



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1972918 B

(45) 授权公告日 2010.10.13

(21) 申请号 200580020957.1

C07D 409/14 (2006.01)

(22) 申请日 2005.06.20

C07D 239/42 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/505 (2006.01)

04102999.2 2004.06.28 EP

A61P 3/00 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2006.12.25

CN 1095375 A, 1994.11.23, 化合物 (2008).

(86) PCT申请的申请数据

CN 1430614 A, 2003.07.16, 权利要求 1-3.

PCT/EP2005/006649 2005.06.20

WO 03099773 A1, 2003.12.04, 说明书第 26

(87) PCT申请的公布数据

页化合物 52 以及权利要求 1.

W02006/000371 EN 2006.01.05

CN 1045390 A, 1990.09.19, 权利要求 1.

(73) 专利权人 霍夫曼-拉罗奇有限公司

CN 1106007 A, 1995.08.02, 权利要求 1, 9.

地址 瑞士巴塞尔

478046-56-9. DATABASE REGISTRY. 2003,

(72) 发明人 K·阿姆雷因 D·洪齐格 B·库恩

439108-35-7. DATABASE REGISTRY. 2002,

A·迈韦格 W·奈德哈特

478039-74-6. DATABASE REGISTRY. 2003,

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

审查员 陈宁

公司 11021

代理人 柳春琦

(51) Int. Cl.

C07D 239/69 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

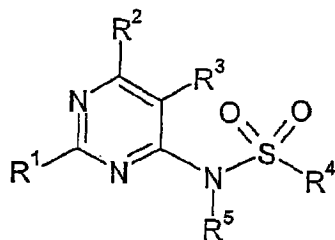
权利要求书 4 页 说明书 22 页

(54) 发明名称

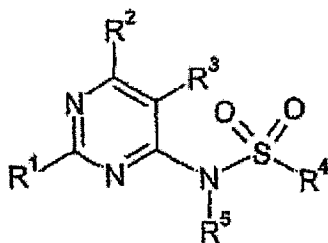
嘧啶衍生物

(57) 摘要

式 (I) 化合物及其药用盐和酯, 其中 R¹到 R⁵具有权利要求 1 中给出的含义, 能够以药物组合物形式使用。



1. 式 I 化合物



(I)

其中

R¹ 是烷基, 环烷基, 环烷基烷氧基, 烷氧基烷基, 环烷基烷氧基烷基, 2- 甲基 - 噻唑基, 吗啉基甲基, 或芳基;

R² 是氢或烷基;

R³ 是氢或烷基;

R⁴ 是苯基, 萘基, 噻吩基, 喹啉基, 或哌啶基, 其中苯基, 萘基, 噻吩基, 喹啉基, 和哌啶基任选被独立选自以下基团的一个或多个取代基取代: 烷基, 卤素, 烷氧基, 三氟甲基, 芳基, 噁唑基, 或吡啶基;

R⁵ 是氢, 烷基, 芳烷基, 环烷基烷基或氨基羰基烷基;

及其药用盐;

其中

烷基表示含有 1 到 8 个碳原子的直链或支链烷基;

环烷基表示含有 3 到 8 个碳原子的环烷基环;

芳基表示苯基或萘基;

并且其中不包括:

N-(2,6- 二甲基 -4- 嘧啶基) - 苯磺酰胺;

2- 氯 -N-(2- 甲基 -4- 嘧啶基) - 对甲苯磺酰胺;

N-(2-(二甲基氨基) -6- 甲基 -5- 丙基 -4- 嘧啶基) - 苯磺酰胺; 和

2,4,5- 三氯 -N-(2,6- 二甲基 -4- 嘧啶基) - 苯磺酰胺。

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 是甲基, 乙基, 环丙基, 环丁基, 异丙基, 叔丁基, 甲氧基甲基, 环丙基甲氧基甲基, 2- 甲基 - 噻唑基, 吗啉基甲基或苯基。

3. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R² 是氢。

4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R² 是甲基。

5. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R³ 是氢。

6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R⁵ 是氢。

7. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R⁵ 是甲基。

8. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是被一个或多个取代基取代的苯基, 所述取代基独立地选自烷基, 卤素, 烷氧基, 三氟甲基, 苯基和噁唑基。

9. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是苯基, 萘基, 喹啉基或哌啶基。

10. 化合物, 其选自

3- 氯 -2- 甲基 -N-(2- 甲基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯磺酰胺;

3- 氯 -N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2,5- 二氟 - 苯磺酰胺 ;
萘 -2- 磺酸 (2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
联苯基 -4- 磺酸 (2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
喹啉 -8- 磺酸 (2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -5- 氟 -2- 甲基 - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -3- 甲氧基 - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲氧基 -5- 甲基 - 苯磺酰胺 ;
3- 氯 -N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -4- 甲氧基 - 苯磺酰胺 ;
5- 氯 -N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲氧基 - 苯磺酰胺 ;
5- 氟 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺 ;
3,4- 二氯 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) -4-(1.3- 噁唑 -5- 基) - 苯磺酰胺 ;
2,4- 二氯 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) -6- 甲基 - 苯磺酰胺 ;
2,3, - 二氯 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯磺酰胺 ;
4,5- 二氯 - 噁吩 -2- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
5- 吡啶 -2- 基 - 噁吩 -2- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
3- 氯 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) -3- 三氟甲基 - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 三氟甲基 - 苯磺酰胺 ;
5- 氯 - 噁吩 -2- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) -4- 三氟甲基 - 苯磺酰胺 ;
哌啶 -1- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
萘 -2- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
联苯基 -4- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
2,5- 二氟 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) -3,4- 二甲氧基 - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 叔丁基 - 嘧啶 -4- 基) -3,4- 二氯 - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 叔丁基 - 嘧啶 -4- 基) -5- 氟 -2- 甲基 - 苯磺酰胺 ;
萘 -2- 磺酸 (2- 叔丁基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
N-(2- 叔丁基 - 嘧啶 -4- 基) -2,5- 二氟 - 苯磺酰胺 ;
N-(2- 叔丁基 - 嘧啶 -4- 基) -4-(1.3- 噁唑 -5- 基) - 苯磺酰胺 ;
3- 氯 -N-(2- 乙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺 ;
2,4- 二氯 -N-(2- 乙基 - 嘧啶 -4- 基) -6- 甲基 - 苯磺酰胺 ;
4- 氯 -N-(2- 乙基 - 嘧啶 -4- 基) -2,5- 二甲基 - 苯磺酰胺 ;
3- 氯 -N-(2- 环丁基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺 ;
萘 -2- 磺酸 (2- 环丁基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;
5- 吡啶 -2- 基 - 噁吩 -2- 磺酸 (2- 环丁基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺 ;

2,4-二氯-N-(2-环丁基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
 3,4-二氯-N-(2-甲氧基甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 3-氯-N-(2-环丙基甲氧基甲基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
 3-氯-2-甲基-N-(2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 萘-2-磺酸(2,6-二甲基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-N-二甲基-苯磺酰胺；
 3,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-N-甲基-苯磺酰胺；
 3-氯-2-甲基-N-(2-苯基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；和
 3-氯-2-甲基-N-[2-(2-甲基-噁唑-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺酰胺。

11. 化合物,其选自:

3-氯-N-(2-甲氧基甲基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
 萘-2-磺酸(2,5,6-三甲基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 4,5-二氯-2-氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 2,4-二氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 2-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 4-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 3-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 2,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 2,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-5-甲基-苯磺酰胺；
 2,5-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 3-溴-5-氯-噁吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 2,4-二氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
 4-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2,5-二甲基-苯磺酰胺；
 N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2,4-二甲氧基-苯磺酰胺；
 3-氯-N-(2-环戊基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
 5-苯基-噁吩-2-磺酸(2-环丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 3-氯-N-(2-环丙基甲氧基-嘧啶-4-基)-2-甲基苯磺酰胺；
 2-[(3,4-二氯-苯磺酰基)-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；

N-苄基-3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；

3-氯-N-环丙基甲基-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺和

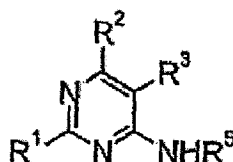
3-氯-2-甲基-N-(6-苯基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺。

12. 化合物,其选自

3-氯-2-甲基-N-(2-甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
 N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2,5-二氟-苯磺酰胺；
 萘-2-磺酸(2-环丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 联苯基-4-磺酸(2-环丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 5-氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；

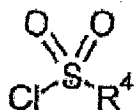
- 3,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-4-(1,3-噁唑-5-基)-苯磺酰胺；
 2,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
 2,3-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 5-吡啶-2-基-噁吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 3-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
 N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-苯磺酰胺；
 N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰胺；
 5-氯-噁吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-苯磺酰胺；
 萘-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 联苯基-4-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 2,5-二氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-3,4-二甲氧基-苯磺酰胺；
 N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-4-噁唑-5-基-苯磺酰胺；
 3-氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
 2,4-二氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
 3-氯-N-(2-环丁基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
 萘-2-磺酸(2-环丁基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 5-吡啶-2-基-噁吩-2-磺酸(2-环丁基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 2,4-二氯-N-(2-环丁基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
 3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-N-二甲基-苯磺酰胺；和
 3,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-N-甲基-苯磺酰胺。

13. 一种用于制备根据权利要求1的化合物的方法,包括根据式A的化合物的反应,



A

所述反应在根据下式的化合物的存在下进行,



其中 R¹ 到 R⁵ 如权利要求1所定义。

14. 一种包含根据权利要求1到12中任一项的化合物和治疗惰性载体的药物组合物。

15. 根据权利要求1到12中任一项的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and 预防糖尿病、肥胖、摄食障碍、异常脂肪血症和高血压。

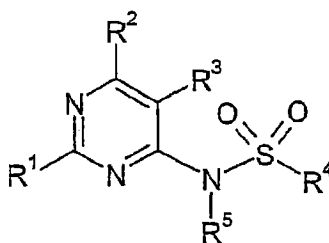
16. 根据权利要求1到12中任一项的化合物用于制备治疗和预防 II 型糖尿病的药物用途。

嘧啶衍生物

[0001] 本发明涉及可用作 11 β -HSD1 抑制剂 (T2D) 的新型嘧啶衍生物。

[0002] 本发明具体涉及式 I 化合物及其药用盐和酯，

[0003]



(I)

[0004] 其中

[0005] R¹ 是烷基, 环烷基, 环烷基烷氧基, 烷氧基烷基, 环烷基烷氧基烷基, 杂环基, 杂环基烷基, 芳基, 芳基烷基, 芳氧基烷基, 氨基或氨基烷基;

[0006] R² 是氢, 烷基或芳基;

[0007] R³ 是氢, 烷基或芳基;

[0008] R⁴ 是苯基, 萘基, 噻吩基, 喹啉基, 哌啶基, 吗啉基 (morpholy) 或硫代吗啉基 (thiomorpholy), 其中苯基, 萘基, 噻吩基, 喹啉基, 哌啶基, 吗啉基和硫代吗啉基任选被独立选自以下基团的一个或多个取代基取代: 烷基, 环烷基, 卤素, 烷氧基, 氰基, 三氟甲基, 芳基, 芳基烷基, 芳氧基, 噁唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 吡唑基, 咪唑基和噻唑基;

[0009] R⁵ 是氢, 烷基, 芳烷基, 环烷基烷基或氨基羰基烷基;

