



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103502244 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 08

(21) 申请号 201180053876. 7

(22) 申请日 2011. 11. 09

(66) 本国优先权数据

201010535640. 4 2010. 11. 09 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 05. 23

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2011/082004 2011. 11. 09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/062210 EN 2012. 05. 18

(73) 专利权人 福建海西新药创制有限公司

地址 350008 福建省福州市仓山区金山工业
园金洲北路 20 号

专利权人 浙江贝达药业有限公司

康心汕

(72) 发明人 康心汕 龙伟 马存波 王燕萍

沈晓燕 胡云雁 谭芬来 王印祥

(74) 专利代理机构 福州市众韬专利代理事务所

(普通合伙) 35220

代理人 陈智雄 黄秀婷

(51) Int. Cl.

C07D 405/04 (2006. 01)

C07D 405/12 (2006. 01)

C07D 417/12 (2006. 01)

C07D 417/14 (2006. 01)

C07D 213/80 (2006. 01)

C07D 213/803 (2006. 01)

C07D 277/42 (2006. 01)

C07D 241/20 (2006. 01)

C07D 285/08 (2006. 01)

C07D 233/88 (2006. 01)

C07D 213/74 (2006. 01)

C07D 401/12 (2006. 01)

C07D 403/12 (2006. 01)

A61K 31/44 (2006. 01)

A61K 31/4178 (2006. 01)

A61K 31/444 (2006. 01)

A61K 31/433 (2006. 01)

A61P 3/08 (2006. 01)

A61P 3/10 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 0174771 A1, 2001. 10. 11, 说明书表 A 的
化合物, 权利要求 1-7.

审查员 王颖

权利要求书5页 说明书35页 附图1页

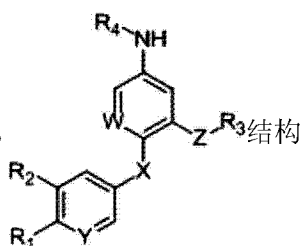
(54) 发明名称

一组提高激酶活性的化合物及其应用

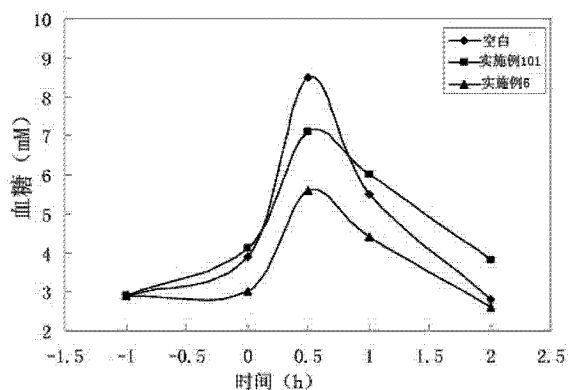
(57) 摘要

本发明涉及一类提高葡萄糖激酶活性的化合物及其应用。所述化合物包括, 结构式 (I) 所示的化合物, 及其药学上可接受的盐、溶剂化物、螯合物、非共价复合物、上述化合物的前体药物, 或上述任意形式的混合物。本发明还涉及了采用所述化合物在制备治疗或预防糖尿病、肥胖症或其相

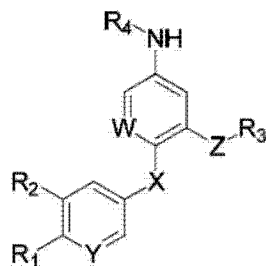
关疾病的药物中的用途。



式 (I)。



1. 结构式 (I) 所示的化合物, 及其药学上可接受的盐, 或上述任意形式的混合物;



结构式(I)

其中,

W 和 Y 均为 C;

X 选自 O 或 S;

Z 选自 C、N、O 或 S;

R₁ 选自: 氢、烷基、含取代基的烷基、烯基、含取代基的烯基、炔基、含取代基的炔基、烷氧基、含取代基的烷氧基、C(=O)R₅、SR₅、SO₂R₅ 或卤代烷基; 所述 R₅ 选自: 包含 1-6 个碳原子的烷基基团、含取代基的包含 1-6 个碳原子的烷基基团、烷氧基、含取代基的烷氧基或 NR₆R₇; 所述 R₆ 和 R₇ 分别独立地选自: 氢、包含 1-6 个碳原子的烷基基团、含取代基的包含 1-6 个碳原子的烷基基团, 或者 R₆ 和 R₇ 连在一起形成一个 3 ~ 6 元环或含取代基的 3 ~ 6 元环;

R₂ 选自: 氢、烷基、含取代基的烷基、卤素或卤代烷基;

R₃ 选自: 含取代基的烷基、烯基、含取代基的烯基、炔基、含取代基的炔基、环烷基、含取代基的环烷基、杂环烷基、或含取代基的杂环烷基;

R₄ 选自: 杂环芳基或含取代基的杂环芳基, 其中杂环芳基中与结构式 I 中的 NH 直接相连原子的邻位至少有一边是 N;

所述“含取代基的”是指包括下述任一种: 独立的卤素 F、Cl、Br 或 I、C₃₋₂₀ 环烷基、-OR₁₃、SR₁₃、= O、= S、-C(O)R₁₃、-C(S)R₁₃、= NR₁₃、-C(O)OR₁₃、-C(S)OR₁₃、-NR₁₃R₁₄、-C(O)NR₁₃R₁₄、氰基、硝基、-S(O)₂R₁₃、-OS(O)₂OR₁₃、-OS(O)₂R₁₃、-OP(O)(OR₁₃)(OR₁₄); 其中, R₁₃ 和 R₁₄ 独立地选自氢、包含 1-6 个碳原子的烷基基团。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述 X 为 O。

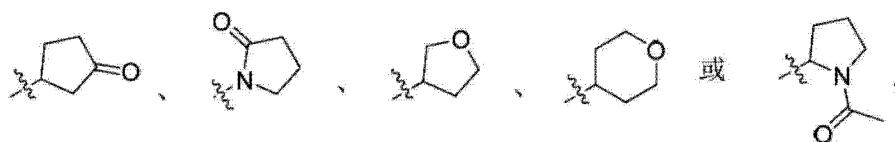
3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述 Z 为 C。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述 Z 为 C。

5. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R₁ 选自: 氢、包含 1-6 个碳原子的烷基基团、含取代基的包含 1-6 个碳原子的烷基基团、C₁₋₆ 烷氧基或含取代基的 C₁₋₆ 烷氧基。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R₂ 为氢; 所述 R₃ 选自: 环烷基、含取代基的环烷基、杂环烷基、或含取代基的杂环烷基; 所述 R₄ 选自: 5 元环或 6 元环的杂环芳基。

7. 根据权利要求 6 所述化合物, 其特征在于, 所述 R₃ 选自:



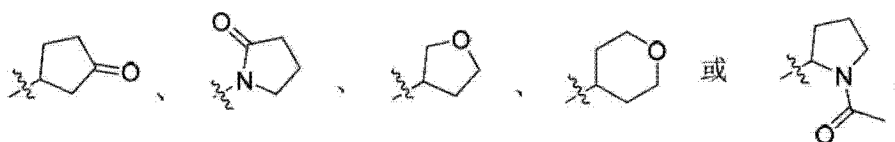
8. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_1 选自: 氢、 C_{1-3} 烷基、含取代基的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或含取代基的 C_{1-3} 烷氧基。

9. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_1 为氢。

10. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_1 选自: $C(=O)R_5$ 、 SR_5 、 SO_2R_5 或卤代烷基; 所述 R_5 选自: C_{1-3} 烷基、含取代基的 C_{1-3} 烷基、 NR_6R_7 、 C_{1-6} 烷氧基或含取代基的 C_{1-6} 烷氧基。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_2 为氢; 所述 R_3 选自: 环烷基、含取代基的环烷基、杂环烷基或含取代基的杂环烷基; 所述 R_4 选自: 5 元环或 6 元环的杂环芳基。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_3 选自:



13. 根据权利要求 12 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_1 选自 $C(=O)R_5$; 所述 R_5 选自 NR_6R_7 。

14. 根据权利要求 12 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_1 选自 SO_2R_5 ; 所述 R_5 选自 C_{1-3} 烷基。

15. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_6 和 R_7 分别独立地选自: 氢、 C_{1-4} 烷基或含取代基的 C_{1-4} 烷基。

16. 根据权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_6 和 R_7 选自: R_6 和 R_7 连在一起形成一个 3 ~ 6 元环或含取代基的 3 ~ 6 元环。

17. 根据权利要求 16 所述的化合物, 其特征在于, 所述 3 ~ 6 元环或含取代基的 3 ~ 6 元环为杂环, 其中杂原子选自 O 或 S。

18. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_2 为氢。

19. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_2 选自: 包含 1-6 个碳原子的烷基基团或含取代基的包含 1-6 个碳原子的烷基基团。

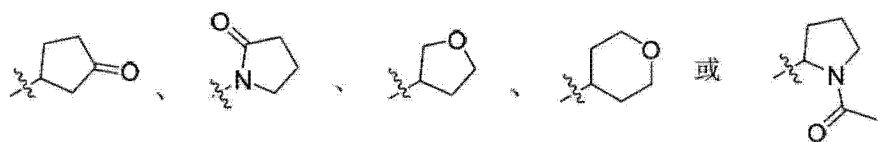
20. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述卤代烷基为卤代甲基、卤代乙基或卤代丙基。

21. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_3 选自: 包含 1-6 个碳原子的烷基基团、含取代基的包含 1-6 个碳原子的烷基基团。

22. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_3 选自: C_{1-3} 烷基、含取代基的 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基或含取代基的 C_{2-4} 烯基。

23. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_3 选自: 环烷基、含取代基的环烷基、杂环烷基或含取代基的杂环烷基。

24. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_3 选自:



25. 根据权利要求 1 ~ 4 任一项所述的化合物, 其特征在于, 所述 R_4 为选自 5 元环或 6 元环的杂环芳基。

26. 根据权利要求 1 所述化合物, 其中所述化合物选自:

- 6-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯;
- 5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)噻唑;
- 2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡嗪;
- 3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑;
- 1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)咪唑;
- 5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡啶;
- 6-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯;
- 5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡啶;
- 2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡嗪;
- 3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑;
- 1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)咪唑;
- 5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)噻唑;
- 6-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯;
- 5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡啶;
- 2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡嗪;
- 3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑;
- 1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)咪唑;
- 5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)噻唑;
- 2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)氨基)苯胺基)吡啶;
- 5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)氨基)苯胺基)吡啶;

4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)氨基)苯胺基)嘧啶；
3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯硫基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑；
1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯硫基)-3-(4-2H-四氢吡喃氧基)苯胺基)咪唑；
5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯硫基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)噻唑；
6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯；
5-甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)噻唑；
2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡嗪；
3-甲基-5-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑；
1H-4-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)咪唑；
5-三氟甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡啶；
6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)烟酸；
5-三氟甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡啶；
2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡嗪；
3-甲基-5-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑；
1H-4-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)咪唑；
5-甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)噻唑；
6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)烟酸；
5-三氟甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡啶；
2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡嗪；
2-(6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)-3-吡啶基)乙酸；
3-(6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)

基)-3-吡啶基)丙酸;

2-(6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯氨基)-3-吡啶基)乙酸;

3-(6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯氨基)-3-吡啶基)丙酸。

27. 根据权利要求1~26任一项所述的化合物,其特征在于,在葡萄糖浓度是5mM时所述化合物对葡萄糖激酶的活性EC₅₀值是50 μM或50 μM以下。

28. 根据权利要求27所述的化合物,其特征在于,在葡萄糖浓度是5mM时所述化合物对葡萄糖激酶的活性EC₅₀值是50 μM或50 μM以下。

29. 权利要求1~28任一项所述的化合物在制药中的应用。

30. 根据权利要求29所述的应用,其特征在于,所述化合物在制备调节动物或人体内葡萄糖激酶水平或活性的药物中的用途。

31. 根据权利要求29所述的应用,其特征在于,所述化合物在制备治疗或预防II型糖尿病或其相关疾病的药物中的用途。

32. 根据权利要求29所述的应用,其特征在于,所述化合物在制备治疗或预防I型糖尿病或其相关疾病的药物中的用途。

33. 根据权利要求29所述的应用,其特征在于,所述化合物在制备治疗或预防肥胖症或其相关疾病的药物中的用途。

34. 一种药物组合物,其特征在于,包括治疗有效量的至少一种权利要求1-26任一项所述的化合物和至少一种可药用的辅料。

35. 权利要求34所述药物组合物在制药中的应用。

36. 根据权利要求35所述的应用,其特征在于,所述药物组合物在制备调节动物或人体内葡萄糖激酶水平或活性的药物中的用途。

37. 根据权利要求35所述的应用,其特征在于,所述药物组合物在制备治疗或预防II型糖尿病或其相关疾病的药物中的用途。

38. 根据权利要求35所述的应用,其特征在于,所述药物组合物在制备治疗或预防I型糖尿病或其相关疾病的药物中的用途。

39. 根据权利要求35所述的应用,其特征在于,所述药物组合物在制备治疗或预防肥胖症或其相关疾病的药物中的用途。

一组提高激酶活性的化合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一组提高葡萄糖激酶活性的化合物及其在医药领域中的应用。

背景技术

[0002] 葡萄糖激酶(Glucokinase, GK)是一种哺乳动物己糖激酶(己糖激酶 IV)。己糖激酶是葡萄糖转化成 6-磷酸葡萄糖的糖代谢和催化反应的第一阶段的酶。表达过程中,葡萄糖激酶限存于肝脏和胰腺 β 细胞中,并控制这些细胞中葡萄糖代谢的限速步骤(关键步骤)。因此葡萄糖激酶在糖代谢过程中起着重要作用。肝脏和胰腺 β 细胞中的葡萄糖激酶在 N 端 15 个氨基酸序列不同,但是酶性质相同。除葡萄糖激酶外其他三种己糖激酶(I、II、III)在葡萄糖浓度为 1mM 时酶活性达到饱和,而只有葡萄糖激酶在 K_m 时对应的葡萄糖浓度为 8mM,接近生理血糖水平。因此,葡萄糖激酶调节的细胞内糖代谢系统能够对葡萄糖水平的改变作出快速响应,如对葡萄糖水平从正常水平(5nM)增加到餐后水平(10 ~ 15mM)作出快速响应。

[0003] 早在十年前,葡萄糖激酶作为肝脏和胰腺 β 细胞中的葡萄糖的感应蛋白这一理论就已经被提出(见 Garfinkel D. 等, Computer modeling identifies glucokinase as glucose sensor of pancreatic beta-cells. American Journal of Physiology, 1984 年, 247 卷, 第 527 ~ 536 页)。近期的小鼠葡萄糖激酶基因控制研究表明:葡萄糖激酶对维持体内葡萄糖平衡起着重要作用。葡萄糖激酶基因被扰乱的小鼠在出生后不久即死亡,而葡萄糖激酶基因被过量表达的正常小鼠或患糖尿病的小鼠则具有较低的血糖水平。尽管它们的反应原理不同,但随着葡萄糖浓度的增加,胰腺 β 细胞和肝脏细胞均作出减少血糖水平的反应。胰腺 β 细胞分泌出较多的胰岛素;而肝脏将葡萄糖转化成糖元储存起来,同时减少肝糖元的分解和葡萄糖的释放。

