

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680023038.4

[51] Int. Cl.

A61K 31/506 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

[43] 公开日 2008年6月25日

[11] 公开号 CN 101208093A

[22] 申请日 2006.4.25

[21] 申请号 200680023038.4

[30] 优先权

[32] 2005.4.27 [33] SE [31] 0500959-2

[86] 国际申请 PCT/SE2006/000476 2006.4.25

[87] 国际公布 WO2006/115452 英 2006.11.2

[85] 进入国家阶段日期 2007.12.26

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 阿尔夫·克利森

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 封新琴

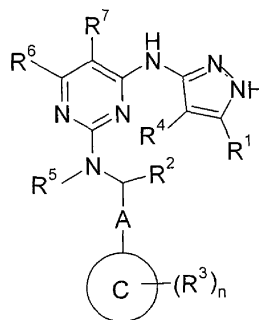
权利要求书 8 页 说明书 52 页 附图 1 页

[54] 发明名称

吡唑-嘧啶衍生物在治疗疼痛中的用途

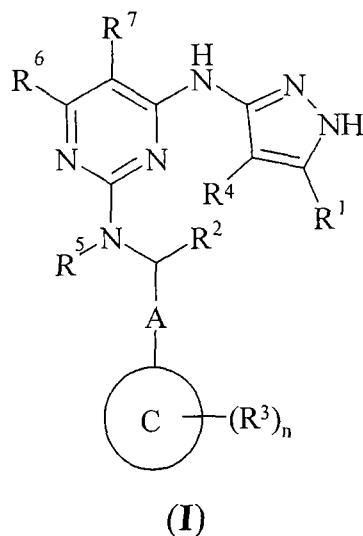
[57] 摘要

本发明涉及式(I)的吡唑-嘧啶在制备用于治疗或预防疼痛的药物中的用途,式(I)中, n = 0、1、2 或 3; 以及含有它们的药物组合物以及它们的方法用途。



(I)

1. 式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疼痛的药物中的用途,



式(I)中:

A 为直接键或 C<sub>1-2</sub> 亚烷基; 其中所述 C<sub>1-2</sub> 亚烷基可任选被一个或多个 R<sup>22</sup> 取代;

环 C 为碳环或杂环;

R<sup>1</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷酰基、C<sub>1-6</sub> 烷酰氧基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨甲酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨甲酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub>, 其中 a 为 0-2、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨磺酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、碳环或杂环; 其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>4</sup> 可以各自独立地任选在碳上被一个或多个 R<sup>8</sup> 取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自 R<sup>9</sup> 的基团取代;

R<sup>2</sup> 选自氢、氰基、氨甲酰基、氨磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷酰基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨甲酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨甲酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub>, 其中 a 为 0-2、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨磺酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨磺酰基、碳环或杂环; 其中 R<sup>2</sup> 可任选在碳上被一个或多个 R<sup>10</sup> 取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自 R<sup>11</sup> 的基团取代;

$R^3$  选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环；其中  $R^3$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{12}$  取代；以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{13}$  的基团取代；

$R^5$  为氢或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基；其中所述任选的取代基选自一个或多个  $R^{14}$ ；

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{16}$  的基团取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 5 或 6-元碳环或 5 或 6-元杂环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合；其中生成的二环中的双键进一步离域经过整个二环；以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{18}$  的基团取代；

$n = 0, 1, 2$  或 3；其中  $R^3$  可相同或不同；

$R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{17}$  和  $R^{22}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环；其中  $R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{17}$  和  $R^{22}$  可以各自独立地任选在碳上被

一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^9$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$  和  $R^{20}$  独立地选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基；其中  $R^9$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$  和  $R^{20}$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{21}$  取代；

$R^{19}$  和  $R^{21}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环；其中  $R^{19}$  和  $R^{21}$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{23}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代；

$R^{23}$  选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、 $N$ -甲基- $N$ -乙基氨基、乙酰基氨基、 $N$ -甲基氨基甲酰基、 $N$ -乙基氨基甲酰基、 $N,N$ -二甲基氨基甲酰基、 $N,N$ -二乙基氨基甲酰基、 $N$ -甲基- $N$ -乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 $N$ -甲基氨磺酰基、 $N$ -乙基氨磺酰基、 $N,N$ -二甲基氨磺酰基、 $N,N$ -二乙基氨磺酰基或  $N$ -甲基- $N$ -乙基氨磺酰基；以及

$R^{24}$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基。

2. 权利要求 1 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途，其中 A 为直接键。

3. 权利要求 1 或 2 的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途，其中环 C 为苯基、噻吩基、吡啶基或噻唑基。

4. 权利要求 1-3 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途，其中  $R^1$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基； $C_{1-6}$  烷

基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0; 或碳环; 其中  $R^1$  可任选在碳上被一个或多个  $R^8$  取代; 其中  $R^8$  选自卤素或碳环。

5. 权利要求 1-4 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其中  $R^4$  为氢。

6. 权利要求 1-5 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其中:

$R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基; 其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代;

$R^{10}$  选自卤素、羟基、羧基、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基) 氨甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨甲酰基或杂环; 其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代;

$R^{19}$  选自羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^{20}$  为  $C_{1-6}$  烷基。

7. 权利要求 1-6 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其中  $R^3$  选自卤素、硝基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基; 其中  $R^3$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{12}$  取代; 且  $R^{12}$  为卤素。

8. 权利要求 1-7 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其中  $R^5$  为氢或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基; 其中所述任选取代的取代基选自一个或多个  $R^{14}$ ; 且  $R^{14}$  为羟基。

9. 权利要求 1-8 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其中:

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基) 氨基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基) 氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基或杂环; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{16}$  的基团取代;

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 6-元碳环或 5 或 6-元杂环, 其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合; 其中生成的二环中的双键进一步离域经过整个二环; 以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{18}$  的基团取代;

$R^{15}$  选自卤素、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、碳环或杂环；其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{17}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；

$R^{16}$  为  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{18}$  为  $C_{1-6}$  烷酰基；

$R^{19}$  选自卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基或杂环；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代；

$R^{20}$  为  $C_{1-6}$  烷基；以及

$R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基。

10. 权利要求 1-9 中任一项的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途，其中  $n=0$  或 1。

11. 权利要求 1 中所述的式(I)化合物的用途，其中：

A 为直接键；

环 C 为苯基、噻吩基、吡啶基或噻唑基；

$R^1$  选自氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、环丙基甲基、苄基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、仲丁氧基、二甲基氨基、甲基硫基或环丙基；

$R^2$  选自甲基、乙基、三氟甲基、羟基甲基、羧基甲基、氨基甲基、甲氧基甲基、吗啉代基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1-羧基乙基、2-二甲基氨基乙基、2-二乙基氨基乙基、乙酰氨基甲基、2-[ $N$ -甲基- $N$ -(2-甲氧基乙基)氨基]乙基、2-[ $N$ -甲基- $N$ -(2-羟基乙基)氨基]乙基、2-( $N$ -甲基氨基甲酰基)乙基、2-[ $N$ -(2-羟基乙基)氨基甲酰基]乙基、2-( $N,N$ -二甲基氨基甲酰基)乙基、2-吗啉代基乙基、2-吡咯烷-1-基乙基或 2-(1-甲基哌嗪-4-基)乙基、1-甲基-2-羟基乙基；

$R^3$  选自氟、硝基、三氟甲基或甲氧基；

$R^4$  为氢；

$R^5$  为氢、甲基或 2-羟基乙基；

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、 $N$ -甲基- $N$ -丙基氨

基、*N*-乙基氨基甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丁氧基羰基、吗啉代基、吡咯烷基或哌嗪基；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{16}$  的基团取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环，所述二环选自喹啉基、噻吩并[3,2-*d*]嘧啶基、噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基、噻吩并[3,4-*d*]嘧啶基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基或5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶基；以及其中所述二环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；以及其中所述5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基或5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶基可以任选在氮上被选自  $R^{18}$  的基团取代；

$R^{15}$  选自氟、羟基、氨基、乙氧基、二甲基氨基、苯基、吡咯烷基、哌嗪基或吗啉代基；其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{16}$  为甲基；

$R^{17}$  选自氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；

$R^{18}$  为乙酰基；

$R^{19}$  选自氟、羟基、甲氧基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉代基；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{24}$  的基团取代；

$R^{20}$  为甲基；

$R^{24}$  为甲基；

$n = 0$  或  $1$ ；

或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求 1 中所述的式(I)化合物的用途，所述化合物选自：

(2*R*)-2-({4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-5-氟嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇；

5-溴- $N^4$ -(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1*S*)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺；

(2*R*)-2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇；

(2*R*)-2-({5-氯-4-[(3-异丙氧基-1*H*-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-

氟苯基)乙醇;

(3S)-3-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)-N-甲基丙酰胺;

(3S)-3-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-5-氯嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)丙-1-醇;

2-({5-氯-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}-6-[(5-异丙氧基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)丙烷-1,3-二醇;

2-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基]嘧啶-4-基)氨基]丙烷-1,3-二醇;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-(4-氟-苯基)-乙基]-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-7-氟喹唑啉-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇; 以及

2-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙烷-1,3-二醇;

或其药学上可接受的盐。

13. 权利要求1-12中任一项的用途, 其中所述用途是治疗。

14. 权利要求1-12中任一项的用途, 其中所述用途是预防。

15. 权利要求1-14中任一项的用途, 其中所述疼痛选自由化学、机械、热、感染或发炎的组织创伤或癌症所引起的疼痛。

16. 权利要求1-15中任一项的用途, 其中所述疼痛为创伤后疼痛、头痛和偏头痛, 各种关节炎和炎性症状如骨关节炎和类风湿性关节炎, 慢性炎症相关的肌筋膜痛和腰背痛、骨病、细胞增殖如癌症(实体瘤和白血病)。

17. 权利要求1-16中任一项的用途, 其中所述疼痛是中枢或外周源性疼痛, 例如三叉神经痛、带状疱疹后神经痛(PHN)、疼痛性糖尿病单/多神经病变, 以及神经损害、脊髓损伤、中枢后中风、多发性硬化症和帕金森病相关的疼痛。

18. 权利要求1-17中任一项的用途, 其中所述疼痛是内脏源性疼痛, 例如由溃疡、痛经、子宫内膜异位、IBS和消化不良引起的疼痛。



19. 权利要求 1-18 中任一项的用途, 其中式(I)化合物的每日剂量为约 0.1 mg 至约 1000 mg 的活性物质。

20. 权利要求 19 的用途, 其中式(I)化合物的每日剂量为约 1 mg 至约 750 mg 的活性物质。

21. 权利要求 20 的用途, 其中式(I)化合物的每日剂量为约 1 mg 至约 500 mg 的活性物质。

22. 一种药物组合物, 其用于预防和/或治疗疼痛, 所述组合物包括作为活性物质的式(I)化合物, 以及任选混合有药学上可接受的助剂、稀释剂或载体。

23. 治疗或预防疼痛的方法, 包括对需要所述治疗或预防的患者给药治疗有效量的权利要求 1 中提及的式(I)化合物。

24. 权利要求 23 的方法, 其中所述疼痛由化学、机械、热、感染或发炎的组织创伤或癌症所引起的疼痛; 创伤后疼痛、头痛和偏头痛、各种关节炎和炎性症状如骨关节炎和类风湿性关节炎、慢性炎症相关的肌筋膜痛和腰背痛、骨病、细胞增殖如癌症(实体瘤和白血病); 中枢或外周源性疼痛, 例如三叉神经痛、带状疱疹后神经痛(PHN)、疼痛性糖尿病单/多神经病变、神经损害、脊髓损伤、中枢后中风、多发性硬化症和帕金森病相关的疼痛; 内脏源性疼痛, 例如由溃疡、痛经、子宫内膜异位、IBS 和消化不良引起的疼痛。

25. 权利要求 1 中提及的式(I)化合物或其药学上可接受的盐, 其用于治疗或预防疼痛。

## 吡唑-嘧啶衍生物在治疗疼痛中的用途

### 技术领域

本发明涉及某些新吡唑-嘧啶衍生物或其药学上可接受的盐的新用途，发现这些吡唑-嘧啶衍生物具有止痛活性，因而可用于治疗或预防人体或动物的疼痛症状，例如在制备用于治疗或预防温血动物例如人的药物中的用途。

### 背景技术

当前疼痛症状的治疗方案所用的化合物利用非常有限范围的药理学机理。一类化合物，即阿片样物质，刺激内源性内啡肽系统；这类物质的实例有吗啡。阿片样物质类的化合物具有数个限制它们用途的缺陷，例如催吐和便秘作用，以及对呼吸能力的负面影响。它们的用途也受到它们的上瘾倾向的限制。第二类主要的止痛剂，即 COX-1 或 COX-2 类型的非甾体抗炎止痛剂，也具有诸如严重疼痛症状疗效不充分等倾向性，并且长期使用 COX-1 抑制剂引起粘膜溃疡。目前使用的其它药物的止痛作用机理的特点不足和/或治疗潜力有限。