[0010] 并且其中不包括

[0011] N-(2,6-二甲基-4-嘧啶基)-苯磺酰胺;

[0012] 2-氯-N-(2-甲基-4-嘧啶基)-对甲苯磺酰胺;

[0013] N-(2-(二甲基氨基)-6-甲基-5-丙基-4-嘧啶基)-苯磺酰胺;和

[0014] 2,4,5-三氯-N-(2,6-二甲基-4-嘧啶基)-苯磺酰胺。

[0015] 糖皮质激素 (人的皮质醇, 小鼠和大鼠的皮质甾酮) 是一类重要的肾上腺类固醇, 其调节许多代谢和体内平衡过程, 并且形成响应应激的关键成分。糖皮质激素激活细胞内糖皮质激素受体和某些组织中的盐皮质激素受体; 所述两类受体都是核转录因子。糖皮质激素对靶组织的作用不仅依赖于循环类固醇浓度和受体的细胞表达, 而且依赖于决定糖皮质激素与活化形式的受体的接近程度的细胞内的酶。11 β -羟基类固醇脱氢酶 (11 β -HSD's) 催化主要的活泼的 11-羟基-糖皮质激素 (人的皮质醇) 和它们的不活泼 11-酮代谢物 (人的可的松) 的相互转化。

[0016] 酶 11 β -羟基类固醇脱氢酶 1 型 (11 β -HSD1) 使不活泼和活泼糖皮质激素互变, 从而在细胞激动剂浓度的局部调节中起主要作用, 并且因此在靶组织中激活皮质类固醇受体。在 F. Hoffmann-La Roche 的最新研究中, 使用基因阵列技术分析瘦和肥胖人的基因表达的差异, 以确定可能与胰岛素抗性或变化的代谢有关的基因表达的特殊变化。该研究揭示, 肥胖个体中脂肪组织中的 11 β -HSD1 的 mRNA 被上调了大约 2 倍。此外, 小鼠脂肪细胞

中 11β -HSD1 的过表达导致内脏肥大和综合症-X 状表型 (Masuzaki H. 等, Science. 2001 Dec 7 ;294(5549) :2166-70.)。总之,这些数据非常强烈地表明了 11β -HSD1 在肥胖的诱导和葡萄糖体内平衡的削弱及脂类参数中的重要作用。因此,这种酶的选择性抑制能够降低 2 型糖尿病患者的血糖水平,使升高的脂类参数正常和 / 或降低肥胖受试者的体重。

[0017] 对人的 11β -HSD1 抑制可能具有有利效果的第一个药理学指示是通过使用生胃酮获得的,生胃酮是同时抑制 11β -HSD1 和相关酶 11β -HSD2 的抗溃疡药。生胃酮治疗导致胰岛素灵敏度的提高,这表明抑制 11β -HSD1 可以降低细胞皮质醇水平,因此使其一些有害效果最小化。(Walker 等,1995 ;J. Clin. Endocrinol. Metab. 80,31155-3159)。

[0018] 11β -HSD1 在许多组织中,包括肝、脂肪组织、血管平滑肌、胰和脑中表达。其活性取决于 NADP(H),并且与其底物的亲和力较低(与 11β -HSD2 比较)。组织中的 11β -HSD1 是均匀的,并且在纯化时是双向的,同时表现出 11β -脱氢酶和 11β -还原酶反应,其中脱氢酶活性稳定性较高(P. M. Stewart 和 Z. S. Krozowski, Vitam. Horm. 57(1999), 249-324 页)。然而,当在完整细胞中测试酶活性时, 11β -还原酶活性是主要的,其从惰性的 11β -酮形式再生活性糖皮质激素。这种糖皮质激素再生将有效增加细胞内糖皮质激素水平,从而放大糖皮质激素活性。正是这种升高的细胞皮质醇浓度可能导致肝葡萄糖生成增加、脂肪细胞分化和胰岛素抗性。

[0019] 11β -HSD1 的抑制应当不仅减轻典型的综合症-X/ 糖尿病相关症状,而且还减少和没有主要的副作用。非特异性抑制剂生胃酮的研究突出了开发特异性 11β -HSD1 抑制剂的重要性。 11β -HSD2 酶的抑制是很难容忍的,并且导致血压升高。相反, 11β -HSD1 的抑制应当具有相当的容忍性,因为 11β -HSD 敲除小鼠被证明是健康的,并且对肥胖或应激引起的高血糖有抗性(Kotelevtsev Y. 等, Proc Natl Acad Sci U S A. 1997 Dec 23 ;94(26) : 14924-9)。类似地,通过饥饿,这些小鼠削弱了涉及糖异生的关键性肝脏酶的激活。另外,这些小鼠具有改善的脂类和脂蛋白分布曲线,表明 HSD1 的抑制可能高度有效和安全。最近研究表明, 11β -HSD1 抑制剂可能对于降低高血压(Masuzaki H. 等, J Clin Invest. 2003 July ;112(1) :83-90 ;Rauz S. 等, QJM. 2003 July ;96(7) :481-90)、提高认知(Sandeep TC. 等, Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Apr. 27 ;101(17) :6734-9)、或改善早老性痴呆相关的缺陷也是有利的。总之, 11β -HSD1 抑制可能是治疗糖尿病、肥胖和其它疾病症状的安全有效方法。

[0020] 式 I 化合物及其药用盐和酯是新型的,并且具有有价值的药理学性能。特别是,它们是 11β -HSD1 抑制剂(T2D) 并且对相关的 11β -HSD2 酶具有选择性。因此,这种化合物是特异性 11β -HSD1 抑制剂(T2D),代表一种通过调节靶组织(肝、脂肪组织)中活性糖皮质激素皮质醇的局部浓度,以例如降低血糖水平和使 2 型糖尿病患者脂类参数正常的方法。

[0021] 本发明的化合物可用于预防和 / 或治疗代谢疾病、肥胖、异常脂肪血症、高血压和 / 或糖尿病,特别是 II 型糖尿病。

[0022] 本发明的化合物还可用于预防和 / 或治疗高眼压、认知、早老性痴呆和 / 或神经退化。

[0023] 本发明的目的是式 I 化合物和它们的上述盐和酯本身,以及它们作为治疗活性物质的用途,制备该化合物的方法,中间体,药物组合物,含有所述化合物的药物,它们的药用盐和酯,所述化合物、酯和盐用于预防和 / 或治疗疾病的用途,尤其是在摄食障碍、肥胖、异

常脂肪血症、高血压和 / 或糖尿病,特别是 II 型糖尿病的预防和 / 或治疗中的用途,所述化合物、酯和盐在制备药物中的用途,所述药物用于治疗或预防代谢疾病、肥胖、异常脂肪血症、高血压和 / 或糖尿病,特别是 II 型糖尿病。

[0024] 本发明的化合物还可以与 PPAR(α 、 γ 、 δ) 激动剂、DHEA(脱氢表雄甾酮)、DPPIV 抑制剂、胰岛素和 / 或脂酶抑制剂特别是 orlistat 组合。

[0025] 在本发明的说明书中,单独或组合的术语“烷基”表示含有 1 到 8 个碳原子的直链或支链烷基,优选含有 1 到 6 个碳原子的直链或支链烷基,特别优选含有 1 到 4 个碳原子的直链或支链烷基。直链或支链的 C_1 - C_8 烷基的实例是甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、异戊基、异己基、异庚基和异辛基,优选甲基和乙基,最优选甲基。

[0026] 单独或组合的术语“环烷基”表示含有 3 到 8 个碳原子的环烷基环,优选含有 3 到 6 个碳原子的环烷基环。 C_3 - C_8 环烷基的实例是环丙基、甲基-环丙基、二甲基环丙基、环丁基、甲基-环丁基、环戊基、甲基-环戊基、环己基、甲基-环己基、二甲基-环己基、环庚基和环辛基,优选环丙基。

[0027] 单独或组合的术语“烷氧基”表示式“烷基-O”的基团,其中术语“烷基”具有先前给出的含义,如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基,优选甲氧基和乙氧基,最优选甲氧基。

[0028] 单独或组合的术语“芳基”表示苯基或萘基,优选任选带有一个或多个、优选 1 到 3 个取代基的苯基,所述取代基各自独立地选自卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、烷基、烷氧基、烷基羰基、氰基、氨基甲酰基、烷氧基氨基甲酰基、亚甲基二氧基、羧基、烷氧羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、羟基、硝基、烷基-SO₂-、氨基-SO₂-、环烷基等。优选苯基或萘基,特别是任选被 1 到 3 个、优选 1 或 2 个取代基取代的苯基,所述取代基独立地选自烷基、卤素、烷氧基、三氟甲氧基、硝基和三氟甲基。特别优选苯基。

[0029] 单独或组合的术语“芳氧基”表示芳基-O-基团,其中术语“芳基”具有先前给出的含义。

[0030] 单独或组合的术语“芳烷基”表示芳基烷基,其中术语“芳基”和“烷基”具有先前给出的含义。

[0031] 单独或组合的术语“杂环基”表示含有选自氮、氧和硫的一个或多个杂原子的饱和、部分不饱和或芳族 5 元到 10 元杂环。如果需要,其可以被取代,在一个或多个碳原子上被例如卤素、烷基、烷氧基、氧代基等取代,和 / 或在仲氮原子(即-NH-)上被烷基、环烷基、芳烷氧基羰基、烷酰基、苯基或苯基烷基取代,或者在叔氮原子(即=N-)上被氧取代,其中优选卤素、烷基、环烷基和烷氧基。这种杂环基的实例为吡咯烷基,哌啶基,哌嗪基,吗啉基,硫代吗啉基,吡唑基,咪唑基(例如咪唑-4-基和 1-苄氧基羰基-咪唑-4-基),吡唑基,吡啶基,吡嗪基,嘧啶基,六氢-嘧啶基,呋喃基,噻吩基,噻唑基,噁唑基,吡啶基(例如 2-吡啶基),喹啉基(例如 2-喹啉基,3-喹啉基和 1-氧-2-喹啉基),异喹啉基(例如 1-异喹啉基和 3-异喹啉基),四氢喹啉基(例如 1,2,3,4-四氢-2-喹啉基),1,2,3,4-四氢异喹啉基(例如 1,2,3,4-四氢-1-氧代-异喹啉基)和喹喔啉基。优选实例是噻吩基、喹啉基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噁唑基、吡啶基、嘧啶基、吡唑基、咪唑基和噻唑基。

[0032] 单独或组合的术语“氨基”表示通过氮原子结合的伯、仲、叔氨基,其中仲氨基带有烷基或环烷基取代基,叔氨基带有两个相似或不同的烷基或环烷基取代基,或者两个氮

取代基一起形成环,如例如-NH₂、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、甲基-乙基氨基、吡咯烷-1-基或哌啶子基等,优选伯氨基、二甲基氨基和二乙基氨基,特别是二甲基氨基。