[0004] 因此,改变葡萄糖激酶酶活性,通过胰腺 β 细胞和肝脏的作用机理,将对哺乳动物的体内葡萄糖平衡起着重要作用。在青少年发病的成年型糖尿病(MODY2)患者中已经发现了葡萄糖激酶基因的突变,而且葡萄糖激酶活性的降低引起血糖水平的增加(例如,见 Vionnet N. 等人, Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-indulin-dependent diabetes mellitus, Nature Genetics, 1992, 356 卷, 第 721-722 页)。另一方面,发现葡萄糖激酶活性增加的基因突变家族,这些家族的后代表现出低血糖水平症状。

[0005] 综上所述,葡萄糖激酶作为葡萄糖感应蛋白,在人体内的葡萄糖平衡调节方面起着重要作用;同时,在 II 型糖尿病病人中应该可以利用调节葡萄糖激酶的活性来相应控制血糖水平。葡萄糖激酶活化剂在胰腺 β 细胞中能够促进胰岛素的分泌,在肝脏中能够促进葡萄糖的吸收,同时抑制肝糖元的分解和葡萄糖的释放。因此,葡萄糖激酶活化剂可用于治疗 II 型糖尿病。

[0006] 近年来还发现,胰腺 β 细胞型葡萄糖激酶也限制性地在大鼠的大脑中表达,特别是腹内侧下丘脑(VMH)处。腹内侧下丘脑中约有 20% 的神经细胞是葡萄糖敏感神经元,因

此,认为葡萄糖激酶在控制体重方面起着重要作用。当给大鼠大脑施用葡萄糖时,将减少摄食量。当通过控制大脑内的葡糖胺(一种葡萄糖的类似物)来阻碍葡萄糖进入脑部的代谢时,将引起摄食过多。

[0007] 从一个电生理学实验可以看出:生理葡萄糖浓度的改变(5 ~ 20mM)调控着葡萄糖敏感神经元的活性;当脑部中葡萄糖的代谢被葡糖胺或其类似物抑制时,它们(葡萄糖敏感神经元)的活性也被减缓。现在认为,腹内侧下丘脑(VMH)中的葡萄糖浓度调控系统中,葡萄糖调控机理可能与胰腺 β 细胞中胰岛素分泌的机理类似。因此,腹内侧下丘脑(VHM)、肝脏和胰腺 β 细胞中的葡萄糖激酶活化剂不仅对控制合适的血糖水平是有效的,而且对解决肥胖问题也可能是有效的,而很多II型糖尿病患者恰恰同时存在肥胖问题。

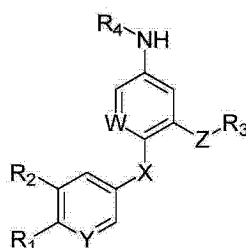
[0008] 因此,一种具有激发葡萄糖激酶活性效力的化合物可以应用于治疗和/或预防糖尿病,或者治疗和/或预防糖尿病引起的慢性并发症如视网膜病变、肾病、神经官能症、缺血性心脏病、动脉硬化等,并可同时达到治疗和/或预防肥胖的效果。

发明内容

[0009] 本发明的目的是提供一种提高葡萄糖激酶活性的化合物及其在医药领域中的应用。

[0010] 本发明首先提供了结构式I表示的化合物,所述化合物包括结构式(I)表示的至少任意一种化合物,及所述化合物药学上可接受的盐、溶剂化物、螯合物、非共价复合物或其前体药物、或上述所有形式的任意混合物。

[0011]



[0012] 结构式(I)

[0013] 其中,

[0014] W和Y分别独立地选自N或C;

[0015] X选自O或S;

[0016] Z选自C、N、O或S;

[0017] R_1 选自:氢、烷基、含取代基的烷基、烯基、含取代基的烯基、炔基、含取代基的炔基、烷氧基、含取代基的烷氧基、 $C(=O)R_5$ 、 SR_5 、 SO_2R_5 或卤代烷基;所述 R_5 选自:低级烷基、含取代基的低级烷基、烷氧基、含取代基的烷氧基或 NR_6R_7 ;所述 R_6 和 R_7 分别独立地选自:氢、低级烷基、含取代基的低级烷基,或者 R_6 和 R_7 连在一起形成一个3 ~ 6元环或含取代基的3 ~ 6元环;

[0018] R_2 选自:氢、烷基、含取代基的烷基、卤素或卤代烷基;

[0019] R_3 选自:含取代基的烷基、烯基、含取代基的烯基、炔基、含取代基的炔基、环烷基、含取代基的环烷基、杂环烷基或含取代基的杂环烷基;

[0020] R_4 选自:杂环芳基或含取代基的杂环芳基,其中杂环芳基中与结构式I中的NH直

接相连原子的邻位上至少有一边是 N。在本发明的一个优选技术方案中,所述 W 为 C。

[0021] 在本发明的一个特别优选实施方案中,所述 W 为 C,所述 Y 为 C。在较优选实施方案中,所述 W 为 C,所述 Y 为 C,所述 X 为 O。在更优选实施方案中,所述 W 为 C,所述 Y 为 C,所述 X 为 O,所述 Z 为 C。

[0022] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,所述 W 为 C,所述 Y 为 N。在较优选实施方案中,所述 W 为 C,所述 Y 为 N,所述 X 为 O。在更优选实施方案中,所述 W 为 C,所述 Y 为 N,所述 X 为 O,所述 Z 为 C。在本发明的一个优选技术方案中,所述 W 为 N。

[0023] 在本发明的一个特别优选实施方案中,所述 W 为 N,所述 Y 为 C。在较优选实施方案中,所述 W 为 N,所述 Y 为 C,所述 X 为 O。在更优选实施方案中,所述 W 为 N,所述 Y 为 C,所述 X 为 O,所述 Z 为 C。

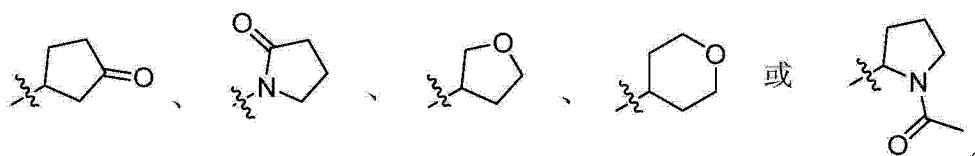
[0024] 在本发明的另一个特别优选实施方案中,所述 W 为 N,所述 Y 为 N。在较优选实施方案中,所述 W 为 N,所述 Y 为 N,所述 X 为 O。在更优选实施方案中,所述 W 为 N,所述 Y 为 N,所述 X 为 O,所述 Z 为 C。在本发明的一个优选技术方案中,所述 X 为 O。