受体酪氨酸激酶(RTKs)是蛋白激酶的亚家族，其在细胞信号传导中起着关键作用，并且也牵涉在与神经活性相关的各种过程中。这些包括在脊髓以及在疼痛信号开始的外周神经末梢中的疼痛传递。

Trk 是 RTK 类的高亲合性受体，其被一组称作神经营养因子(NTFs)的可溶性生长因子激活，其中神经生长因子(NGF)激活 TrkA，脑源性神经营养因子(BDNF)和 NT-4/5 激活 TrkB，以及 NT3 激活 TrkC。各 Trk 受体含有胞外结构域(配体结合)、跨膜区和胞内结构域(包括激酶结构域)。当激酶与配体结合时，激酶催化自动磷酸化，并引发下游信号转导路径。

Trk 在其发展过程中广泛地表达在神经元组织中，其在神经元组织中对神经细胞的维持和存活是至关重要的。大量报道表明，Trk 对神经系统的发育和功能均有重要的作用(例如，Patapoutian, A.等人的综述, *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280)。

在过去的十年中，发表了大量将 Trk 信号传导与引起疼痛联系起来的文章。NGF 水平在发炎后增加，并且 NGF 促使基础和刺激引发的感觉增敏(例如，Safieh-Garabedian et al. *British Journal of Pharmacology* 1995, **115**, 1265)如 mRNA 水平增加所表明的，BDNF 水平在发炎后于背根神经节中也得到增加(Cho et al. *Brain Research* 1997, **749**, 358)。对于 TrkA/TrkB 和它们的配体 NGF/BDNF 在疼痛中的关系，有力的支持来源于利用抗体以及清除 NGF 或 BDNF 的免疫球蛋白对 NGF 或 Trk 受体的融合蛋白的研究。一些这样的研究已经表明了诱发有炎症的动物中的止痛作用(例如，Lewin 等人 *European Journal of Neuroscience* 1994, **6**, 1903; McMahon et al. *Nature Medicine* 1995, **1**, 774)。尽管这些研究并不处理 Trk 受体激酶本身，但是它们表明了，对 NGF 或 BDNF 受体偶联的酪氨酸激酶的抑制也可以产生止痛作用。

近期的文献也表明，利用 NGF 激活 TrkA，产生了一些离子通道的下游增量调节，这对从发炎的神经末梢增加电信号是重要的，从而引起疼痛(例如，VR-1, Winston et al. *Pain* 2001, **89**, 181; Sodium channels, Choi et al. *Molecular and Cellular Biology* 2001, **21**, 2695; ASIC, Mamet et al. *Journal of Biological Chemistry* 2003, **278**, 48907)。

我们已经意料不到地发现，一些吡唑-嘧啶衍生物通过起到 TrkA 和 TrkB 抑制剂的作用而具有有效的止痛活性。

一些报道指出，对 TrkA 和 TrkB 具有高度选择性的选择性 Trk 酪氨酸激酶抑制剂。Cephalon 描述了 CEP-751、CEP-701 (George, D. 等人 *Cancer Research*, 1999, **59**, 2395-2401)和其它吡唑并吡啶类似物(WO0114380) 作为 Trk 抑制剂。这表明，当将与 CEP-701/751 相关的生物碱 K252a 注射至患有胰腺炎(pancreatitis)的大鼠时，生物碱 K252a 能够抑制机械超敏反应(Winston et al. *Journal of Pain* 2003, **4**, 329)。

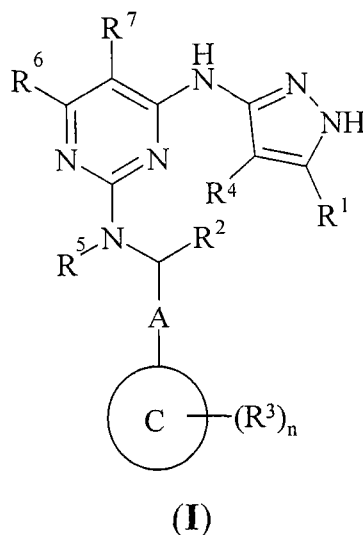
日本专利申请 2003-231687 披露，在 4,5-位上稠合亚环烷基的吡唑化合物起到神经营养因子受体抑制剂的作用，并且能够用作止痛药。GlaxoSmithKline 披露了一些羟吡唑化合物，这些羟吡唑化合物用作 TrkA 抑制剂，并且可用于治疗疼痛和癌症(WO0220479, WO0220513)。

Vertex Pharmaceutical 在专利申请 WO0250065 和 WO0262789 中披露吡唑化合物是 GSK3、Aurora 等抑制剂，并且可用于治疗癌症。AstraZeneca PLC

报道过，作为 IGF-1 受体激酶抑制剂的吡唑化合物 (WO0348133)。

### 发明内容

本发明一方面提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防疼痛的药物中的用途



其中：

A 为直接键或 C<sub>1-2</sub> 亚烷基；其中所述 C<sub>1-2</sub> 亚烷基可任选被一个或多个 R<sup>22</sup> 取代；

环 C 为碳环或杂环；

R<sup>1</sup> 和 R<sup>4</sup> 独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷酰基、C<sub>1-6</sub> 烷酰氧基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、C<sub>1-6</sub> 烷酰基氨基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基甲酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub>，其中 a 为 0-2、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基磺酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、碳环或杂环；其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>4</sup> 可以各自独立地任选在碳上被一个或多个 R<sup>8</sup> 取代；以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分，则所述氮原子可以任选被选自 R<sup>9</sup> 的基团取代；

R<sup>2</sup> 选自氢、氰基、氨基甲酰基、氨基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷酰基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基甲酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基甲酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基 S(O)<sub>a</sub>，其中 a 为 0-2、C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基、N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)氨基磺酰基、N,N-(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基磺酰基、碳环或杂环；其中 R<sup>2</sup> 可任选在碳上被一个或多个 R<sup>10</sup> 取代；以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分，则所述氮原子可以

任选被选自  $R^{11}$  的基团取代;

$R^3$  选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环; 其中  $R^3$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{12}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{13}$  的基团取代;

$R^5$  为氢或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基; 其中所述任选的取代基选自一个或多个  $R^{14}$ ;

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{16}$  的基团取代;

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 5 或 6-元碳环或 5 或 6-元杂环, 其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合; 其中生成的二环中的双键进一步离域经过整个二环; 以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{18}$  的基团取代;

$n = 0, 1, 2$  或 3; 其中  $R^3$  可相同或不同;

$R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{17}$  和  $R^{22}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂

环；其中  $R^8$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{17}$  和  $R^{22}$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^9$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$  和  $R^{20}$  独立地选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基；其中  $R^9$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{18}$  和  $R^{20}$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{21}$  取代；

$R^{19}$  和  $R^{21}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基磺酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环；其中  $R^{19}$  和  $R^{21}$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{23}$  取代；以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代；

$R^{23}$  选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、 $N$ -甲基- $N$ -乙基氨基、乙酰基氨基、 $N$ -甲基氨基甲酰基、 $N$ -乙基氨基甲酰基、 $N,N$ -二甲基氨基甲酰基、 $N,N$ -二乙基氨基甲酰基、 $N$ -甲基- $N$ -乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、 $N$ -甲基氨基磺酰基、 $N$ -乙基氨基磺酰基、 $N,N$ -二甲基氨基磺酰基、 $N,N$ -二乙基氨基磺酰基或  $N$ -甲基- $N$ -乙基氨基磺酰基；以及

$R^{24}$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基。

本发明的另一方面提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途，其中：

A 为直接键或  $C_{1-2}$  亚烷基；其中所述  $C_{1-2}$  亚烷基可任选被一个或多个  $R^{22}$  取代；

环 C 为碳环或杂环；

$R^1$  和  $R^4$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环; 其中  $R^1$  和  $R^4$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^8$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^9$  的基团取代;

$R^2$  选自氢、氰基、羧基、氨甲酰基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨磺酰基、碳环或杂环; 其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{11}$  的基团取代;

$R^3$  选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环; 其中  $R^3$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{12}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{13}$  的基团取代;

$R^5$  为氢或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基; 其中所述任选取代的取代基选自一个或多个  $R^{14}$ ;

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有

-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{16}$  的基团取代;

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 5 或 6-元碳环或 5 或 6-元杂环, 其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合; 以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{18}$  的基团取代;

$n = 0, 1, 2$  或  $3$ ; 其中  $R^3$  可相同或不同;

$R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{17}$  和  $R^{22}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为  $0-2$ 、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环; 其中  $R^8, R^{10}, R^{12}, R^{14}, R^{15}, R^{17}$  和  $R^{22}$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代;

$R^9, R^{11}, R^{13}, R^{16}, R^{18}$  和  $R^{20}$  独立地选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨甲酰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基; 其中  $R^9, R^{11}, R^{13}, R^{16}, R^{18}$  和  $R^{20}$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{21}$  取代;

$R^{19}$  和  $R^{21}$  独立地选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为  $0-2$ 、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环; 其中  $R^{19}$  和  $R^{21}$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{23}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有 -NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代;

$R^{23}$  选自卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、三氟甲基、氨基、羧基、氨甲酰基、巯基、氨磺酰基、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、乙酰基、乙酰氧基、甲基氨基、乙基氨基、二甲基氨基、二乙基氨基、 $N$ -甲基- $N$ -乙基氨基、乙酰基氨基、 $N$ -甲基氨甲酰基、 $N$ -乙基氨甲酰基、 $N,N$ -二甲基氨甲



酰基、*N,N*-二乙基氨基甲酰基、*N*-甲基-*N*-乙基氨基甲酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基、乙基磺酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、*N*-甲基氨基磺酰基、*N*-乙基氨基磺酰基、*N,N*-二甲基氨基磺酰基、*N,N*-二乙基氨基磺酰基或 *N*-甲基-*N*-乙基氨基磺酰基；以及

$R^{24}$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、氨基甲酰基、*N*-( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、*N,N*-( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、苄基、苄氧基羰基、苯甲酰基和苯基磺酰基。

式(I)所含变量的优选值如下所示。适当时，在本申请上下文中所限定任何定义、权利要求或实施方案的情况下，可使用这些值。

A 为直接键。

A 为  $C_{1-2}$  亚烷基。

A 为任选被一个或多个  $R^{22}$  取代的  $C_{1-2}$  亚烷基。

环 C 为碳环。

环 C 为杂环。

环 C 为苯基或噻吩基。

环 C 为苯基。

环 C 为噻吩基。

环 C 为噻吩基、吡啶基、噻唑基。

环 C 为噻吩-2-基、吡啶-2-基、噻唑-2-基。

环 C 为苯基或噻吩-2-基。

环 C 为苯基、噻吩基、吡啶基、噻唑基。

环 C 为苯基、噻吩-2-基、吡啶-2-基、噻唑-2-基。

环 C 不是吡啶基或异噻唑基。

环 C 不是吡啶-2-基、吡啶-3-基或异噻唑-5-基。

环 C 和  $(R^3)_n$  一起为 4-氟苯基。

$R^1$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、*N,N*-( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中 a 为 0、或者碳环；其中  $R^1$  可任选在碳上被一个或多个  $R^8$  取代；其中  $R^8$  选自卤素或碳环。

$R^1$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、*N,N*-( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中 a 为 0、或者碳环。

$R^1$  选自氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、

异丙氧基、仲丁氧基、二甲基氨基、甲硫基或环丙基；其中

$R^8$  选自氟、环丙基或苯基。

$R^1$  选自氢、甲基、乙基、叔丁基、甲氧基、乙氧基、二甲基氨基、甲硫基或环丙基。

$R^1$  选自氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基、环丙基甲基、苄基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、仲丁氧基、二甲基氨基、甲硫基或环丙基。

$R^1$  选自氢、甲基、乙基、叔丁基、甲氧基、二甲基氨基、甲硫基或环丙基。

$R^1$  为环丙基。

$R^4$  为氢。

$R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基。

$R^2$  选自甲基、乙基或异丙基。

$R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基；其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代。

$R^2$  选自甲基、乙基或异丙基；其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代。

$R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基；其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代；

$R^{10}$  选自卤素、羟基、羧基、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N$ - $(C_{1-6}$  烷基) $_2$  氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N$ - $(C_{1-6}$  烷基) 氨甲酰基、 $N,N$ - $(C_{1-6}$  烷基) $_2$  氨甲酰基或杂环；其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{19}$  选自羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^{20}$  为  $C_{1-6}$  烷基。

$R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基；其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代；其中

$R^{10}$  选自羟基、羧基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N$ - $(C_{1-6}$  烷基) $_2$  氨基或杂环；其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述杂环含有 -NH- 部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{20}$  为  $C_{1-6}$  烷基；以及

