.02-6.95 (2H, m), 4.35 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.64 (3H, s), 2.79 (6H, s). MS: m/z 402.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1448] 实施例IX-16: 3-(2,5-二甲氧基-苯磺酰基氨基)-喹啉-6-甲酸环己基酰胺

[1449]

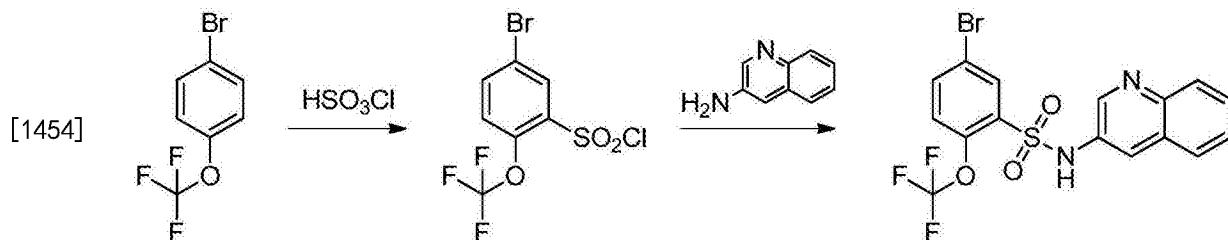


[1450] 该化合物如实施例IX-15所述制备。

[1451] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ=8.61 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.96-7.91 (2H, m), 7.84 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 4.38 (2H, s), 3.81 (3H, s), 2.79 (6H, s). MS: m/z 451.0 (M+H<sup>+</sup>)

[1452] 实施例X

[1453] 实施例X-1: 5-溴-N-喹啉-3-基-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺



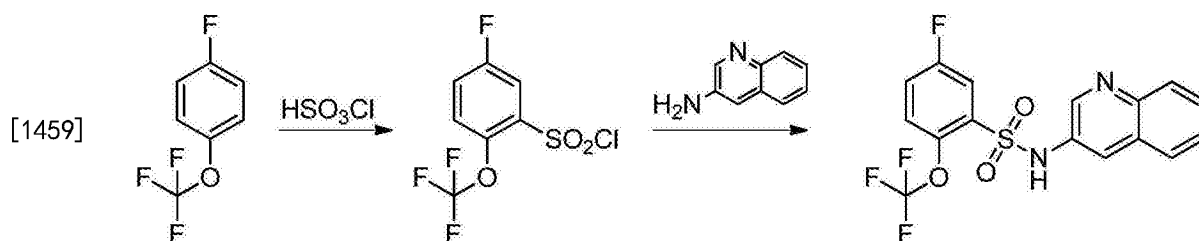
[1455] 步骤1:将1-溴-4-(三氟甲氧基)苯(1.0g, 4.18mmol)的ClSO<sub>3</sub>H(10mL)溶液在室温下搅拌过夜。TLC显示起始材料完全耗尽。将反应混合物倒入冰水(10mL)中,并用DCM(15x3)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩,得到1g(产率:70%)呈无色油的5-溴-2-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰氯。

[1456] 步骤2:将5-溴-2-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰氯(150mg, 0.44mmol)、喹啉-3-基胺(64mg, 0.44mmol)和DMAP(5mg)在吡啶(5mL)中的混合物在70℃下搅拌过夜。TLC显示起始材料完全耗尽。反应混合物用EtOAc(20mL)稀释,用水(20mL)、盐水(10mL)洗涤,并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干

干燥。在真空中浓缩该溶液得到残余物,残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc,5/1)纯化,得到33mg(产率:17%)呈灰白色固体的5-溴-N-喹啉-3-基-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺。

[1457]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ,400MHz): $\delta$ =8.59(1H,s),8.07(1H,s),8.06-8.02(2H,m),7.78(1H,d),7.71-7.65(2H,m),7.60-7.55(1H,m),7.56-7.26(1H,m),7.05(1H,brs).MS:m/z 447.0( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

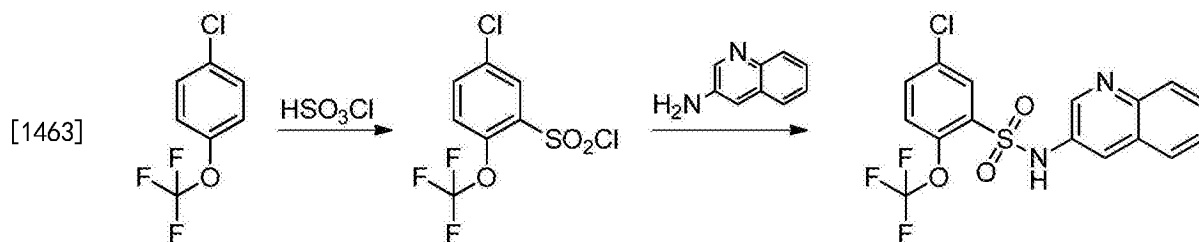
[1458] 实施例X-2:5-氟-N-喹啉-3-基-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺



[1460] 该化合物如实施例IX-1所述制备。

[1461]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ,400MHz): $\delta$ =8.58(1H,s),8.04-8.01(2H,m),7.78(1H,d),7.72-7.63(2H,m),7.56(1H,t),7.43-7.38(1H,m),7.32-7.25(1H,m),7.06(1H,brs).MS:m/z 387.1( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1462] 实施例X-3:5-氯-N-喹啉-3-基-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

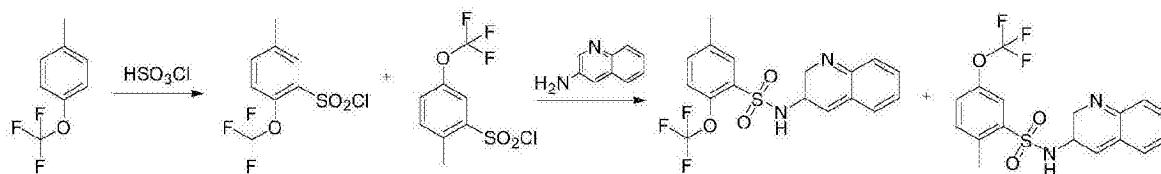


[1464] 该化合物如实施例IX-1所述制备。

[1465]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{DMSO}-d_6$ ,400MHz): $\delta$ =11.22(1H,brs),8.67(1H,d),8.04(2H,dd),7.94(2H,d),7.87-7.82(1H,m),7.68(1H,t),7.61-7.56(2H,m).MS:m/z 403.0( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1466] 实施例X-4和X-5:5-甲基-N-喹啉-3-基-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺和2-甲基-N-喹啉-3-基-5-三氟甲氧基-苯磺酰胺

[1467]



[1468] 2-甲基-5-三氟甲氧基-苯磺酰氯和5-甲基-2-三氟甲氧基-苯磺酰氯(比例:1/1)的混合物如实施例X-1所述获得。

[1469] 5-甲基-N-喹啉-3-基-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺和2-甲基-N-喹啉-3-基-5-三氟甲氧基-苯磺酰胺通过制备型HPLC分离。

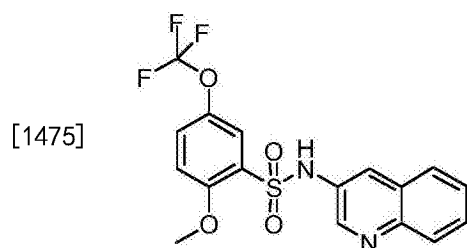
[1470] 对于5-甲基-N-喹啉-3-基-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺:

[1471]  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ,400MHz): $\delta$ =8.64(1H,s),8.04-8.00(2H,m),7.77-7.73(2H,m),7.65(1H,t),7.53(1H,t),7.34(1H,dd),7.29-7.24(1H,m),2.30(3H,s).MS:m/z 383.0( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1472] 对于2-甲基-N-喹啉-3-基-5-三氟甲氧基-苯磺酰胺:

[1473]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  = 8.63 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.64 (1H, td), 7.54 (1H, t), 7.35–7.25 (2H, m), 2.66 (3H, s). MS: m/z 383.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1474] 实施例X-6: 2-甲氧基-N-(喹啉-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

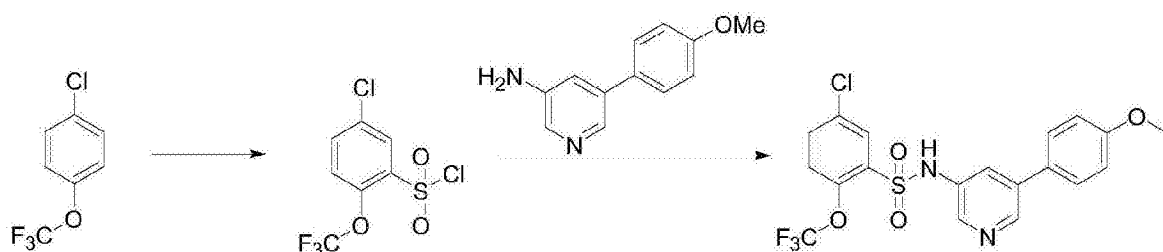


[1476]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.75 (1H, brs), 8.67 (1H, d), 8.00–7.84 (3H, m), 7.77 (1H, d), 7.65–7.60 (2H, m), 7.55 (1H, t), 7.28 (1H, d), 3.82 (3H, s). MS: m/z 399.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1477] 实施例XI

[1478] 实施例XI-1: 5-氯-N-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺

[1479]



[1480] 步骤1: 将1-氯-4-(三氟甲氧基)苯 (5.0g, 25.0mmol) 的  $\text{ClSO}_3\text{H}$  (35mL) 溶液在室温下搅拌过夜。TLC显示起始材料完全耗尽。将反应混合物倒入冰水 (50mL) 中, 并用DCM (50x3) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥并真空浓缩, 得到3.9g (产率: 53%) 呈无色油的5-氯-2-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰氯。

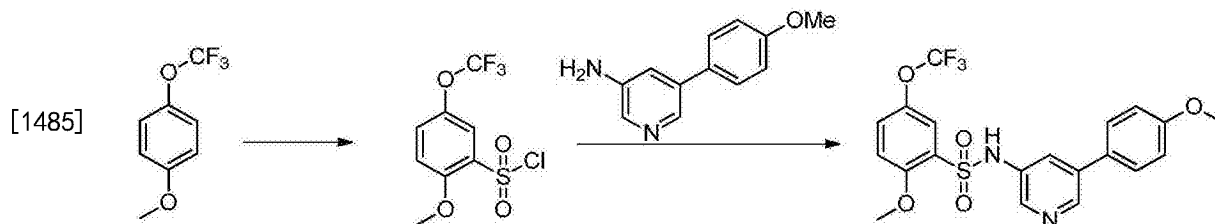
[1481] 步骤2: 将5-溴吡啶-3-胺 (300mg, 1.74mmol)、4-甲氧基苯基硼酸 (395mg, 2.60mmol)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (240mg, 5.10mmol) 和  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (197mg, 0.17mmol) 在DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (5mL/1mL) 中的混合物用  $\text{N}_2$  吹扫20min。然后将混合物在120℃和微波下搅拌10min。冷却至室温后, 在真空中除去溶剂。残余物用EtOAc (30mL) 稀释。混合物用水、盐水洗涤, 并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。将溶液蒸发至干, 并通过硅胶柱 (DCM/MeOH, 1/0–40/1) 纯化, 得到264mg (产率: 44%) 呈白色固体的5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-胺。MS: m/z 201.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1482] 步骤3: 将5-氯-2-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰氯 (150mg, 0.5mmol)、5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-胺 (100mg, 0.5mmol) 和DMAP (15mg) 在吡啶 (5mL) 中的混合物在70℃下搅拌4h。TLC显示起始材料完全耗尽。反应混合物用EtOAc稀释 (20mL), 用水 (20mL)、盐水 (10mL) 洗涤, 并经  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥。在真空中浓缩该溶液得到残余物, 该残余物通过制备型HPLC纯化得到6.5mg (产率: 3%) 呈白色固体的5-氯-N-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺。

[1483]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  = 8.48 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.77–7.75 (2H, m), 7.51–7.49 (3H, m), 7.04 (2H, d), 3.85 (3H, s). MS: m/z 458.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

[1484] 实施例XI-2: 2-甲氧基-N-(5-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

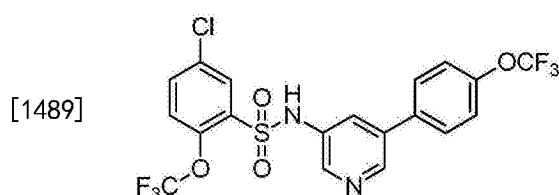
酰胺



[1486] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1487]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 11.62 (1H, brs), 8.49 (1H, s), 8.23 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.66–7.63 (2H, m), 7.49 (2H, d), 7.30 (1H, d), 7.04 (2H, d), 3.88 (3H, s), 3.80 (3H, s). MS: m/z 454.8 ( $M+H^+$ ).

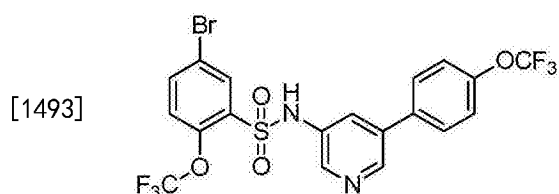
[1488] 实施例XI-3: 5-氯-2-(三氟甲氧基)-N-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[1490] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1491]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $D_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 11.19 (1H, brs), 8.65 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.77–7.72 (3H, m), 7.62 (1H, d), 7.50 (2H, d). MS: m/z 512.7 ( $M+H^+$ ).

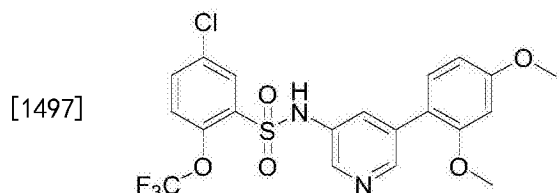
[1492] 实施例XI-4: 5-溴-2-(三氟甲氧基)-N-(5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



[1494] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1495]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 11.18 (1H, brs), 8.65 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.16 (1H, d), 8.00–7.97 (1H, m), 7.75–7.73 (3H, m), 7.54–7.49 (3H, m). MS: m/z 556.6 ( $M+H^+$ ).

[1496] 实施例XI-5: 5-氯-N-(5-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



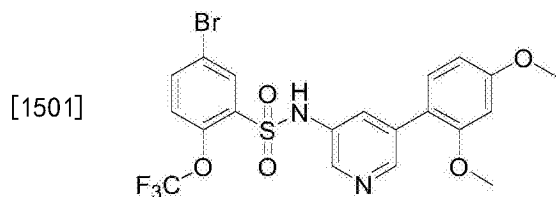
[1498] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1499]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  = 8.32 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.74–7.72 (2H, m), 7.52 (1H, d), 7.20 (1H, d), 6.67–6.64 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.80 (3H, s). MS: m/z 488.9 ( $M$ )



+H<sup>+</sup>) .