[0025] 在本发明的一个优选技术方案中,所述 Y 为 C。

[0026] 在本发明的一个优选技术方案中,所述 Y 为 N。

[0027] 在本发明的一个优选技术方案中,所述 Z 为 N。在本发明的一个较优选技术方案中,所述 R₁ 选自:氢、低级烷基、含取代基的低级烷基、低级烯基、含取代基的低级烯基、低级炔基、含取代基的低级炔基、C₁₋₆ 烷氧基或含取代基的 C₁₋₆ 烷氧基。在本发明的一个特别优选实施方案中,所述 R₁ 选自:氢、低级烷基、含取代基的低级烷基、低级烯基、含取代基的低级烯基、低级炔基、含取代基的低级炔基、C₁₋₆ 烷氧基或含取代基的 C₁₋₆ 烷氧基;所述 R₂ 为氢;所述 R₃ 选自环烷基、含取代基的环烷基、杂环烷基或含取代基的杂环烷基;所述 R₄ 所选自 5 元环或 6 元环的杂环芳基。在本发明的一个较优选实施方案中,所述 R₁ 选自以下任意一个基团:

[0028]

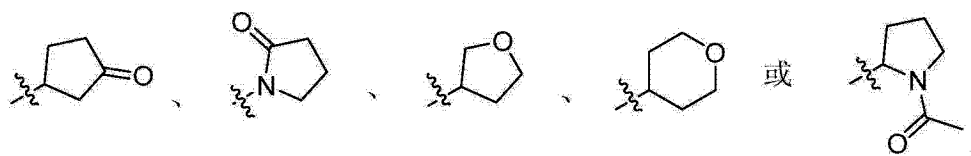


[0029] 在本发明的另一个较佳优选技术方案中,所述 R₃ 选自以下任意一个基团:氢、C₁₋₃ 烷基、含取代基的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或含取代基的 C₁₋₃ 烷氧基。

[0030] 在本发明的又一个较佳优选技术方案中,所述 R₁ 为氢。

[0031] 在本发明的再一个较佳优选技术方案中,所述 R₁ 选自:C(=O)R₅、SR₅、SO₂R₅ 或卤代烷基,其中所述 R₅ 选自:C₁₋₃ 烷基、含取代基的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₆ 烷氧基或 NR₆R₇。在本发明的一个特别优选实施方案中,R₁ 选自:C(=O)R₅、SR₅、SO₂R₅ 或卤代烷基,其中所述 R₅ 选自:C₁₋₃ 烷基、含取代基的 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、含取代基的 C₁₋₆ 烷氧基或 NR₆R₇,其中,所述 R₆ 和 R₇ 分别独立地选自:氢、低级烷基、含取代基的低级烷基,或者 R₆ 和 R₇ 能连在一起形成一个 3~6 元环或含取代基的 3~6 元环;所述 R₂ 为氢;所述 R₃ 选自:环烷基、含取代基的环烷基、杂环烷基或含取代基的杂环烷基;所述 R₄ 所选自:5 元环或 6 元环的杂环芳基。在本发明的一个较佳优选实施方案中,所述 R₃ 选自:

[0032]



[0033] 在本发明的一个更佳优选实施方案中,所述 R_1 选自 $C(=O)R_5$; 所述 R_5 选自 NR_6R_7 , 其中,所述 R_6 和 R_7 分别独立地选自:氢、低级烷基、含取代基的低级烷基,或者 R_6 和 R_7 能连在一起形成一个 3 ~ 6 元环或含取代基的 3 ~ 6 元环。在本发明的另一个更佳优选技术方案中,所述 R_1 选自,其中所述 R_5 选自 C_{1-3} 烷基。

[0034] 在本发明的再一个更佳优选实施方案中,所述 R_1 选自: $C(=O)R_5$ 、 SR_5 、 SO_2R_5 或卤代烷基,其中,所述 R_5 选自: C_{1-3} 烷基、含取代基的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、含取代基的 C_{1-6} 烷氧基或 NR_6R_7 , 其中,所述 R_6 和 R_7 分别独立地选自:氢、 C_{1-4} 烷基或含取代基的 C_{1-4} 烷基。

[0035] 在本发明的再一个更佳优选实施方案中,所述 R_1 选自: $C(=O)R_5$ 、 SR_5 、 SO_2R_5 或卤代烷基,其中,所述 R_5 选自: C_{1-3} 烷基、含取代基的 C_{1-3} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、含取代基的 C_{1-6} 烷氧基或 NR_6R_7 , 其中,所述 R_6 和 R_7 分别独立地选自: R_6 和 R_7 能连在一起形成一个 3 ~ 6 元环或含取代基的 3 ~ 6 元环。优选地,所述 3 ~ 6 元环或含取代基的 3 ~ 6 元环为杂环,其中杂原子选自 O 或 S。

[0036] 在本发明的又一个较优选技术方案中,所述 R_2 为氢。

[0037] 在本发明的另一个较优选技术方案中,所述 R_2 选自:低级烷基或含取代基的低级烷基。

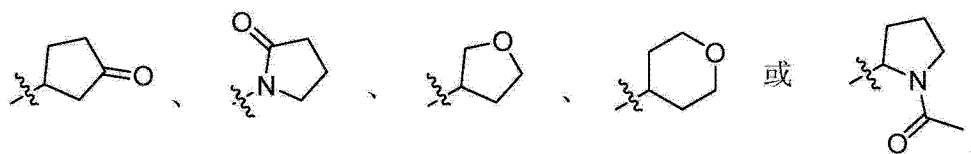
[0038] 在本发明的另一个较优选技术方案中,所述 R_2 为卤代烷基,特别优选卤代甲基、卤代乙基或卤代丙基。

[0039] 在本发明的另一个较优选技术方案中,所述 R_3 选自:含取代基的低级烷基、低级烯基、含取代基的低级烯基、低级炔基或含取代基的低级炔基。特别优选地,所述 R_3 选自含取代基的 C_{1-3} 烷基、 C_{2-4} 烯基、含取代基的 C_{2-4} 烯基。

[0040] 在本发明的另一个较优选技术方案中,所述 R_3 选自:环烷基、含取代基的环烷基、杂环烷基或含取代基的杂环烷基。

[0041] 在本发明的另一个较优选技术方案中,所述 R_3 选自:

[0042]



[0043] 在本发明的另一个较优选技术方案中,所述 R_4 选自 5 元环或 6 元环的杂环芳基。

[0044] 更具体地,本发明的最优选化合物选自:

[0045] 1) 2-甲基磺酰基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(2-吡啶基)氨基)苯氧基吡啶;

[0046] 2) 2-甲基磺酰基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-乙基氨基甲酰基)-吡啶-2-基)氨基)苯氧基吡啶;

[0047] 3) 2-甲基磺酰基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-苯基-2-吡啶基)氨基)苯氧基吡啶;

[0048] 4) 2- 甲基磺酰基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 三氟甲基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0049] 5) 2- 甲基磺酰基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 氰基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0050] 6) 2- 甲基磺酰基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 羧基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0051] 7) 2- 甲基磺酰基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 甲酸乙酯基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0052] 8) 2- 甲基磺酰基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 甲基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0053] 9) 2- 甲基磺酰基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(2- 吡嗪基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0054] 10) 2- 甲基磺酰基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(3- 甲基 -5-(1, 2, 4- 噻二唑基) 氨基))) 苯氧基吡啶；

[0055] 11) 2- 甲基磺酰基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(4-1H- 咪唑基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0056] 12) 2- 甲基磺酰基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 甲氧基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0057] 13) 2- 甲基磺酰基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 甲基 -2- 噻唑基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0058] 14) 2- 甲氧基甲基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0059] 15) 2- 甲氧基甲基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5-(N- 乙基甲酰胺基) -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0060] 16) 2- 甲氧基甲基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 苯基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0061] 17) 2- 甲氧基甲基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 三氟甲基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0062] 18) 2- 甲氧基甲基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 氰基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0063] 19) 2- 甲氧基甲基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 羧基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0064] 20) 2- 甲氧基甲基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 甲酸乙酯基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0065] 21) 2- 甲氧基甲基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(5- 甲基 -2- 吡啶基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0066] 22) 2- 甲氧基甲基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(2- 吡嗪基) 氨基)) 苯氧基吡啶；