[0033] 单独或组合的术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘,优选氟、氯或溴。

[0034] 单独或组合的术语“羰基”表示-C(O)-基团。

[0035] 单独或组合的术语“氧基”表示-O-基团。

[0036] 单独或组合的术语“硝基”表示-NO₂基团。

[0037] 单独或组合的术语“氰基”表示基团-CN。

[0038] 术语“药用盐”是指保持游离碱或游离酸的生物学功效和性质的那些盐,其在生物学或其它方面不是不适宜的。所述盐使用无机酸和有机酸形成,所述无机酸如盐酸,氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等,优选盐酸,所述有机酸如乙酸,丙酸,乙醇酸,丙酮酸,草酸,马来酸,丙二酸,琥珀酸,富马酸,酒石酸,柠檬酸,苯甲酸,肉桂酸,扁桃酸,甲磺酸,乙磺酸,对甲苯磺酸,水杨酸,N-乙酰半胱氨酸等。另外,这些盐可以由将无机碱或有机碱加入游离酸来制备。衍生于无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生于有机碱的盐包括但不限于以下的盐:伯、仲和叔胺,取代的胺,包括天然存在的取代胺,环状胺和碱性离子交换树脂,如异丙基胺,三甲基胺,二乙基胺,三乙基胺,三丙基胺,乙醇胺,赖氨酸,精氨酸,N-乙基哌啶,哌啶,聚胺树脂等。式 I 化合物也可以以两性离子的形式存在。特别优选的式 I 化合物的药用盐是盐酸盐。

[0039] 式 I 化合物也可以被溶剂化,例如被水合。溶剂化可以在制备工艺过程中进行,或者可以例如由于最初无水的式 I 化合物的吸湿性质而发生(水合)。术语药用盐同样包括生理学上可接受的溶剂化物。

[0040] “药用酯”是指通式(I)的化合物可以在官能团处衍生以提供能够在体内反转化为母体化合物的衍生物。这些化合物的实例包括生理学上可接受的和在代谢上不稳定的酯衍生物,如甲氧基甲酯,甲硫基甲酯和新戊酰氧基甲酯。另外,通式(I)化合物的任何生理上可接受的等价物,类似于在代谢上不稳定的酯,能够在体内生成通式(I)的母体化合物,属于本发明的范围内。

[0041] 式 I 化合物可以含有数个不对称碳中心,并且其存在形式可以是光学纯对映异构体,对映异构体的混合物,如例如外消旋体,光学纯非对映异构体,非对映异构体混合物,非对映异构体的外消旋体或非对映异构体的外消旋体的混合物。

[0042] 优选式 I 化合物及其药用盐,特别是式 I 化合物。

[0043] 优选这些式 I 化合物,其中

[0044] R¹ 是烷基,环烷基,烷氧基烷基,环烷基烷氧基烷基,杂环基,杂环基烷基,芳基,芳基烷基,芳氧基烷基,氨基或氨基烷基;

[0045] R² 是氢或烷基;

[0046] R³ 是氢或烷基;

[0047] R⁴ 是苯基,萘基,噻吩基,喹啉基,哌啶基,吗啉基或硫代吗啉基,其中苯基,萘基,噻吩基,喹啉基,哌啶基,吗啉基和硫代吗啉基任选被一个或多个取代基取代,所述取代基独立地选自烷基,环烷基,卤素,烷氧基,氰基,三氟甲基,芳基,芳基烷基,芳氧基,噁唑基,吡啶基,嘧啶基,吡唑基,咪唑基和噻唑基;

- [0048] R⁵ 是氢或烷基；
- [0049] 及其药用盐和酯；
- [0050] 并且其中不包括
- [0051] N-(2,6-二甲基-4-嘧啶基)-苯磺酰胺；
- [0052] 2-氯-N-(2-甲基-4-嘧啶基)-对甲苯磺酰胺；
- [0053] N-(2-(二甲基氨基)-6-甲基-5-丙基-4-嘧啶基)-苯磺酰胺；和 2,4,5-三氯-N-(2,6-二甲基-4-嘧啶基)-苯磺酰胺。
- [0054] 还优选根据式 I 的化合物，其中 R¹ 是烷基，环烷基，烷氧基烷基，环烷基烷氧基烷基，杂环基，杂环基烷基或芳基。
- [0055] 特别优选根据式 I 的化合物，其中 R¹ 是甲基，乙基，环丙基，环丁基，异丙基，叔丁基，甲氧基甲基，环丙基甲氧基甲基，2-甲基-噻唑基，吗啉基甲基或苯基。
- [0056] 还优选式 I 化合物，其中 R² 是氢。
- [0057] 本发明的另一优选目的是根据式 I 的化合物，其中 R² 是甲基。
- [0058] 优选式 I 化合物，其中 R³ 是氢。
- [0059] 本发明的另一优选方面是根据式 I 的化合物，其中 R⁵ 是氢。
- [0060] 更优选根据式 I 的化合物，其中 R⁵ 是甲基。
- [0061] 还优选式 I 化合物，其中 R⁴ 是苯基，萘基，噻吩基，喹啉基或哌啶基，其中苯基，萘基，噻吩基，喹啉基和哌啶基任选被一个或多个、优选 1 到 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自烷基，卤素，烷氧基，三氟甲基，芳基，噁唑基和吡啶基。
- [0062] 更优选式 I 化合物，其中 R⁴ 是被一个或多个、优选 1 到 3 个取代基取代的苯基，所述取代基独立地选自烷基，环烷基，卤素，烷氧基，三氟甲基，苯基和噁唑基。
- [0063] 优选式 I 化合物，其中 R⁴ 是苯基，萘基，喹啉基或哌啶基。
- [0064] 还优选式 I 化合物，其中 R⁴ 是噻吩基，吗啉基或硫代吗啉基，其中噻吩基，吗啉基和硫代吗啉基任选被一个或多个、优选 1 到 3 个取代基取代，所述取代基独立地选自烷基，环烷基，卤素，烷氧基，氰基，三氟甲基，芳基，芳基烷基，芳氧基，噁唑基，吡啶基，嘧啶基，吡唑基，咪唑基和噻唑基。
- [0065] 优选的式 (I) 化合物的实例为：
- [0066] 1. 3-氯-2-甲基-N-(2-甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0067] 2. 3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0068] 3. N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2,5-二氟-苯磺酰胺；
- [0069] 4. 萘-2-磺酸(2-环丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0070] 5. 联苯基-4-磺酸(2-环丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0071] 6. 喹啉-8-磺酸(2-环丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0072] 7. N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0073] 8. N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0074] 9. N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-3-甲氧基-苯磺酰胺；
- [0075] 10. N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲氧基-5-甲基-苯磺酰胺；
- [0076] 11. 3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-4-甲氧基-苯磺酰胺；
- [0077] 12. 5-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲氧基-苯磺酰胺；

- [0078] 13. 5-氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0079] 14. 3,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0080] 15. N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-4-(1.3-噁唑-5-基)-苯磺酰胺；
- [0081] 16. 2,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
- [0082] 17. 2,3-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0083] 18. 4,5-二氯-噁吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0084] 19. 5-吡啶-2-基-噁吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0085] 20. 3-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0086] 21. N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-苯磺酰胺；
- [0087] 22. N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰胺；
- [0088] 23. 5-氯-噁吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0089] 24. N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-苯磺酰胺；
- [0090] 25. 哌啶-1-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0091] 26. 萘-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0092] 27. 联苯基-4-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0093] 28. 2,5-二氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0094] 29. N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-3,4-二甲氧基-苯磺酰胺；
- [0095] 30. N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-3,4-二氯-苯磺酰胺；
- [0096] 31. N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0097] 32. 萘-2-磺酸(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0098] 33. N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-2,5-二氟-苯磺酰胺；
- [0099] 34. N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-4-(1.3-噁唑-5-基)-苯磺酰胺；
- [0100] 35. 3-氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0101] 36. 2,4-二氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
- [0102] 37. 4-氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-2,5-二甲基-苯磺酰胺；
- [0103] 38. 3-氯-N-(2-环丁基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0104] 39. 萘-2-磺酸(2-环丁基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0105] 40. 5-吡啶-2-基-噁吩-2-磺酸(2-环丁基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0106] 41. 2,4-二氯-N-(2-环丁基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
- [0107] 42. 3,4-二氯-N-(2-甲氧基甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0108] 43. 3-氯-N-(2-环丙基甲氧基甲基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0109] 44. 3-氯-2-甲基-N-(2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0110] 45. 萘-2-磺酸(2,6-二甲基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0111] 46. 3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-N-二甲基-苯磺酰胺；
- [0112] 47. 3,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-N-甲基-苯磺酰胺；
- [0113] 48. 3-氯-2-甲基-N-(2-苯基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；和
- [0114] 49. 3-氯-2-甲基-N-[2-(2-甲基-噁唑-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺酰胺。
- [0115] 优选的化合物的更多实例为：
- [0116] 50. 3-氯-N-(2-甲氧基甲基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；

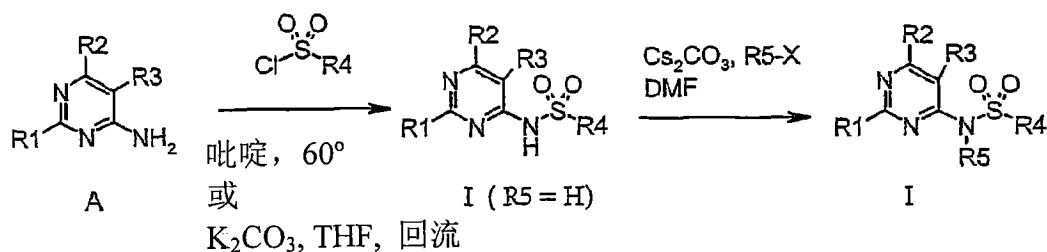
- [0117] 51. 萘-2-磺酸(2,5,6-三甲基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0118] 52. 4,5-二氯-2-氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0119] 53. 2,4-二氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0120] 54. 2-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0121] 55. 4-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0122] 56. 3-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0123] 57. 2,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0124] 58. 2,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-5-甲基-苯磺酰胺；
- [0125] 59. 2,5-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0126] 60. 3-溴-5-氯-噁吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0127] 61. 2,4-二氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
- [0128] 62. 4-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2,5-二甲基-苯磺酰胺；
- [0129] 63. N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2,4-二甲氧基-苯磺酰胺；
- [0130] 64. 3-氯-N-(2-环戊基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0131] 65. 5-苯基-噁吩-2-磺酸(2-环丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0132] 66. 3-氯-N-(2-环丙基甲氧基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0133] 67. 2-[(3,4-二氯-苯磺酰基)-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-氨基]-N,N-二甲基-乙酰胺；
- [0134] 68. N-苄基-3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0135] 69. 3-氯-N-环丙基甲基-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺,和
- [0136] 70. 3-氯-2-甲基-N-(6-苯基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺。
- [0137] 特别优选的式(I)化合物的实例是：
- [0138] 3-氯-2-甲基-N-(2-甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0139] 3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0140] N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2,5-二氟-苯磺酰胺；
- [0141] 萘-2-磺酸(2-环丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0142] 联苯基-4-磺酸(2-环丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0143] 5-氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0144] 3,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0145] N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-4-(1,3-噁唑-5-基)-苯磺酰胺；
- [0146] 2,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
- [0147] 2,3-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
- [0148] 5-吡啶-2-基-噁吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0149] 3-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
- [0150] N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-3-三氟甲基-苯磺酰胺；
- [0151] N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺酰胺；
- [0152] 5-氯-噁吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
- [0153] N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-4-三氟甲基-苯磺酰胺；
- [0154] 萘-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；