$R^{19}$  选自羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基。

$R^2$  选自甲基、乙基或异丙基；其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代；

$R^{10}$  选自氟、羟基、羧基、氨基、甲氧基、二甲基氨基、*N*-甲基-*N*-乙基氨基、乙酰基氨基、*N*-甲基氨基甲酰基、*N*-乙基氨基甲酰基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基、吡咯烷-1-基或哌嗪基或吗啉代基；其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述哌嗪基含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{19}$  选自羟基或甲氧基；

$R^{20}$  为甲基。

$R^2$  选自甲基、乙基或异丙基；其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代；其中

$R^{10}$  选自羟基、羧基、甲氧基、*N*-甲基-*N*-乙基氨基、二乙基氨基、吡咯烷基或哌嗪基或吗啉基；其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{20}$  为甲基；以及

$R^{19}$  选自羟基或甲氧基。

$R^2$  选自甲基、乙基或异丙基；其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代；其中

$R^{10}$  选自羟基、羧基、甲氧基、*N*-甲基-*N*-乙基氨基、二乙基氨基、吡咯烷-1-基或哌嗪-1-基或吗啉代基；其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{20}$  为甲基；以及

$R^{19}$  选自羟基或甲氧基。

$R^2$  选自甲基、乙基、三氟甲基、羟基甲基、羧基甲基、氨基甲基、甲氧基甲基、吗啉代基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、1-羧基乙基、2-二甲基氨基乙基、2-二乙基氨基乙基、乙酰氨基甲基、2-[*N*-甲基-*N*-(2-甲氧基乙基)氨基]乙基、2-[*N*-甲基-*N*-(2-羟基乙基)氨基]乙基、2-(*N*-甲基氨基甲酰基)乙基、2-[*N*-(2-羟基乙基)氨基甲酰基]乙基、2-(*N,N*-二甲基氨基甲酰基)乙基、2-吗啉代基乙基、2-吡咯烷-1-基乙基或 2-(1-甲基哌嗪-4-基)乙基、1-甲基-2-羟基乙基。

$R^2$  为甲基；其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代；其中

$R^{10}$  为羟基。

$R^3$  选自卤素、硝基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；其中  $R^3$  可任选在碳上被

一个或多个  $R^{12}$  取代；其中

$R^{12}$  为卤素。

$R^3$  选自卤素、硝基或  $C_{1-6}$  烷氧基。

$R^3$  选自氟、硝基、甲基或甲氧基；其中  $R^3$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{12}$  取代；其中

$R^{12}$  为氟。

$R^3$  选自氟、硝基、三氟甲基或甲氧基。

$R^3$  选自氟、硝基或甲氧基。

$R^3$  为氟。

$R^5$  为氢。

$R^5$  为  $C_{1-6}$  烷基。

$R^5$  是任选取代的  $C_{1-6}$  烷基；其中所述任选的取代基选自一个或多个  $R^{14}$ 。

$R^5$  为氢或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基；其中所述任选的取代基选自一个或多个  $R^{14}$ ；其中

$R^{14}$  为羟基。

$R^5$  为氢、甲基或任选取代的乙基；其中所述任选的取代基选自一个或多个  $R^{14}$ ；其中

$R^{14}$  为羟基。

$R^5$  为氢或任选取代的乙基；其中所述任选的取代基选自一个或多个  $R^{14}$ ；其中

$R^{14}$  为羟基。

$R^5$  为氢、甲基或 2-羟基乙基。

$R^5$  为氢或 2-羟基乙基。

$R^5$  为氢。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基磺酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；以及其中如果所述杂

环含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{16}$  的基团取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、羟基、三氟甲氧基、氨基、羧基、氨基甲酰基、巯基、氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷酰基、 $C_{1-6}$  烷酰氧基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为 0-2、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基磺酰基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、碳环或杂环; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{16}$  的基团取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基或  $C_{1-6}$  烷氧基羰基; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub>氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基或杂环; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{16}$  的基团取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、甲基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、 $N-(乙基)$ 氨基甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基或丁氧基羰基; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、 $N$ -甲基- $N$ -丙基氨基、 $N$ -乙基氨基甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丁氧基羰基, 吗啉代基, 吡咯烷基或哌嗪基; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代; 以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{16}$  的基团取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基氨基、丙基氨基、 $N-(乙基)$ 氨基甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基或丁氧基羰基; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代。

$R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 5 或 6-元碳环或 5 或 6-元杂环, 其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合; 其中生成的二环中的双键进一步离域经过整个二环; 以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取

代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{18}$  的基团取代。

$R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 5 或 6-元碳环或 5 或 6-元杂环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合；以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{18}$  的基团取代。

$R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 5 或 6-元碳环或 5 或 6-元杂环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合；以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代。

$R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环，所述二环选自喹唑啉基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶基、噻吩并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶基或 5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶基；以及其中所述二环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；以及其中所述 5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶基或 5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶基可以任选在氮上被选自  $R^{18}$  的基团取代。

$R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环，所述二环选自喹唑啉基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,4-d]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶基或吡啶并[2,3-d]嘧啶基；以及其中所述喹唑啉基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,4-d]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶基或吡啶并[2,3-d]嘧啶基可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基或杂环；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{16}$  的基团取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 6-元碳环或 5 或 6-元杂环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合；其中生成的二环中的双键进一步离域经过整个二环；以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{18}$  的基团取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氮甲酰基或  $C_{1-6}$  烷氧基羰基；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 5 或 6-元碳环或 5 或 6-元杂环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合；以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、 $N$ -甲基- $N$ -丙基氨基、 $N$ -乙基氮甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丁氧基羰基、吗啉代基、吡咯烷基或哌嗪基；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{16}$  的基团取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环，所述二环选自喹唑啉基、噻吩并[3,2- $d$ ]嘧啶基、噻吩并[2,3- $d$ ]嘧啶基、1 $H$ -吡唑并[3,4- $d$ ]嘧啶基、噻吩并[3,4- $d$ ]嘧啶基、吡啶并[2,3- $d$ ]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3- $d$ ]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3- $d$ ]嘧啶基或 5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4- $d$ ]嘧啶基；以及其中所述二环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；以及其中所述 5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3- $d$ ]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3- $d$ ]嘧啶基或 5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4- $d$ ]嘧啶基可以任选在氮上被选自  $R^{18}$  的基团取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、甲基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、 $N$ -(乙基)氮甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基或丁氧基羰基；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环，所述二环选自喹唑啉基、噻吩并[3,2- $d$ ]嘧啶基、噻吩并[2,3- $d$ ]嘧啶基、噻吩并[3,4- $d$ ]嘧啶基、1 $H$ -吡唑并[3,4- $d$ ]嘧啶基或吡啶并[2,3- $d$ ]嘧啶基；以及其中所述喹唑啉基、噻吩并[3,2- $d$ ]嘧啶基、噻吩并[2,3- $d$ ]嘧啶基、噻吩并[3,4- $d$ ]嘧啶基、1 $H$ -吡唑并[3,4- $d$ ]嘧啶基或吡啶并[2,3- $d$ ]嘧啶基可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基氨基、丙基氨基、 $N$ -(乙基)氮甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基或丁氧基羰基；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环，所述二环选自喹唑啉

啉基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,4-d]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶基或吡啶并[2,3-d]嘧啶基；以及其中所述喹唑啉基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,4-d]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶基或吡啶并[2,3-d]嘧啶基可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基或杂环；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{16}$  的基团取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 6-元碳环或 5 或 6-元杂环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合；其中生成的二环中的双键进一步离域经过整个二环；以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{18}$  的基团取代；

$R^{15}$  选自卤素、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N-(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、碳环或杂环；其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{17}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；

$R^{16}$  为  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{18}$  为  $C_{1-6}$  烷酰基；

$R^{19}$  选自卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基或杂环；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代；

$R^{20}$  为  $C_{1-6}$  烷基；以及

$R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N-(C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基或  $C_{1-6}$  烷氧基羰基；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 5 或 6-元碳环或 5 或 6-元杂环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合；以及其中所述碳环或杂环可任选



在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；其中

$R^{15}$  选自卤素、羟基、碳环或杂环；其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{17}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；

$R^{20}$  为  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{19}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷氧基或杂环；其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代；以及

$R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、*N*-甲基-*N*-丙基氨基、*N*-乙基氨甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丁氧基羰基、吗啉代基，吡咯烷基或哌嗪基；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{16}$  的基团取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环，所述二环选自喹唑啉基、噻吩并[3,2-*d*]嘧啶基、噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基、噻吩并[3,4-*d*]嘧啶基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基或 5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶基；以及其中所述二环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；以及其中所述 5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基或 5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶基可以任选在氮上被选自  $R^{18}$  的基团取代；

$R^{15}$  选自氟、羟基、氨基、乙氧基、二甲基氨基、苯基，吡咯烷基或哌嗪基或吗啉代基；其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{17}$  选自氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；

$R^{16}$  为甲基；

$R^{18}$  为乙酰基；

$R^{19}$  选自氟、羟基、甲氧基或哌嗪基，吡咯烷基或吗啉代基；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{24}$  的基团取代；

$R^{20}$  为甲基; 以及

$R^{24}$  为甲基。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基氨基、丙基氨基、*N*-(乙基)氨基甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基或丁氧基羰基; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代;

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环, 所述二环选自喹唑啉基、噻吩并[3,2-*d*]嘧啶基、噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、噻吩并[3,4-*d*]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基或吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基; 以及其中所述喹唑啉基、噻吩并[3,2-*d*]嘧啶基、噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、噻吩并[3,4-*d*]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基或吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代; 其中

$R^{15}$  选自氟、羟基、苯基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉代基; 其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代; 以及其中如果所述哌嗪基含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代;

$R^{17}$  选自氟、氯、甲基、甲氧基或乙氧基; 其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代;

$R^{20}$  为甲基;

$R^{19}$  选自氟、甲氧基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉代基; 其中如果所述哌嗪基含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代; 以及

$R^{24}$  为甲基。

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氯、溴或丙基氨基; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代; 其中  $R^{15}$  为羟基;

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环, 所述二环选自喹唑啉基。

$R^{10}$  选自卤素、羟基、羧基、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、*N,N*-( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、*N*-( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、*N,N*-( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基甲酰基或杂环; 其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代。

$R^{10}$  选自羟基、羧基、 $C_{1-6}$  烷氧基、*N,N*-( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基或杂环; 其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代。

$R^{10}$  选自氟、羟基、羧基、氨基、甲氧基、二甲基氨基、*N*-甲基-*N*-乙基氨基、乙酰基氨基、*N*-甲基氨基甲酰基、*N*-乙基氨基甲酰基、*N,N*-二甲基氨基甲酰基、吡咯烷-1-基或哌嗪基或吗啉代基；其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述哌嗪基含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代。

$R^{10}$  选自羟基、羧基、甲氧基、*N*-甲基-*N*-乙基氨基、二乙基氨基、吡咯烷基或哌嗪基或吗啉基；其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{20}$  的基团取代。

$R^{10}$  选自羟基、羧基、甲氧基、*N*-甲基-*N*-乙基氨基、二乙基氨基、吡咯烷-1-基或哌嗪-1-基或吗啉代基；其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{20}$  的基团取代。

$R^{14}$  为羟基。

$R^{15}$  选自卤素、羟基、碳环或杂环；其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代。

$R^{15}$  选自氟、羟基、苯基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉代基；其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述哌嗪基含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代。

$R^{17}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代。

$R^{17}$  选自氟、氯、甲基、甲氧基或乙氧基；其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代。

$R^{20}$  为  $C_{1-6}$  烷基。

$R^{20}$  为甲基。

$R^{19}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷氧基或杂环；其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代。

$R^{19}$  选自氟、甲氧基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉代基；其中如果所述哌嗪基含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代。

$R^{19}$  选自羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基。

$R^{19}$  选自羟基或甲氧基。

$R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基。

$R^{24}$  为甲基。

$n = 0$  或  $1$ 。

$n = 0$ 。

$n = 1$ 。

因此，本发明另一方面提供如上所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途，其中：

A 为直接键；

环 C 为碳环或杂环；

$R^1$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ ，其中  $a$  为  $0$ 、或 碳环；其中  $R^1$  可任选在碳上被一个或多个  $R^8$  取代；

$R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基；其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代；

$R^3$  选自卤素、硝基、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；其中  $R^3$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{12}$  取代；

$R^4$  为氢；

$R^5$  为氢或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基；其中所述任选的取代基选自一个或多个  $R^{14}$ ；

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、硝基、氰基、氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $C_{1-6}$  烷氧基羰基或杂环；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；以及其中如果所述杂环含有  $-NH$ -部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{16}$  的基团取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成 6-元碳环或 5 或 6-元杂环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合；其中生成的二环中的双键进一步离域经过整个二环；以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；以及其中如果所述杂环含有  $-NH$ -部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{18}$  的基团取代；