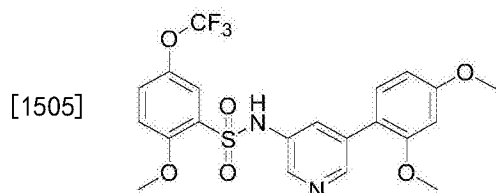
[1500] 实施例XI-6: 5-溴-N-(5-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1502] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1503] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ = 11.0 (1H, brs) , 8.35 (1H, s) , 8.21 (1H, d) , 8.10-8.09 (1H, m) , 8.00-8.79 (1H, m) , 7.58-7.55 (2H, m) , 7.20-7.19 (1H, d) , 6.68-6.63 (2H, m) , 3.77 (3H, s) , 3.73 (3H, s) . MS: m/z 532.9 (M+H<sup>+</sup>) .

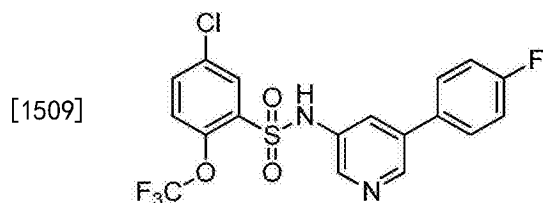
[1504] 实施例XI-7: N-(5-(3,4-二甲氧基苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1506] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1507] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) : δ = 8.41 (1H, d) , 8.02 (1H, d) , 7.73 (1H, d) , 7.65-7.64 (1H, m) , 7.30-7.29 (1H, m) , 7.09-7.07 (1H, m) , 6.98-6.96 (1H, d) , 6.51-6.47 (2H, m) , 3.98 (3H, s) , 3.78 (3H, s) , 3.70 (3H, s) . MS: m/z 484.9 (M+H<sup>+</sup>) .

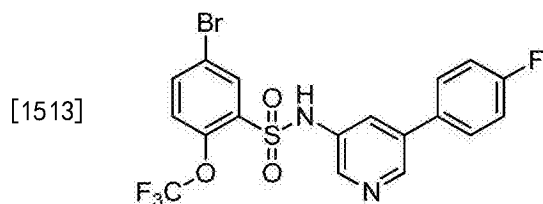
[1508] 实施例XI-8: 5-氯-N-(5-(4-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1510] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1511] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ = 11.11 (1H, brs) , 8.61 (1H, d) , 8.28 (1H, d) , 8.05 (1H, d) , 7.86 (1H, dd) , 7.72 (1H, t) , 7.68-7.58 (3H, m) , 7.36-7.31 (2H, m) . MS: m/z 446.9 (M+H<sup>+</sup>) .

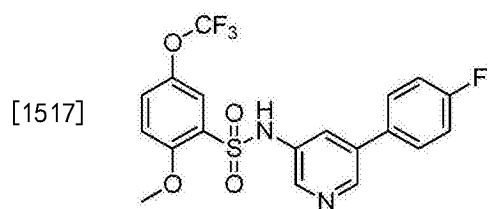
[1512] 实施例XI-9: 5-溴-N-(5-(4-氟苯基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1514] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1515]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.06 (1H, s) , 8.61 (1H, s) , 8.27 (1H, s) , 8.15 (1H, d) , 8.00 (1H, d) , 7.71–7.70 (1H, m) , 7.66 (2H, dd) , 7.54–7.51 (1H, m) , 7.35 (2H, t) . MS: m/z 490.8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

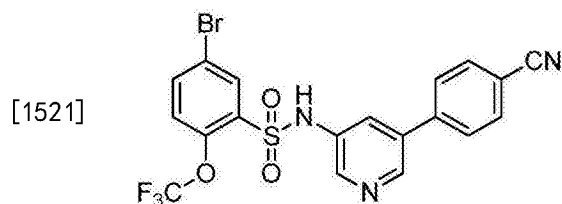
[1516] 实施例XI-10: N-(5-(4-氟苯基)吡啶-3-基)-2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1518] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1519]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.72 (1H, brs) , 8.53 (1H, d) , 8.29 (1H, d) , 7.69 (1H, s) , 7.68–7.58 (4H, m) , 7.35–7.30 (3H, m) , 3.89 (3H, s) . MS: m/z 442.8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

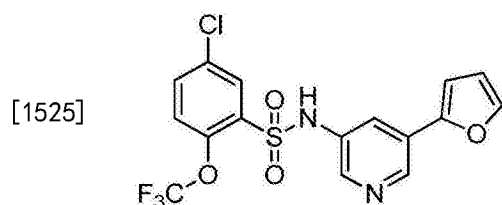
[1520] 实施例XI-11: 5-溴-N-(5-(4-氰基苯基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1522] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1523]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.19 (1H, brs) , 8.64 (1H, s) , 8.32 (1H, d) , 8.15 (1H, d) , 7.98–7.94 (3H, m) , 7.82–7.77 (3H, m) , 7.51–7.49 (1H, m) . MS: m/z 497.6 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

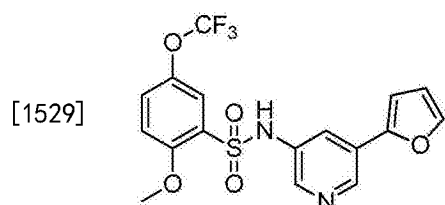
[1524] 实施例XI-12: 5-氯-N-(5-(呋喃-2-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1526] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1527]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz) :  $\delta$  = 8.53 (1H, s) , 8.13 (1H, d) , 8.03 (1H, d) , 7.83 (1H, t) , 7.67 (1H, dd) , 7.63 (1H, d) , 7.47 (1H, d) , 6.89 (1H, d) , 6.55 (1H, dd) . MS: m/z 418.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1528] 实施例XI-13: N-(5-(呋喃-2-基)吡啶-3-基)-2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

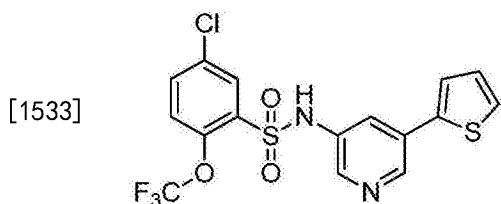


[1530] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1531]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.70 (1H, brs) , 8.61 (1H, d) , 8.20 (1H, d) , 7.82 (1H, d) , 7.75–7.70 (3H, m) , 7.30 (1H, d) , 7.04 (1H, d) , 6.62 (1H, dd) , 3.87 (3H, s) . MS: m/z

414.8 (M+H<sup>+</sup>) .

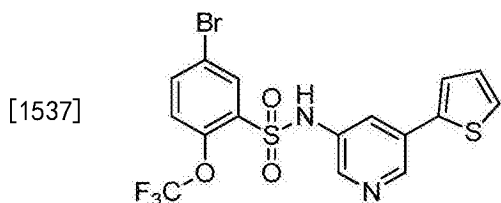
[1532] 实施例XI-14:5-氯-N-(5-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1534] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1535] <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400MHz) : δ = 8.42 (1H, d) , 8.08 (1H, d) , 7.95 (1H, d) , 7.68-7.67 (1H, m) , 7.61 (1H, dd) , 7.43-7.34 (3H, m) , 7.07-7.05 (1H, m) . MS: m/z 435.0 (M+H<sup>+</sup>) .

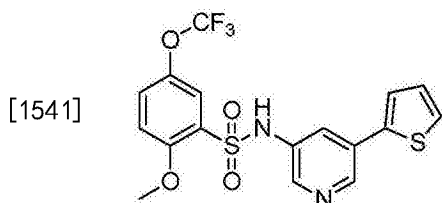
[1536] 实施例XI-15:5-溴-N-(5-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1538] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1539] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ = 10.70 (1H, brs) , 8.23 (1H, s) , 8.06 (1H, d) , 7.97 (1H, s) , 7.75 (1H, d) , 7.56 (1H, d) , 7.46 (1H, s) , 7.41 (1H, d) , 7.36 (1H, d) , 7.13 (1H, dd) . MS: m/z 478.9 (M+H<sup>+</sup>) .

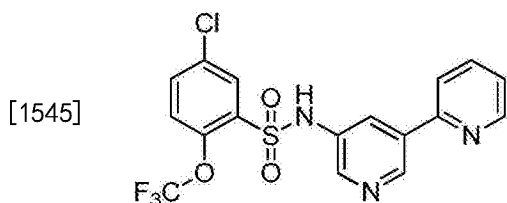
[1540] 实施例XI-16:2-甲氧基-N-(5-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1542] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1543] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ = 10.68 (1H, brs) , 8.59 (1H, d) , 8.24 (1H, d) , 7.75 (1H, d) , 7.68-7.65 (3H, m) , 7.52 (1H, dd) , 7.32 (1H, d) , 7.17 (1H, dd) , 3.89 (3H, s) . MS: m/z 431.0 (M+H<sup>+</sup>) .

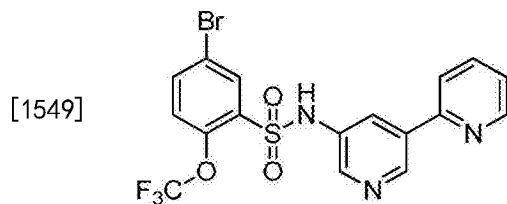
[1544] 实施例XI-17:N-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-5-氯-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1546] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1547] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz) : δ = 11.11 (1H, brs) , 8.98 (1H, d) , 8.71 (1H, d) , 8.37 (1H, d) , 8.21 (1H, dd) , 8.03-7.83 (4H, m) , 7.43 (1H, d) , 7.41 (1H, d) . MS: m/z 430.0 (M+H<sup>+</sup>) .

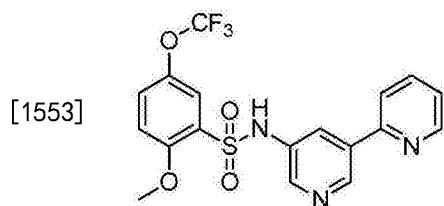
[1548] 实施例XI-18: N-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-5-溴-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1550] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1551]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 11.12 (1H, brs), 8.95 (1H, s), 8.70 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.00-7.90 (3H, m), 7.50 (1H, d), 7.44-7.40 (1H, m). MS: m/z 474.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

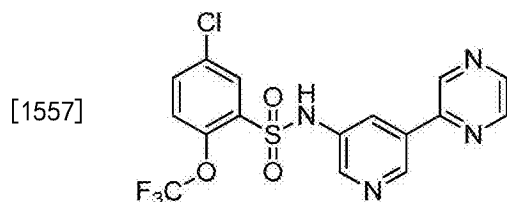
[1552] 实施例XI-19: N-([2,3'-联吡啶]-5'-基)-2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1554] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1555]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.71 (1H, brs), 8.89 (1H, d), 8.70-8.67 (1H, m), 8.36 (1H, d), 8.20 (1H, t), 7.94-7.90 (2H, m), 7.73 (1H, d), 7.63 (1H, dd), 7.44-7.40 (1H, m), 7.29 (1H, d), 3.87 (3H, s). MS: m/z 426.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

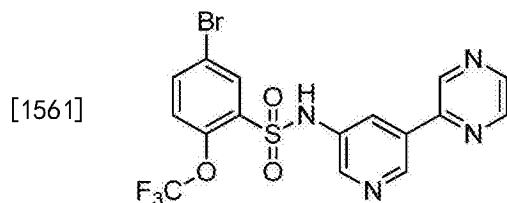
[1556] 实施例XI-20: 5-氯-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1558] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1559]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 11.20 (1H, brs), 9.26 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.38-8.35 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.85-7.82 (1H, m), 7.58-7.55 (1H, m). MS: m/z 430.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

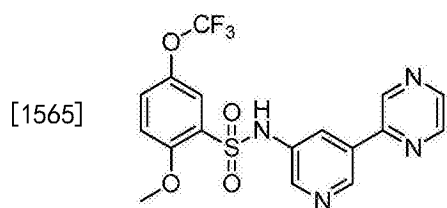
[1560] 实施例XI-21: 5-溴-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1562] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1563]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 11.25 (1H, brs), 9.30 (1H, d), 9.07 (1H, s), 8.78 (1H, d), 8.70 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.00-7.96 (1H, m), 7.52 (1H, d). MS: m/z 474.7 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

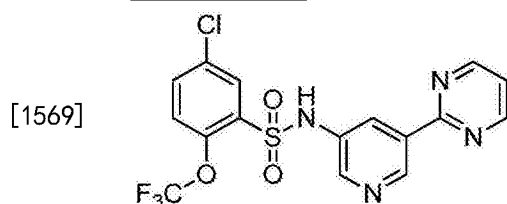
[1564] 实施例XI-22: 2-甲氧基-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1566] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1567]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.55 (1H, brs), 9.25 (1H, d), 8.99 (1H, d), 8.75 (1H, dd), 8.68 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.22 (1H, t), 7.74 (1H, d), 7.64 (1H, dd), 7.30 (1H, d), 3.89 (3H, s). MS: m/z 426.8 ( $M+H^+$ ).

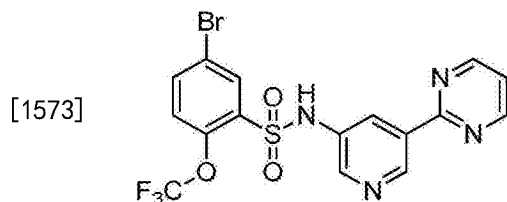
[1568] 实施例XI-23: 5-氯-N-(5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1570] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1571]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400MHz):  $\delta$  = 9.08 (1H, s), 8.79-8.75 (2H, m), 8.46 (1H, t), 8.28 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.57 (1H, dd), 7.34-7.30 (2H, m). MS: m/z 431.0 ( $M+H^+$ ).

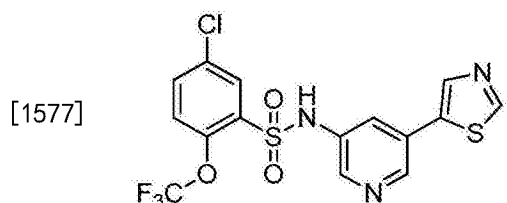
[1572] 实施例XI-24: 5-溴-N-(5-(嘧啶-2-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1574] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1575]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 9.07 (1H, s), 8.94-8.90 (2H, m), 8.39-8.32 (2H, m), 8.11 (1H, d), 7.90-7.85 (1H, m), 7.52-7.42 (2H, m). MS: m/z 475.0 ( $M+H^+$ ).

[1576] 实施例XI-25: 5-氯-N-(5-(噻唑-5-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

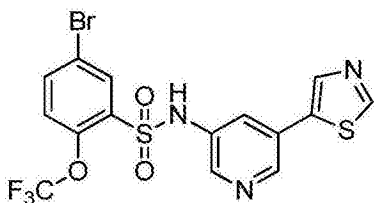


[1578] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1579]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $D_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 11.19 (1H, brs), 9.25 (1H, d), 9.16 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.11 (1H, t), 8.01 (1H, d), 7.86-7.84 (1H, m), 7.61 (1H, d). MS: m/z 436.0 ( $M+H^+$ ).