- [0155] 联苯基-4-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 [0156] 2,5-二氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺；
 [0157] N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-3,4-二甲氧基-苯磺酰胺；
 [0158] N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-4-噁唑-5-基-苯磺酰胺；
 [0159] 3-氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
 [0160] 2,4-二氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
 [0161] 3-氯-N-(2-环丁基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺；
 [0162] 萘-2-磺酸(2-环丁基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 [0163] 5-吡啶-2-基-噁吩-2-磺酸(2-环丁基-嘧啶-4-基)-酰胺；
 [0164] 2,4-二氯-N-(2-环丁基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺；
 [0165] 3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-N-二甲基-苯磺酰胺；和
 [0166] 3,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-N-甲基-苯磺酰胺。
 [0167] 用于制备式 I 化合物的方法是本发明的一个目的。

[0168] 本发明式 I 化合物的制备可以以顺序或会聚成路线进行。本发明的合成在下列反应方案中显示。进行反应和纯化所获产物的技术对于本领域技术人员是已知的。在下列方法描述中所用的取代基和符号具有以上给出的含义，除非有另外相反指示。

[0169] 通常，通过在本领域技术人员已知的各种条件下，用磺酰氯将适当取代的 4-氨基-嘧啶磺酰化，易于得到 I 型化合物。这种条件的实例为 - 如在下面方案中指出的 - 例如，在碱如碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、三乙胺等存在下，处于升高温度的吡啶或者回流条件下的 THF。

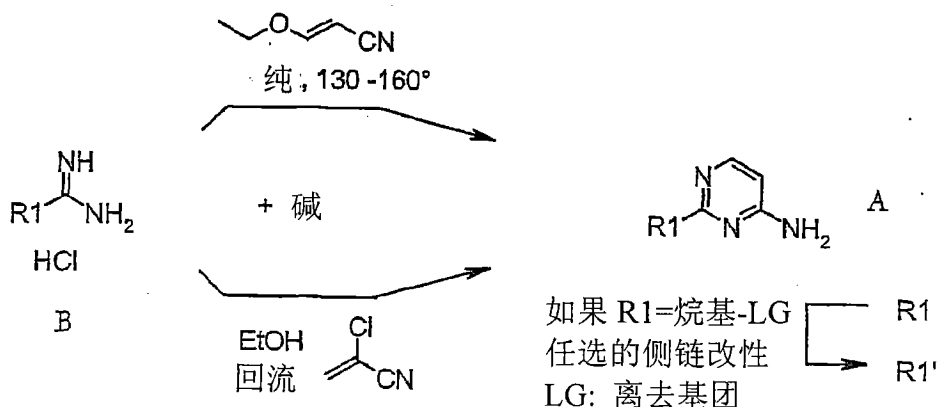
[0170]



[0171] 以这种方式获得的 $\text{R}_5 = \text{H}$ 的化合物 I 可以任选通过以下方法在磺酰胺氮处进一步被取代：在溶剂如 DMF 或 THF 中，用碱如氢氧化钠、碳酸铯、碳酸钾等进行处理，然后用烷基卤如甲基碘、乙基碘、苄基溴等烷基化得到的阴离子，以引入所需的 R_5 取代基。

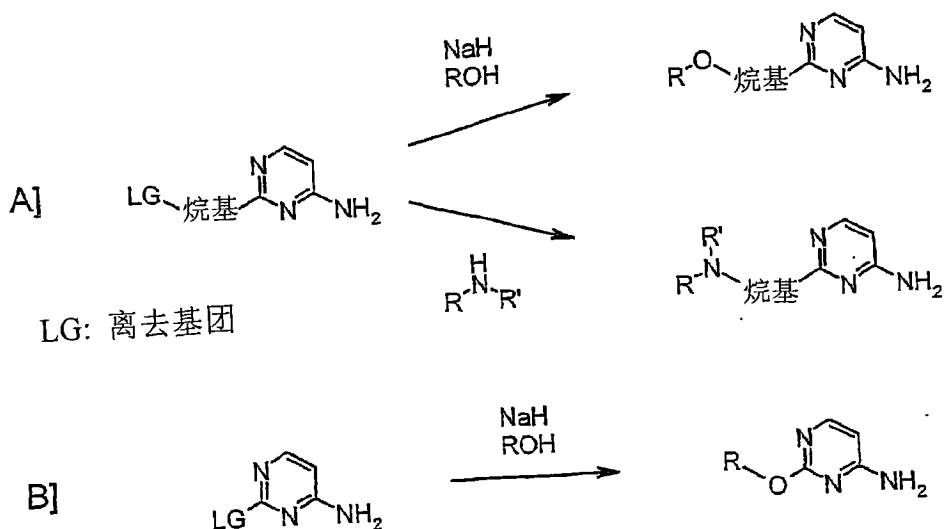
[0172] 适当取代的 4-氨基-嘧啶 A 可以是可商购的，文献中已知的，也可以是从已知原料采用类似于文献方法制得的。一个方便的合成路线使用脒或脒盐 B 作为原料，如果用脒盐作为原料，在用碱如三乙胺、乙醇钠、碳酸钾等处理以释放游离脒后，在先前所述的条件下（例如 J. Heterocyclic Chem. 14, 1977, 1413-1414）用丙烯腈如 2-氯-丙烯腈或 3-乙氧基-丙烯腈进行处理。另外，从文献中还可以获得用于制备适当取代的 4-氨基-嘧啶的备选方法。

[0173]



[0174] 在 4-氨基-嘧啶中间体 A 的 2 位存在适当取代的侧链时,例如在侧链中存在离去基团如卤代基的情况下,可以进行额外但是任意的改性。例如,如下面方案 A 所示,通过将合适的原料用 a) 醇和碱处理以得到芳基-或烷基醚。或者用 b) 胺处理以提供氨基烷基衍生物,可以改变离去基团。当离去基团直接接在嘧啶核的 2 位时,可以以类似方式与醇反应,得到 O-取代的 2-羟基-4-氨基嘧啶(方案 B)。

[0175]

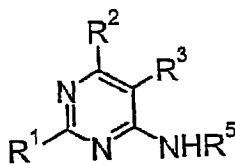


[0176] 式 I 化合物向药用盐的转化可以通过用无机酸,例如氢卤酸,如例如盐酸或氢溴酸,硫酸,硝酸,磷酸等,或者用有机酸,如例如乙酸,柠檬酸,马来酸,富马酸,酒石酸,甲磺酸或对甲苯磺酸处理来进行。相应的羧酸盐也可以通过用生理上相容的碱处理由式 I 化合物制备。

[0177] 式 I 化合物向药用酯或酰胺的转化可以例如通过用羧酸如乙酸,用缩合剂如苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)或 N,N'-二环己基碳二亚胺(DCCI)处理分子中存在的适当的氨基或羟基基团以生成羧酸酯或羧酸酰胺来进行。

[0178] 制备如上定义的式 I 化合物的优选方法包括式 A 化合物的反应

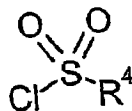
[0179]



A

[0180] 反应在下式化合物的存在下进行

[0181]



[0182] 其中 R¹ 到 R⁵ 如前定义。特别优选的是例如在吡啶或 THF 中,特别是在碱例如碳酸钾、碳酸钠、氢化钠或三乙胺存在下的上述方法。非常优选的是在 50°C 到 70°C 的吡啶的存在下的上述反应。更优选的是在回流条件下的 THF 的存在下的上述方法。

[0183] 优选的中间体是:

[0184] 2-环丙基-嘧啶-4-基胺;

[0185] 2-异丙基-嘧啶-4-基胺;

[0186] 2-叔丁基-嘧啶-4-基胺;

[0187] 2-乙基-嘧啶-4-基胺;

[0188] 2-环丁基-嘧啶-4-基胺;

[0189] 2-甲氧基甲基-嘧啶-4-基胺;

[0190] 2-环丙基甲氧基甲基-嘧啶-4-基胺;

[0191] 2-吗啉-4-基甲基-嘧啶-4-基胺;

[0192] 2-苯基-嘧啶-4-基胺;和

[0193] 2-(2-甲基-噻唑-4-基)-嘧啶-4-基胺。

[0194] 本发明的另一目的是用作治疗活性物质的上述式 I 化合物。

[0195] 用于制备药物的上述化合物也是本发明的一个目的,所述药物用于预防和治疗由与酶 11β-羟基类固醇脱氢酶 1(11βHSD1) 有关的紊乱造成的疾病。

[0196] 同样为本发明一个目的是包含上述式 I 化合物和治疗惰性载体的药物组合物。

[0197] 本发明的另一优选实施方案是上述式 I 化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and 预防糖尿病、肥胖、摄食障碍、异常脂肪血症和高血压。

[0198] 特别优选的是上述根据式 I 的化合物用于制备治疗和预防 II 型糖尿病的药物用途。

[0199] 本发明的另一目的包括根据上述方法中的任一种制备的上述根据式 I 的化合物。

[0200] 治疗和预防糖尿病、肥胖、摄食障碍、异常脂肪血症和高血压的方法也是本发明的一个目的,该方法包括给药有效量的上述式 I 化合物。

[0201] 特别优选的是用于治疗 and 预防 II 型糖尿病的方法,该方法包括给药有效量的上述根据式 I 的化合物。

[0202] 试验程序

[0203] 瞬时表达和部分纯化:

[0204] 将编码人 11β-HSD1 蛋白的 cDNA 克隆到表达载体 pcDNA3(Stratagene) 中。该构

造（详见 Alex Odermatt 等；J Biol Chem., 1999, Vol. 274, Issue 40, 28762-28770）用于在使用 lipofectamine 的 HEK293 细胞（ATCC 数：CRL-1573, 描述于 Graham, F. L., Smiley, J., Russell, W. C., Nairn, R. ; (1977) 中）瞬时表达该蛋白。转染 48h 后, 用冰冷的 PBS (磷酸盐缓冲盐水) 洗涤细胞两次。向 1 体积的细胞在 PBS 悬浮液中加入 2 体积的冰冷的溶胞缓冲液 (50mM Tris ; pH7.5 ; 1mM EDTA ; 100mM NaCl)。采用 Potter 均化器 (20 次振动) 溶解细胞。将得到的匀浆用尖端超声波仪 (10% 输出 ; 2×30 秒) 超声, 并且通过低速离心 (10min×9000g ; 4℃) 清除。通过高速离心 (60min×110' 000g) 收集微粒体部分。将得到的球丸再悬浮在储存缓冲液中 (20mM Tris pH7.5 ; 1mMEDTA ; 10% 甘油), 并且重复离心。将得到的含有微粒体部分的球丸再次置于储存缓冲液, 分成等份在液氮中冷冻保存直至使用。

[0205] 表达 11 β -HSD1 的稳定细胞系的产生：

[0206] 将用于瞬时表达人 11 β -HSD1 的相同构造用于建立稳定表达该蛋白的细胞系。简言之, 根据使用说明使用 lipofectamine 试剂 (Gibco BRL), 用 11 β -HSD1 构造转染 (HEK293) 细胞。转染 2 天后, 引发遗传霉素选择 (0.8mg/ml), 分离数个稳定克隆。将一个克隆进一步用于药理学表征。