[0067] 23) 2- 甲氧基甲基 -5-((2-(2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基))- (4-(3- 甲基 -5-(1, 2, 4- 噻

二唑基)氨基)))苯氧基吡啶;

[0068] 24) 2-甲氧基甲基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-(4-(1H-4-咪唑基)氨基))苯氧基吡啶;

[0069] 25) 2-甲氧基甲基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-(4-(5-甲基-2-噻唑基)氨基))苯氧基吡啶;

[0070] 26) 2-吗啉磺酰基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-(4-(5-三氟甲基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0071] 27) 2-(N-乙基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-(4-(5-三氟甲氧基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0072] 28) 2-甲基-3-氯-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-(4-(5-氯-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0073] 29) 6-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯;

[0074] 30) 5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)噻唑;

[0075] 31) 2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡嗪;

[0076] 32) 3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑;

[0077] 33) 1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)咪唑;

[0078] 34) 5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡啶;

[0079] 35) N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-2-吡啶基胺;

[0080] 36) N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-(N'-乙基甲酰胺)-2-吡啶基)胺;

[0081] 37) N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-苯基-2-吡啶基)胺;

[0082] 38) N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-三氟甲基-2-吡啶基)胺;

[0083] 39) N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-氰基-2-吡啶基)胺;

[0084] 40) N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-羧基-2-吡啶基)胺;

[0085] 41) 6-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯;

[0086] 42) 5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡啶;

[0087] 43) 2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡

嗪；

[0088] 44) 3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑；

[0089] 45) 1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)咪唑；

[0090] 46) 5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)噻唑；

[0091] 47) 6-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯；

[0092] 48) 5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡啶；

[0093] 49) 2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡嗪；

[0094] 50) 3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑；

[0095] 51) 1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)咪唑；

[0096] 52) 5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)噻唑；

[0097] 53) 2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)氨基)苯胺基)吡啶；

[0098] 54) 5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)氨基)苯胺基)吡啶；

[0099] 55) 4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)氨基)苯胺基)嘧啶；

[0100] 56) 3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯硫基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑；

[0101] 57) 1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯硫基)-3-(4-2H-四氢吡喃氧基)苯胺基)咪唑；

[0102] 58) 5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯硫基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)噻唑；

[0103] 59) 6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯；

[0104] 60) 5-甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)噻唑；

[0105] 61) 2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡嗪；

[0106] 62) 3-甲基-5-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑；

[0107] 63) 1H-4-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)咪唑;

[0108] 64) 5-三氟甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡啶;

[0109] 65) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(2-吡嗪基)氨基))苯氧基吡啶;

[0110] 66) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-(N-乙基甲酰胺基)-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0111] 67) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-苯基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0112] 68) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-三氟甲基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0113] 69) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-氰基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0114] 70) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-羧基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0115] 71) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-甲酸乙酯基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0116] 72) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-甲基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0117] 73) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(2-吡嗪基)氨基))苯氧基吡啶;

[0118] 74) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(3-甲基-5-(1,2,4-噻二唑基)氨基)))苯氧基吡啶;

[0119] 75) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(4-1H-咪唑基)氨基))苯氧基吡啶;

[0120] 76) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-甲基-2-噻唑基)氨基))苯氧基吡啶;

[0121] 77) 2-(6-(4-(6-(N,N-二甲基甲酰胺基)-3-吡啶氧基)-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))苯氨基)-3-吡啶基)乙酸;

[0122] 78) 3-(6-(4-(6-(N,N-二甲基甲酰胺基)-3-吡啶氧基)-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))苯氨基)-3-吡啶基)丙酸;

[0123] 79) 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-甲氧基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶;

[0124] 80) N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-2-吡啶基胺;

[0125] 81) N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-(N'-乙基甲酰胺)-2-吡啶基)胺;

[0126] 82) N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡

啉基)-N-(5-苯基-2-吡啉基)胺;

[0127] 83)N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啉基)-N-(5-三氟甲基-2-吡啉基)胺;

[0128] 84)N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啉基)-N-(5-氰基-2-吡啉基)胺;

[0129] 85)N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啉基)-N-(5-羧基-2-吡啉基)胺;

[0130] 86)6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)烟酸;

[0131] 87)5-三氟甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡啶;

[0132] 88)2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡嗪;

[0133] 89)3-甲基-5-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑;

[0134] 90)1H-4-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)咪唑;

[0135] 91)5-甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)噻唑;

[0136] 92)6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)烟酸;

[0137] 93)5-三氟甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡啶;

[0138] 94)2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡嗪;

[0139] 95)2-(6-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啉氨基)-3-吡啉基)乙酸;

[0140] 96)3-(6-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啉氨基)-3-吡啉基)丙酸;

[0141] 97)2-(6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯氨基)-3-吡啉基)乙酸;

[0142] 98)3-(6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯氨基)-3-吡啉基)丙酸;

[0143] 99)2-(6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯氨基)-3-吡啉基)乙酸;

[0144] 100)3-(6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯氨基)-3-吡啉基)丙酸

[0145] 101)2-(6-(4-(6-(甲基磺酰基)-3-吡啉氧基)-3-((2-氧代吡咯烷-1-甲基))苯氨基)-3-吡啉基)乙酸;

[0146] 102) 3-(6-(4-(6-(甲基磺酰基)-3- 吡啶氧基)-3-((2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基)) 苯氨基)-3- 吡啶基) 丙酸 ;

[0147] 103) 2-(6-(4-(6-(甲氧基甲基)-3- 吡啶氧基)-3-((2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基)) 苯氨基)-3- 吡啶基) 乙酸 ;

[0148] 104) 3-(6-(4-(6-(甲氧基甲基)-3- 吡啶氧基)-3-((2- 氧代吡咯烷 -1- 甲基)) 苯氨基)-3- 吡啶基) 丙酸。

[0149] 更具体地,本发明的最优选化合物选自:实施例 1——实施例 104 所述的化合物。

[0150] 发明人发现,在葡萄糖浓度是 5mM 时至少任意一种本发明的化合物对葡萄糖激酶的活性 EC_{50} 值是 $50\ \mu\text{M}$ 或 $50\ \mu\text{M}$ 以下。优选地,所述化合物对葡萄糖激酶的活性 EC_{50} 值在葡萄糖浓度是 10mM 时是 $5\ \mu\text{M}$ 或 $5\ \mu\text{M}$ 以下。

[0151] 本发明还进一步提供了一种对治疗对象施用上述至少任意一种结构式 I 所示化合物,以调节动物或人体内葡萄糖激酶水平或活性的方法。

[0152] 本发明还进一步提供了一种对治疗对象施用治疗有效量的上述至少任意一种结构式 I 所示化合物,以治疗和 / 或预防 II 型糖尿病或其相关疾病的方法。本发明还进一步提供了一种对治疗对象施用治疗有效量的上述至少任意一种结构式 I 所示化合物,以治疗或预防 I 型糖尿病或其相关疾病的方法。