[1580] 实施例XI-26: 5-溴-N-(5-(噻唑-5-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

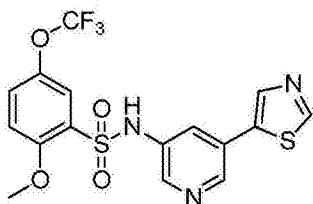
[1581]



[1582] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1583]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.54 (1H, brs) , 9.24 (1H, d) , 8.92 (1H, s) , 8.36 (1H, s) , 8.34 (1H, d) , 8.14-8.10 (2H, m) , 8.01 (1H, d) , 7.52 (1H, d) . MS: m/z 479.8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .[1584] 实施例XI-27: 2-甲氧基-N-(5-(噻唑5-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

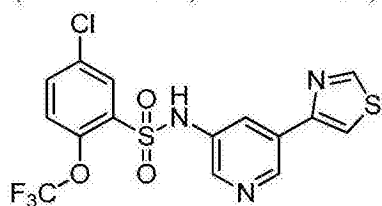
[1585]



[1586] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1587]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.20 (1H, s) , 9.23 (1H, d) , 8.84 (1H, s) , 8.29-8.27 (2H, m) , 8.15 (1H, s) , 7.69 (1H, d) , 7.63-7.62 (1H, m) , 7.25 (1H, d) , 3.87 (3H, s) . MS: m/z 431.7 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .[1588] 实施例XI-28: 5-氯-N-(5-(噻唑-4-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

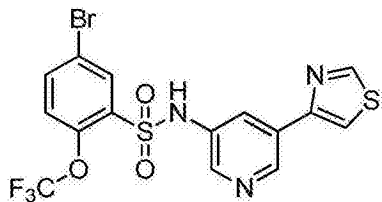
[1589]



[1590] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

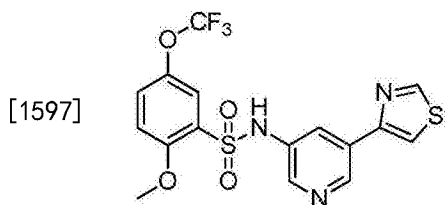
[1591]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $D_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.22 (1H, brs) , 9.19 (1H, s) , 8.68 (1H, s) , 8.37 (1H, s) , 8.25 (1H, s) , 8.05 (1H, d) , 7.86-7.84 (1H, m) , 7.70 (1H, s) , 7.62-7.60 (1H, m) . MS: m/z 435.5 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .[1592] 实施例XI-29: 5-溴-N-(5-(噻唑-4-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

[1593]



[1594] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

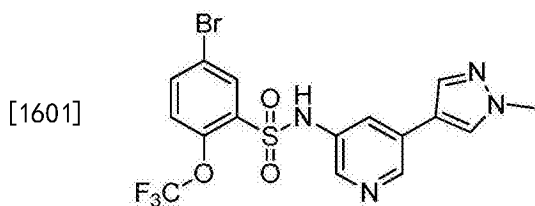
[1595]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.22 (1H, brs) , 9.19 (1H, s) , 8.70 (1H, d) , 8.38 (1H, d) , 8.26 (1H, d) , 8.16 (1H, d) , 8.00 (1H, dd) , 7.70 (1H, d) , 7.53-7.50 (1H, m) . MS: m/z 479.9 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .[1596] 实施例XI-30: 2-甲氧基-N-(5-(噻唑-4-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1598] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1599]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.72 (1H, brs) , 9.18 (1H, s) , 8.63 (1H, s) , 8.33 (1H, s) , 8.31 (1H, s) , 7.66 (1H, d) , 7.65–7.63 (2H, m) , 7.33 (1H, d) , 3.87 (3H, s) . MS: m/z 431.8 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

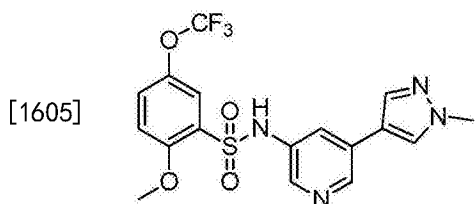
[1600] 实施例XI-31: 5-溴-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺



[1602] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1603]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.89 (1H, brs) , 8.56 (1H, d) , 8.20 (1H, s) , 8.14 (1H, d) , 8.08 (1H, d) , 7.98 (1H, d) , 7.85 (1H, s) , 7.61 (1H, t) , 7.53–7.51 (1H, m) , 3.86 (3H, s) . MS: m/z 477.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1604] 实施例XI-32: 2-甲氧基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)-5-(三氟甲氧基)苯磺酰胺

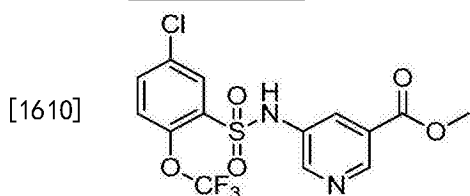


[1606] 该化合物如实施例XI-1所述制备。

[1607]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) :  $\delta$  = 8.41 (1H, d) , 7.92 (1H, d) , 7.66–7.63 (3H, m) , 7.57 (1H, s) , 7.30 (1H, dd) , 7.07 (1H, s) , 6.97 (1H, d) , 3.98 (3H, s) , 3.89 (3H, s) . MS: m/z 429.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

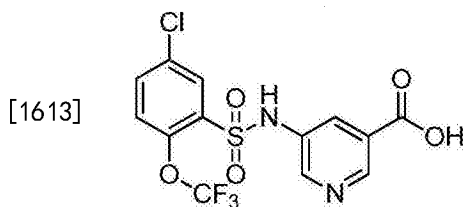
[1608] 实施例XII

[1609] 实施例XII-1: 5-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸甲酯



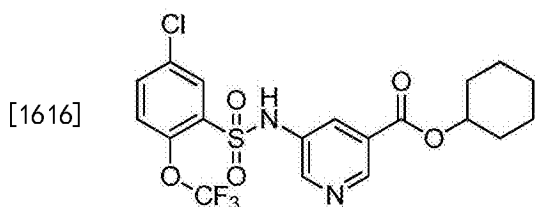
[1611]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.28 (1H, brs) , 8.81 (1H, d) , 8.57 (1H, dd) , 8.02–7.98 (2H, m) , 7.88 (1H, dd) , 7.61 (1H, dd) , 3.87 (3H, s) . MS: m/z 411.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

[1612] 实施例XII-2: 5-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸



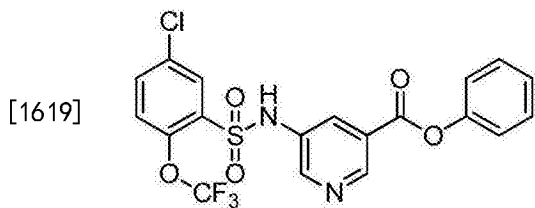
[1614]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 13.58 (1H, brs) , 11.24 (1H, brs) , 8.79 (1H, s) , 8.52 (1H, d) , 8.01–7.83 (3H, m) , 7.61 (1H, d) . MS: m/z 397.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1615] 实施例XII-3: 5-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸环己酯



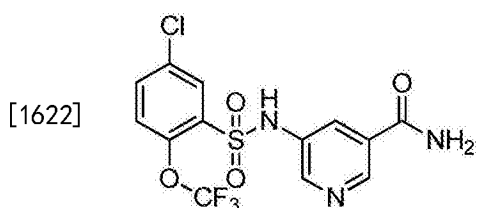
[1617]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.30 (1H, brs) , 8.80 (1H, d) , 8.55 (1H, d) , 8.02–7.98 (2H, m) , 7.90 (1H, dd) , 7.62 (1H, dd) , 4.96–4.94 (1H, m) , 1.86–1.82 (2H, m) , 1.69–1.67 (2H, m) , 1.56–1.37 (6H, m) . MS: m/z 479.1 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1618] 实施例XII-4: 5-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸苯酯



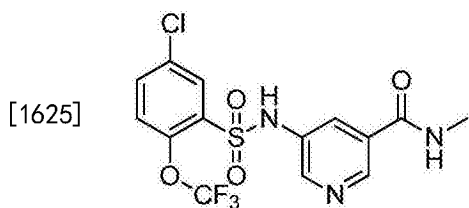
[1620]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.39 (1H, brs) , 8.98 (1H, d) , .63 (1H, d) , 8.15–8.13 (1H, m) , 8.04 (1H, d) , 7.90 (1H, dd) , 7.64 (1H, dd) , .50–7.46 (2H, m) , 7.35–7.28 (3H, m) . MS: m/z 473.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1621] 实施例XII-5: 5-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酰胺



[1623]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.14 (1H, brs) , 8.75 (1H, s) , 8.43–8.41 (1H, m) , 8.16 (1H, s) , 7.98–7.81 (3H, m) , 7.62–7.58 (2H, m) . MS: m/z 396.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) .

[1624] 实施例XII-6: 5-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)-N-甲基烟酰胺

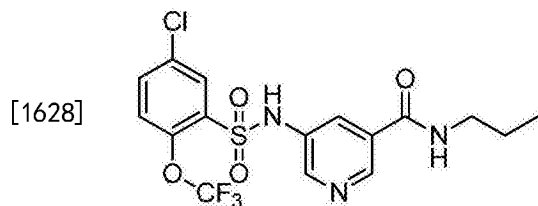


[1626]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.14 (1H, brs) , 8.73 (1H, d) , 8.67–8.64 (1H, m) ,



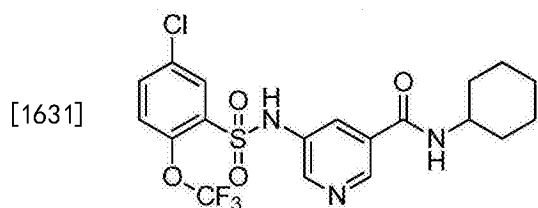
8.43–8.42 (1H, m), 7.98 (1H, d), 7.89–7.82 (2H, m), 7.62 (1H, dd), 2.76 (3H, d). MS: m/z 410.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1627] 实施例XII-7: 5-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)-N-丙基烟酰胺



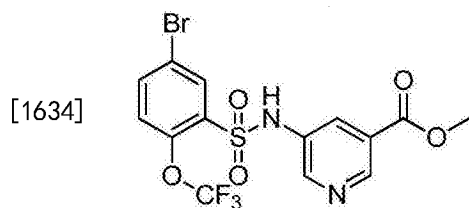
[1629] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 11.14 (1H, brs), 8.73 (1H, s), 8.68–8.65 (1H, m), 8.42 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.88–7.85 (2H, m), 7.62 (1H, dd), 3.22–3.17 (2H, m), 1.54–1.48 (2H, m), 0.89–0.85 (3H, m). MS: m/z 438.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1630] 实施例XII-8: 5-(5-氯-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)-N-环己基烟酰胺



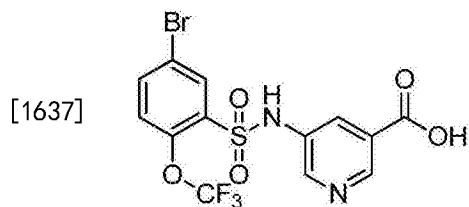
[1632] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 11.13 (1H, brs), 8.73 (1H, s), 8.44–8.41 (2H, m), 7.99 (1H, d), 7.89–7.86 (2H, m), 7.62 (1H, dd), 3.74–3.70 (1H, m), 1.79–1.71 (4H, m), 1.34–1.24 (6H, m). MS: m/z 478.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1633] 实施例XII-9: 5-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸甲酯



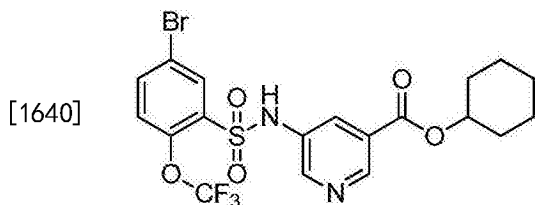
[1635] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 11.28 (1H, brs), 8.80 (1H, d), 8.56–8.54 (1H, m), 8.13 (1H, d), 8.02–7.99 (2H, m), 7.55–7.52 (1H, m), 3.87 (3H, s). MS: m/z 454.9 (M+H<sup>+</sup>).

[1636] 实施例XII-10: 5-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸



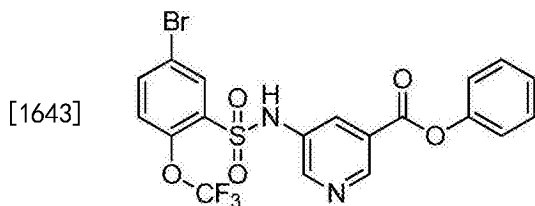
[1638] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 13.57 (1H, brs), 11.25 (1H, brs), 8.77 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.10 (1H, d), 8.01–7.97 (2H, m), 7.54 (1H, dd). MS: m/z 441.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1639] 实施例XII-11: 5-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸环己酯



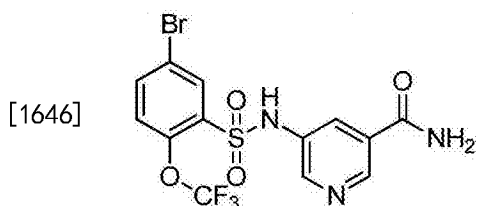
[1641]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.28 (1H, brs) , 8.80 (1H, d) , 8.55 (1H, d) , 8.13 (1H, d) , 8.02-7.98 (2H, m) , 7.55 (1H, dd) , 4.97-4.94 (1H, m) , 1.86-1.82 (2H, m) , 1.69-1.67 (2H, m) , 1.57-1.37 (6H, m) . MS:  $m/z$  523.0 ( $M+H^+$ ) .

[1642] 实施例XII-12: 5-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸苯酯



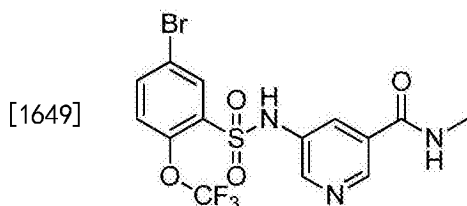
[1644]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.38 (1H, brs) , 8.98 (1H, d) , 8.63 (1H, d) , 8.17-8.13 (2H, m) , 8.03 (1H, dd) , 7.57 (1H, dd) , 7.50-7.47 (2H, m) , 7.35-7.29 (3H, m) . MS:  $m/z$  517.0 ( $M+H^+$ ) .

[1645] 实施例XII-13: 5-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酰胺



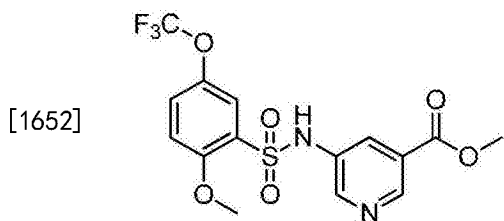
[1647]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.11 (1H, brs) , 8.77 (1H, s) , 8.43 (1H, d) , 8.17 (1H, s) , 8.10 (1H, d) , 8.00 (1H, dd) , 7.92-7.91 (1H, m) , 7.64 (1H, s) , 7.54 (1H, dd) . MS:  $m/z$  440.0 ( $M+H^+$ ) .