[0207] 微粒体试验

[0208] 瞬时表达人 11 β -HSD1 的 HEK293 细胞分离微粒体 (详见上述), 将微粒体在试验缓冲液 (100mM NaCl ; 1mM EDTA ; 1mM EGTA ; 1mM MgCl ; 250mM 蔗糖 ; 20mM Tris pH7.4 ; 可的松 50-200nM 和 NADPH 1mM) 中与不同浓度的测试物质一起温育。在 37℃ 温育 60min. 后, 加热到 80℃ (5min.) 并且加入抑制剂生胃酮 (1 μ M) 停止试验。使用可商购的基于 ELISA 的皮质醇检测试剂盒 (由 Assay Design, Inc. 销售) 测定该试验中产生的皮质醇的量。抑制剂用 IC₅₀ 值表征, 即皮质醇的生成减少 50% 时的浓度。

[0209] 在该试验中, 优选的上述化合物的 IC₅₀ 值小于 1000nM ; 更优选的化合物的 IC₅₀ 值小于 100nM。最优选的化合物的 IC₅₀ 值小于 10nM。

[0210] 细胞试验

[0211] 为了测量抑制剂在完整细胞中的作用, 在 96 孔板上将稳定表达人 11 β -HSD1 的 HEK293 细胞 (见上) 在 DMEM 中培养。向细胞加入第一抑制剂, 60 分钟后加入可的松。在 5% CO₂ 气氛中于 37℃ 温育 60 分钟后, 除去部分培养基, 并且使用可商购的 ELISA 试剂盒 (由 Assay Design, Inc. 销售) 测量可的松向皮质醇的转化。

[0212] 在使用本发明代表性化合物作为测试化合物的微粒体试验中获得的结果示于下表中：

[0213]

h11- β -HSD1	
化合物	IC ₅₀ (nM)
实施例 5	20

化合物	h11-β-HSD1 IC ₅₀ (nM)
实施例 26	167

[0214] 上述化合物的 IC₅₀ 值小于 100uM;更优选化合物的 IC₅₀ 值小于 20uM,特别是小于 5uM。最优选化合物的 IC₅₀ 值小于 0.5uM。这些结果是采用上述试验获得的。

[0215] 式 I 化合物及它们的药用盐和药用酯可以用作药物(例如,以药物制剂的形式)。药物制剂可以内服,如口服(例如以片剂、包衣片剂、糖锭剂、硬和软明胶胶囊、溶液剂、乳剂或混悬剂的形式),经鼻给药(例如以鼻腔喷雾剂的形式)或者直肠给药(例如以栓剂的形式)。然而,还可以肠胃外实施给药,如肌肉或静脉内给药(例如以注射液的形式)。

[0216] 式 I 化合物及它们的药用盐和酯可以与药学上惰性的、无机或有机辅料一起加工,用于生产片剂、包衣片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊。可以将乳糖、玉米淀粉或其衍生物、滑石、硬脂酸或其盐等例如用作片剂、糖锭剂和硬明胶胶囊的这些辅料。

[0217] 软明胶胶囊的合适辅料为,例如植物油、蜡、脂肪、半固体物质和液体多元醇等。

[0218] 制造溶液和糖浆的合适辅料为,例如水、多元醇、蔗糖、转化糖、葡萄糖等。

[0219] 注射液的合适辅料为,例如水,醇类,多元醇,甘油和植物油等。

[0220] 栓剂的合适辅料为,例如天然或硬化油、蜡、脂肪、半固体或液体多元醇等。

[0221] 此外,药物制剂可以含有防腐剂、增溶剂、增加粘度的物质、稳定剂、湿润剂、乳化剂、甜味剂、着色剂、增香剂、用于改变渗透压的盐、缓冲物质、掩蔽剂或抗氧化剂。它们还可以含有其它在治疗学上有价值的物质。

[0222] 根据本发明,式 I 化合物及它们的药用盐可以用于预防和治疗关节炎、心血管疾病、糖尿病、肾衰竭,并且特别是摄食障碍和肥胖。剂量可以在宽范围内变化,当然,在每个具体病例中将和个体需求相适合。通常,在口服给药的情形中,约 0.1mg 至 20mg/kg 体重、优选约 0.5mg 至 4mg/kg 体重(例如,约 300mg/人)的日剂量应当是适当的,该日剂量分成优选 1-3 个单独剂量,其可以例如由相同量组成。但是,当显示必须治疗时,很清楚可以超过如上给出的上限。

[0223] 以下通过实施例举例说明本发明,这些实施例没有限制特性。

[0224] 实施例

[0225] 实施例 1 :3-氯-2-甲基-N-(2-甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺

[0226] 将 2-甲基-嘧啶-4-基胺(91mg, Gabriel, Chem. Ber. 37, 1904, 3641) 和 3-氯-2-甲基-苯磺酰氯(179mg) 溶解在吡啶(5mL) 中,并且将得到的混合物在 50 到 60°C 搅拌 48 小时。然后将混合物真空蒸发并将残余物溶解在乙酸乙酯中。将溶液用 1M CuSO₄ 溶液洗涤两次, Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且蒸发。残余物用快速色谱(CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ 90 : 10 : 0.5) 纯化得到所需的产物 3-氯-2-甲基-N-(2-甲基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺, 为黄色粉末(22mg)。MS(ESI⁻): 297.1 ([M-H]⁻)。

[0227] 实施例 2 :3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺

[0228] 步骤 A] :2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺

[0229] 将环丙基胍盐酸盐 (3.0g) 加入甲醇钠溶液 (5.4M, 4.61mL) 中, 并且将混合物搅拌 1 小时。过滤悬浮液以除去沉淀的 NaCl, 将滤液真空蒸发得到浅棕色残余物 (2.86g)。加入 3- 乙氧基丙烯腈 (2.55mL), 将混合物在 135°C 加热 3 小时, 然后在 RT 再搅拌 12 小时。将反应混合物直接进行快速色谱 (硅胶, 乙酸乙酯), 分离出所需的产物 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺, 为浅棕色泡沫 (1.53g)。¹H NMR (δ, CDCl₃): 8.09 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.68 (br s, 2H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.08-1.04 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H)。MS (ESI⁺): 136.2 (MH⁺)。

[0230] 步骤 A] 的备选制备方法:

[0231] 将环丙基胍盐酸盐 (7.61g) 溶解在乙醇 (125mL) 中, 并且加入三乙胺 (19.35mL) 和 2- 氯 - 丙烯腈 (5.52mL)。将得到的橙黄色溶液回流 30 分钟。冷却混合物并置于冰箱中过夜。过滤除去固体, 滤液真空浓缩。残余物用快速色谱 (乙酸乙酯 / 甲醇 9 : 1) 纯化, 得到 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (4.2g), 为浅棕色固体。该固体仍有未确定的污染组分, 但可以不经进一步纯化直接使用。¹H NMR (δ, DMSO-d₆, 仅为产物信号): 7.88 (d, 1H), 6.64 (br s, 2H), 6.16 (d, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 4H)。

[0232] 步骤 A] 的制备方法参见: Singh 和 Lesher, J. Heterocyclic Chem. 1977, 14(8), 1413-1414

[0233] 步骤 B] :3- 氯 -N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺

[0234] 类似于实施例 1, 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.126g) 和 3- 氯 -2- 甲基 - 苯磺酰氯 (0.2g) 获得该物质, 为浅黄色固体 (0.067g)。MS (ESI⁻): 322.2 ([M-H]⁻)。

[0235] 实施例 3 :N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2,5- 二氟 - 苯磺酰胺

[0236] 类似于实施例 2 的步骤 A] 和 B], 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.150g) 和 2,5- 二氟 - 苯磺酰氯 (0.236g) 获得该物质, 为浅黄色泡沫 (0.1g)。MS (ESI⁺): 312.1 (MH⁺)。

[0237] 实施例 4 : 萘 -2- 磺酸 (2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺

[0238] 类似于实施例 2 的步骤 A] 和 B], 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.1g) 和 萘 -2- 磺酰氯 (0.044g) 获得该物质, 为浅黄色泡沫 (0.1g)。MS (ESI⁻): 324.1 ([M-H]⁻)。

[0239] 实施例 5 : 联苯基 -4- 磺酸 (2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺

[0240] 类似于实施例 2 的步骤 A] 和 B], 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.1g) 和 联苯基 -4- 磺酰氯 (0.18g) 获得该物质, 为浅黄色泡沫 (0.032g)。MS (ESI⁻): 350.2 ([M-H]⁻)。

[0241] 实施例 6 : 喹啉 -8- 磺酸 (2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺

[0242] 类似于实施例 2 的步骤 A] 和 B], 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.1g) 和 喹啉 -8- 磺酰氯 (0.16g) 获得该物质, 为浅黄色泡沫 (8mg)。MS (ESI⁻): 325.1 ([M-H]⁻)。

[0243] 实施例 7 :N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯磺酰胺

[0244] 类似于实施例 2 的步骤 A] 和 B], 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.1g) 和 苯磺酰氯 (0.125g) 获得该物质, 为浅黄色泡沫 (36mg)。MS (ESI⁻): 274.0 ([M-H]⁻)。

[0245] 实施例 8 :N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -5- 氟 -2- 甲基 - 苯磺酰胺

[0246] 类似于实施例 2 的步骤 A] 和 B], 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.1g) 和 苯磺酰氯 (0.178g) 获得该物质, 为浅黄色泡沫 (76mg)。MS (ESI⁻): 306.2 ([M-H]⁻)。

[0247] 实施例 9 :N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -3- 甲氧基 - 苯磺酰胺

[0248] 类似于实施例 2 的步骤 A] 和 B], 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.13g) 和 3- 甲氧

基-苯磺酰氯 (0.2g) 获得该物质,为白色泡沫 (108mg)。MS(ESI⁻):304.1([M-H]⁻)。

[0249] 实施例 10 :N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲氧基-5-甲基-苯磺酰胺

[0250] 类似于实施例 2 的步骤 A] 和 B],从 2-环丙基-嘧啶-4-基胺 (0.15g) 和 2-甲氧基-5-甲基-苯磺酰氯 (0.3g) 获得该物质,为浅棕色固体 (63mg)。MS(ESI⁻):318.0([M-H]⁻)。

[0251] 实施例 11 :3-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-4-甲氧基-苯磺酰胺

[0252] 类似于实施例 2 的步骤 A] 和 B],从 2-环丙基-嘧啶-4-基胺 (0.15g) 和 3-氯-4-甲氧基-苯磺酰氯 (0.32g) 获得该物质,为浅棕色固体 (40mg)。MS(ESI⁻):340.1(MH⁺)。

[0253] 实施例 12 :5-氯-N-(2-环丙基-嘧啶-4-基)-2-甲氧基-苯磺酰胺

[0254] 类似于实施例 2 的步骤 A] 和 B],从 2-环丙基-嘧啶-4-基胺 (0.15g) 和 5-氯-2-甲氧基-苯磺酰氯 (0.32g) 获得该物质,为浅棕色固体 (15mg)。MS(ESI⁻):338.1([M-H]⁻)。

[0255] 实施例 13 :5-氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺

[0256] 步骤 A] :2-异丙基-嘧啶-4-基胺

[0257] 类似于实施例 2,步骤 A],从环丙基胍盐酸盐 (3g) 和 3-乙氧基丙烯腈 (2.5mL) 制备该化合物,得到 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (1.36g),为浅黄色泡沫。MS(ESI⁻):138.1(MH⁺)。

[0258] 步骤 B] :5-氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺

[0259] 类似于实施例 1,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (0.13g) 和 5-氟-2-甲基苯磺酰氯 (0.32g) 获得该物质,为浅黄色泡沫 (72mg)。MS(ESI⁻):308.1([M-H]⁻)。