[0153] 本发明还进一步提供了一种对治疗对象施用治疗有效量的上述至少任意一种结构式 I 所示化合物,以治疗或预防肥胖症或其相关疾病的方法。

[0154] 本发明还提供了上述至少任意一种结构式 I 所示化合物在制药中的应用。

[0155] 本发明还进一步提供了上述至少任意一种结构式 I 所示化合物,在制备调节动物或人体内葡萄糖激酶水平或活性的药物中的用途。

[0156] 本发明又进一步提供了上述至少任意一种结构式 I 所示化合物,在制备治疗或预防 II 型糖尿病或其相关疾病的药物中的用途。

[0157] 本发明又进一步提供了上述至少任意一种结构式 I 所示化合物,在制备治疗或预防 I 型糖尿病或其相关疾病的药物中的用途。

[0158] 本发明又进一步提供了结构式 I 所示化合物,在制备治疗或预防肥胖症或其相关疾病的药物中的用途。

[0159] 本发明再进一步提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含有效治疗剂量的本发明的至少任意一种结构式 I 所示化合物和至少一种可药用的辅料。

[0160] 本发明还进一步提供了所述药物组合物在制药中的应用。

[0161] 本发明还进一步提供了所述药物组合物在制备调节动物或人体内葡萄糖激酶水平或活性的药物中的用途。

[0162] 本发明又进一步提供了所述药物组合物在制备治疗或预防 II 型糖尿病或其相关疾病的药物中的用途。

[0163] 本发明又进一步提供了所述药物组合物在制备治疗或预防 I 型糖尿病或其相关疾病的药物中的用途。

[0164] 本发明又进一步提供了所述药物组合物在制备治疗或预防肥胖症或其相关疾病的药物中的用途。

[0165] 另外,本发明又进一步提供了一种调节动物或人体内葡萄糖激酶水平或活性的方

法,该方法是对治疗对象施用有效治疗剂量的上述药物组合物。

[0166] 本发明又进一步提供了一种治疗或预防 II 型糖尿病或其相关疾病的方法,该方法是对治疗对象施用有效治疗剂量的上述药物组合物。

[0167] 另外,本发明又进一步提供了一种治疗或预防 I 型糖尿病或其相关疾病的方法,该方法是对治疗对象施用有效治疗剂量的上述药物组合物。

[0168] 另外,本发明又进一步提供了一种治疗或预防肥胖症或其相关疾病的方法,该方法是对治疗对象施用有效治疗剂量的上述药物组合物。

[0169] 本发明所述术语含义如下:

[0170] “C_{m-n}”(其中,m 和 n 都是整数)是指一个包含数量从 m 到 n 个碳原子的原子团。例如,C₁₋₃是指包含 1、2 或 3 个碳原子的原子团。

[0171] “n 元”或“n- 元”(其中,n 是整数)是指在一个环中的原子的数量。例如,吡啶基是一个 6- 元芳基。

[0172] 术语“烷基”是指从一个母体烷烃、烯烃或炔烃分子的一个碳上去掉一个氢原子所形成的饱和或不饱和的、支链或直链的单价碳氢化合物基团。根据其饱和度的特殊水平,分别采用术语“烷基”、“烯基”、“炔基”。具有代表性的烷基基团包括,但不限于,甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基如:1- 丙基、2- 丙基、丁基如:1- 丁基、2- 丁基、2- 甲基-1- 丙基、2- 甲基-2- 丙基、叔丁基等类似基团。在一些实施例中,烷基基团由 1 到 20 个碳原子组成。本发明所述术语低级烷基是指包含 1-6 个碳原子的烷基基团。有代表性的低级烷基基团包括,但不限于,甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、戊基、新戊基或己基。

[0173] 术语“烷氧基”是指 -OR,其中 R 是烷基。有代表性的烷氧基基团包括,但并不仅限于,甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环己氧基等类似基团。本发明所述术语“低级烷氧基”是指包含 1-6 个碳原子的烷氧基基团。

[0174] “芳基”是指从一个母体芳环系统的一个碳原子上移走一个氢原子所形成的单价的芳烃基团。芳基包括含 5- 和 6- 元碳环的芳香环,如:苯;至少有一个环是碳环或芳香环的双环系统,如:萘、二氢化萘和四氢萘;和至少一个环是碳环或芳环的三环系统,如:茚。例如,包括 5- 和 6- 元碳环的芳基与 5- 到 7- 元杂环烷基的稠合环化合物,所述杂环烷基包含至少一个选自 N、O 或 S 的杂原子。具体的,芳基基团可以包含 6 到 10 个碳原子。

[0175] 杂环芳基是指,从一个母体杂芳环系统的一个碳原子上移走一个氢原子所形成的单价的杂原子基团。杂环芳基包括:5- 到 7- 元芳香、单环,包括至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子,例如,1 到 4 个杂原子、或优选为 1 到 3 个杂原子,环上的其他原子为碳;多杂环烷基环包括至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子,例如,1 到 4 个杂原子、或优选为 1 到 3 个杂原子,环上的其他原子为碳,且其中至少一个杂原子在芳环上。特别优选的杂环芳基基团是 C₃₋₁₀ 的杂环芳基,包括但不限于,吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡喃基、吡唑基、噻唑基、咪唑基、噻唑基、恶唑基、吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、嘌呤基等类似基团。

[0176] 但是,在任何情况下,杂环芳基和芳基都不会彼此交叉或相互包含。因此,根据以上定义,如果至少一个全碳芳香环与一个杂环芳基相稠合,得到的是杂环芳基,而不是芳基。

[0177] “环烷基”指饱和的或不饱和的但不具有芳香性的环烷基基团。根据其饱和度的特

殊水平,分别采用术语“环烷基”、“环烯基”、“环炔基”。有代表性的环烷基基团包括,但不限于,环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷或环己烯等类似基团。具体的,环烷基基团可以是 C_{3-10} 的环烷基,如: C_{3-6} 环烷基。

[0178] “杂环烷基”是指饱和的或不饱和的,但不具有芳香性的,环烷基基团,而且其中一个或多个碳原子(以及所连接的氢原子)可分别被相同的或不同的杂原子和相应所连接的氢原子所取代。有代表性的取代碳原子的杂原子包括,但不限于,N、P、O、S 和 Si。当需要描述特定的饱和度时,分别采用术语“杂环烷基”或“杂环烯基”。具有代表性的杂环烷基基团包括,但不限于,环氧化合物、咪唑烷、吗啉、哌嗪、哌啶、吡唑烷、吡咯烷、奎宁环、四氢呋喃或四氢吡喃等类似基团。含取代基的杂环烷基也包含被至少一个含氧的(=O)或氧化物(-O-)取代基取代的环系统,如:哌啶-氮-氧化物、吗啉基-氮-氧化物、1-氧代-1-硫吗啉基和 1-二氧-1-硫吗啉基。

[0179] 但是,在任何情况下,杂环烷基和环烷基都不会彼此交叉或相互包含。因此,根据上述定义,如果至少一个全碳环与一个杂环烷基稠合形成一个二-、多-或螺-环,将仍然定义为杂环烷基。