[1648] 实施例XII-14: 5-(5-溴-2-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)-N-甲基烟酰胺



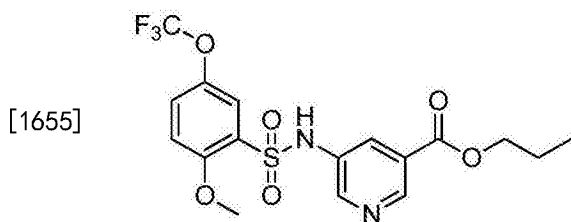
[1650]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.14 (1H, brs) , 8.73 (1H, d) , 8.66 (1H, d) , 8.42 (1H, d) , 8.10 (1H, d) , 8.01-7.98 (1H, m) , 7.89-7.88 (1H, m) , 7.54 (1H, dd) , 2.77 (3H, d) . MS:  $m/z$  454.0 ( $M+H^+$ ) .

[1651] 实施例XII-15: 5-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸甲酯



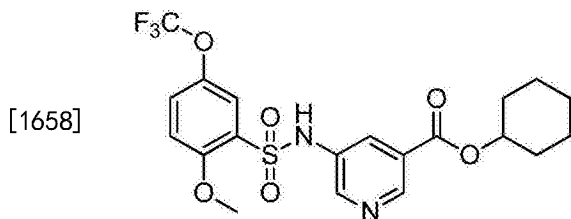
[1653]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.89 (1H, brs) , 8.73 (1H, d) , 8.54 (1H, d) , 7.99–7.98 (1H, m) , 7.75–7.71 (2H, m) , 7.30 (1H, d) , 3.85 (3H, s) , 3.83 (3H, s) . MS:  $m/z$  407.0 ( $M+H^+$ ) .

[1654] 实施例XII-16: 5-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸丙酯



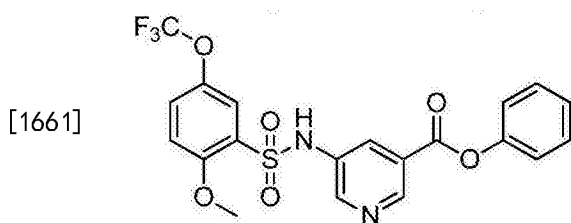
[1656]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.89 (1H, brs) , 8.73 (1H, d) , 8.54 (1H, d) , 8.00–7.99 (1H, m) , 7.72–7.66 (2H, m) , 7.32–7.29 (1H, d) , 4.24–4.21 (2H, m) , 3.84 (3H, s) , 1.72–1.67 (2H, m) , 0.95 (3H, t) . MS:  $m/z$  434.0 ( $M+H^+$ ) .

[1657] 实施例XII-17: 5-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸环己酯



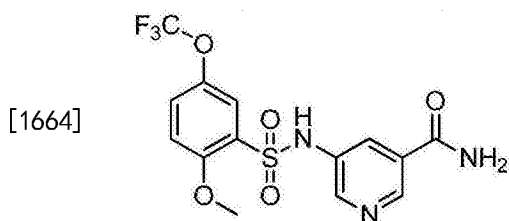
[1659]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.86 (1H, brs) , 8.72 (1H, s) , 8.53 (1H, d) , 7.99 (1H, d) , 7.72–7.65 (2H, m) , 7.31 (1H, d) , 4.97–4.91 (1H, m) , 3.86 (3H, s) , 1.87–1.32 (10H, m) . MS:  $m/z$  475.1 ( $M+H^+$ ) .

[1660] 实施例XII-18: 5-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酸苯酯



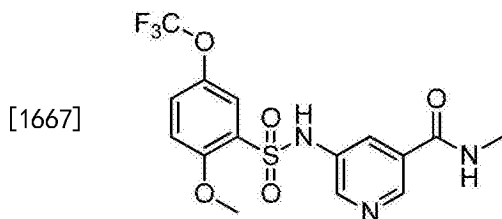
[1662]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 11.97 (1H, brs) , 8.91 (1H, d) , 8.61 (1H, d) , 8.13–8.12 (1H, m) , 7.76 (1H, d) , 7.70–7.67 (1H, m) , 7.50–7.46 (2H, m) , 7.35–7.27 (4H, m) , 3.86 (3H, s) . MS:  $m/z$  469.0 ( $M+H^+$ ) .

[1663] 实施例XII-19: 5-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)烟酰胺



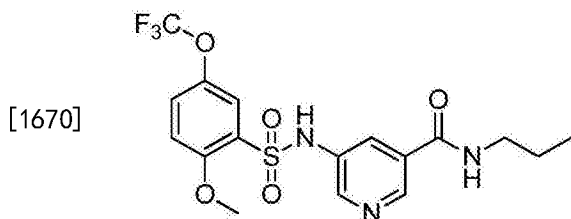
[1665]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.74 (1H, brs) , 8.66 (1H, s) , 8.40 (1H, d) , 8.11 (1H, s) , 7.89 (1H, s) , 7.70 (1H, d) , 7.64 (1H, dd) , 7.57 (1H, s) , 7.28 (1H, d) , 3.83 (3H, s) . MS:  $m/z$  392.0 ( $M+H^+$ ) .

[1666] 实施例XII-20: 5-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)-N-甲基烟酰胺



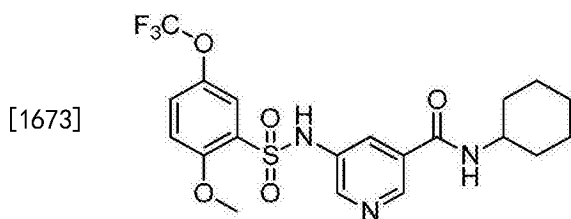
[1668]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.71 (1H, brs) , 8.63 (1H, s) , 8.60 (1H, brs) , 8.40 (1H, d) , 7.88 (1H, t) , 7.70-7.63 (2H, m) , 7.29 (1H, d) , 3.83 (3H, s) , 2.75 (3H, d) . MS:  $m/z$  406.0 ( $M+H^+$ ) .

[1669] 实施例XII-21: 5-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)-N-丙基烟酰胺



[1671]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.71 (1H, brs) , 8.65 (1H, s) , 8.64 (1H, brs) , 8.40 (1H, d) , 7.88 (1H, s) , 7.70-7.64 (2H, m) , 7.30 (1H, d) , 3.84 (3H, s) , 3.21-3.16 (2H, m) , 1.51-1.47 (2H, m) , 0.86 (3H, t) . MS:  $m/z$  434.0 ( $M+H^+$ ) .

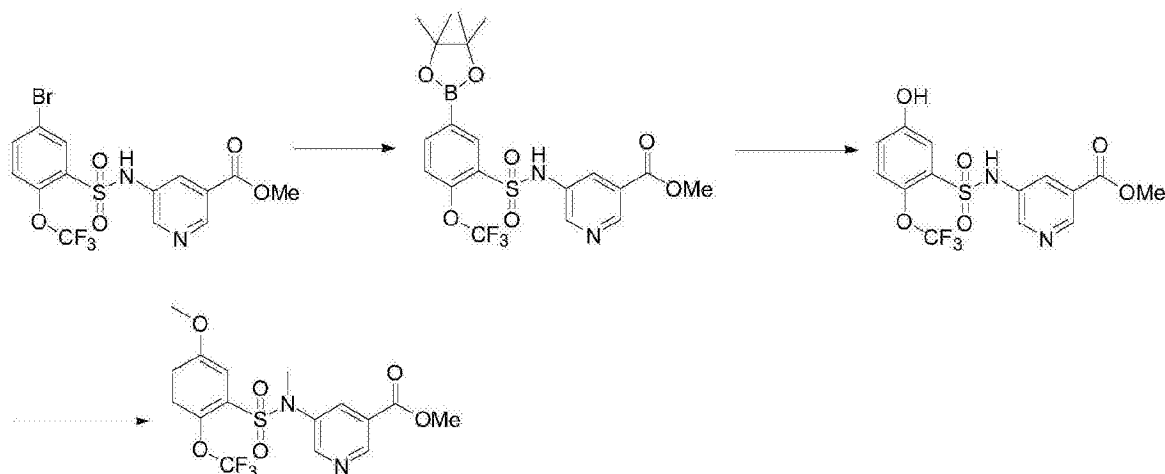
[1672] 实施例XII-22: 5-(2-甲氧基-5-(三氟甲氧基)苯基磺酰氨基)-N-环己基烟酰胺



[1674]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz) :  $\delta$  = 10.69 (1H, brs) , 8.64 (1H, d) , 8.41-8.36 (2H, m) , 7.86 (1H, s) , 7.71-7.63 (2H, m) , 7.30 (1H, d) , 3.84 (3H, s) , 3.70-3.68 (1H, m) , 1.82-1.56 (5H, m) , 1.30-1.00 (5H, m) . MS:  $m/z$  474.1 ( $M+H^+$ ) .

[1675] 实施例XII-23: 5-[(5-甲氧基-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-烟酸甲酯

[1676]



[1677] 步骤1: 在100℃和N<sub>2</sub>下将5-(5-溴-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酸甲酯(200mg, 0.44mmol)、双(频哪醇合)二硼(112mg, 0.44mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(25mg, 2.2% mmol)、AcOK(86mg, 0.88mmol)在1,4-二氧杂环己烷(5mL)中搅拌4小时。冷却至室温后,使混合物在EtOAc(20mL)与水(10mL)之间分配。水相用EtOAc(10mL x3)萃取,合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在真空中浓缩该溶液得到硼酸和硼酸酯的150mg混合物。

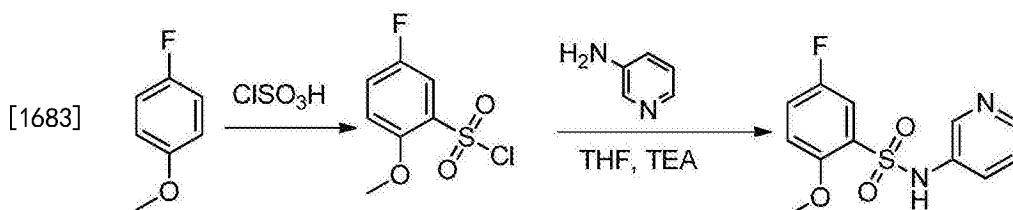
[1678] 步骤2: 将上述混合物溶解在THF(5mL)中,随后是NaOH(18mg, 0.44mmol)、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>(0.5mL)。将混合物在50℃下搅拌1h。在真空中浓缩溶剂,将残余物溶解在水(10mL)中。混合物用EtOAc(10mL x3)萃取。有机层用盐水(10mL)洗涤,并经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在真空中浓缩该溶液。残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc, 3/1)纯化,得到60mg(两步产率:35%)呈白色固体的5-(5-羟基-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酸甲酯。

[1679] 步骤3: 在室温下向5-(5-羟基-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酸甲酯(60mg, 0.15mmol)的DMF(1mL)溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(25mg, 0.18mmol)和碘甲烷(42mg, 0.30mmol),然后将混合物在80℃下搅拌过夜。冷却至室温后,在真空中除去溶剂。残余物用EtOAc(20mL)稀释。混合物用水、盐水洗涤并在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥。将溶液蒸发至干并通过制备型HPLC纯化,得到18mg(产率:29%)呈白色固体的5-[(5-甲氧基-2-三氟甲氧基-苯磺酰基)-甲基-氨基]-烟酸甲酯。

[1680] <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 400MHz): δ=8.88(1H, d), 8.57(1H, d), 8.09(1H, t), 7.33(1H, d), 7.26(1H, d), 7.20-7.17(1H, m), 3.85(3H, s), 3.74(3H, s), 3.25(3H, s). MS:m/z 421.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1681] 实施例XIII

[1682] 实施例XIII-1: 5-氟-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺



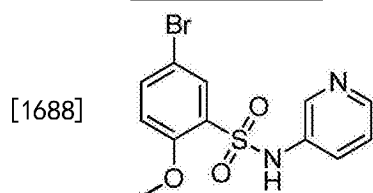
[1684] 在25℃下向搅拌的ClSO<sub>3</sub>H(50mL)中逐滴加入1-氟-4-甲氧基-苯(10.0g, 79.4mmol)。将混合物在该温度下搅拌3小时。将混合物倒入冰水(200mL)中,并用EtOAc(200mL)萃取。有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空蒸发,得到12g粗产物。该粗

产物通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc, 20/1)纯化,得到10.0g呈黄色油的5-氟-2-甲氧基-苯磺酰氯(产率:56%)。

[1685] 将5-氟-2-甲氧基-苯磺酰氯(3g, 13.4mmol)、吡啶-3-基胺(1.89g, 13.3mmol)、TEA(2.7g, 26.7mmol)在无水THF(30mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中加入水(50mL)。混合物用EtOAc(50mL x3)萃取。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将溶液浓缩至干,残余物固体从DCM中重结晶,得到2.3g(产率:52%)呈黄色固体的5-氟-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺。

[1686] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.45(1H, brs), 8.31(1H, d), 8.22(1H, dd), 7.55(1H, dd), 7.47-7.51(2H, m), 7.19-7.29(2H, m), 3.85(3H, s). MS:m/z 283.0 (M+H<sup>+</sup>).

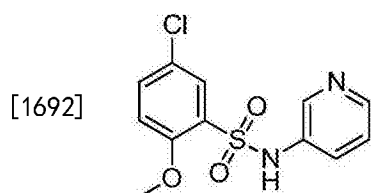
[1687] 实施例XIII-2: 5-溴-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺



[1689] 向搅拌的吡啶-3-基胺(2.5g, 8.8mmol)和5-溴-2-甲氧基-苯磺酰氯(15.8g, 55.6mmol)在吡啶(60mL)中的混合物中加入DMAP(187mg, 0.88mmol)。混合物在40℃下搅拌4小时。将混合物冷却、在真空中浓缩至干。残余物用MeOH(100mL)稀释并搅拌30分钟。将悬浮的固体过滤,用甲醇(50mL)洗涤,在真空中蒸发,得到12.1g(产率:70%)呈白色固体的5-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酸甲酯。

[1690] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.43(1H, brs), 8.30(1H, d), 8.23(1H, dd), 7.78-7.74(2H, m), 7.48-7.51(1H, m), 7.28(1H, dd), 7.17(1H, d), 3.85(3H, s). MS:m/z 342.8 (M+H<sup>+</sup>).

[1691] 实施例XIII-3: 5-氯-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺

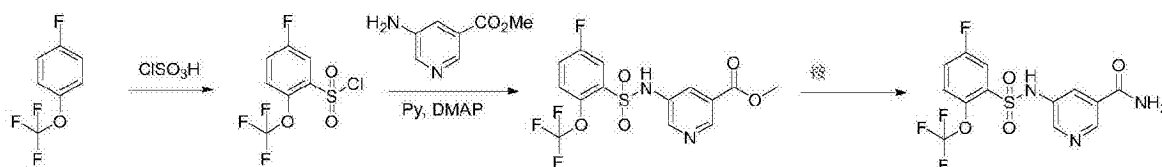


[1693] 程序类似于实施例XIII-2中的5-溴-2-甲氧基-N-吡啶-3-基-苯磺酰胺。

[1694] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=10.44(1H, brs), 8.30(1H, d), 8.23(1H, dd), 7.64-7.71(2H, m), 7.48-7.51(1H, m), 7.27(1H, dd), 7.23(1H, d), 3.86(3H, s). MS:m/z 298.9 (M+H<sup>+</sup>).