$R^8$  选自卤素或碳环；

$R^{10}$  选自卤素、羟基、羧基、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷酰基氨基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基甲酰基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基甲酰基或杂环；其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述杂环含有  $-NH$ -部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{12}$  为卤素;

$R^{14}$  为羟基;

$R^{15}$  选自卤素、羟基、氨基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、碳环或杂环; 其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代; 以及其中如果所述杂环含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代;

$R^{16}$  为  $C_{1-6}$  烷基;

$R^{17}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基; 其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代;

$R^{18}$  为  $C_{1-6}$  烷酰基;

$R^{19}$  选自卤素、羟基、 $C_{1-6}$  烷氧基或杂环; 以及其中如果所述杂环含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代;

$R^{20}$  为  $C_{1-6}$  烷基;

$R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基; 以及

$n = 0$  或  $1$ 。

因此, 本发明另一方面提供如上所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途, 其中:

A 为直接键;

环 C 为碳环或杂环;

$R^1$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷基  $S(O)_a$ , 其中  $a$  为  $0$ 、或 碳环;

$R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基; 其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代;

$R^3$  选自卤素、硝基或  $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^4$  为氢;

$R^5$  为氢或任选取代的  $C_{1-6}$  烷基; 其中所述任选的取代基选自一个或多个  $R^{14}$ ;

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、卤素、 $C_{1-6}$  烷基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨基、 $N$ -( $C_{1-6}$  烷基)氨甲酰基或  $C_{1-6}$  烷氧基羰基; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代;

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的键一起形成  $5$  或  $6$ -元碳环或  $5$  或  $6$ -元杂环, 其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合; 以及其中所述碳环或杂环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代;

$R^{10}$  选自羟基、羧基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $N,N$ -( $C_{1-6}$  烷基) $_2$  氨基或杂环；其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个羟基或  $C_{1-6}$  烷氧基取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{14}$  为羟基；

$R^{15}$  选自卤素、羟基、碳环或杂环；其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{17}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基；其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；其中  $R^{19}$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷氧基或杂环；其中如果所述杂环含有-NH-部分，则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代；

$R^{20}$  为  $C_{1-6}$  烷基；

$R^{24}$  为  $C_{1-6}$  烷基；以及

$n = 0$  或  $1$ 。

因此，本发明另一方面提供如上所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途，其中：

A 为直接键；

环 C 为苯基、噻吩基、吡啶基、噻唑基；

$R^1$  选自氢、甲基、乙基、异丙基、叔丁基、三氟甲基，环丙基甲基，苄基、甲氧基、乙氧基、丙氧基，异丙氧基，仲丁氧基、二甲基氨基、甲硫基或环丙基；

$R^2$  选自甲基、乙基、三氟甲基，羟基甲基，羧基甲基，氨基甲基、甲氧基甲基，吗啉代基甲基、1-羟基乙基，2-羟基乙基、1-羧基乙基，2-二甲基氨基乙基，2-二乙基氨基乙基、乙酰氨基甲基，2-[ $N$ -甲基- $N$ -(2-甲氧基乙基)氨基]乙基，2-[ $N$ -甲基- $N$ -(2-羟基乙基)氨基]乙基，2-( $N$ -甲基氨基甲酰基)乙基，2-[ $N$ -(2-羟基乙基)氨基甲酰基]乙基，2-( $N,N$ -二甲基氨基甲酰基)乙基，2-吗啉代基乙基，2-吡咯烷-1-基乙基或 2-(1-甲基哌嗪-4-基)乙基、1-甲基-2-羟基乙基；

$R^3$  选自氟、硝基、三氟甲基或甲氧基；

$R^4$  为氢；

$R^5$  为氢、甲基或 2-羟基乙基；

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、硝基、氰基、氨基、甲基、甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、二甲基氨基、 $N$ -甲基- $N$ -丙基氨

基、*N*-乙基氨基甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、丁氧基羰基、吗啉代基，吡咯烷基或哌嗪基；其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{16}$  的基团取代；

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环，所述二环选自喹唑啉基、噻吩并[3,2-*d*]嘧啶基、噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基、噻吩并[3,4-*d*]嘧啶基、吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基或 5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶基；以及其中所述二环可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代；以及其中所述 5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基或 5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶基可以任选在氮上被选自  $R^{18}$  的基团取代；

$R^{15}$  选自氟、羟基、氨基、乙氧基、二甲基氨基、苯基，吡咯烷基或哌嗪基或吗啉代基；其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{20}$  的基团取代；

$R^{16}$  为甲基；

$R^{17}$  选自氟、氯、甲基、甲氧基、乙氧基或丙氧基；其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代；

$R^{18}$  为乙酰基；

$R^{19}$  选自氟、羟基、甲氧基或哌嗪基，吡咯烷基或吗啉代基；以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{24}$  的基团取代；

$R^{20}$  为甲基；

$R^{24}$  为甲基；

$n = 0$  或  $1$ 。

因此，本发明另一方面提供如上所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐的用途，其中：

A 为直接键；

环 C 为苯基或噻吩-2-基；

$R^1$  选自氢、甲基、乙基、叔丁基、甲氧基、二甲基氨基、甲硫基或环丙基；

$R^2$  选自甲基、乙基或异丙基；其中  $R^2$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{10}$  取代；

$R^3$  选自氟、硝基或甲氧基；

$R^4$  为氢;

$R^5$  为氢或 2-羟基乙基;

$R^6$  和  $R^7$  独立地选自氢、氟、氯、溴、甲基、乙基氨基、丙基氨基、*N*-(乙基)氨基甲酰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基或丁氧基羰基; 其中  $R^6$  和  $R^7$  可以各自独立地任选在碳上被一个或多个  $R^{15}$  取代;

或者  $R^6$  和  $R^7$  与它们所连接的嘧啶一起形成二环, 所述二环选自喹唑啉基、噻吩并[3,2-*d*]嘧啶基、噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、噻吩并[3,4-*d*]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基或吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基; 以及其中所述喹唑啉基、噻吩并[3,2-*d*]嘧啶基、噻吩并[2,3-*d*]嘧啶基、噻吩并[3,4-*d*]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-*d*]嘧啶基或吡啶并[2,3-*d*]嘧啶基可任选在碳上被一个或多个  $R^{17}$  取代;

$R^{10}$  选自羟基、羧基、甲氧基、*N*-甲基-*N*-乙基氨基、二乙基氨基、吡咯烷-1-基或哌嗪-1-基或吗啉代基; 其中  $R^{10}$  可任选在碳上被一个或多个羟基或甲氧基取代; 以及其中所述哌嗪基可以任选在氮上被选自  $R^{20}$  的基团取代;

$R^{15}$  选自氟、羟基、苯基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉代基; 其中  $R^{15}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代; 以及其中如果所述哌嗪基含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{20}$  的基团取代;

$R^{17}$  选自氟、氯、甲基、甲氧基或乙氧基; 其中  $R^{17}$  可任选在碳上被一个或多个  $R^{19}$  取代;

$R^{19}$  选自氟、甲氧基、哌嗪基、吡咯烷基或吗啉代基; 其中如果所述哌嗪基含有-NH-部分, 则所述氮原子可以任选被选自  $R^{24}$  的基团取代;

$R^{20}$  为甲基;

$R^{24}$  为甲基;

$n = 0$  或 1。

在本发明另一方面, 本发明待使用的优选化合物为

5-氯- $N^4$ -(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -(1-苯基乙基)嘧啶-2,4-二胺;

5-溴- $N^4$ -(3-乙基-1*H*-吡唑-5-基)- $N^2$ -(1-苯基乙基)嘧啶-2,4-二胺;

$N^4$ -(3-叔丁基-1*H*-吡唑-5-基)-5-氯- $N^2$ -(1-苯基乙基)嘧啶-2,4-二胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -(1-苯基乙基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2,4-二胺;



5-溴-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-溴-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-苯基丙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-溴-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-硝基苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-2-({5-溴-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

5-溴-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-(1-苯基乙基)嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-(1-苯基丙基)嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-苯基乙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1R)-1-苯基乙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-溴-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-(1-苯基丙基)嘧啶-2,4-二胺;

5-溴-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-苯基乙基]嘧啶-2,4-二胺;

N<sup>4</sup>-(5-叔丁基-1H-吡唑-3-基)-5-氯-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-溴-N<sup>4</sup>-(5-叔丁基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-溴-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-2-({5-溴-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-6-甲基嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-(1-苯基乙基)嘧啶-2,4-二胺;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-甲基-N<sup>2</sup>-(1-苯基乙基)嘧啶-2,4-二胺;

(2S)-2-({5-溴-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-[[1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]氨基]嘧啶-4-羧酸丁酯;

(2R)-2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2S)-2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-({5-溴-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2S)-2-({5-溴-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-[[[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]氨基]嘧啶-4-羧酸甲酯];

6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-N-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]-2-[[[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]氨基]嘧啶-4-甲酰胺];

(2R)-2-({5-溴-4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

5-氯-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺;

5-溴-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-N<sup>4</sup>-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-5-氟嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-[[[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基]嘧啶-4-羧酸乙酯];

2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-甲基嘧啶-2,4-二胺;

2-({5-溴-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

6-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

5,6-二氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-5-甲基嘧啶

-2,4-二胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-5-氟- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

(2S)-2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

(2R)-2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

3-({5-溴-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)丙酸;

2-[{5-溴-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}(1-苯基乙基)氨基]乙醇;

5-氟- $N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-甲氧基乙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-氟- $N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[1-(4-氟苯基)-2-吗啉-4-基乙基]嘧啶-2,4-二胺;

2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(2-噻吩基)乙醇;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-苯基乙基]喹唑啉-2,4-二胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]喹唑啉-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

$N^4$ -(5-叔丁基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺;

$N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]- $N^4$ -(5-甲基-1H-吡唑-3-基)喹唑啉-2,4-二胺;

(2R)-2-({4-[(5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基]喹唑啉-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]噻吩并[2,3-d]

嘧啶-2,4-二胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]噻吩并[3,2-d]

嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基}氨基)-2-苯基乙醇;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]噻吩并[2,3-d]嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]噻吩并[3,4-d]嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^6$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4,6-二胺;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(3S)-3-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)丙-1-醇;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-7-甲基喹唑啉-2,4-二胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-甲基喹唑啉-2,4-二胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-甲氧基喹唑啉-2,4-二胺;

7-氯- $N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺;

6-氯- $N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-8-甲氧基喹唑啉-2,4-二胺;

8-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-({6-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]喹唑啉-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

(2R)-2-({7-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]喹唑啉-2-基}氨基)-2-苯基乙醇;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-7-氟喹唑啉-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-7-甲基喹唑啉-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-6-甲氧基喹唑啉-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-6-氟-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]喹唑啉-2,4-二胺;

(2R)-2-({5-溴-4-[(3-甲氧基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-[(5-氯-4-[[5-(甲硫基)-1H-吡唑-3-基]氨基]嘧啶-2-基)氨基]-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-({4,5-二氯-6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-{{5-氯-4-(1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-2-基}氨基}-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-[(5-氯-4-[[3-(二甲基氨基)-1H-吡唑-5-基]氨基]嘧啶-2-基)氨基]-2-(4-氟苯基)乙醇;

3-({5-溴-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-甲基-3-苯基丙酸;

3-({5-溴-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-甲基-3-苯基丙-1-醇;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)-3-吗啉-4-基丙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)-3-吡咯烷-1-基丙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-3-(二乙基氨基)-1-(4-氟苯基)丙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-{(1S)-1-(4-氟苯基)-3-[(2-甲氧基乙基)(甲基)氨基]丙基}嘧啶-2,4-二胺;

2-[[[(3S)-3-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)丙基](甲基)氨基]乙醇;

(3S)-3-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)丙-1-醇;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-5-甲基嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-5-氟嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(R)-2-[4-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基氨基)-吡啶并[2,3d]嘧啶-2-基氨基]-2-(4-氟-苯基)-乙醇;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(S)-1-(2-甲氧基-苯基)-乙基]-嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-5-硝基嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-5-硝基嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-甲基-N<sup>2</sup>-(1-吡啶-2-基乙基)嘧啶-2,4-二胺;

1-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-1-苯基丙-2-醇;

5-氯-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)-乙基]-N<sup>4</sup>-(5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基)-嘧啶

-2,4-二胺;

5-溴-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-(1-吡啶-2-基乙基)-嘧啶-2,4-二胺;

N<sup>4</sup>-(5-苄基-2H-吡唑-3-基)-5-氯-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)-乙基]-N<sup>4</sup>-(5-异丙基-2H-吡唑-3-基)-嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基甲基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-[5-(环丙基甲氧基)-1H-吡唑-3-基]-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-溴-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-三氟甲基-噻唑-2-基)-乙基]-嘧啶-2,4-二胺;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-(1-噻唑-2-基-乙基)-嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-2-({4-[(3-仲丁氧基-1H-吡唑-5-基)氨基]-5-氯嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-({5-氯-4-[(3-丙氧基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-({5-氯-4-[(3-异丙氧基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-({5-氯-4-[(3-乙氧基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-3-(二甲基氨基)-1-(4-氟苯基)丙基]嘧啶-2,4-二胺;