[0260] 实施例 14 :3,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺

[0261] 类似于实施例 13,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (0.23g) 和 3,4-二氯-苯磺酰氯 (0.41g) 获得该物质,为浅黄色固体 (295mg)。MS(ESI⁻):343.9([M-H]⁻)。

[0262] 实施例 15 :N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-4-(1,3-噁唑-5-基)-苯磺酰胺

[0263] 类似于实施例 13,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (0.174g) 和 4-(1,3-噁唑-5-基)-苯磺酰氯 (0.31g) 获得该物质,为浅黄色泡沫 (295mg)。MS(ESI⁻):343.0([M-H]⁻)。

[0264] 实施例 16 :2,4-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-6-甲基苯磺酰胺

[0265] 类似于实施例 13,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (0.15g) 和 2,4-二氯-6-甲基-苯磺酰氯 (0.284g) 获得该物质,为浅黄色粉末 (87mg)。MS(ESI⁻):358.0([M-H]⁻)。

[0266] 实施例 17 :2,3-二氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺

[0267] 类似于实施例 13,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (0.15g) 和 2,3-二氯-苯磺酰氯 (0.268g) 获得该物质,为浅黄色粉末 (110mg)。MS(ESI⁻):343.9([M-H]⁻)。

[0268] 实施例 18 :4,5-二氯-噻吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺

[0269] 类似于实施例 13,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (0.15g) 和 4,5-二氯-噻吩-2-磺酰氯 (0.275g) 获得该物质,为浅黄色泡沫 (28mg)。MS(ESI⁻):350.0([M-H]⁻)。

[0270] 实施例 19 :5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酸(2-异丙基-嘧啶-4-基)-酰胺

[0271] 类似于实施例 13,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (0.2g) 和 5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰氯 (0.379g) 获得该物质,为浅黄色泡沫 (24mg)。MS(ESI⁻):359.0([M-H]⁻)。

- [0272] 实施例 20 :3- 氯 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基)-2- 甲基 - 苯磺酰胺
- [0273] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.13g) 和 3- 氯 -2- 甲基 - 苯磺酰氯 (0.2g) 获得该物质, 为浅黄色泡沫 (72mg)。MS(ESI⁻):324.1([M-H]⁻)。
- [0274] 实施例 21 :N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基)-3- 三氟甲基 - 苯磺酰胺
- [0275] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.2g) 和 3- 三氟甲基 - 苯磺酰氯 (0.357g) 获得该物质, 为浅黄色泡沫 (62mg)。MS(ESI⁻):344.0([M-H]⁻)。
- [0276] 实施例 22 :N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基)-2- 三氟甲基 - 苯磺酰胺
- [0277] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.2g) 和 2- 三氟甲基 - 苯磺酰氯 (0.357g) 获得该物质, 为浅黄色粉末 (60mg)。MS(ESI⁻):344.1([M-H]⁻)。
- [0278] 实施例 23 :5- 氯 - 噻吩 -2- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基)- 酰胺
- [0279] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.2g) 和 5- 氯 - 噻吩 -2- 磺酰氯 (0.316g) 获得该物质, 为浅黄色粉末 (49mg)。MS(ESI⁻):316.0([M-H]⁻)。
- [0280] 实施例 24 :N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基)-4- 三氟甲基 - 苯磺酰胺
- [0281] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.2g) 和 4- 三氟甲基 - 苯磺酰氯 (0.357g) 获得该物质, 为浅棕色泡沫 (211mg)。MS(ESI⁻):344.1([M-H]⁻)。
- [0282] 实施例 25 : 哌啶 -1- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基)- 酰胺
- [0283] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.2g) 和 哌啶 -1- 磺酰氯 (0.295g) 获得该物质, 不同之处在于使偶联反应在 105°C 的升高温度下进行。获得所需的产物, 为浅黄色泡沫 (139mg)。MS(ESI⁻):283.1([M-H]⁻)。
- [0284] 实施例 26 : 萘 -2- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基)- 酰胺
- [0285] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.13g) 和 萘 -2- 磺酰氯 (0.344g) 获得该物质, 其中进行如下改动: 在该反应中用 THF (5mL) 代替吡啶, 并且使用碳酸钾 (0.144g) 作为碱, 让反应在回流条件下进行 24 小时。冷却后, 将混合物过滤, 真空蒸发, 通过快速色谱分离产物。获得黄色泡沫形式的所需产物 (53mg)。MS(ESI⁻):326.2([M-H]⁻)。
- [0286] 实施例 27 : 联苯基 -4- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基)- 酰胺
- [0287] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.13g) 和 联苯基 -4- 磺酰氯 (0.383g) 获得该物质, 其中进行如下改动: 在该反应中用二噁烷 (5mL) 代替吡啶, 并且使用碳酸钾 (0.144g) 作为碱, 让反应在 90°C 进行 12 小时。冷却后, 将混合物过滤, 真空蒸发, 通过快速色谱分离产物。获得黄色泡沫形式的所需产物 (31mg)。MS(ESI⁻):352.2([M-H]⁻)。
- [0288] 实施例 28 : 2,5- 二氟 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基)- 苯磺酰胺
- [0289] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.13g) 和 2,5- 二氟 - 苯磺酰氯 (0.322g) 获得该物质, 其中进行如下改动: 在该反应中用 THF (5mL) 代替吡啶, 并且使用碳酸钾 (0.144g) 作为碱, 让反应在回流条件下进行 12 小时。冷却后, 将混合物过滤, 真空蒸发, 通过快速色谱分离产物。获得黄色泡沫形式的所需产物 (78mg)。MS(ESI⁻):312.0([M-H]⁻)。
- [0290] 实施例 29 :N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基)-3,4- 二甲氧基 - 苯磺酰胺
- [0291] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (0.13g) 和 3,3- 二甲氧基 - 苯磺酰氯 (0.359g) 获得该物质, 其中进行如下改动: 在该反应中用 THF (5mL) 代替吡啶, 并且使用碳酸钾 (0.144g) 作为碱, 让反应在回流条件下进行 12 小时。冷却后, 将混合物过

滤,真空蒸发,通过快速色谱分离产物。获得黄色泡沫形式的所需产物 (21mg)。MS (ESI⁻): 336.1 ([M-H]⁻)。

[0292] 实施例 30 :N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-3,4-二氯-苯磺酰胺

[0293] 步骤 A:]2-叔丁基-嘧啶-4-基胺

[0294] 类似于实施例 13,步骤 A],从叔丁基胍盐酸盐 (3.0g) 和 3-乙氧基丙烯腈 (2.2 mL) 获得该物质,为黄色泡沫 (2.28g)。MS (EI): 151.0 (M⁺), 136.0 ([M-CH₃]⁺)。

[0295] 步骤 B]:N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-3,4-二氯-苯磺酰胺

[0296] 类似于实施例 13,步骤 B],从 2-叔丁基-嘧啶-4-基胺 (0.15g) 和 3,3-二氯-苯磺酰氯 (0.244g) 获得该物质,为白色泡沫 (0.134g)。MS (ESI⁻): 357.9 ([M-H]⁻)。

[0297] 实施例 31 :N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-5-氟-2-甲基-苯磺酰胺

[0298] 类似于实施例 30,从 2-叔丁基-嘧啶-4-基胺 (0.15g) 和 5-氟-2-甲基-苯磺酰氯 (0.21g) 获得该物质,为浅棕色泡沫 (118mg)。MS (ESI⁻): 322.2 ([M-H]⁻)。

[0299] 实施例 32 :萘-2-磺酸 (2-叔丁基-嘧啶-4-基)-酰胺

[0300] 类似于实施例 30,从 2-叔丁基-嘧啶-4-基胺 (0.15g) 和 萘-2-磺酰氯 (0.23g) 获得该物质,为浅黄色泡沫 (141mg)。MS (ESI⁻): 340.1 ([M-H]⁻)。

[0301] 实施例 33 :N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-2,5-二氟-苯磺酰胺

[0302] 类似于实施例 30,从 2-叔丁基-嘧啶-4-基胺 (0.15g) 和 2,5-二氟-苯磺酰氯 (0.21g) 获得该物质,为浅棕色泡沫 (156mg)。MS (ESI⁻): 326.2 ([M-H]⁻)。

[0303] 实施例 34 :N-(2-叔丁基-嘧啶-4-基)-4-(1,3-噁唑-5-基)-苯磺酰胺

[0304] 类似于实施例 30,从 2-叔丁基-嘧啶-4-基胺 (0.2g) 和 4-(1,3-噁唑-5-基)-苯磺酰氯 (0.322g) 获得该物质,为白色泡沫 (104mg)。MS (ESI⁻): 357.2 ([M-H]⁻)。

[0305] 实施例 35 :3-氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺

[0306] 步骤 A]:2-乙基-嘧啶-4-基胺

[0307] 根据实施例 2,步骤 A],通过备选制备方法,从丙酰脲盐酸盐 (1.45g,类似于 Synth. Commun. 12(13),1982,989-993 和 Tetrahedron Lett. 31(14),1990,1969-1972,从丙腈获得) 和 2-氯-丙烯腈 (1.17mL) 制备中间体。获得 2-乙基-嘧啶-4-基胺,为浅棕色固体 (0.89g): ¹H NMR (δ, DMSO-d₆): 7.96 (d, 1H), 6.68 (br s, 2H), 6.21 (s, 1H), 2.55 (q, 2H), 1.18 (t, 3H)。

[0308] 步骤 B]3-氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺

[0309] 根据实施例 2,步骤 B],从 2-乙基-嘧啶-4-基胺 (0.25g), 和 3-氯-2-甲基-苯磺酰氯 (0.55g) 获得该化合物,为无色固体 (86mg)。MS (ESI⁻): 310.0 ([M-H]⁻)。

[0310] 实施例 36 :2,4-二氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺

[0311] 类似于实施例 35,从 2-乙基-嘧啶-4-基胺 (0.19g) 和 2,4-二氯-6-甲基-苯磺酰氯 (0.48g) 获得该物质,为浅棕色固体 (78mg)。MS (ESI): 346.0 (MH⁺)。

[0312] 实施例 37 :4-氯-N-(2-乙基-嘧啶-4-基)-2,5-二甲基-苯磺酰胺

[0313] 类似于实施例 35,从 2-乙基-嘧啶-4-基胺 (0.19g) 和 4-氯-2,5-二甲基-苯磺酰氯 (0.423g) 获得该物质,为浅棕色固体 (59mg)。MS (ESI): 326.1 (MH⁺)。

[0314] 实施例 38 :3-氯-N-(2-环丁基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺

[0315] 步骤 A]:2-环丁基-嘧啶-4-基胺

[0316] 根据实施例 2 的步骤 A] 方法, 从环丁烷甲脒盐酸盐 (0.3g, 类似于 Synth. Commun. 12(13), 1982, 989-993 和 Tetrahedron Lett. 31(14), 1990, 1969-1972, 从环丁腈获得) 和 3-乙氧基-丙烯腈 (0.3g) 制备该中间体。获得 2-环丁基-咪啉-4-基胺, 为浅棕色固体 (0.26g): $^1\text{H NMR}(\delta, \text{DMSO-d}_6)$: 7.98(d, 1H), 6.66(br s, 2H), 6.21(s, 1H), 3.35-3.37(m, 1H), 2.33-2.23(m, 2H), 2.19-2.12(m, 2H), 1.99-1.88(m, 1H), 1.82-1.74(m, 1H)。