[1695] 实施例XIII-4: 5-(5-氟-2-三氟甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酰胺

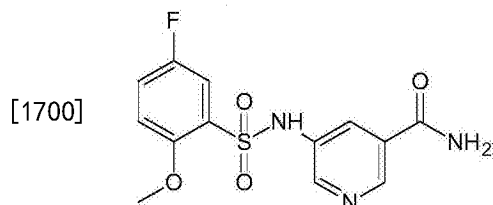
[1696]



[1697] 该化合物如实施例IV-16和IV-17所述制备。

[1698] <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ=11.12(1H, s), 8.76(1H, d), 8.43(1H, d), 8.16(1H, s), 7.92(1H, s), 7.83(1H, dd), 7.68-7.63(3H, m). MS:m/z 379.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1699] 实施例XIII-5: 5-(5-氟-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酰胺

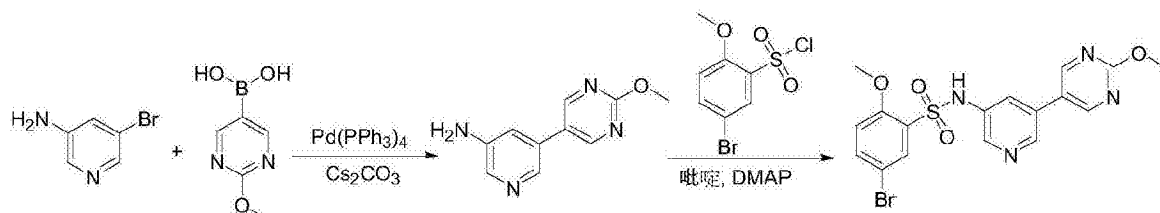


[1701] 该化合物如实施例IV-16和IV-17所述制备。

[1702]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  = 10.60 (1H, brs), 8.72 (1H, d), 8.44 (1H, d), 8.15 (1H, brs), 7.93 (1H, s), 7.64-7.61 (2H, m), 7.51-7.47 (1H, m), 7.27-7.24 (1H, m), 3.84 (3H, s). MS: m/z 326.0 ( $M+H^+$ ).

[1703] 实施例XIII-6: 5-溴-2-甲氧基-N-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

[1704]



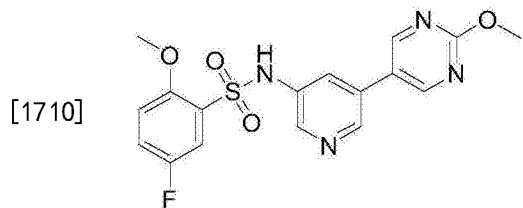
[1705] 步骤1: 将5-溴-吡啶-3-基胺 (2.6g, 15mmol)、硼酸 (1.9g, 12.5mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.45g, 1.25mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.18g, 37.5mmol) 在DMF (50mL) 中的混合物在120℃和N<sub>2</sub>下搅拌过夜。在真空中浓缩反应混合物。残余物通过硅胶色谱法 (用EA洗脱) 纯化, 得到1.2g (产率: 47.5%) 呈黄色固体的5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-吡啶基胺。

[1706]  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz):  $\delta$  = 8.70 (2H, s), 8.17 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.07 (1H, dd), 4.07 (3H, s).

[1707] 步骤2: 向搅拌的5-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-3-吡啶基胺 (0.876g, 4.34mmol) 和5-溴-2-甲氧基-苯磺酰氯 (1.36g, 4.77mmol) 在吡啶 (10mL) 中的混合物中加入DMAP (26mg, 0.22mmol)。混合物在55℃下搅拌17小时。将混合物冷却, 浓缩至干。残余物用MeOH (100mL) 稀释并搅拌30分钟。将悬浮的固体过滤并用甲醇 (5mL) 洗涤, 在真空中蒸发至干, 得到0.96g (产率: 49%) 呈黄色固体的5-(5-溴-2-甲氧基-苯磺酰基氨基)-烟酸甲酯。

[1708]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  10.36 (s, 1H), 8.80 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.35 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.72-7.74 (2H, m), 7.17 (1H, d), 3.98 (3H, s), 3.83 (3H, s). MS: m/z 451 ( $M+H^+$ ).

[1709] 实施例XIII-7: 5-氟-2-甲氧基-N-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

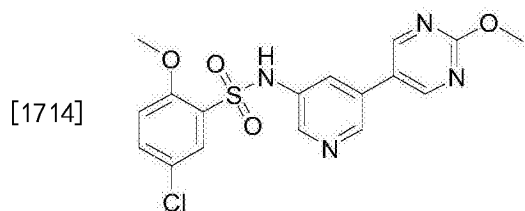


[1711] 该化合物如实施例XIII-6所述制备。

[1712]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$  10.61 (1H, s), 8.85 (2H, s), 8.59 (1H, d), 8.33 (1H, d),

7.75 (1H, dd), 7.66 (1H, dd), 7.49 (1H, td), 7.23 (1H, dd), 3.97 (3H, s), 3.85 (3H, s). MS: m/z 391 (M+H<sup>+</sup>).

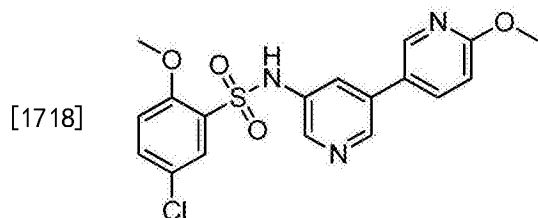
[1713] 实施例XIII-8: 5-氯-2-甲氧基-N-[5-(2-甲氧基-嘧啶-5-基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺



[1715] 该化合物如实施例XIII-6所述制备。

[1716] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ 10.6 (1H, brs), 8.85 (2H, m), 8.80 (1H, d), 8.33 (1H, d), 7.79 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.67 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 3.97 (3H, s), 3.86 (3H, s). MS: m/z 407 (M+H<sup>+</sup>).

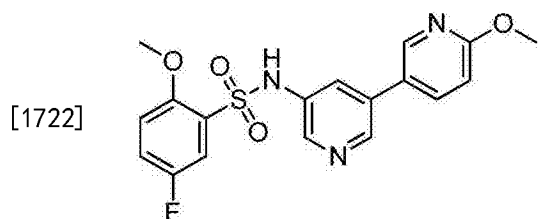
[1717] 实施例XIII-9: 5-氯-2-甲氧基-N-(6'-甲氧基-[3,3']联吡啶-5-基)-苯磺酰胺



[1719] 该化合物如实施例XIII-6所述制备。

[1720] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 10.58 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.66 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 6.95 (1H, d), 3.90 (3H, s), 3.86 (3H, s).

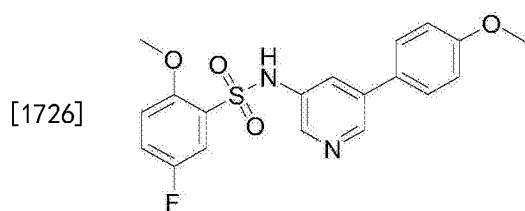
[1721] 实施例XIII-10: 5-氟-2-甲氧基-N-(6'-甲氧基-[3,3']联吡啶-5-基)-苯磺酰胺



[1723] 该化合物如实施例XIII-6所述制备。

[1724] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz): δ = 10.56 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.39 (1H, d), 8.29 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 7.62-7.68 (2H, m), 7.48-7.49 (1H, m), 7.23 (1H, dd), 6.95 (1H, d), 3.90 (3H, s), 3.85 (3H, s). MS: m/z 390.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1725] 实施例XIII-11: 5-氟-2-甲氧基-N-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺

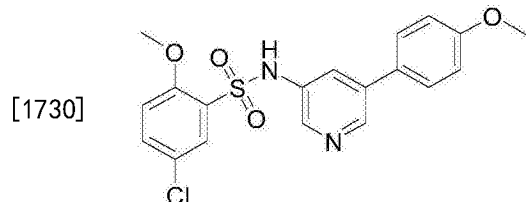




[1727] 该化合物如实施例XIII-6所述制备。

[1728]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 10.51 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.24 (1H, d), 7.66 (1H, t), 7.61 (1H, dd), 7.51 (2H, d), 7.48 (1H, dd), 7.22 (1H, dd), 7.05 (2H, d), 3.85 (3H, s), 3.80 (3H, s). MS: m/z 389.1 ( $M+H^+$ ).

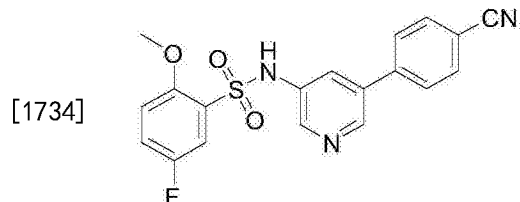
[1729] 实施例XIII-12: 5-氯-2-甲氧基-N-[5-(4-甲氧基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺



[1731] 该化合物如实施例XIII-6所述制备。

[1732]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 10.52 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.24 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.70-7.62 (2H, m), 7.51 (2H, d), 7.24 (1H, d), 7.06 (2H, d), 3.86 (3H, s), 3.80 (3H, s). MS: m/z 405 ( $M+H^+$ ).

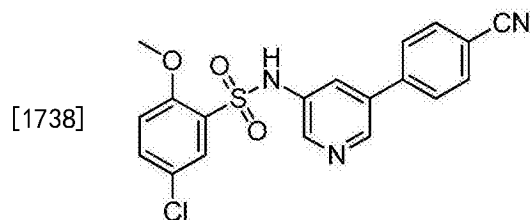
[1733] 实施例XIII-13: 5-氟-2-甲氧基-N-[5-(4-氰基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺



[1735] 该化合物如实施例XIII-6所述制备。

[1736]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 10.62 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.36 (1H, d), 7.97 (2H, d), 7.88-7.71 (3H, m), 7.63 (1H, dd), 7.49 (1H, td), 7.23 (1H, dd), 3.83 (3H, s). MS: m/z 384 ( $M+H^+$ ).

[1737] 实施例XIII-14: 5-氯-2-甲氧基-N-[5-(4-氰基-苯基)-吡啶-3-基]-苯磺酰胺



[1739] 该化合物如实施例XIII-6所述制备。

[1740]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400MHz):  $\delta$ 10.64 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.35 (1H, d), 7.97 (2H, d), 7.82-7.75 (4H, m), 7.66 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 3.84 (3H, s). MS: m/z 400.1 ( $M+H^+$ ).

[1741] 生物学实施例

[1742] 实施例I: 针对抑制TNAP的药剂的试验

[1743] 化合物筛选文库

[1744] 化合物文库由NIH Molecular Libraries Small Molecule Repository提供。选择化合物以代表具有密切相关的类似物簇的多样化的化学间隔,以帮助基于HTS的基于结构-活性的关系研究。

[1745] 测试酶的表达和制备

[1746] 将含有选定的表位标记的TNAP的表达质粒转染至COS-1细胞中,以供瞬时表达。24

小时后将培养基更换为Opti-MEM,并在电穿孔后60小时收集含有分泌的蛋白质的无血清培养基。将培养基针对含有1mM MgCl<sub>2</sub>和20mM ZnCl<sub>2</sub>(以便除去磷酸盐)的TBS透析,并通过0.22μm乙酸纤维素滤器过滤。

#### [1747] 高通量筛选试验

##### [1748] i. TNAP比色测定

[1749] 将TNAP贮备溶液稀释120倍,并用自动分配器(Matrix, Hudson, NH)将12μl稀释的TNAP溶液分配到具有一半面积底的96孔微量滴定板(Costar, Corning, NY)上。自动液体处理器Biomek (™) FX (Beckman Coulter, Fullerton, CA)从文库板分配约2.5μl各种化合物(溶解于10% DMSO)。将板在室温下温育至少一小时,以使在加入约10.5μl底物溶液(1.19mM pNPP)之前TNAP与各种化合物相互作用。约30分钟温育后,用微量滴定板读板仪Analyst (™) HT (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)测量A<sub>405nm</sub>。酶(TNAP)和底物(pNPP)溶液均在二乙醇胺(DEA)缓冲液中制备;最终反应体系中含有1M DEA-HCl缓冲液(pH约为9.8),该缓冲液含有约1mM MgCl<sub>2</sub>和约20μM ZnCl<sub>2</sub>。调节TNAP和pNPP的浓度(最终约为0.5mM)以获得A<sub>405nm</sub>~0.4,同时保持对用作阳性对照的已知抑制剂左旋咪唑和磷酸盐的良好的敏感性。在1/120的TNAP稀释度和约30分钟的固定温育时间下获得的K<sub>m</sub>为0.58±0.081mM。

##### [1750] ii. TNAP发光试验

[1751] 化合物等分试样(4μL, 100μM, 在10% DMSO中)随约8μL TNAP工作溶液加入,该TNAP工作溶液是通过将TNAP在2.5倍测定缓冲液(250mM DEA, pH 9.8, 2.5mM MgCl<sub>2</sub>, 0.05mM ZnCl<sub>2</sub>)中进行800倍稀释而制成的。向各孔中加入CDP-star底物溶液(约8μl 125μM水溶液)。CDP-star的终浓度等于在测定缓冲液中测定的其K<sub>m</sub>值。板(白色384孔小体积Greiner 784075)在室温下温育约0.5小时,并使用En Vision读板仪(Perkin Elmer)测量发光信号。左旋咪唑(1mM终浓度)或2% DMSO分别用作阳性和阴性对照。剂量-响应确认在类似的条件下使用化合物的10-点2-倍连续稀释进行。

#### [1752] 酶动力学实验—磷酸酶选择性试验

[1753] 为了确定候选抑制剂的抑制选择性,向微量滴定板加入人TNAP、PLAP或IAP,随后加入底物pNPP(0.5mM),并在潜在抑制剂(0-30μM)的存在下,在含有1mM MgCl<sub>2</sub>和20μM ZnCl<sub>2</sub>的1M DEA-HCl缓冲液(pH 9.8)或1M Tris-HCl缓冲液(pH 7.5)中测量活性。将TNAP、PLAP和IAP活性调节至在30分钟后测量的近似λA<sub>405nm</sub>等于1。在抑制剂存在下的残余AP活性表示为相对于对照活性的百分比。为了研究抑制机制,在各种浓度的添加抑制剂(0-30μM)的存在下构建酶活性(表示为mA<sub>405nm</sub> min<sup>-1</sup>)对底物浓度的双倒数图。然后将1/v对1/[S]图的y-轴截距对[I]作图,以通过图形方式获取作为该图中的x-截距的K<sub>i</sub>值。使用软件Prism3.02(GraphPad Software, CA)通过线性回归分析导出来自y-截距和x-截距的数值。在1M DEA-HCl缓冲液(pH 9.8)中以及在1M Tris-HCl缓冲液(pH 7.5)中使用pNPP作为底物进行这些分析,以确定分别在最佳和生理pH下的K<sub>i</sub>。进一步测试抑制剂,并使用TNAP的相关天然底物PPi,基于它们在pH 7.4时的动力学性质进行分类。在这部分研究中,使用焦磷酸钠盐(99% ACS试剂, Sigma-Aldrich, St Louis, MO)作为底物。使用Biomol Green Reagent (Biomol Research Laboratories, Inc., Plymouth Meeting, PA)测量释放的磷酸盐的量。最后,为了证明选定的抑制剂在生理性介质中的效力,在浓度渐增的Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(0-10mM)和焦磷酸盐(0-40mM)的存在下,在0.1mM pNPP的催化过程中,在pH 7.4下研究式I-IV的化合物(0-30μM)对