(3S)-3-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)-N,N-二甲基丙酰胺;

(3S)-3-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)-N-甲基丙酰胺;

3-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-3-(2-氟苯基)丙-1-醇;

(3S)-3-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)-N-(2-羟基乙基)丙酰胺;

3-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-3-(2-甲氧基苯基)丙-1-醇;

3-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-3-(2-噻吩基)丙-1-醇;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-吗啉-4-基乙基]嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-2-({5-氟-4-[(5-异丙氧基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

N-[(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-5-氟嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙基]乙酰胺;

(2R)-2-({4-[(5-乙氧基-1H-吡唑-3-基)氨基]-5-氟嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(3S)-3-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-5-氟嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)丙-1-醇;

N<sup>2</sup>-[(1R)-2-氨基-1-(4-氟苯基)乙基]-5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4,5-三胺;

(2R)-2-({5-氨基-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-([(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基)嘧啶-5-甲腈;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1R)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-7-(2-甲氧基乙氧基)喹唑啉-2,4-二胺;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-7-(2-吗啉-4-基乙氧基)喹唑啉-2,4-二胺;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-7-[2-(4-甲基



哌嗪-1-基)乙氧基]喹唑啉-2,4-二胺;

(2R)-2-{{4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-7-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)喹唑啉-2-基]氨基}-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-{{4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-7-(2-吗啉-4-基乙氧基)喹唑啉-2-基]氨基}-2-(4-氟苯基)乙醇;

*N*<sup>4</sup>-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*<sup>2</sup>-[(1*S*)-1-(4-氟苯基)乙基]-7-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)喹唑啉-2,4-二胺;

*N*<sup>4</sup>-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-*N*<sup>2</sup>-[(1*S*)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)喹唑啉-2,4-二胺;

(2*S*)-3-[(4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-{{(1*R*)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基}氨基}喹唑啉-7-基)氧基]丙烷-1,2-二醇;

(2*R*)-3-[(4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-{{(1*R*)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基}氨基}喹唑啉-7-基)氧基]丙烷-1,2-二醇;

(2*R*)-2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-6-[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

3-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-{{(1*R*)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基}氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙烷-1,2-二醇;

3-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-{{(1*R*)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基}氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙-1-醇;

(2*R*)-2-[(5-氯-4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-6-{{3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基}氨基}嘧啶-2-基)氨基]-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2*R*)-2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-6-[(2-吡咯烷-1-基乙基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-{{(1*R*)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基}氨基}-*N*-(2-吗啉-4-基乙基)嘧啶-4-甲酰胺;

(2*R*)-3-[(6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-{{(1*S*)-1-(4-氟苯基)乙基}氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙烷-1,2-二醇;

(2*R*)-3-({2-{{(1*S*)-1-(4-氟苯基)乙基}氨基}-6-[(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)丙烷-1,2-二醇;

2-[(6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-{{(1*S*)-1-(4-氟苯基)乙基}氨基}嘧啶-4-基)氨基]乙醇;

2-({2-}[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基)-6-[(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)乙醇;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-(4-氟-苯基)-乙基]-嘧啶-2,4,6-三胺;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-(4-氟-苯基)-乙基]-6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-2,4-二胺;

1-氨基-3-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-}[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙-2-醇;

(2R)-2-[(5-氯-4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-6-}2-(二甲基氨基)乙基]氨基}嘧啶-2-基)氨基]-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-6-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

2-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-}[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]乙醇;

2-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-}[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙烷-1,3-二醇;

(2R)-2-{{5-氯-4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-6-(二甲基氨基)嘧啶-2-基}氨基}-2-(4-氟苯基)乙醇;

1-氨基-3-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-}[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙-2-醇;

2-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-}[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙烷-1,3-二醇;

(2R)-2-[(5-氯-4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-6-}2-(2-羟基乙氧基)乙基]氨基}嘧啶-2-基)氨基]-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-3-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-}[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙烷-1,2-二醇;

(2R)-2-{{5-氯-4-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-6-(乙基氨基)嘧啶-2-基}氨基}-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2S)-3-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-}[(1R)-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙烷-1,2-二醇;

(2R)-3-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)氨基]-2-}[(1R)-1-(4-氟苯

基)-2-羟基乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙烷-1,2-二醇;

(2R)-2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-6-[(2-羟基乙基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-{{5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-6-(甲基氨基)嘧啶-2-基}氨基}-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2S)-1-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-[[1S]-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙-2-醇;

3-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-[[1S]-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]-1,1,1-三氟丙-2-醇;

3-[(5-氯-6-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-2-[[1S]-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}嘧啶-4-基)(甲基)氨基]丙烷-1,2-二醇;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-吗啉-4-基嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-2-({5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-6-吗啉-4-基嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

(2R)-2-{{5-氯-4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-6-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-2-基}氨基}-2-(4-氟苯基)乙醇;

5-氯-N<sup>4</sup>-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]-6-吡咯烷-1-基嘧啶-2,4-二胺;

(2R)-3-[(5-氯-6-[(3-乙氧基-1H-吡唑-5-基)氨基]-2-[[1S]-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}嘧啶-4-基)氨基]丙烷-1,2-二醇;

(2R)-3-({5-氯-2-[[1S]-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}-6-[(3-异丙氧基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)丙烷-1,2-二醇;

(2R)-3-({5-氯-2-[[1R]-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]氨基}-6-[(3-异丙氧基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)丙烷-1,2-二醇;

2-({5-氯-2-[[1S]-1-(4-氟苯基)乙基]氨基}-6-[(5-异丙氧基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)丙烷-1,3-二醇;

2-({5-氯-2-[[1R]-1-(4-氟苯基)-2-羟基乙基]氨基}-6-[(5-异丙氧基-1H-吡唑-3-基)氨基]嘧啶-4-基}氨基)丙烷-1,3-二醇;

N<sup>4</sup>-(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[(S)-1-(4-氟苯基)-乙基]-5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶-2,4-二胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(*S*)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-2,4-二胺;

$N^4$ -(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(*S*)-1-(4-氟-苯基)-乙基]-5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-2,4-二胺;

1-{4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基氨基)-2-[(*S*)-1-(4-氟-苯基)-乙基氨基]-7,8-二氢-5*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-6-基}-乙酮;

1-{4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基氨基)-2-[(*S*)-1-(4-氟-苯基)-乙基氨基]-5,8-二氢-6*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-7-基}-乙酮;

5-氟- $N^4$ -(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -[2,2,2-三氟-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基氨基)-2-[(*S*)-1-(4-氟-苯基)-乙基氨基]-7,8-二氢-5*H*-吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-6-羧酸苄基酯;

4-(5-环丙基-1*H*-吡唑-3-基氨基)-2-[(*S*)-1-(4-氟-苯基)-乙基氨基]-5,8-二氢-6*H*-吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-7-羧酸苄基酯;

6-氟- $N^2$ -[(1*S*)-1-(4-氟苯基)乙基]- $N^4$ -(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)嘧啶-2,4-二胺;

5,6-二氟- $N^4$ -(5-乙氧基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -[(1*S*)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺;

5,6-二氟- $N^2$ -[(1*S*)-1-(4-氟苯基)乙基]- $N^4$ -(3-异丙氧基-1*H*-吡唑-5-基)嘧啶-2,4-二胺;

(2*R*)-2-({4,5-二氟-6-[(3-异丙氧基-1*H*-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇;

5-溴- $N^4$ -(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -[1-(2-吡啶基)丙基]-2,4-嘧啶二胺;

5-氟- $N^4$ -(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -[1-(2-吡啶基)丙基]-2,4-嘧啶二胺;

5-溴- $N^2$ -[1-(3-甲基-5-异噁唑基)乙基]- $N^4$ -(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2,4-嘧啶二胺;

5-氟- $N^2$ -[1-(3-甲基-5-异噁唑基)乙基]- $N^4$ -(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2,4-嘧啶二胺;

5-溴- $N^4$ -(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -[1-(3-吡啶基)丙基]-2,4-嘧啶二胺;

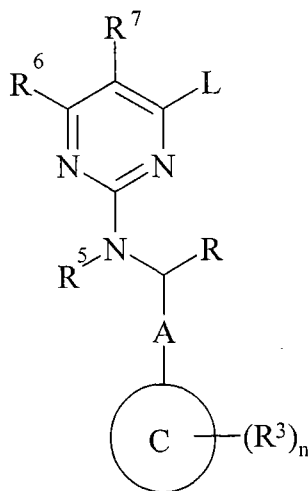
5-氟- $N^4$ -(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -[1-(3-吡啶基)丙基]-2,4-嘧啶二胺;

5-氟- $N^4$ -(5-甲基-1*H*-吡唑-3-基)- $N^2$ -[1-(3-吡啶基)乙基]-2,4-嘧啶二胺;

5-溴-N<sup>4</sup>-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[1-(3-吡啶基)乙基]-2,4-嘧啶二胺; or  
 5-溴-N<sup>4</sup>-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-N<sup>2</sup>-[1-(2-吡啶基)乙基]-2,4-嘧啶二胺。  
 或其药学上可接受的盐。

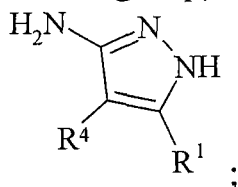
制备式(I)化合物或其药学上可接受的盐的方法, 其中所述方法(除非另有说明, 其中各变量如对式(I)所定义)包括:

方法 a) 使式(II)的嘧啶与式(III)的吡唑胺反应,



(II)

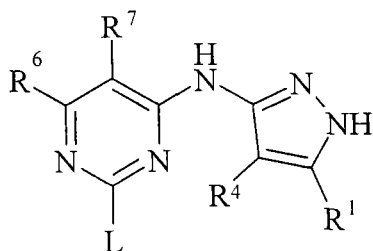
其中 L 为可置换基团(displaceable group),



(III)

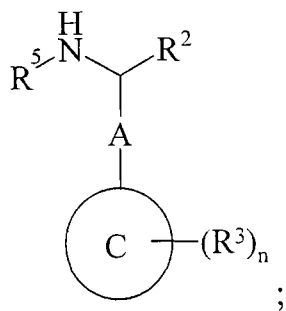
或者

方法 b) 使式(IV)的嘧啶与式(V)的化合物反应,



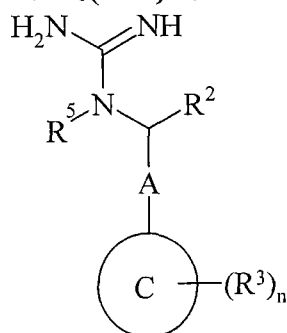
(IV)

其中 L 为可置换基团,

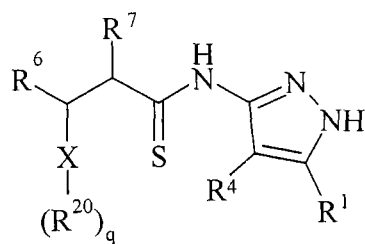


(V)

方法 c) 使式(VI)的化合物与式(VII)的化合物反应,



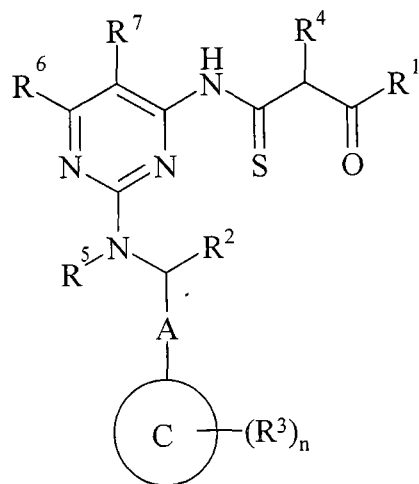
(VI)



(VII)

其中 X 为氧原子, q 为 1; 或者 X 为氮原子, q 为 2; 以及其中 R<sup>20</sup> 各自独立地为 C<sub>1-6</sub> 烷基; 或者

方法 d) 使式(VIII)化合物与胍反应



## (VIII)

以及其后,必要时:

- i) 将一种式(I)化合物转化为另一种式(I)化合物;
- ii) 除去任何保护基团;
- iii) 形成药学上可接受的盐。

L为可置换基团, L的合适实例, 为例如卤素或磺酰氧基, 如氯、溴、甲磺酰氧基或甲苯-4-磺酰氧基。

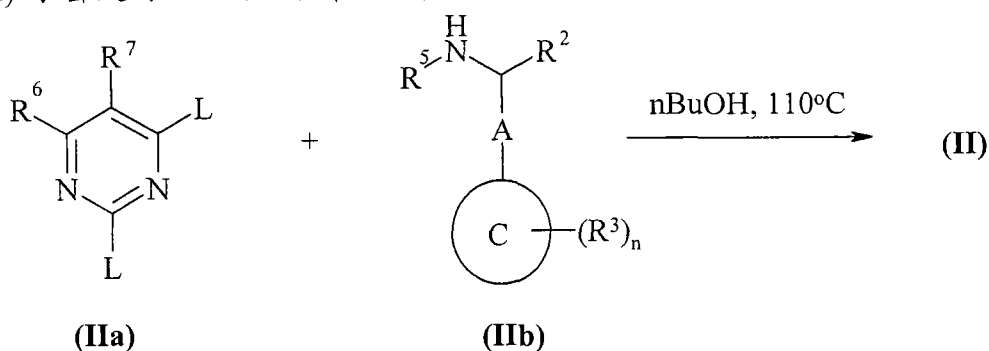
上述反应的具体反应条件如下:

方法a) 可以将式(II)的嘧啶和式(III)的吡唑胺一起反应:

a) 在合适的溶剂, 例如酮, 如丙酮; 或醇, 如乙醇或丁醇; 或芳族烃, 如甲苯或 *N*-甲基吡咯烷-2-酮存在下, 任选在合适的酸, 例如无机酸, 如盐酸或硫酸, 或者有机酸, 如乙酸或甲酸(或者合适的路易斯酸)的存在下, 并且在0°C至回流温度, 特别是回流温度; 或者

b) 在标准Buchwald条件(例如, 参见*J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7215; *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8451; *J. Org. Chem.*, **62**, 1568 and 6066)下, 例如在乙酸钯存在下, 在合适的溶剂, 例如芳族烃, 如甲苯、苯或二甲苯中, 使用合适的碱, 例如无机碱, 如碳酸铯, 或有机碱, 如叔丁醇钾, 在合适的配体, 如2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘的存在下, 在25-80°C的温度。

式(II)的嘧啶可以按照方案1制备:

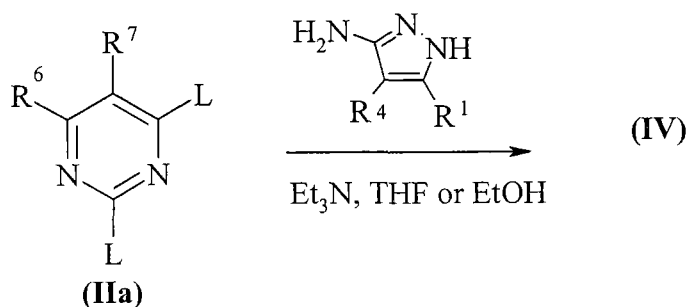


## 方案 1

式(III)的吡唑胺和式(IIa)和(IIb)的化合物是市售的化合物, 或者它们是文献中已知的, 或者它们可由本领域已知的标准方法制备。

方法b) 可以将式(IV)和式(V)化合物在如方法a)所述条件下一起进行反应。

式(IV)化合物可以按照方案2进行制备:

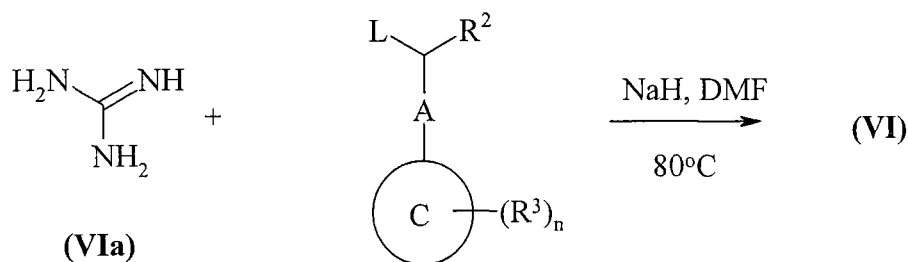


### 方案 2

式(V)的化合物是市售的化合物, 或者它们是文献中已知的, 或者它们可有本领域已知的标准方法制备。

方法 c) 可以在合适的溶剂, 例如 *N*-甲基吡咯烷酮或丁醇在 100-200°C 的温度范围内, 特别是在 150-170°C 的温度范围内合宜地进行。该反应优选在合适的碱, 例如甲醇钠或碳酸钾的存在下进行。

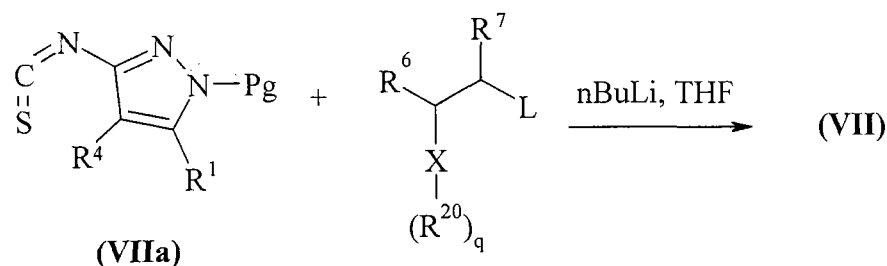
式(VI)化合物可以按照方案 3 制备:



### (VIb)

### 方案 3

式(VII)化合物可以按照方案 4 制备:



### (VIIb)

### 方案 4

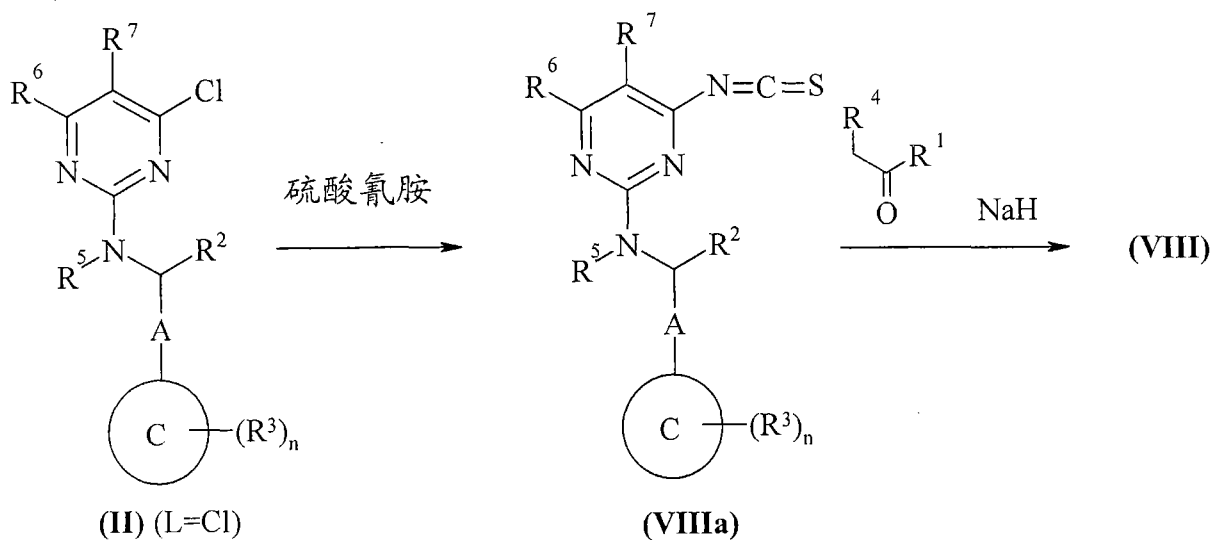
其中 Pg 是合适氮保护基。合适 Pg 如下所定义。

式(VIa)、(VIb)、(VIIa)和(VIIb)化合物是市售的化合物, 或者它们是文献中已知的, 或者它们可由本领域已知的标准方法制备。

方法 d) 可以在合适的溶剂, 例如醇, 如乙醇或丁醇, 在 50-120°C 的温度范围, 特别是在 70-100°C 的范围内进行。



式(VIII)化合物可按照方案5进行:



### 方案5

应当理解, 本发明将要使用的化合物中的一些不同的环取代基, 可以在上述方法之前或紧接其后, 通过标准的芳族取代反应引入或者通过常规的官能团修饰来产生, 并且本身包括在本发明的方法方面之内。这样的反应和修饰包括, 例如, 通过芳族取代反应、取代基的还原、取代基的烷基化和取代基的氧化来引入取代基。用于所述方法的试剂和反应条件在化学领域是总所周知的。芳族取代反应的具体实例包括: 用浓硝酸引入硝基, 使用例如酰卤和路易斯酸(例如, 三氯化铝)在弗-克反应(Friedel Crafts)条件下引入酰基; 在弗-克条件下, 使用烷基卤和路易斯酸(例如, 三氯化铝)引入烷基; 以及引入卤素。修饰的具体实例包括, 通过例如用镍催化剂的催化氢化作用, 或者在盐酸的存在下以及加热下用热处理, 将硝基还原为氨基; 将烷硫基氧化为烷基亚磺酰基或烷基磺酰基。

还应当理解, 在本申请所述的一些反应中, 有必要/希望将化合物中的任何敏感基团保护起来。必要或希望保护的情况以及合适的保护方法的实例对于本领域的技术人员来说是已知的。按照标准实践可以使用常规的保护基团(说明参见 T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991)。因此, 如果反应物包括基团, 例如氨基、羧基或羟基, 则在本申请所述的反应中可需要将这些基团保护起来。

氨基或烷基氨基的合适保护基团是, 例如, 酰基, 如烷酰基例如乙酰基; 烷氧基羰基, 如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基; 芳基甲氧

基羰基，如苄氧基羰基，或芳酰基，如苯甲酰基。上述保护基团的脱保护条件必须随保护基团的选择而变化。因此，例如，酰基如烷酰基或烷氧基羰基或芳酰基可例如通过用合适的碱水解来除去，所述碱是例如碱金属氢氧化物，例如氢氧化钠或氢氧化锂。或者，酰基如叔丁氧基羰基可以例如通过用合适的酸处理来除去，所述酸是例如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸，并且芳基甲氧基羰基例如苄氧基羰基可以例如通过在催化剂例如钌/碳的催化下进行氢化，或者通过用路易斯酸例如三(三氟乙酸)硼处理来除去。对于伯氨基，另外合适的保护基是例如邻苯二甲酰基，其可以通过用烷基胺例如二甲基氨基丙胺或用肼处理来除去。

羟基的合适保护基团时，例如酰基，如烷酰基，例如乙酰基；芳酰基，例如苯甲酰基；或芳基甲基，例如苄基。上述保护基团的脱保护条件必须随保护基团的选择而变化。因此，例如，酰基，如烷酰基或芳酰基可以通过用合适的碱水解来除去，所述碱例如是碱金属氢氧化物，例如氢氧化锂或氢氧化钠。或者，芳基甲基，例如苄基可以通过在催化剂例如钌/碳的催化下进行氢化来除去。

羧基的合适保护基团例如是，酯化基团，例如甲基或乙基，其可以例如通过用碱，例如氢氧化钠水解来除去；或者例如叔丁基，其可以通过用酸，例如有机酸如三氟乙酸处理来除去；或者例如苄基，其可以在催化剂，例如钌/碳的催化下进行氢化来除去。

可以在合成中的任何合宜阶段，通过用化学领域众所周知的常规技术除去保护基团。

### 定义

在本说明书中，术语“烷基”包括直链和支链烷基，但是提及具体个别的烷基，例如“丙基”时，仅仅指直链形式。例如，“C<sub>1-6</sub>烷基”和“C<sub>1-4</sub>烷基”包括甲基、乙基、丙基、异丙基和叔丁基。然而，提及具体个别的烷基，例如“丙基”时，仅仅指直链形式，以及提及具体个别的支链烷基，例如“异丙基”时，仅仅指支链形式。类似的惯例适用于其它基团。术语“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

当任选的取代基选自“一个或更多”基团时，应当理解的是，本定义包括所有取代基选自指定基团之一，或者所述取代基选自指定基团中的两种或更多种。

“杂环”是含有 4-12 个原子的饱和、部分饱和或不饱和单环或双环，其中至少一个原子选自氮、硫或氧，除另有指明外，所述单环或双环是碳或氮连接的，其中-CH<sub>2</sub>-基团可任选地被-C(O)-替代，以及环硫原子可任选地被氧化形成 S-氧化物。具体地，“杂环”是杂芳基，例如氮杂-、硫杂-、氧杂-、氧氮杂-、硫氮杂-或二氮杂环烷基；氮杂-、硫杂-、氧杂-、氧氮杂-、硫氮杂-或二氮杂环烯基、氮杂芳基、硫杂芳基、硫氮杂芳基(thiazaaryl)或氧氮杂芳基(oxazaaryl)。术语“杂环”的实例和合适的值是吗啉代基、哌啶基、吡啶基、吡喃基、吡咯基、呋喃基、异噻唑基、吲哚基、喹啉基、噻吩基、1,3-苯并二氧环戊基、噻二唑基、哌嗪基、噻唑烷基、吡咯烷基、硫吗啉代基或哌嗪基、吡咯啉基、高哌嗪基、3,5-二氧杂哌啶基、四氢吡喃基、咪唑基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、异噁唑基、噁唑基、N-甲基吡咯基、4-吡啶酮基、1-异喹诺酮、2-吡咯烷酮、4-噻唑烷酮、吡啶-N-氧化物和喹啉-N-氧化物。