[0180] “卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。

[0181] “卤代基”是指氟代、氯代、溴代或碘代基团。

[0182] “含取代基的”是指一个基团中的一个或多个氢原子分别被相同的或不同的取代基所取代。具有代表性的取代基包括,但不限于, X 、 C_{3-20} 环烷基、 $-OR_{13}$ 、 SR_{13} 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-C(S)R_{13}$ 、 $=NR_{13}$ 、 $-C(O)OR_{13}$ 、 $-C(S)OR_{13}$ 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-C(O)NR_{13}R_{14}$ 、氰基、硝基、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-OS(O)_2OR_{13}$ 、 $-OS(O)_2R_{13}$ 、 $-OP(O)(OR_{13})(OR_{14})$;其中任一个 X 是一个独立的卤素(F、Cl、Br 或 I), R_{13} 和 R_{14} 独立地选自氢、低级烷基或低级卤代烷基。优选的取代基是: $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OH$ 、三氟甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、 $-SCH_3$ 、 $-SC_2H_5$ 、甲醛基、 $-C(OCH_3)$ 、氰基、硝基、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、氨基、二甲氨基、甲硫基、磺酰基或乙酰基。特别优选的取代基是 $-F$ 、 $-Cl$ 或 $-Br$ 。

[0183] 本发明所述“化合物”包括结构式为(I)的化合物,及其所有药学上可接受的形式。这些化合物的药学上可接受的形式包括盐、溶剂化物、非共价复合物、螯合物或其前体药物、或上述所有形式的任意混合物。

[0184] 所述“药学上可接受的”是指公知的用于动物的,特别是可用于人体的。

[0185] 治疗有效量是指一个化合物施用于治疗主体时治疗并且预防和/或抑制一种疾病、病情、症状、适应症和/或不适的至少一种临床症状时,足以对这种疾病、病情、适应症、不适或症状的治疗产生一定效果的剂量。具体的“有效治疗剂量”可以根据化合物,用药途径,患者年龄,患者体重,所治疗的疾病或不适的类型、症状和严重程度等的不同而变化。在任意可能的情况下,一个合适的剂量对那些在本领域的专业人员可以是显而易见的,也可以是用常规实验方法确定的。

[0186] 本发明涉及了能调节动物或人体内葡萄糖激酶水平或活性的化合物,和采用这些化合物制备治疗或预防与体内葡萄糖激酶水平或活性相关病症的药物。所述化合物具有结构简单、制备方法简便、作为活性成分其治疗效果好的特点。所述化合物作为一种即将上市的药物,具有成本低,服用方便的特点,更有利于这些药物的广泛应用,能更有效地帮助病人克服病痛,提高生活质量。

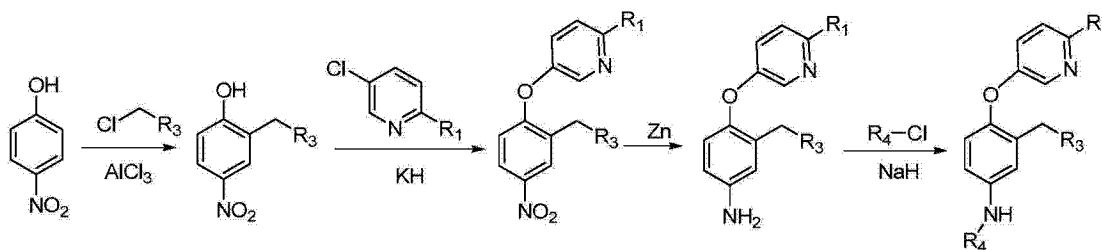
具体实施方式

[0187] 本发明将用以下实施例来进一步阐述本发明所述的结构式 I 的化合物的制备, 但对本发明没有限制。

[0188] 下述实施例仅用于说明本发明的具体实施方式, 以使本领域的技术人员能够理解本发明, 但不用于限制本发明的保护范围。本发明的具体实施方式中, 未作特别说明的技术手段或方法等为本技术领域的常规技术手段或方法等。本发明中的化合物可以用但并不限于用以下一个或多个通用反应途径来合成:

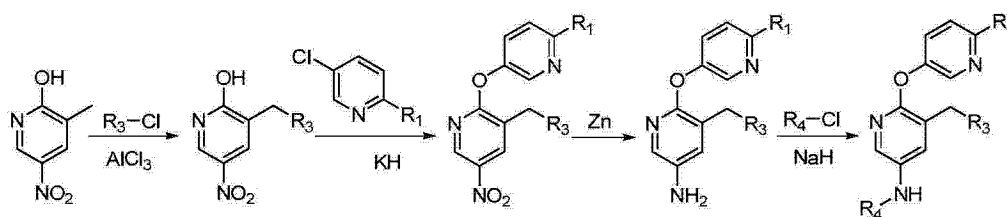
[0189] 通用途径 I:

[0190]



[0191] 通用途径:

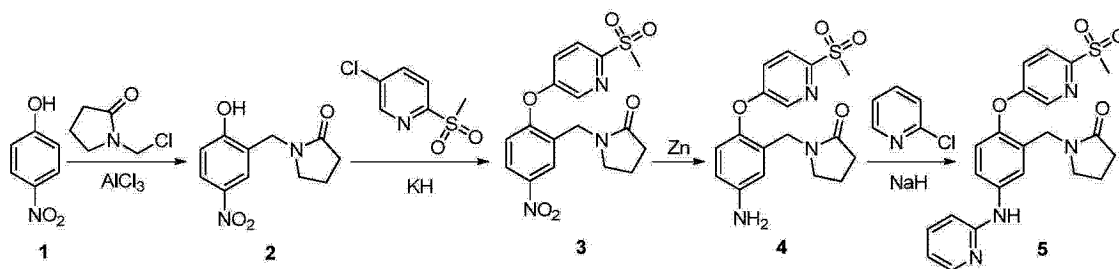
[0192]



[0193] 实施例 1

[0194] 2-甲基磺酰基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-(4-(2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶的合成:

[0195]



[0196] 氮气保护下, 500ml 反应瓶中, 加入 20g(144mmol, 1eq.) 对硝基苯酚(化合物 1), 加入 200ml 二硫化碳溶解。加入 20g 无水 AlCl_3 (144mmol, 1eq.), 加热回流。缓慢滴加 19.2g(144mmol, 1eq.) N-氯甲基环丁酰胺。继续反应约 2 小时, 反应毕, 将反应液倒入到碎冰中, 搅拌, 过滤。柱色谱分离纯化得到 12.1g 白色固体 2, 收率 45%。

[0197] 反应瓶中加入 236mg(1.0mmol, 1eq.) 2 和 DMF 20ml, 缓慢加入 71mg 70%KH(1.2mmol, 1.2eq.), 常温反应 1 小时后, 加入 273mg(1.2mmol, 1.2eq.) 5-氯-2-甲基磺酰基吡啶, 搅拌

反应过夜至 TLC 检测反应完毕。缓慢加入 10ml 50% 乙醇淬灭反应, 减压蒸除溶剂。柱色谱分离纯化得到 180mg 的 3, 收率 50%。

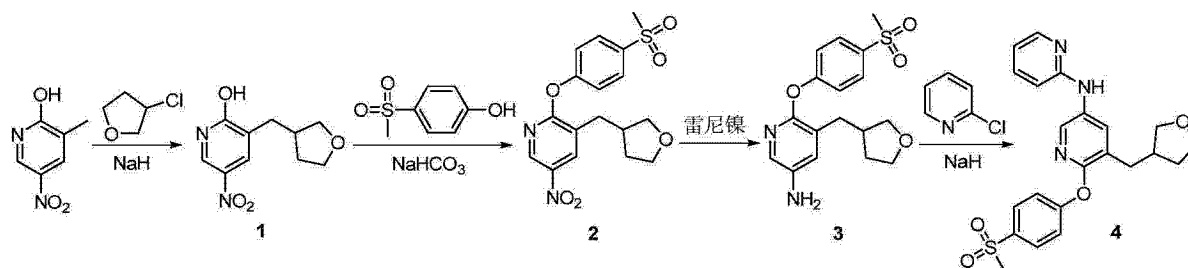
[0198] 100ml 氢化仪中, 加入 400mg (1.02mmol, 1eq.) 3, 加入乙醇 40ml, 加入 70mg 雷尼镍, 搅拌, 氮气置换两次, 氢气置换 1 次, 氢气压力保持在 4atm, 50℃ 反应直至不再吸氢, 过滤除去催化剂, 减压除去溶剂。快速色谱法纯化得到 221mg 4, 收率 60%。