TNAP的抑制。

[1754] 使用作为来自Trios, Inc.的Sybyl包的一部分的Flexx程序进行化合物对接(docking)。形式电荷用于蛋白质和化合物原子。杂原子(磷酸盐、锌和镁)被认为是对接时的袋的一部分。

[1755] 血浆中的TNAP活性

[1756] 向Grenier 1536孔透明板中加入本文描述的式I-IV化合物。通过MultiDrop Combi向板添加1.5μl 4X缓冲液和底物混合物。然后用Bravo液体处理器向孔中加入4.5μl小鼠或人血浆。4X缓冲液和底物混合物由400mM Tris、80μm ZnCl<sub>2</sub>、4mM MgCl<sub>2</sub>和4mM对硝基酚磷酸盐(pNPP)或8mM酚酞一磷酸盐(PPMP)作为底物组成。在密封测定板的情况下,化合物和底物在板中与人血浆一起在室温下温育6-30小时。稳态催化的持续时间取决于血浆的磷酸酶活性。对于pNPP底物,进行OD<sub>380</sub>测量,并计算血浆催化率。对于PPMP底物,加入由碳酸钠和氢氧化钠组成的显色剂以调节pH,使得酚酞颜色加深但仍保持稳定,之后进行OD<sub>555</sub>测量和血浆催化率计算。使用两种底物,过滤掉在光学上干扰分光光度测定的化合物。

[1757] 以下表1中示出了某些本文描述的式I-IV化合物的测定数据。

[1758] 对于TNAP (PPi) 数据,“A”表示小于0.1μM的IC<sub>50</sub>,“B”表示大于或等于0.1μM且小于或等于1μM的IC<sub>50</sub>,而“C”表示大于1μM的IC<sub>50</sub>。

[1759] 对于人血浆TNAP数据(pNPP),“A”表示小于5μM的IC<sub>50</sub>,“B”表示大于或等于5μM且小于或等于50μM的IC<sub>50</sub>,而“C”表示大于50μM的IC<sub>50</sub>。

[1760] 表1:式I-IV的化合物的生物活性

[1761]

| 实施例      | TNAP<br>(PPI)<br>IC50 (μM) | TNAP<br>入血浆(pNPP)<br>IC50 (μM) |
|----------|----------------------------|--------------------------------|
| 实施例 I-1  | A                          | A                              |
| 实施例 I-2  | B                          | A                              |
| 实施例 I-3  | A                          | A                              |
| 实施例 I-4  | B                          | A                              |
| 实施例 I-5  | C                          |                                |
| 实施例 I-6  | B                          |                                |
| 实施例 I-7  | B                          | B                              |
| 实施例 I-8  | B                          |                                |
| 实施例 I-9  | B                          |                                |
| 实施例 I-10 | C                          |                                |
| 实施例 I-11 | C                          |                                |
| 实施例 I-12 | C                          |                                |
| 实施例 I-13 | C                          |                                |
| 实施例 I-14 | B                          | B                              |
| 实施例 I-15 | C                          |                                |
| 实施例 I-16 | C                          |                                |
| 实施例 I-17 | C                          |                                |
| 实施例 I-18 | C                          |                                |
| 实施例 I-19 | C                          |                                |
| 实施例 I-20 | C                          |                                |
| 实施例 I-21 | C                          |                                |
| 实施例 I-22 | C                          |                                |
| 实施例 I-23 | C                          |                                |
| 实施例 II-1 | A                          | A                              |
| 实施例 II-2 | A                          | B                              |

[1762]

| 实施例        | TNAP<br>(PPI)<br>IC <sub>50</sub> (μM) | TNAP<br>人血浆(pNPP)<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| 实施例 II-3   | A                                      | B                                          |
| 实施例 II-4   | C                                      | C                                          |
| 实施例 II-5   | A                                      |                                            |
| 实施例 II-6   | B                                      | C                                          |
| 实施例 II-7   | B                                      |                                            |
| 实施例 II-8   | C                                      |                                            |
| 实施例 II-9   | B                                      |                                            |
| 实施例 II-10  | A                                      |                                            |
| 实施例 II-11  | C                                      |                                            |
| 实施例 II-12  | C                                      |                                            |
| 实施例 II-13  | A                                      | B                                          |
| 实施例 II-14  | B                                      |                                            |
| 实施例 II-15  | A                                      | A                                          |
| 实施例 II-16  | B                                      |                                            |
| 实施例 II-17  | B                                      |                                            |
| 实施例 II-18  | C                                      |                                            |
| 实施例 II-19  | C                                      |                                            |
| 实施例 II-20  | B                                      |                                            |
| 实施例 II-21  | B                                      |                                            |
| 实施例 II-22  | C                                      |                                            |
| 实施例 II-23  | B                                      |                                            |
| 实施例 III-1  | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-2  | B                                      | B                                          |
| 实施例 III-3  | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-4  | B                                      |                                            |
| 实施例 III-5  | B                                      |                                            |
| 实施例 III-6  | B                                      |                                            |
| 实施例 III-7  | A                                      | A                                          |
| 实施例 III-8  | A                                      | A                                          |
| 实施例 III-9  | A                                      | A                                          |
| 实施例 III-10 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-11 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-12 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-13 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-14 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-15 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-16 | A                                      | C                                          |
| 实施例 III-17 | A                                      | C                                          |
| 实施例 III-18 | A                                      | C                                          |
| 实施例 III-19 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-20 | B                                      | C                                          |

[1763]

| 实施例        | TNAP<br>(PPI)<br>IC <sub>50</sub> (μM) | TNAP<br>人血浆(pNPP)<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| 实施例 III-21 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-22 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-23 | B                                      | B                                          |
| 实施例 III-24 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-25 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-26 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-27 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-28 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-29 | A                                      | C                                          |
| 实施例 III-30 | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-31 | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-32 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-33 | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-34 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-35 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-36 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-37 | B                                      | B                                          |
| 实施例 III-38 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-39 | B                                      | C                                          |
| 实施例 III-40 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-41 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-42 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-43 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-44 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-45 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-46 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-47 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-48 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-49 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-50 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-51 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-52 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-53 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-54 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-55 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-56 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-57 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-58 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-59 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-60 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-61 | B                                      | B                                          |

[1764]

| 实施例        | TNAP<br>(PPI)<br>IC <sub>50</sub> (μM) | TNAP<br>人血浆(pNPP)<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| 实施例 III-62 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-63 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-64 | A                                      | A                                          |
| 实施例 III-65 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-66 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-67 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-68 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-69 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-70 | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-71 | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-72 | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-73 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-74 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-75 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-76 | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-77 | A                                      | C                                          |
| 实施例 III-78 | A                                      | C                                          |
| 实施例 III-79 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-80 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-81 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-82 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-83 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-84 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-85 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-86 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-87 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-88 | A                                      | A                                          |
| 实施例 III-89 | A                                      | A                                          |
| 实施例 III-90 | A                                      | A                                          |
| 实施例 III-91 | B                                      |                                            |
| 实施例 III-92 | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-93 | A                                      | B                                          |
| 实施例 III-94 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-95 | A                                      |                                            |
| 实施例 III-96 | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-1   | A                                      | A                                          |
| 实施例 IV-2   | A                                      | A                                          |
| 实施例 IV-3   | A                                      | B                                          |
| 实施例 IV-4   | A                                      | B                                          |
| 实施例 IV-5   | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-6   | A                                      |                                            |

[1765]

| 实施例       | TNAP<br>(PPI)<br>IC <sub>50</sub> (μM) | TNAP<br>人血浆(pNPP)<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|-----------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| 实施例 IV-7  | A                                      | A                                          |
| 实施例 IV-8  | A                                      | B                                          |
| 实施例 IV-9  | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-10 | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-11 | A                                      | A                                          |
| 实施例 IV-12 | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-13 | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-14 | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-15 | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-16 | B                                      | A                                          |
| 实施例 IV-17 | A                                      | A                                          |
| 实施例 IV-18 | B                                      | A                                          |
| 实施例 IV-19 | B                                      | B                                          |
| 实施例 IV-20 | A                                      | B                                          |
| 实施例 IV-21 | B                                      | A                                          |
| 实施例 IV-22 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-23 | B                                      | C                                          |
| 实施例 IV-24 | C                                      | B                                          |
| 实施例 IV-25 | B                                      | B                                          |
| 实施例 IV-26 | A                                      | A                                          |
| 实施例 IV-27 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-28 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-29 | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-30 | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-31 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-32 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-33 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-34 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-35 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-36 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-37 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-38 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-39 | A                                      |                                            |
| 实施例 IV-40 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-41 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-42 | B                                      |                                            |
| 实施例 IV-43 | B                                      | B                                          |
| 实施例 IV-44 | A                                      |                                            |
| 实施例 V-1   | C                                      |                                            |
| 实施例 V-2   | C                                      |                                            |
| 实施例 V-3   | C                                      | C                                          |



[1766]

| 实施例        | TNAP<br>(PPI)<br>IC50 (μM) | TNAP<br>人血浆(pNPP)<br>IC50 (μM) |
|------------|----------------------------|--------------------------------|
| 实施例 V-4    | C                          |                                |
| 实施例 V-5    | B                          |                                |
| 实施例 V-6    | B                          |                                |
| 实施例 V-7    | C                          | C                              |
| 实施例 V-8    | C                          | C                              |
| 实施例 V-9    | C                          |                                |
| 实施例 V-10   | C                          |                                |
| 实施例 V-11   | C                          |                                |
| 实施例 V-12   | C                          |                                |
| 实施例 V-13   | C                          |                                |
| 实施例 V-14   | C                          |                                |
| 实施例 V-15   | C                          |                                |
| 实施例 V-16   | C                          |                                |
| 实施例 V-17   | C                          |                                |
| 实施例 V-18   | C                          |                                |
| 实施例 V-19   | B                          | C                              |
| 实施例 V-20   | C                          | C                              |
| 实施例 V-21   | C                          |                                |
| 实施例 V-22   | C                          |                                |
| 实施例 V-23   | C                          | C                              |
| 实施例 V-24   | B                          |                                |
| 实施例 V-25   | C                          |                                |
| 实施例 V-26   | C                          |                                |
| 实施例 V-27   | C                          |                                |
| 实施例 V-28   | C                          |                                |
| 实施例 V-29   | C                          |                                |
| 实施例 VI-1   | A                          | B                              |
| 实施例 VI-2   | A                          | B                              |
| 实施例 VII-1  | C                          |                                |
| 实施例 VII-2  | C                          |                                |
| 实施例 VII-3  | C                          |                                |
| 实施例 VII-4  | C                          |                                |
| 实施例 VII-5  | C                          |                                |
| 实施例 VII-6  | C                          |                                |
| 实施例 VII-7  | C                          |                                |
| 实施例 VII-8  | C                          |                                |
| 实施例 VII-9  | C                          |                                |
| 实施例 VII-10 | C                          |                                |
| 实施例 VII-11 | C                          |                                |
| 实施例 VII-12 | C                          |                                |
| 实施例 VII-13 | C                          |                                |

[1767]

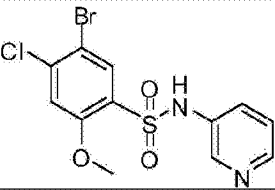
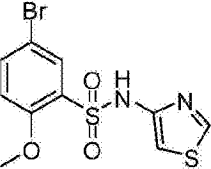
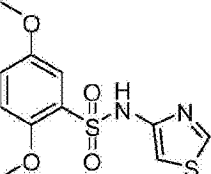
| 实施例         | TNAP<br>(PPI)<br>IC <sub>50</sub> (μM) | TNAP<br>人血浆(pNPP)<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|-------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
| 实施例 VII-14  | C                                      |                                            |
| 实施例 VII-15  | C                                      |                                            |
| 实施例 VII-16  | C                                      |                                            |
| 实施例 VII-17  | C                                      |                                            |
| 实施例 VII-18  | C                                      |                                            |
| 实施例 VII-19  | C                                      |                                            |
| 实施例 VII-20  | C                                      |                                            |
| 实施例 VII-21  | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-1  | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-2  | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-3  | C                                      | C                                          |
| 实施例 VIII-4  | C                                      | B                                          |
| 实施例 VIII-5  | B                                      |                                            |
| 实施例 VIII-6  | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-7  | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-8  | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-9  | B                                      |                                            |
| 实施例 VIII-10 | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-11 | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-12 | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-13 | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-14 | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-15 | C                                      | C                                          |
| 实施例 VIII-16 | C                                      | C                                          |
| 实施例 VIII-17 | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-18 | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-19 | C                                      |                                            |
| 实施例 VIII-20 | C                                      |                                            |
| 实施例 IX-1    | A                                      |                                            |
| 实施例 IX-2    | A                                      |                                            |
| 实施例 IX-3    | A                                      |                                            |
| 实施例 IX-4    | A                                      | C                                          |
| 实施例 IX-5    | B                                      | B                                          |
| 实施例 IX-6    | A                                      | B                                          |
| 实施例 IX-7    | A                                      | A                                          |
| 实施例 IX-8    | B                                      | C                                          |
| 实施例 IX-9    | C                                      | C                                          |
| 实施例 IX-10   | B                                      | B                                          |
| 实施例 IX-11   | B                                      | B                                          |
| 实施例 IX-12   | A                                      | B                                          |
| 实施例 IX-13   | B                                      | B                                          |

[1768]

| 实施例       | TNAP<br>(PPI)<br>IC50 (μM) | TNAP<br>人血浆(pNPP)<br>IC50 (μM) |
|-----------|----------------------------|--------------------------------|
| 实施例 IX-14 | A                          | A                              |
| 实施例 IX-15 | B                          | A                              |
| 实施例 IX-16 | A                          | A                              |
| 实施例 X-1   | A                          |                                |
| 实施例 X-2   | B                          |                                |
| 实施例 X-3   | A                          | C                              |
| 实施例 X-4   | A                          |                                |
| 实施例 X-5   | C                          |                                |
| 实施例 X-6   | A                          | B                              |
| 实施例 XI-1  | A                          | C                              |
| 实施例 XI-2  | A                          | C                              |
| 实施例 XI-3  | B                          | C                              |
| 实施例 XI-4  | B                          | C                              |
| 实施例 XI-5  | B                          | C                              |
| 实施例 XI-6  | A                          | C                              |
| 实施例 XI-7  | A                          | C                              |
| 实施例 XI-8  | A                          | C                              |
| 实施例 XI-9  | B                          | C                              |
| 实施例 XI-10 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-11 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-12 | A                          | B                              |
| 实施例 XI-13 | A                          | B                              |
| 实施例 XI-14 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-15 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-16 | A                          | C                              |
| 实施例 XI-17 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-18 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-19 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-20 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-21 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-22 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-23 | C                          | C                              |
| 实施例 XI-24 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-25 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-26 | A                          | C                              |
| 实施例 XI-27 | B                          | C                              |
| 实施例 XI-28 | A                          | B                              |
| 实施例 XI-29 | A                          | B                              |
| 实施例 XI-30 | A                          | B                              |
| 实施例 XI-31 | A                          | B                              |
| 实施例 XI-32 | A                          | B                              |