“碳环”是饱和的、部分饱和的或不饱和的单环或双环碳环，其含有 3-12 个原子，例如环烷基、环烯基或芳基；其中-CH<sub>2</sub>-基团可任选地被-C(O)-替代。具体地，“碳环”是含有 5 或 6 个原子的单环，或者含有 9 或 10 个原子的双环。“碳环”的合适值包括环丙基、环丁基、1-氧代环戊基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、苯基、萘基、四氢化萘基、茚满基或 1-氧代茚满基。

当“R<sup>6</sup>和 R<sup>7</sup>与它们所连接的键一起形成 5 或 6 元杂环”时，所述环是部分饱和的或者不饱和的单环碳环或双环碳环，所述碳环含有 5 或 6 个原子，其中两个原子是与式(I)的嘧啶环共享的；其中至少一个原子选自氮、硫或氧；其中-CH<sub>2</sub>-基团可任选地被-C(O)-替代，并且环硫原子可以任选被氧化形成 S-氧化物。所述环与式(I)的嘧啶环稠合，形成 9 或 10 元双环。“R<sup>6</sup>和 R<sup>7</sup>与它们所连接的键一起形成 5 或 6 元杂环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合”的合适值是蝶啶基、嘌呤基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,4-d]嘧啶基、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶基或吡啶并[2,3-d]嘧啶基。“R<sup>6</sup>和 R<sup>7</sup>与它们所连接的键一起形成 5 或 6 元杂环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合”的其他合适值是噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,4-d]嘧啶基、1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶基或吡啶并[2,3-d]嘧啶基。“R<sup>6</sup>和 R<sup>7</sup>与它们所连接的键一起形成 5 或 6 元杂环，其中所述环与式(I)中

的嘧啶环稠合”的其他合适值是噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、1*H*-吡唑并[3,4-d]嘧啶基、噻吩并[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[4,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢-吡啶并[2,3-d]嘧啶基和5,6,7,8-四氢-吡啶并[3,4-d]嘧啶基。

当“R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>与它们所连接的键一起形成5或6-元碳环”时，所述环是部分饱和的或不饱和的单环或双环碳环，其含有5或6个原子，其中两个与原子是与式(I)的嘧啶环共享的；其中-CH<sub>2</sub>-基团可任选地-C(O)-替代。所述环与式(I)的嘧啶环稠合，形成9或10元双环。“R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>与它们所连接的键一起形成5或6-元碳环，其中所述环与式(I)中的嘧啶环稠合”的合适值是喹啉基。

单独使用或者作为前缀使用时，术语“C<sub>m-n</sub>”或“C<sub>m-n</sub>基团”是指据有m至n个碳原子的任何基团。

单独使用或者作为前缀或后缀使用时，术语“杂芳族”是指具有一个或多个多价杂原子作为环结构的一部分并且环中包括至少3个且至多约20个原子的含有环的结构或分子，所述杂原子独立选自N、O、P和S，其中所述含有环的结构或分子具有芳香性(例如4n + 2个离域电子)。对于式(I)化合物，另外杂环包括多环杂环，例如例如吲哚、二氢吲哚(indoline)、异二氢吲哚(isoindoline)、喹啉、四氢喹啉、异喹啉、四氢异喹啉、1,4-苯并二噁烷、香豆素、二氢香豆素、苯并呋喃、2,3-二氢苯并呋喃、异苯并呋喃、色烯、色满(chroman)、异色满(isochroman)、咕吨、吩噻噁(phenoxathiin)、噻蒎、吲嗪、异吲哚、吲唑、嘌呤、酞嗪、二氮杂萘、喹啉、喹啉、噌啉、蝶啶、菲啶、萘嵌间二氮杂萘(perimidine)、菲咯啉(phenanthroline)、吩嗪、吩噻嗪、吩噁嗪、1,2-苯并异噁唑、苯并噻吩、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并三唑、硫代黄嘌呤(thioxanthine)、咔唑、咔啉、吡啶、吡咯烷士定(pyrolizidine)和喹诺里西定(quinolizidine)。

对于式(I)化合物，除了上述多环杂环以外，杂环包括多环杂环，其中在两个或多个环之间的稠合环包括不止一个被两个环公用的键和不止两个被两个环公用的原子。这种桥连杂环的实例包括奎宁环(quinuclidine)、二氮杂双环[2.2.1]庚烷和7-氧杂双环[2.2.1]庚烷。

对于式(I)化合物而言，杂环基包括，例如单环杂环基，如：吡丙啶基、环氧乙烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷

基、吡咯烷基、吡咯啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡唑啉基、二氧戊环基、环丁砜基、2,3-二氢呋喃基、2,5-二氢呋喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、1,2,3,6-四氢-吡啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、吡喃基、噻喃基、2,3-二氢吡喃基、四氢吡喃基、1,4-二氢吡啶基、1,4-二噁烷基、1,3-二噁烷基、二噁烷基(dioxanyl)、高哌啶基、2,3,4,7-四氢-1*H*-氮杂萘基、高哌嗪基、1,3-二氧杂环庚烷基、4,7-二氢-1,3-二氧杂萘基和氧杂环庚烷基(hexamethylene oxidyl)。

此外，对于式(I)化合物而言，杂环基包括芳族杂环基或杂芳基，例如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、呋咱基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-三唑基、四唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基和1,3,4-噁二唑基。

此外，对于式(I)化合物而言，杂环基包含多环杂环基(包括芳族或非芳族二者)，例如吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素基、二氢香豆素基、苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、异苯并呋喃基、色烯基、色满基、异色满基、咕吨基、吩噻噁基、噻蒎基、吡嗪基、异吡嗪基、吡唑基、嘌呤基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、蝶啶基、菲啶基、萘嵌间二氮杂苯基、菲咯啉基、吩嗪基、菲噻嗪基、吩噁嗪基、1,2-苯并异噁唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黄嘌呤基、咔唑基、咔啉基、吡啶基、吡咯烷士定基和喹诺里西定基。

对于式(I)化合物而言，除了上述多环杂环基以外，杂环基包括多环杂环基，其中在两个或多个环之间的稠合环包括不止一个被两个环公用的键和不止两个被两个环公用的原子。这种桥连杂环基的实例包括奎宁环基、二氮杂双环[2.2.1]庚基；和7-氧杂双环[2.2.1]庚基。

对于式(I)化合物而言，单独使用或作为后缀或前缀使用时，术语“胺”或“氨基”是指通式-NRR'的基团，其中R和R'独立地选自氢或烃基。

“C<sub>1-6</sub> 烷酰氧基”的实例是乙酰氧基。“C<sub>1-6</sub> 烷氧基羰基”的实例包括 C<sub>1-4</sub> 烷氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”的实例包括 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基、甲氧基、乙氧基和丙氧基。“C<sub>1-6</sub> 烷氧基亚氨基”的实例包括 C<sub>1-4</sub> 烷氧基亚氨基、C<sub>1-3</sub> 烷氧基亚氨基、甲氧基

亚氨基、乙氧基亚氨基和丙氧基亚氨基。“C<sub>1-6</sub>烷酰基氨基”的实例包括甲酰氨基、乙酰氨基和丙酰氨基。“C<sub>1-6</sub>烷基 S(O)<sub>a</sub>，其中 a 为 0-2”的实例包括 C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、甲硫基、乙硫基、甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、甲磺酰基和乙磺酰基。“C<sub>1-6</sub>烷硫基”的实例包括甲硫基和乙硫基。“C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基氨基”的实例包括甲磺酰基氨基和乙磺酰基氨基。“C<sub>1-6</sub>烷酰基”的实例包括 C<sub>1-4</sub>烷酰基、丙酰基和乙酰基。“N-(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基”的实例包括甲基氨基和乙基氨基。“N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基”的实例包括二-N-甲基氨基、二-(N-乙基)氨基和 N-乙基-N-甲基氨基。“C<sub>2-6</sub>烯基”的实例有乙烯基、烯丙基和 1-丙烯基。“C<sub>2-6</sub>炔基”的实例有乙炔基、1-丙炔基和 2-丙炔基。“N-(C<sub>1-6</sub>烷基)氮磺酰基”的实例有 N-(甲基)氮磺酰基和 N-(乙基)氮磺酰基。“N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氮磺酰基”的实例有 N,N-(二甲基)氮磺酰基和 N-(甲基)-N-(乙基)氮磺酰基。“N-(C<sub>1-6</sub>烷基)氮甲酰基”的实例有 N-(C<sub>1-4</sub>烷基)氮甲酰基、甲基氨基羰基和乙基氨基羰基。“N,N-(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氮甲酰基”的实例有 N,N-(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>2</sub>氮甲酰基、二甲基氨基羰基和甲基乙基氨基羰基。

第一环状基团与第二环状基团“稠合”是指第一环和第二环共享其间的至少两个原子。

本发明化合物的合适药学上可接受的盐为，例如具有足够碱性的本发明化合物的酸加成盐，例如，与无机酸或有机酸(例如，盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、柠檬酸或马来酸)的酸加成盐。此外，具有足够酸性的本发明化合物的合适药学上可接受的盐是碱金属盐，例如钠酸或钾盐；碱土金属盐，例如钙盐或镁盐；铵盐；或与能够提供生理学可接受的阳离子的有机碱形成的盐，例如与甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、吗啉或三-(2-羟基乙基)胺形成的盐。

应当注意的是，本发明的吡唑-嘧啶能够以不同的立体异构和互变异构的结构存在，因此本发明所要求保护的吡唑-嘧啶包括所有这些可能，例如旋光异构体、非对映异构体和几何异构体以及式(I)化合物的所有互变异构形式。

还应当理解的是，一些式(I)化合物能够以溶剂化和非溶剂化的形式，例如水合形式存在。应当理解，本发明包括所有这些溶剂化形式。

术语“每日剂量”的定义如下：吡唑-嘧啶化合物可以以单位剂量，例如片剂或胶囊剂每日给药一次，或者吡唑-嘧啶化合物可以每日给药两次。每

日剂量可以在以下描述的剂量范围内改变，并且取决于患者个体对治疗的反应。

本申请中使用的术语“治疗”是指给药上述式 I 的吡唑-嘧啶衍生物以治疗疼痛，同时当患有疼痛的患者感觉到疼痛时，缓解疼痛感觉。这意味着上述式 I 的吡唑-嘧啶衍生物可用于治疗完全或部分发展的疼痛症状，例如由化学、机械、热、感染或发炎的组织创伤或癌症所引起的疼痛。

本申请中使用的术语“预防性治疗”是指可将上述式 I 的吡唑-嘧啶衍生物给药于患者，以预防疼痛发作以及减轻发作的严重性或持续时间。此外，可在疼痛发作产生完全症候或仅仅轻微症候开始前给药。

### 用途

根据本发明，申请人在此发现具有激酶抑制活性的式(I)化合物可用于治疗或预防疼痛症状，因而可用于治疗人体或动物体的方法。本发明也涉及含有所述吡唑-嘧啶化合物的药物制剂，以及它们在制备用于在温血动物(例如人)中产生止痛作用的药物中的用途。

本发明包括这样化合物的药学上可接受的盐或前药的用途。此外，根据本发明，本申请提供药物制剂和使用这种化合物在治疗疼痛中的方法。

根据所要求保护的发明，所使用的化合物的性质期待在治疗疼痛状态，特别是用于治疗 and/或预防疼痛中具有治疗价值，所述疼痛可具有各种不同的起因，包括急性疼痛以及慢性疼痛状态。实例有由化学、机械、热、感染或发炎的组织创伤或癌症所引起的疼痛。其它实例有创伤后疼痛、头痛和偏头痛、各种关节炎和炎症症状如骨关节炎和类风湿性关节炎、慢性炎症相关的肌筋膜痛和腰背痛、骨病和细胞增殖如癌症(实体瘤和白血病)。

根据本发明，中枢或外周源性疼痛的神经病症也能够得以治疗或预防。这些疼痛症状的实例有三叉神经痛、带状疱疹后神经痛(PHN)、疼痛性糖尿病单/多神经病变，以及与神经损害、脊髓损伤、中枢性中风后疼痛、多发性硬化和帕金森病有关的疼痛。

其它内脏源性的疼痛症状，例如由溃疡、痛经、子宫内膜异位、IBS、消化不良等引起的疼痛也能够由式(I)的化合物得到治疗或预防。

本发明的主要目的是口服式(I)的化合物治疗慢性炎症或神经性疼痛。

活性物质的典型每日剂量当然可在宽范围内变化，并且将取决于各种

因素，各患者的个体要求，给药途径和疾病。通常，剂量为每日 1 至 1000 mg 活性物质。

### 制剂

本发明所使用的化合物可以口服或肠胃外给药，并且可经口腔、阴道、直肠、吸入、吹入、舌下、肌内、皮下、局部、鼻内、腹膜内、胸内、静脉内、硬膜外、膜内和脑室内以及通过注入关节给药。