[0317] 步骤 B] 3-氯-N-(2-环丁基-咪啉-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺

[0318] 根据实施例 2, 步骤 B], 从 2-环丁基-咪啉-4-基胺 (0.15g) 和 3-氯-2-甲基-苯磺酰氯 (0.27g) 获得该化合物, 为浅棕色固体 (47mg)。MS(ESI): 338.1(MH⁺)。

[0319] 实施例 39: 萘-2-磺酸(2-环丁基-咪啉-4-基)-酰胺

[0320] 类似于实施例 38, 从 2-环丁基-咪啉-4-基胺 (0.19g) 和萘-2-磺酰氯 (0.27g) 获得该物质, 为橙色固体 (53mg)。MS(ESI): 338.3([M-H]⁻)。

[0321] 实施例 40: 5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酸(2-环丁基-咪啉-4-基)-酰胺

[0322] 类似于实施例 38, 从 2-环丁基-咪啉-4-基胺 (0.25g) 和 5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酰氯 (0.47g) 获得该物质, 为浅棕色固体 (36mg)。MS(ESI): 373.1(MH⁺)。

[0323] 实施例 41: 2,4-二氯-N-(2-环丁基-咪啉-4-基)-6-甲基-苯磺酰胺

[0324] 类似于实施例 38, 从 2-环丁基-咪啉-4-基胺 (0.144g) 和 2,4-二氯-6-甲基-苯磺酰氯 (0.3g) 获得该物质, 为浅棕色固体 (36mg)。MS(ESI): 372.1(MH⁺)。

[0325] 实施例 42: 3,4-二氯-N-(2-甲氧基甲基-咪啉-4-基)-苯磺酰胺

[0326] 步骤 A] 2-甲氧基甲基-咪啉-4-基胺

[0327] 根据实施例 2 的步骤 A], 通过备选方法, 从已知的 2-甲氧基-乙脒盐酸盐 (0.3g, 类似于 Synth. Commun. 12(13), 1982, 989-993 和 Tetrahedron Lett. 31(14), 1990, 1969-1972, 从 2-甲氧基乙腈获得) 和 2-氯-丙烯腈 (0.2mL) 制备 2-甲氧基甲基-咪啉-4-基胺 (在 BE641253, 1964, Ciba Ltd. 的早期专利文献中已有描述)。获得 2-甲氧基甲基-咪啉-4-基胺, 为灰白色固体 (0.11g): $^1\text{H NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$: 8.22(d, 1H), 6.32(d, 1H), 4.98(br s, 2H), 4.49(s, 2H), 3.50(s, 3H)。MS(ESI): 140.3(MH⁺)。

[0328] 步骤 B] 3,4-二氯-N-(2-甲氧基甲基-咪啉-4-基)-苯磺酰胺

[0329] 类似于实施例 2, 步骤 B], 从 2-甲氧基甲基-咪啉-4-基胺 (50mg) 和 3,4-二氯苯磺酰氯 (111mg) 获得该化合物, 为浅黄色固体 (10mg)。MS(ESI): 348.3(MH⁺)。

[0330] 实施例 43: 3-氯-N-(2-环丙基甲氧基甲基-咪啉-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺

[0331] 步骤 A] 2-环丙基甲氧基甲基-咪啉-4-基胺

[0332] 将羟甲基环丙烷 (0.17g) 溶解在 THF (2mL), 并且在 0°C 加入氢化钠分散液 (55% 的油分散液, 0.1g)。将混合物搅拌 30 分钟, 随后滴加 2-氯甲基-咪啉-4-基胺 (0.2g, Eur. Pat. Appl. EP 61318 A2, 1982; Eur. Pat. Appl. 60094A2, 1982) 的 THF (7mL) 溶液。将得到的混合物加热到回流 2 小时, 冷却并且加入水。用乙酸乙酯萃取混合物, 将有机层合并, Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且蒸发。残余物用快速色谱 (乙酸乙酯 / 甲醇 9 : 1) 纯化, 得到 2-环丙基甲氧基甲基-咪啉-4-基胺, 为无色固体 (54mg)。 $^1\text{H NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$: 8.22(d, 1H), 6.32(d, 1H), 4.98(br s, 2H), 4.58(s, 2H), 3.46(d, 2H), 1.21-1.12(m, 1H), 0.59-0.53(m, 2H), 0.27-0.24(m, 2H)。MS(ESI): 180.3(MH⁺)。

[0333] 步骤 B] 3-氯-N-(2-环丙基甲氧基甲基-咪啉-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺

[0334] 类似于实施例 2, 步骤 B], 从 2-环丙基甲氧基甲基-咪啉-4-基胺 (54mg) 和 2-氯-3-甲基-苯磺酰氯 (81mg) 获得该化合物, 为浅黄色固体 (13mg)。MS(ESI) : 368.0(MH⁺)。

[0335] 实施例 44 : 3-氯-2-甲基-N-(2-吗啉-4-基甲基-咪啉-4-基)-苯磺酰胺

[0336] 步骤 A] : 2-吗啉-4-基甲基-咪啉-4-基胺

[0337] 按照 J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I, 1996, 2925 的程序, 将 2-氯甲基-咪啉-4-基胺 (0.35g, Eur. Pat. Appl. EP 61318 A2, 1982 ; Eur. Pat. Appl. 60094A2, 1982) 溶解在乙醇 (10mL) 中, 加入三乙胺 (0.51mL) 和吗啉 (0.21mL)。将混合物加热到回流 48 小时, 然后冷却和真空蒸发。将残余物溶解在乙酸乙酯中, 用 NaCl 饱和的 3N NaOH 洗涤。随后用乙酸乙酯再次萃取水层 5 次, 将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤和蒸发。经过快速色谱 (乙酸乙酯 / 甲醇 8 : 2) 得到所需的产物 2-吗啉-4-基甲基-咪啉-4-基胺, 为浅棕色固体 (0.23 g)。¹H NMR(δ, DMSO-d₆) : 7.99(d, 1H), 6.79(br s, 2H), 6.28(d, 1H), 3.56-3.53(m, 4H), 3.36(s, 2H), 2.46-2.43(m, 4H)。MS(ESI) : 194.9(MH⁺)。

[0338] 步骤 B] 3-氯-2-甲基-N-(2-吗啉-4-基甲基-咪啉-4-基)-苯磺酰胺

[0339] 类似于实施例 2, 步骤 B], 从 2-吗啉-4-基甲基-咪啉-4-基胺 (230mg) 和 2-氯-3-甲基-苯磺酰氯 (319mg) 获得该化合物, 为浅黄色固体 (65mg)。MS(ESI) : 383.1(MH⁺)。

[0340] 实施例 45 : 萘-2-磺酸 (2,6-二甲基-咪啉-4-基)-酰胺

[0341] 类似于实施例 1, 从 2,6-二甲基-咪啉-4-基胺 (0.1g, 可商购) 和萘-2-磺酰氯 (0.185g) 获得该物质, 为白色泡沫 (119mg)。MS(ESI⁻) : 312.0([M-H]⁻)。

[0342] 实施例 46 : 3-氯-N-(2-环丙基-咪啉-4-基)-2-N-二甲基-苯磺酰胺

[0343] 在氩气下于 RT 将 3-氯-N-(2-环丙基-咪啉-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺 (80mg, 实施例 2) 溶解在 DMF (2mL) 中, 加入碳酸铯 (121mg)。20 分钟后, 滴加甲基碘 (46mg, 0.02mL), 并且将得到的混合物搅拌 2 小时。将反应混合物倒入用 NaCl 饱和的冰 / 水中, 并且将产物萃取到乙酸乙酯中。将有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并且蒸发。残余物用快速色谱 (乙酸乙酯在庚烷中的梯度) 纯化, 真空干燥后得到主要产物 3-氯-N-(2-环丙基-咪啉-4-基)-2-N-二甲基-苯磺酰胺 (50mg, 无色油状物)。MS(ESI) : 338.1(MH⁺)。

[0344] 作为该反应的副产物, 还分离出 3-氯-N-[2-环丙基-3-甲基-3H-咪啉-(4E)-亚基]-2-甲基-苯磺酰胺, 为白色泡沫 (11mg)。MS(ESI) : 338.0(MH⁺)。

[0345] 实施例 47 : 3,4-二氯-N-(2-异丙基-咪啉-4-基)-N-甲基-苯磺酰胺

[0346] 类似于实施例 46, 从 3,4-二氯-N-(2-异丙基-咪啉-4-基)-苯磺酰胺 (76mg, 实施例 14), 通过用碳酸铯 (107mg) 和甲基碘 (40mg) 的 DMF (2mL) 溶液处理, 获得该物质。获得的 3,4-二氯-N-(2-异丙基-咪啉-4-基)-N-甲基-苯磺酰胺为无色油状物 (55mg)。MS(ESI) : 360.1(MH⁺)。

[0347] 实施例 48 : 3-氯-2-甲基-N-(2-苯基-咪啉-4-基)-苯磺酰胺

[0348] 类似于实施例 1, 从 2-苯基-咪啉-4-基胺 (134mg, 如实施例 2 的步骤 A] 中所述, 根据 Singh 和 Leshner, J. of Heterocyclic Chem. 1977, 14(8), 1413-1414 制备) 和 2-氯-3-甲基-苯磺酰氯 (194mg) 获得该物质, 为无色固体 (60mg)。MS(ESI) : 360.3(MH⁺)。

[0349] 实施例 49 :3-氯-2-甲基-N-[2-(2-甲基-噻唑-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺酰胺

[0350] 步骤 A]2-(2-甲基-噻唑-4-基)-嘧啶-4-基胺

[0351] 如实施例 2 的步骤 A] 所述,从 2-乙基-噻唑-4-甲脒盐酸盐 (3g),通过用乙醇钠 (3.13mL 的 5.4M 溶液) 和 3-乙氧基丙烯腈 (1.73mL) 处理,获得该物质。得到的 2-(2-乙基-噻唑-4-基)-嘧啶-4-基胺 (2.56g) 为棕色固体。MS (ESI⁺):193.3 (MH⁺)。

[0352] 步骤 B]3-氯-2-甲基-N-[2-(2-甲基-噻唑-4-基)-嘧啶-4-基]-苯磺酰胺

[0353] 类似于实施例 1,从 2-(2-甲基-噻唑-4-基)-嘧啶-4-基胺 (179mg) 和 2-氯-3-甲基-苯磺酰氯 (200mg) 获得该物质,为浅黄色泡沫 (54mg)。MS (ESI⁻):379.0 ([M-H]⁻)。

[0354] 实施例 50 :3-氯-N-(2-甲氧基甲基-嘧啶-4-基)-2-甲基-苯磺酰胺

[0355] 类似于实施例 42,步骤 B],从 2-甲氧基甲基-嘧啶-4-基胺 (在实施例 42 的步骤 A 中获得),50mg) 和 3-氯-2-甲基-苯磺酰氯 (97mg) 获得该物质,为浅黄色固体 (11mg)。MS (ESI⁺):328.1 (MH⁺)。