[1769]

| 实施例         | TNAP<br>(PPi)<br>IC50 (μM) | TNAP<br>人血浆(pNPP)<br>IC50 (μM) |
|-------------|----------------------------|--------------------------------|
| 实施例 XII-1   | B                          | B                              |
| 实施例 XII-2   | B                          | B                              |
| 实施例 XII-3   | A                          | C                              |
| 实施例 XII-4   | A                          | B                              |
| 实施例 XII-5   | B                          | B                              |
| 实施例 XII-6   | B                          | B                              |
| 实施例 XII-7   | C                          | C                              |
| 实施例 XII-8   | B                          | C                              |
| 实施例 XII-9   | B                          | B                              |
| 实施例 XII-10  | A                          | B                              |
| 实施例 XII-11  | A                          | C                              |
| 实施例 XII-12  | A                          | B                              |
| 实施例 XII-13  | A                          | A                              |
| 实施例 XII-14  | B                          | B                              |
| 实施例 XII-15  | B                          | B                              |
| 实施例 XII-16  | A                          | C                              |
| 实施例 XII-17  | A                          | C                              |
| 实施例 XII-18  | A                          | B                              |
| 实施例 XII-19  | B                          | A                              |
| 实施例 XII-20  | B                          | B                              |
| 实施例 XII-21  | C                          | B                              |
| 实施例 XII-22  | B                          | C                              |
| 实施例 XII-23  | C                          | C                              |
| 实施例 XIII-1  |                            | A                              |
| 实施例 XIII-2  |                            | A                              |
| 实施例 XIII-3  |                            | A                              |
| 实施例 XIII-4  |                            | A                              |
| 实施例 XIII-5  |                            | A                              |
| 实施例 XIII-6  |                            | A                              |
| 实施例 XIII-7  |                            | A                              |
| 实施例 XIII-8  |                            | A                              |
| 实施例 XIII-9  |                            | B                              |
| 实施例 XIII-10 |                            | B                              |
| 实施例 XIII-11 |                            | B                              |
| 实施例 XIII-12 |                            | B                              |
| 实施例 XIII-13 |                            | B                              |
| 实施例 XIII-14 |                            | B                              |

| 实施例                                                                               | TNAP<br>(PPI)<br>IC <sub>50</sub> (μM) | TNAP<br>入血浆(pNPP)<br>IC <sub>50</sub> (μM) |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | A                                      | A                                          |
|  | C                                      |                                            |
|  | C                                      |                                            |
|                                                                                   | A<0.1 μM<br>0.1 μM≤B≤1 μM<br>C>1 μM    | A<5 μM<br>5 μM≤B≤50 μM<br>C>50 μM          |

[1771] 实施例2:血管中层钙化的小鼠模型

[1772] GACI的条件性敲入模型通过TNAP敲入转基因的Cre介导的表达(图1)生成,以评估TNAP在血管平滑肌细胞(VSMC)中的过表达是否足以导致血管中层钙化(MVC)。产生了含有在普遍存在的CAG(CMV即刻早期增强子/鸡β-肌动蛋白启动子融合物)启动子调控下的人TNAP编码序列的载体。该构建体亦包含处于启动子和转基因之间、两翼为loxP的“终止盒”,以防止在缺乏Cre重组酶时的过表达。将该转基因构建体导入X染色体上的次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶(Hprt)基因座内。Hprt编码涉及核苷酸代谢的组成型表达的管家酶,并位于具有开放染色质结构的基因组区中,所述结构允许转录因子永久接近,使其能够具有组成型活性。在该基因座的靶向插入亦克服了随机整合方法可导致的任何位置效应。将命名为Hprt<sup>ALPL</sup>的该小鼠种系用于检查VSMC中TNAP过表达的作用。将Hprt<sup>ALPL</sup>/ALPL雌性小鼠与在VSMC特异性转凝蛋白启动子调控下表达Cre重组酶的雄性小鼠(Tagln-Cre)交配(Boucher P等,Science300:329-322(2003))。通过将Tagln-Cre纯合雄性与Hprt<sup>ALPL</sup>/ALPL纯合雌性交配,所有的雄性后代为[Hprt<sup>ALPL/Y</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>],而所有的雌性后代对于两种转基因均为杂合的。

[1773] 对30日龄的雄性[Hprt<sup>ALPL/Y</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>]小鼠的表征显示TNAP在血管平滑肌细胞(VSMC)中的过表达导致严重钙化,如由茜素红和von Kossa染色以及对主动脉的X射线和μCT分析所示(图2)。到14日龄时,钙化通过X射线变为可见,并随年龄进行性恶化,直至在三月龄之前死亡(图3A)。雄性[Hprt<sup>ALPL/Y</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>]小鼠较之野生型(WT)小鼠亦显示高至15倍的血清碱性磷酸酶活性。尸检揭示[Hprt<sup>ALPL/Y</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>]小鼠中极为增大的心脏,表明在这些动物中心机能不全可能的死亡原因(图3B)。

[1774] 杂合雌性小鼠MVC进展更慢,并存活更长。在杂合雌性小鼠中,直至180日龄,未观察到过早死亡或心脏肥大。较之野生型小鼠,在杂合雌性中发现碱性磷酸酶活性增加至4

倍。这些数据表明血管系统中TNAP表达的上调足以导致MVC。

[1775] 实施例3:对主动脉外植体的矿化的离体研究

[1776] 离体研究:仔细地清理主动脉,并切割为两个区块以供培养。由于主动脉内的一些异质性,我们对每个实验变量常规使用八个主动脉区块(四只小鼠)。平滑肌细胞在培养中保持存活至少两周,且仅具有不重要的组织学变化。将主动脉外植体在含有60,000cpm/mL的 $^{45}\text{Ca}$ 和2.9mM  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 的Dulbecco改良Eagle培养基中培养,以在九至十二日内诱导矿化。在该培养期间之后,将主动脉环脱水,并用HCl处理以释放钙,然后通过液体闪烁计数来测量。此外,我们会培养从每个小鼠模型的主动脉分离的VSMC,并根据发表的方法(50)测量可由局部或系统ePPi浓度变化影响的基因表达方面的变化和PPi输出。

[1777] 实施例4:体内 [Hprt<sup>ALPL</sup>;Tagln-Cre] 小鼠模型

[1778] 用式I-IV的化合物注射 [Hprt<sup>ALPL/Y</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>] 雄性或 [Hprt<sup>ALPL/WT</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>] 雌性小鼠和WT同窝仔畜对照,并评估其防止MVC的有效性,同时还评价了任何所述处理对骨骼矿化或其他器官的次级效应。对体内效力的评价通过评估式I-IV的TNAP抑制剂的药物代谢和药代动力学(DMPK)性质和评估PK/PD关系来完成。

[1779] 对 [Hprt<sup>ALPL/Y</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>] 雄性小鼠给药以作为GACI的模型。处理自7日龄起始,且处理继续7周直至60日龄。使用剩余的血浆TNAP活性作为治疗效力的替代性生物标志物(参见图9,初步结果)。改善的存活和MVC程度的改变和骨矿化状态通过X射线、CT、组织形态测定术和动态组织形态测定术评估,且进行了对血管和骨骼组织的详细的组织病理学检查。此外,对软组织进行了详细的组织病理学检查,特别着眼于肝和肾,这两个器官在人中在生理条件下表达TNAP。肾功能通过测量血清钾、钠、血尿素氮和肌酐来研究。肝功能通过测量白蛋白、肝转氨酶、胆红素和 $\gamma$ 谷氨酰转肽酶水平来检查。评估血清磷酸根、钙和PTH水平以确保式I-IV的化合物并未改变磷酸根或钙稳态。使用了通过Vevo 770Micro-ultrasound System测量的连续性心回波描记术,PWV,和血压来监测处理过程中心血管功能的改变。监测了血浆和尿中PPi浓度的改变,以及其他生物化学参数。

[1780] 使用 [Hprt<sup>ALPL/WT</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>] 雌性小鼠作为成年MVC的模型。在此,给药在30日龄起始,在一些情况下在14日龄起始(取决于MVC何时变得显著),并将雌性小鼠处理四至八周。

[1781] 实施例5:测试化合物在血管中层钙化小鼠模型中的作用

[1782] 用式I-IV的测试化合物注射 [Hprt<sup>ALPL/Y</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>] 雄性或 [Hprt<sup>ALPL/WT</sup>;Tagln-Cre<sup>+/-</sup>] 雌性小鼠和野生型同窝仔畜对照,以评估测试化合物防止血管中层钙化的有效性。对血管中层钙化水平的表征如上所述进行,包括茜素红和von Kossa染色,以及对主动脉的X射线和 $\mu\text{CT}$ 分析。评估了由于测试化合物所致对骨骼或其他器官矿化的次级效应。

[1783] 实施例6:小鼠中式I-IV化合物的药代动力学数据

[1784] 在静脉内、腹膜内、皮下、肌肉内和口服给药之后测量了式I-IV的化合物在小鼠中的生物利用度和血浆药代动力学性质。对每种给药途径在每个时间点对三只野生型小鼠以不同水平进行给药。为了评估口服生物利用度,至少一组为静脉内给药,且至少一组通过血管外途径给药。以频繁间隔(例如0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24和48小时)从每组取血样,并使用液相色谱法结合串联质谱法(LC-MS/MS)测定测试化合物的血浆水平。分析血浆-浓度时间数据以获得药代动力学概貌,包括曲线下面积(AUC)。可使用在血管外和静脉内给药之

后AUC的比较来构建时间对浓度图,由此我们可确定化合物的半寿期、清除率、分布的体积、总暴露和最大浓度。

[1785] 实施例7:血管钙化临床试验

[1786] 对TNAP抑制剂(例如,式I-IV的化合物,或其药学上可接受的盐)疗法的安全性和/或效力的人临床试验。

[1787] 目的:为了确定施用的TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物,或其药学上可接受的盐)的安全性、药代动力学和效力。

[1788] 研究设计:这会是I期、单中心、开放标签、非随机化的剂量递增研究,继以在血管钙化患者(例如尿毒症患者)中的II期研究。血管钙化的诊断由大于50的冠状动脉钙评分证实。在距研究起始3个月之内,患者不应接受其他的调查药剂。具生育能力的患者必须同意在整个研究过程中和用TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物)处理停止之后的18个月内使用充分的避孕措施。患者不得进行肾脏替代治疗。患者亦不得具有近期的骨折(最近3个月内)。此外,患者不得具有心脏的异常节律。患者亦不得正在服用骨质疏松药物。此外,患者不得具有低钙血症或已有的牙科疾病。对所有受试者评价安全性,并根据日程收集用于药代动力学分析的所有血液收集物。所有研究经单位伦理委员会的批准和患者同意进行。

[1789] I期:患者每日接受(例如静脉内、口服、腹膜内等)TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)达4周。3-6名患者的组接受递增剂量的TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)。直至之前剂量组中的所有患者已经处理4周且直至处理起始之后4周获得的结果不揭示毒性之前,不进行递增。基于如下概述的评估,可维持TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)的剂量,或针对毒性进行修改。在特定组中若2位患者经历3级不良事件(AE)或若1位患者经历4级AE,则剂量递增视为完成。

[1790] II期:患者以在I期中最后一组中使用的剂量以下的合适剂量接受TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)。处理在24个月的整个研究期间继续进行,其间进行临床(其包括安全性和耐受性)评估。

[1791] 血液取样:在施用TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)之前和之后通过直接静脉穿刺连续取血。用于确定血清浓度的静脉血样(5mL)在24小时期间内住院获得。将每个血清样品分为两个等分试样。将所有血清样品储藏于-20℃。血清样品在干冰上运输。

[1792] 药代动力学:对患者24小时期间内住院进行血浆/血清样品收集以供药代动力学评价。药代动力学参数通过模型非依存性方法在Digital Equipment Corporation VAX 8600计算机系统上使用最新版本的BIOAVL软件来计算。确定了下述药代动力学参数:峰血清浓度( $C_{max}$ );至峰血清浓度的时间( $t_{max}$ );使用线性梯形规则计算的自时点零至最终血液取样时间的浓度-时间曲线下面积(AUC) ( $AUC_{0-72}$ );和最终消除半寿期( $t_{1/2}$ ),其根据消除速率常数计算。该消除速率常数通过在log-线性浓度-时间图的最终线性区中的连续数据点的线性回归来估算。对于每次处理,计算药代动力学参数的平均值、标准差(SD)和变异系数(CV)。计算参数平均值的比例(保藏的配制物/未保藏的配制物)。

[1793] 患者响应:初级结果量度是安全性和耐受性,这基于常规的实验室和临床评估。次级结果量度是通过脉搏波传播速度测量的动脉刚度的变化,基于浅表股动脉和主动脉的CT扫描的血管钙化的变化,和血清钙和磷酸根水平的变化。亦评估了心血管事件,包括心肌缺

血、心肌梗死、心力衰竭、中风和/或外周血管疾病。

[1794] 实施例8:强直性脊柱炎临床试验

[1795] 对TNAP抑制剂(例如,式I-IV的化合物,或其药学上可接受的盐)疗法的安全性和/或效力的人临床试验。

[1796] 目的:为了确定施用的TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物,或其药学上可接受的盐)的安全性、药代动力学和效力。

[1797] 研究设计:这会是I期、单中心、开放标签、非随机化的剂量递增研究,继以在强直性脊柱炎患者中的II期研究。患者必须根据修改的对于强直性脊柱炎的New York Criteria诊断患有AS,必须基于医师的意见患有活动性AS达至少三个月,且在筛选访问时具有BASDAI $\geq 4$ 的活动性AS。在距研究起始3个月之内,患者不得接受其他的调查药剂。具生育能力的患者必须同意在整个研究过程中和用TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物)处理停止之后的18个月内使用充分的避孕措施。患者不得曾或现具有除AS以外起源的炎性关节疾病,例如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等。此外,患者不得具有低钙血症或已有的牙科疾病。对所有受试者评价安全性,并根据日程收集用于药代动力学分析的所有血液收集物。所有研究经单位伦理委员会的批准和患者同意进行。

[1798] I期:患者每日接受(例如静脉内、口服、腹膜内等)TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)达4周。3-6名患者的组接受递增剂量的TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)。直至之前剂量组中的所有患者已经处理4周且直至处理起始之后4周获得的结果不揭示毒性之前,不进行递增。基于如下概述的评估,可维持TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)的剂量,或针对毒性进行修改。在特定组中若2位患者经历3级不良事件(AE)或若1位患者经历4级AE,则剂量递增视为完成。