当确定对于具体患者最合适的个体方案和剂量水平时，剂量取决于给药途径、疾病的严重性、患者的年龄和体重以及主治医师通常考虑的其它因素。

本发明化合物用于治疗疼痛的有效量，是在温血动物中，特别是人中，足以缓解疼痛感觉的病症、减缓疼痛感觉的进展，或者在含有疼痛的患者中降低疼痛恶化的危险。

为了从本发明所用的化合物制备药物制剂，药学上可接受的惰性载体可以是固体或液体。固体形式的制剂粉剂、片剂、可分散颗粒、胶囊剂、扁囊剂和栓剂。

固体载体可以为一种或多种物质，其可以作为稀释剂、调味剂、增溶剂、润滑剂、悬浮剂、粘合剂或片剂崩解剂(tablet disintegrating agents)；其也可以是形成胶囊的材料。

在粉剂中，载体为微细粉碎固体，其可以为与微细粉碎的活性组分的混合物。在片剂中，活性组分与具有必要粘合性质的载体以合适的比例混合，并压制成所需的形状和尺寸。

为了制备栓剂组合物，首先熔化低熔点蜡(例如脂肪酸甘油酯和可可脂的混合物)，然后例如通过搅拌，在其内分散活性组分。然后将熔化的均匀混合物倒入适当尺寸的模具中并使之冷却和凝固。

合适的载体可以为碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、乳糖、蔗糖、果胶、糊精、淀粉、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。

本发明使用的一些化合物能够与各种无机酸和有机酸以及碱形成盐，所述的盐也在本发明的范围之内。所述酸加成盐的实例包括乙酸盐、己二酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐(camphorate)、樟脑磺酸盐(camphorsulfonate)、与胆碱形成的盐、



柠檬酸盐、环己基氨基磺酸、与二亚乙基二胺形成的盐、乙磺酸盐、富马酸盐、谷氨酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、羟基马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、与葡甲胺形成的盐、2-萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、扑酸盐、过硫酸盐、苯基乙酸盐、磷酸盐、焦磷酸盐(diphosphate)、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、奎尼酸盐(quininate)、水杨酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、氨基磺酸盐、磺胺酸盐(sulfanilate)、硫酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐)、三氟乙酸盐和十一烷酸盐。碱式盐包括铵盐，碱金属盐例如钠盐、锂盐和钾盐，碱土金属盐例如铝盐、钙盐和镁盐，与有机碱形成的盐例如二环己基胺盐、N-甲基-D-葡糖胺盐，以及与氨基酸例如精氨酸、赖氨酸和鸟氨酸形成的盐，等等。此外，碱性含氮基团可以用诸如低级烷基卤化物如甲基卤化物、乙基卤化物、丙基卤化物和丁基卤化物；二烷基硫酸盐如二甲基硫酸盐、二乙基硫酸盐、二丁基硫酸盐和二戊基硫酸盐；长链卤化物如癸基卤化物、月桂基卤化物、肉豆蔻基卤化物和硬脂基卤化物；芳烷基卤化物如苜基溴化物等进行季铵化。无毒生理学上可接受的盐是优选的，但是其它盐也是可用于，例如分离或纯化产物中。

盐可以通过常规方法形成，例如将游离碱形式的产物与一当量或多当量的合适酸在盐不溶于其中的溶剂或介质中反应，或者在诸如水等溶剂中反应，所述溶剂可真空除去或冷冻干燥除去，或者在合适的离子交换树脂上将已有盐的阴离子与另一种阴离子交换来分离。

为了将式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于包括人在内的哺乳动物的治疗(包括预防性治疗)，通常按照标准药学实践将其配制成药物组合物。

除了本发明所用的化合物之外，本发明的药物组合物还可以包含在治疗一种或多种本申请提及的病症中有一种或多种药物，或者与所述药物共同给药(同时或相继给药)。

术语“组合物”意图包括活性组份或药学上可接受的盐与药学上可接受的载体的组合物。例如，该组合物可通过本领域已知的方式配制成，例如片剂、胶囊剂、水性或油性溶液、混悬剂、乳液、乳膏、软膏、凝胶、鼻喷雾剂、栓剂、微细粉碎的粉剂或用于吸入的气雾剂或雾化剂，以及用于肠胃外使用(用于静脉内、肌内或输注)的无菌水性或油性溶液或混悬剂或无菌乳液。

液体形式的组合物包括溶液剂、混悬剂和乳液。活性化合物的无菌或丙二醇溶液可列举作为适用于肠胃外给药的实例。液体组合物也可以配制成聚乙二醇的水溶液。口服给药的水溶液可如下制备：将活性成分溶于水中，然后可根据需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂。口服用水性混悬剂可如下制备：将微细粉碎的活性成分与粘性材料一起分布在水中，所述粘性材料例如天然或合成树脂、树脂、甲基纤维素、羧基甲基纤维素钠和药物制剂领域已知的其它悬浮剂。

药物制剂可以是单位剂型的形式。在这样的形式中，将制剂分成含有合适量活性成分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂，该包装含有离散量的制剂，例如包装的片剂、胶囊剂和小瓶或安瓿中的粉剂。单位剂型也可是胶囊剂、扁囊剂或片剂本身，或者单位剂型可以是合适数目的任何这些包装的形式。

### 联用

本申请定义的疼痛治疗可以作为单独疗法，或者，除了本发明所用的化合物之外，可以包括给药其它的止痛剂或助剂疗法。这些疗法可包括，例如与一种或多种下述类型的疼痛减缓成分同时、单独或依序联用。

- a) 阿片样止痛剂，例如吗啡、酚哌丙酮或芬太尼
- b) NSAID 或 COX-1 或 COX-2 类止痛剂，例如布洛芬、萘普生、塞来考昔或乙酰基水杨酸，以及它们含有氧化一氮供应基团(nitric oxide-donating group)的类似物。
- c) 止痛剂佐剂，例如阿密曲替林、米帕明、度洛西汀或美西律
- d) NMDA 拮抗剂，例如氯胺酮、美金刚胺或右美沙芬
- e) 钠通道阻滞剂，例如利多卡因或美西律
- f) 抗惊厥剂，例如卡马西平、托吡酯或拉莫三嗪
- g) 抗惊厥剂/止痛氨基酸，例如加巴喷丁或普加巴林
- h) 大麻素类
- i) NGF 或 TNF- $\alpha$  有关的抗体

### 生物试验

#### 体内实验

当将本发明所使用的化合物系统给药至小鼠或大鼠时，这些化合物在

大鼠角叉菜胶试验中特别地减轻疼痛，如 Tonussi 和 Ferreira (*Pain* 1992, **48**, 421-427)所述。

因此，能够推断出，所述化合物可用作治疗剂，以缓解各种起源的疼痛。本发明所使用的化合物在以约 10 至约 80 mg/kg 的范围内经口给药或皮下给药至大鼠时，呈现出有效剂量。

化合物的止痛活性也可由若干其它方法评价，例如小鼠或大鼠在福尔马林试验中的行为来评价。该试验是人临床疼痛的公认模型，包括伤害感受器激活、炎症、外周致敏和中枢致敏的要素(A Tjølsen et al. *Pain* 1992, **51**, 5)。大鼠中关节内 FCA(弗氏完全佐剂)试验--炎症疼痛模型(Iadarola et al. *Brain Research* 1988, **455**, 205-12)和大鼠中 Chung 神经损伤--神经性疼痛模型(Kim and Chung. *Pain* 1992, **50**, 355)中也显示出了式 I 化合物的止痛活性。

#### 大鼠角叉菜胶试验的描述

实验步骤 利用异氟烷麻醉，将 40  $\mu$ L 角叉菜胶(7.5 mg/mL)从背侧注入左胫跗(踝)关节。注射导致局在性炎症，该炎症在诱发后 4h-6h 之间增强到最大值，并且动物呈现所述肢上的负重降低以及对该肢的防护行为。

在诱发单关节炎前 30 分钟，给予(2R)-2-[[5-氯-4-(1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-2-基]氨基]-2-(4-氟苯基)乙醇。将大鼠置于丙烯酸酯树脂容器中，并在给药后从底下，2h、2h30、3h、3h30、5h 时录像 5 分钟。随后，对大鼠意愿施加在受注射的脚掌的重量进行评分，如下表所述，并将该评分定义为“疼痛分数”：

0	正常脚掌位置
0.5	正常脚掌位置，但是趾展宽略微减少
1	行走过程中使用脚掌，但是趾保持在一起
1.5	趾保持在一起，并且该动物有时蹒跚
2	显著的蹒跚
2.5	脚掌仅仅偶尔接触地面
3	脚掌没有接触地面

数据分析 对所有的成对多步比较操作(SigmaStat® 2.03)，使用 Two Way Repeated Measures ANOVA (一个因素重复)，然后 Newmans-Keuls 方法，进行群体效应评价。显著性水平 p 设置为小于 0.05。

**结果** 口服给药 (2R)-2-{[5-氯-4-(1H-吡唑-5-基氨基)嘧啶-2-基]氨基}-2-(4-氟苯基)乙醇, 剂量为 80  $\mu\text{mol/kg}$ , 在给药后 5 小时之内显著降低了由角叉菜胶单关节炎引起的疼痛分数(图 1)。这些动物并没有显示出副作用的迹象。

### TrkB 测定格式

使用均匀时间分辨荧光(HTRF)技术, 测定 TrkB 激酶活性, 测定的活性是其磷酸化种属多肽底物内合成酪氨酸残基的能力。在 SF9 细胞中表达附加 HIS 标签的人 TrkB 激酶的细胞内结构域, 并且使用标准镍柱色谱法进行纯化。将激酶与生物素化的底物和三磷酸腺苷(ATP)于室温培养 50 分钟后, 通过加入 60mM 乙二胺四乙酸(EDTA)来停止激酶反应。将该反应在 384 孔微量滴定板中进行, 于室温再培养 3 小时之后, 通过加入链霉抗生素蛋白连接的且磷酸酪氨酸特异性的抗体, 使用 Tecan Ultra Evolution Microplate Fluometer, 检测反应产物。

肽底物	PolyEAY-生物素(PGAT-bio.)
ATP Km	60 $\mu\text{M}$
测定条件	400 ng/ml TrkB, 10mM HEPES, 0.005% BR SA, 20mM $\text{MnCl}_2$ , 100nM PGAT-bio, 120nM ATP
培养	50 分钟, 室温
终止/检测条件	50mM HEPES, 60mM EDTA, 0.03% BR SA, 5.9 nM p-Tyr LANCE Ab, 45nM XL-665 Ab
检测培养	3 小时, 室温
Fluometer 设定	激发 = 340 nM 发射 1 = 612 nM 发射 2 = 670 nM 闪烁 = 10 积分 = 200 us Lad = 50 us

### TrkA 测定格式

使用 AlphaScreen 技术, 以 384-孔格式测量 TrkA 激酶活性。所使用的

合成底物是生物素缀合的聚谷氨酸酯-酪氨酸(4:1)肽(PGT),该底物表现为酪氨酸激酶的特异性底物。在 High Five 细胞中表达附加 His 标签的人 TrkA 激酶的细胞内结构域。将激酶与生物素化的底物和三磷酸腺苷(ATP)于室温培养 15 分钟。然后通过加入 EDTA、抗磷酸酪氨酸抗体(PT-100)包被的受体珠和链霉抗生素蛋白包被的供体珠,停止反应。在室温避光培养 2 小时后,使用 Fusion Alpha 装置检测产物。测定条件:1.76 nM TrkA, 20  $\mu$ M ATP (=ATP 的  $K_m$ ), 0.5  $\mu$ g/ml PGT, 13 mM  $MnCl_2$ , 40 mM Tris pH 7.4, 100 mM NaCl 和 0.075% BSA。终止/检测条件: 25 mM HEPES pH 7.4, 100 mM NaCl, 48 mM EDTA, 0.1% BSA 和 20  $\mu$ g/mL 供体和受体珠。

当在上述体外测定法中进行测试时,下述实施例化合物的 Trk 抑制活性测量如下,表示为  $IC_{50}$ 。

化合物	TrkA $IC_{50}$ ( $\mu$ M)	TrkB $IC_{50}$ ( $\mu$ M)
5-氯-N <sup>4</sup> -(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N <sup>2</sup> -[(1S)-1-(4-氟苯基)乙基]嘧啶-2,4-二胺	0.035	0.14
(3S)-3-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-5-氯嘧啶-2-基}氨基)-3-(4-氟苯基)丙-1-醇	0.039	0.22
(2R)-2-({4-[(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基]-5-氯嘧啶-2-基}氨基)-2-(4-氟苯基)乙醇	0.075	0.26