[0356] 实施例 51 :萘-2-磺酸 (2,5,6-三甲基-嘧啶-4-基)-酰胺

[0357] 步骤 A] :2,5,6-三甲基-嘧啶-4-基胺

[0358] 将 4-氯-2,5,6-三甲基-嘧啶 (143g, CAS 34916-70-6,参见 Curd, R., J. Chem. Soc. (1946),362,365) 用 100% NH₃ (900g) 在 100-150°C 处理 6 小时。将反应混合物冷却并且蒸发。将残余物溶解在水 (200mL) 中,用 CHCl₃ 萃取。分离有机层,水层用 Na₂CO₃ 饱和。用更多的 CHCl₃ 萃取水溶液 4 次,并且将合并的有机萃取物蒸发,得到 30g 残余物。将该残余物溶解在乙酸乙酯中,用石油醚沉淀。过滤并且干燥固体,得到 17g 的 2,5,6-三甲基-嘧啶-4-基胺。Mp :187°C。

[0359] 步骤 B] 萘-2-磺酸 (2,5,6-三甲基-嘧啶-4-基)-酰胺

[0360] 类似于实施例 1,从 2,5,6-三甲基-嘧啶-4-基胺 (100mg) 和 萘-2-磺酰氯 (165mg) 以低产率获得该物质,得到的萘-2-磺酸 (2,5,6-三甲基-嘧啶-4-基)-酰胺为浅棕色泡沫 (8mg)。MS (ESI⁻):326.3 ((M-H)⁻)。

[0361] 实施例 52 :4,5-二氯-2-氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺

[0362] 类似于实施例 13,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (200mg) 和 4,5-二氯-2-氟-苯磺酰氯 (384mg) 获得该物质,为橙色粉末 (107mg)。MS (ESI⁻):362.0 ((M-H)⁻)。

[0363] 实施例 53 :2,4-二氟-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺

[0364] 类似于实施例 13,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (200mg) 和 2,4-二氟-苯磺酰氯 (300mg) 获得该物质,为黄色粉末 (68mg)。MS (ESI⁻):312.0 ((M-H)⁻)。

[0365] 实施例 54 :2-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺

[0366] 类似于实施例 13,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (200mg) 和 2-氯-苯磺酰氯 (308mg) 获得该物质,为浅黄色泡沫 (127mg)。MS (ESI⁻):310.0 ((M-H)⁻)。

[0367] 实施例 55 :4-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺

[0368] 类似于实施例 13,从 2-异丙基-嘧啶-4-基胺 (200mg) 和 4-氯-苯磺酰氯 (308mg) 获得该物质,为浅黄色泡沫 (127mg)。MS (ESI⁻):310.0 ((M-H)⁻)。

[0369] 实施例 56 :3-氯-N-(2-异丙基-嘧啶-4-基)-苯磺酰胺

- [0370] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (200mg) 和 3- 氯 - 苯磺酰氯 (308mg) 获得该物质, 为浅黄色泡沫 (175mg)。MS (ESI⁻) :310.0 ((M-H)⁻)。
- [0371] 实施例 57 :2,4- 二氯 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯磺酰胺
- [0372] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (200mg) 和 2,4- 二氯 - 苯磺酰氯 (358mg) 获得该物质, 为橙色粉末 (163mg)。MS (ESI⁻) :344.0 ((M-H)⁻)。
- [0373] 实施例 58 :2,4- 二氯 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) -5- 甲基 - 苯磺酰胺
- [0374] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (200mg) 和 2,4- 二氯 -5- 甲基 - 苯磺酰氯 (378mg) 获得该物质, 为橙色粉末 (194mg)。MS (ESI⁻) :358.0 ((M-H)⁻)。
- [0375] 实施例 59 :2,5- 二氯 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯磺酰胺
- [0376] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (200mg) 和 2,5- 二氯 - 苯磺酰氯 (358mg) 获得该物质, 为橙色粉末 (160mg)。MS (ESI⁻) :344.0 ((M-H)⁻)。
- [0377] 实施例 60 :3- 溴 -5- 氯 - 噻吩 -2- 磺酸 (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺
- [0378] 类似于实施例 13, 从 2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (200mg) 和 3- 溴 -5- 氯 - 噻吩 -2- 磺酰氯 (431mg) 以低产率获得该物质, 为橙色粉末 (12mg)。MS (ESI⁻) :393.8 ((M-H)⁻)。
- [0379] 实施例 61 :2,4- 二氯 -N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -6- 甲基 - 苯磺酰胺
- [0380] 类似于实施例 2, 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (190mg) 和 2,4- 二氯 -6- 甲基 - 苯磺酰氯 (438mg) 获得该物质, 为浅棕色固体 (75mg)。MS (ESI) :358.1 (MH⁺)。
- [0381] 实施例 62 :4- 氯 -N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2,5- 二甲基 - 苯磺酰胺
- [0382] 类似于实施例 2, 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (190mg) 和 4- 氯 -2,5- 二甲基苯磺酰氯 (403mg) 获得该物质, 为浅棕色固体 (73mg)。MS (ESI) :338.0 (MH⁺)。
- [0383] 实施例 63 :N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2,4- 二甲氧基 - 苯磺酰胺
- [0384] 类似于实施例 2, 从 2- 环丙基嘧啶 -4- 基胺 (150mg) 和 2,4- 二甲氧基 - 苯磺酰氯 (315mg) 以低产率获得该物质, 为无色固体 (13mg)。MS (ESI⁻) :334.1 ((M-H)⁻)。
- [0385] 实施例 64 :3- 氯 -N-(2- 环戊基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺
- [0386] 步骤 A] :2- 环戊基 - 嘧啶 -4- 基胺
- [0387] 类似于实施例 2 的步骤 A], 通过备选方法, 从环戊烷甲脒盐酸盐 (CAS68284-02-6) (500mg) 和 2- 氯丙烯腈 (324mg) 获得该物质。得到的 2- 环戊基 - 嘧啶 -4- 基胺为无定形玻璃 (142mg)。MS (ESI) :164.6 (MH⁺)。该物质被几种不能确定的副产物污染。
- [0388] 步骤 B] :3- 氯 -N-(2- 环戊基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺
- [0389] 类似于实施例 2, 步骤 B], 从 2- 环戊基 - 嘧啶 -4- 基胺 (158mg) 和 3- 氯 -2- 甲基 - 苯磺酰氯 (261mg) 获得该物质, 为浅棕色固体 (75mg)。MS (ESI) :352.4 (MH⁺)。
- [0390] 实施例 65 :5- 苯基 - 噻吩 -2- 磺酸 (2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺
- [0391] 类似于实施例 2, 从 2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基胺 (100mg) 和 5- 苯基 - 噻吩 -2- 磺酰氯 (203mg, CAS 97272-02-1, 根据 Sone 等, Bull. Chem. Soc. J. (1985), 58(3), 1063 的方法制备) 获得该物质, 为无色固体 (33mg)。MS (ESI⁻) :356.3 ((M-H)⁻)。
- [0392] 实施例 66 :3- 氯 -N-(2- 环丙基甲氧基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺
- [0393] 步骤 A] :2- 环丙基甲氧基 - 嘧啶 -4- 基胺
- [0394] 将环丙基甲醇 (724mg) 溶解在 DMF (4mL) 中, 用氢化钠 (401mg, 60% 在矿物油中) 在 0°C 处理 30 分钟。然后一滴接一滴地加入 4- 氨基 -2- 氯 - 嘧啶 (260mg, CAS 7461-50-9)

或者根据 J. Am. Chem. Soc. 1930, 52, 1152-1157 的方法制备) 的 DMF (4mL) 溶液。将混合物在室温搅拌 1 小时, 然后在 50°C 搅拌过夜。将混合物倒入水中, 并且用 NaCl 饱和混合物。然后用乙酸乙酯萃取水溶液, 将有机层用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥并且蒸干。用硅胶快速色谱纯化残余物, 使用乙酸乙酯在庚烷中的梯度作为洗脱液。获得所需的产物, 为浅黄色油状物 (169mg)。MS (EI) : 166. 2 (M+H⁺)。

[0395] 步骤 B] : 3- 氯 -N-(2- 环丙基甲氧基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺

[0396] 类似于实施例 1, 从 2- 环丙基甲氧基 - 嘧啶 -4- 基胺 (220mg) 和 3- 氯 -2- 甲基 - 苯磺酰氯 (161mg) 以低产率得到所需产物, 该物质为浅黄色泡沫 (14mg)。MS (ESI) : 352. 1 ((M-H)⁻)。

[0397] 实施例 67 : 2-[(3, 4- 二氯 - 苯磺酰基) - (2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 氨基] -N, N- 二甲基 - 乙酰胺

[0398] 将 3, 4- 二氯 -N-(2- 异丙基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯磺酰胺 (80mg, 实施例 14) 溶解在 DMF (1mL) 中并且用碳酸铯 (113mg) 处理。向混合物中加入 2- 氯 -N, N- 二甲基乙酰胺 (37mg), 将得到的悬浮液在室温搅拌 48 小时然后在 80°C 搅拌 24 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, Na₂SO₄ 干燥并且蒸干。残余物用硅胶快速色谱纯化, 使用 DCM/MeOH/NH₄OH 9 : 1 : 0. 1 作为洗脱液。获得所需的产物, 为无色玻璃 (28mg)。MS (ESI) : 431. 3 (MH⁺)。

[0399] 实施例 68 : N- 苄基 -3- 氯 -N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺

[0400] 类似于实施例 67, 使用苄基氯 (61mg) 作为烷基化试剂, 从 3- 氯 -N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺 (120mg, 实施例 2) 获得该物质。获得所需的产物, 为无色油状物 (74mg)。MS (EI) : 414. 1 (M+H⁺)。

[0401] 实施例 69 : 3- 氯 -N- 环丙基甲基 -N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺

[0402] 类似于实施例 67, 使用溴甲基 - 环丙烷 (65mg) 作为烷基化试剂, 从 3- 氯 -N-(2- 环丙基 - 嘧啶 -4- 基) -2- 甲基 - 苯磺酰胺 (120mg, 实施例 2) 获得该物质。获得所需的产物, 为无色油状物 (89mg)。MS (EI) : 377 (M⁺), 378. 3 (M+H⁺)。

[0403] 实施例 70 : 3- 氯 -2- 甲基 -N-(6- 苄基 - 嘧啶 -4- 基) - 苯磺酰胺

[0404] 类似于实施例 1, 从 6- 苄基 - 嘧啶 -4- 基胺 (97mg, CAS 3435-29-8) 和 3- 氯 -2- 甲基 - 苯磺酰氯 (128mg) 得到该物质。得到的所需的产物为浅黄色泡沫 (67mg)。MS (ESI) : 358. 0 ((M-H)⁻)。

[0405] 实施例 A

[0406] 可以采用本身已知的方式, 使用式 I 化合物作为活性成分制备具有如下组成的片剂 :

[0407]		每片
[0408]	活性成分	200mg
[0409]	微晶纤维素	155mg
[0410]	玉米淀粉	25mg
[0411]	滑石	25mg
[0412]	羟丙基甲基纤维素	20mg
[0413]		425mg

[0414] 实施例 B

[0415] 可以采用本身已知的方式,使用式 I 化合物作为活性成分制备具有如下组成的胶囊:

[0416]	<u>每个胶囊</u>
[0417] 活性成分	100.0mg
[0418] 玉米淀粉	20.0mg
[0419] 乳糖	95.0mg
[0420] 滑石	4.5mg
[0421] 硬脂酸镁	<u>0.5mg</u>
[0422]	220.0mg