[1799] II期:患者以在I期中最后一组中使用的剂量以下的合适剂量接受TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)。处理在24个月的整个研究期间继续进行,其间进行临床(其包括安全性和耐受性)评估。

[1800] 血液取样:在施用TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)之前和之后通过直接静脉穿刺连续取血。用于确定血清浓度的静脉血样(5mL)在24小时期间内住院获得。将每个血清样品分为两个等分试样。将所有血清样品储藏于 $-20^{\circ}\text{C}$ 。血清样品在干冰上运输。

[1801] 药代动力学:对患者24小时期间内住院进行血浆/血清样品收集以供药代动力学评价。药代动力学参数通过模型非依存性方法在Digital Equipment Corporation VAX 8600计算机系统上使用最新版本的BIOAVL软件来计算。确定了下述药代动力学参数:峰血清浓度( $C_{\max}$ );至峰血清浓度的时间( $t_{\max}$ );使用线性梯形规则计算的自时点零至最终血液取样时间的浓度-时间曲线下面积(AUC) ( $\text{AUC}_{0-72}$ );和最终消除半寿期( $t_{1/2}$ ),其根据消除速率常数计算。该消除速率常数通过在log-线性浓度-时间图的最终线性区中的连续数据点的线性回归来估算。对于每次处理,计算药代动力学参数的平均值、标准差(SD)和变异系数(CV)。计算参数平均值的比例(保藏的配制物/未保藏的配制物)。

[1802] 患者响应:初级结果量度是安全性和耐受性,这基于常规的实验室和临床评估。次级结果量度是对强直性脊柱炎疾病活动性评分(Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) (ASDAS)和Bath强直性脊柱炎疾病活动性指数(Bath Ankylosing



Spondylitis Disease Activity Index) (BASDAI) 的改变的评估。

[1803] 实施例9:弹性假黄瘤临床试验

[1804] 对TNAP抑制剂(例如,式I-IV的化合物,或其药学上可接受的盐)疗法的安全性和/或效力的人临床试验。

[1805] 目的:为了确定施用的TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物,或其药学上可接受的盐)的安全性、药代动力学和效力。

[1806] 研究设计:这会是I期、单中心、开放标签、非随机化的剂量递增研究,继以在弹性假黄瘤患者中的II期研究。弹性假黄瘤的诊断必须通过活检(记录一些弹性纤维的钙化)验证,且患者必须在筛选时具有至少“1”(边界模糊,几乎不可见的斑疹)的临床疾病严重程度。在距研究起始3个月之内,患者不得接受其他的调查药剂。具生育能力的患者必须同意在整个研究过程中和用TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物)处理停止之后的18个月内使用充分的避孕措施。患者不得进行肾脏替代治疗。患者亦不得具有近期的骨折(最近3个月内)。此外,患者不得具有心脏的异常节律。患者亦不得正在服用骨质疏松药物。此外,患者不得具有低钙血症或已有的牙科疾病。对所有受试者评价安全性,并根据日程收集用于药代动力学分析的所有血液收集物。所有研究经单位伦理委员会的批准和患者同意进行。

[1807] I期:患者每日接受(例如静脉内、口服、腹膜内等)TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)达4周。3-6名患者的组接受递增剂量的TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)。直至之前剂量组中的所有患者已经处理4周且直至处理起始之后4周获得的结果不揭示毒性之前,不进行递增。基于如下概述的评估,可维持TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)的剂量,或针对毒性进行修改。在特定组中若2位患者经历3级不良事件(AE)或若1位患者经历4级AE,则剂量递增视为完成。

[1808] II期:患者以在I期中最后一组中使用的剂量以下的合适剂量接受TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)。处理在24个月的整个研究期间继续进行,其间进行临床(其包括安全性和耐受性)评估。

[1809] 血液取样:在施用TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)之前和之后通过直接静脉穿刺连续取血。用于确定血清浓度的静脉血样(5mL)在24小时期间内住院获得。将每个血清样品分为两个等分试样。将所有血清样品储藏于-20℃。血清样品在干冰上运输。

[1810] 药代动力学:对患者在24小时期间内住院进行血浆/血清样品收集以供药代动力学评价。药代动力学参数通过模型非依存性方法在Digital Equipment Corporation VAX 8600计算机系统上使用最新版本的BIOAVL软件来计算。确定了下述药代动力学参数:峰血清浓度( $C_{max}$ );至峰血清浓度的时间( $t_{max}$ );使用线性梯形规则计算的自时点零至最终血液取样时间的浓度-时间曲线下面积(AUC) ( $AUC_{0-72}$ );和最终消除半寿期( $t_{1/2}$ ),其根据消除速率常数计算。该消除速率常数通过在log-线性浓度-时间图的最终线性区中的连续数据点的线性回归来估算。对于每次处理,计算药代动力学参数的平均值、标准差(SD)和变异系数(CV)。计算参数平均值的比例(保藏的配制物/未保藏的配制物)。

[1811] 患者响应:初级结果量度是安全性和耐受性,这基于常规的实验室和临床评估。次级结果量度是弹性纤维钙化的改变。不知情的皮肤病理学家会根据von Kossa染色的密度对皮肤活检评级。其他次级结果量度包括皮肤损伤的改变,和疾病进展的改变,其基于眼科

检查。

[1812] 实施例10:钙过敏临床试验

[1813] 对TNAP抑制剂(例如,式I-IV的化合物,或其药学上可接受的盐)疗法的安全性和/或效力的人临床试验。

[1814] 目的:为了确定施用的TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物,或其药学上可接受的盐)的安全性、药代动力学和效力。

[1815] 研究设计:这会是I期、单中心、开放标签、非随机化的剂量递增研究,继以在钙过敏患者中的II期研究。弹性假黄瘤的诊断必须通过之前5年内的起始皮肤学访问或皮肤活检,以及大于4.5mg/dL的血清磷水平来验证。在距研究起始3个月之内,患者不得接受其他的调查药剂。具生育能力的患者必须同意在整个研究过程中和用TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物)处理停止之后的18个月内使用充分的避孕措施。患者不得进行肾脏替代治疗。患者亦不得具有近期的骨折(最近3个月内)。此外,患者不得具有心脏的异常节律。患者亦不得正在服用骨质疏松药物。此外,患者不得具有低钙血症或已有的牙科疾病。对所有受试者评价安全性,并根据日程收集用于药代动力学分析的所有血液收集物。所有研究经单位伦理委员会的批准和患者同意进行。

[1816] I期:患者每日接受(例如静脉内、口服、腹膜内等)TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)达4周。3-6名患者的组接受递增剂量的TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)。直至之前剂量组中的所有患者已经处理4周且直至处理起始之后4周获得的结果不揭示毒性之前,不进行递增。基于如下概述的评估,可维持TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)的剂量,或针对毒性进行修改。在特定组中若2位患者经历3级不良事件(AE)或若1位患者经历4级AE,则剂量递增视为完成。

[1817] II期:患者以在I期中最后一组中使用的剂量以下的合适剂量接受TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)。处理在24个月的整个研究期间继续进行,其间进行临床(其包括安全性和耐受性)评估。

[1818] 血液取样:在施用TNAP抑制剂(例如式I-IV的化合物或其药学上可接受的盐)之前和之后通过直接静脉穿刺连续取血。用于确定血清浓度的静脉血样(5mL)在24小时期间内住院获得。将每个血清样品分为两个等分试样。将所有血清样品储藏于-20℃。血清样品在干冰上运输。

[1819] 药代动力学:对患者24小时期间内住院进行血浆/血清样品收集以供药代动力学评价。药代动力学参数通过模型非依存性方法在Digital Equipment Corporation VAX 8600计算机系统上使用最新版本的BIOAVL软件来计算。确定了下述药代动力学参数:峰血清浓度( $C_{max}$ );至峰血清浓度的时间( $t_{max}$ );使用线性梯形规则计算的自时点零至最终血液取样时间的浓度-时间曲线下面积(AUC) ( $AUC_{0-72}$ );和最终消除半寿期( $t_{1/2}$ ),其根据消除速率常数计算。该消除速率常数通过在log-线性浓度-时间图的最终线性区中的连续数据点的线性回归来估算。对于每次处理,计算药代动力学参数的平均值、标准差(SD)和变异系数(CV)。计算参数平均值的比例(保藏的配制物/未保藏的配制物)。

[1820] 患者响应:初级结果量度是安全性和耐受性,这基于常规的实验室和临床评估。次级结果量度是弹性纤维钙化的改变。不知情的皮肤病理学家会根据von Kossa染色的密度对皮肤活检评级。其他次级结果量度包括皮肤损伤的改变,和疾病进展的改变,其基于眼科

检查。

[1821] 实施例11:式I-IV的化合物的肠胃外组合物

[1822] 为了制备适于通过注射施用的肠胃外药物组合物,将100mg的式I-IV的化合物或其水溶性药学上可接受的盐溶解于DMSO,然后与10ml的0.9%无菌盐水溶液混合。将混合物组入适于通过注射施用的剂量单位。

[1823] 实施例12:式I-IV的化合物的口服组合物

[1824] 为了制备用于经口递送的药物组合物,将400mg的式I-IV的化合物和下述成份紧密混合,并压入单个刻痕的片剂。

[1825] 片剂配方

|        | 成份       | 每片含量 |
|--------|----------|------|
|        |          | mg   |
|        | 化合物      | 400  |
| [1826] | 玉米淀粉     | 50   |
|        | 交联羧甲纤维素钠 | 25   |
|        | 乳糖       | 120  |
|        | 硬脂酸镁     | 5    |

[1827] 将下述成份紧密混合并加载于硬壳的明胶胶囊。

[1828] 胶囊配方

|        | 成份       | 每个胶囊的含量 |
|--------|----------|---------|
|        |          | mg      |
| [1829] | 化合物      | 200     |
|        | 乳糖, 喷雾干燥 | 148     |
|        | 硬脂酸镁     | 2       |

[1830] 尽管本文中已显示和描述了本发明的优选实施方案,但对于本领域技术人员显而易见,这些实施方案仅为举例而提供。本领域技术人员能够想到多种变型、变化和替代,而不偏离本发明。应理解的是,在实践本发明时,可采用本文中所述的本发明的实施方案的多种替代方式。旨在由所附权利要求限定本发明的范围,且由其涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同内容。

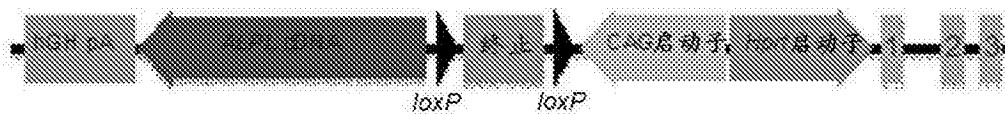


图1

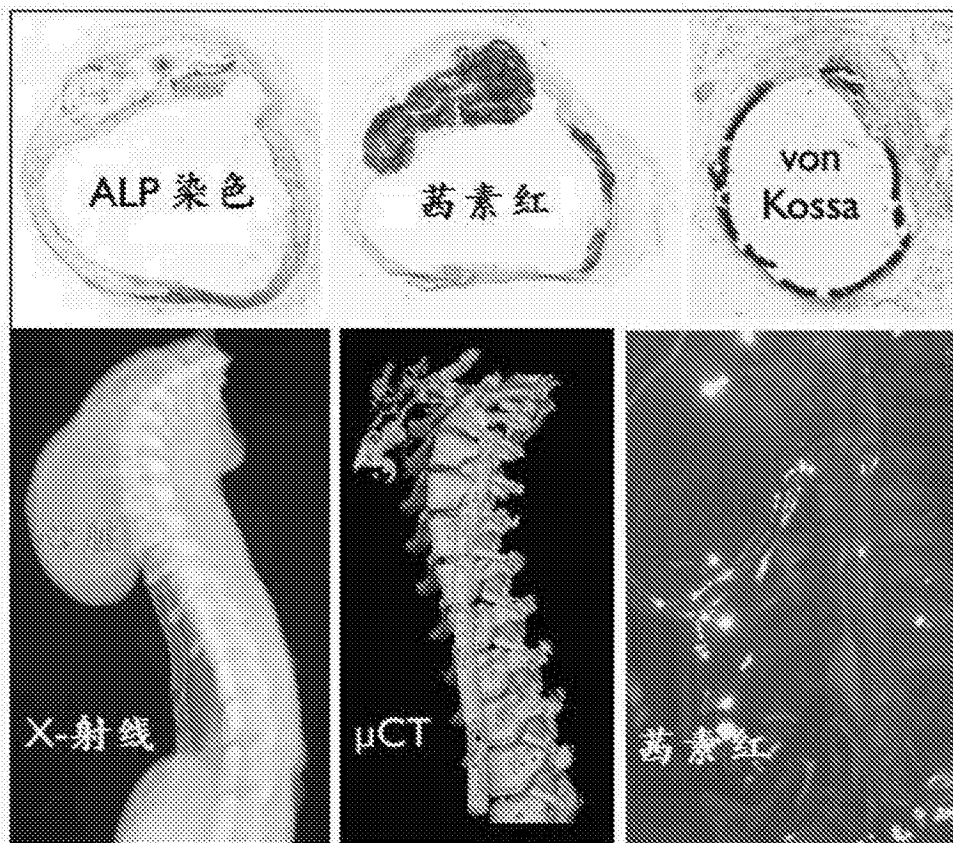


图2

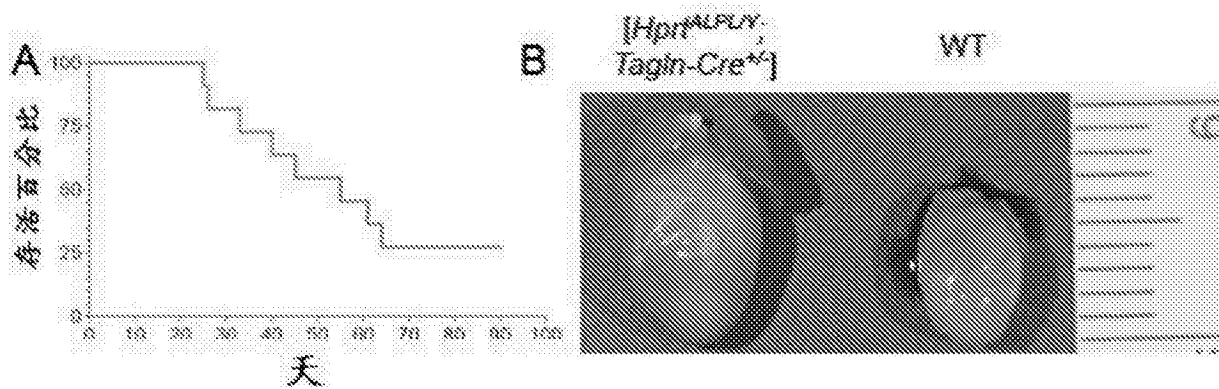


图3