[0199] 反应瓶中加入 361mg (1.0mmol, 1eq.) 4, 加入 DMF 20ml, 缓慢加入 43mg 70%NaH (1.2mmol, 1.2eq.), 搅拌, 常温反应 1 小时后, 加入 136mg (1.2mmol, 1.2eq.) 2-氯吡啶, 搅拌反应过夜至 TLC 检测反应完毕, 缓慢加入 10ml 水淬灭反应, 减压蒸除溶剂。柱色谱分离纯化得到 180mg 的终产物 5, 收率 40%, LC-MS[M+H]⁺-m/z 为 439。

[0200] 实施例 35

[0201] N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-2-吡啶基胺的合成:

[0202]



[0203] 反应瓶中加入 344mg (2.0mmol, 1eq.) 3-甲基-5-硝基-2-氯-吡啶, 加入 DMF 20ml, 缓慢加入 86mg 70%NaH (2.4mmol, 1.2eq.), 搅拌, 升高温度至 90℃。反应 1 小时后, 加入 254mg (2.4mmol, 1.2eq.) 3-氯四氢呋喃, 90℃ 条件下, 搅拌反应过夜至 TLC 检测反应完毕。缓慢加入 10ml 50% 乙醇溶液淬灭反应, 减压蒸除溶剂。快速色谱分离纯化得到 158mg 的 1, 收率 33%。

[0204] 反应瓶中, 氮气保护下, 加入 1.9g (11mmol, 1.1eq) 对-甲磺酰基苯酚、2.24g (10mmol, 1eq.) 1、2.6g (31.5mmol, 3eq.) NaHCO₃ 和 50ml 乙醇, 搅拌回流过夜至 TLC 检测反应完毕。减压蒸除溶剂, 二氯甲烷溶解, 过滤除去不溶物, 减压蒸除二氯甲烷, 液相色谱分离纯化得到 1.3g 淡黄色固体 2, 收率 34%。

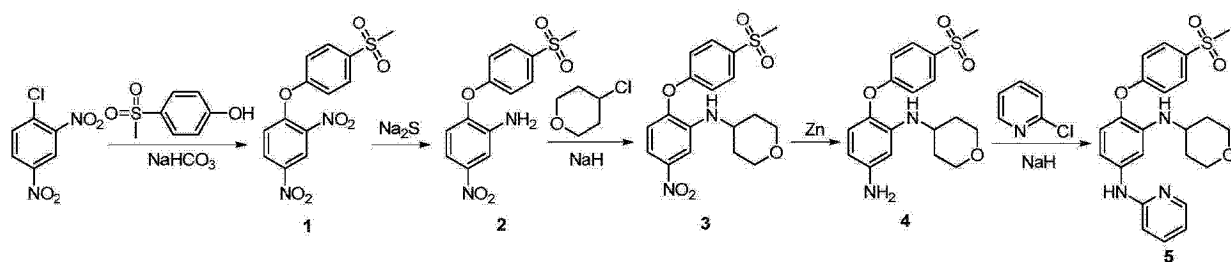
[0205] 100ml 氢化仪中, 加入 400mg (1.06mmol, 1eq.) 2, 加入无水乙醇 40ml 和 70mg 雷尼镍, 搅拌, 氮气置换两次, 氢气置换 1 次, 氢气压力保持在 4atm, 50℃ 反应直至不再吸氢, 过滤除去催化剂, 减压蒸馏除去溶剂。快速色谱纯化得到 273mg 3, 收率 74%。

[0206] 反应瓶中加入 348mg (1.0mmol, 1eq.) 3, 加入 DMF 20ml, 缓慢加入 43mg 70%NaH (1.2mmol, 1.2eq.), 搅拌, 常温反应 1 小时后, 加入 136mg (1.2mmol, 1.2eq.) 2-氯吡啶, 搅拌过夜至 TLC 检测反应完毕。缓慢加入 10ml 水淬灭反应。减压蒸除溶剂。快速色谱分离得到 182mg 的 4, 收率 43%, LC-MS[M+H]⁺-m/z 为 427。

[0207] 实施例 53

[0208] 2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)氨基)苯胺基)吡啶

[0209]



[0210] 反应瓶中加入 4-(甲基磺酰基)苯酚 2g (11.6mmol, 1.1eq.), 1-氯-2,4-二硝基苯 2.1g (10.5mmol, 1eq.) 和碳酸氢钠 2.6g (31.5mmol, 3eq.), 加入乙醇, 所得混合物搅拌回流过夜。反应完全后, 滤去溶剂, 加入二氯甲烷洗涤, 柱色谱分离纯化得到 1.7g 的 1, 产率 50%。

[0211] 1 (1g, 2.9mmol, 1eq.) 先溶解在乙醇中, 加入 Na_2S (253mg, 3.2mmol, 1.1eq.), 然后在室温下搅拌 4 小时。反应完成后, 减压除去溶剂, 柱色谱分离纯化得到 455mg 的 2, 收率 50%。

[0212] 2 (455mg, 1.4mmol, 1eq.) 先溶解在 DMF 中, 加入 NaH (70mg, 1.76mmol, 1.1eq.), 然后在室温下搅拌 1 小时, 再加入 4-氯-2H-四氢吡喃 (211mg, 1.76mmol, 1.1eq.), 搅拌过夜。反应完全后, 加水, 滤去所有溶剂, 所得产物用柱色谱分离纯化, 得到 942mg 的 3, 产率 60%。

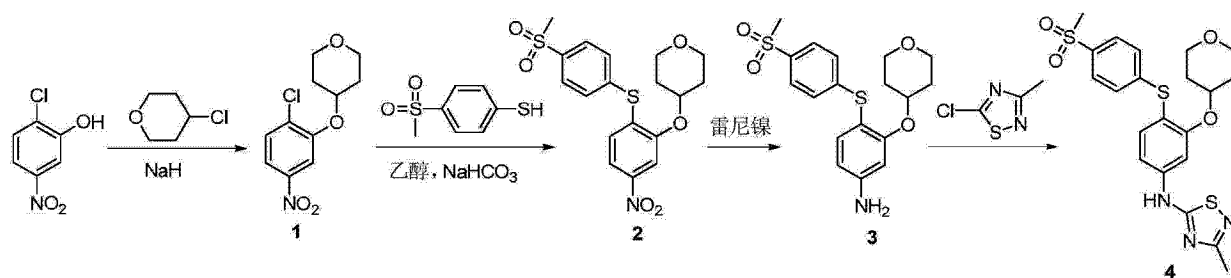
[0213] 3 (500mg, 1.2mmol, 1eq.) 先溶解在乙醇中, 加入 Zn (151mg, 2.4mmol, 2eq.) 和 CaCl_2 (133mg, 1.2mmol, 1eq.), 然后在室温下搅拌 4 小时。减压蒸除溶剂, 柱色谱分离纯化得到 230mg 的 4, 收率 50%。

[0214] 4 (200mg, 1.8mmol, 1eq.) 先溶解在 DMF 中, 加入 NaH (80mg, 1.98mmol, 1.1eq.), 然后在室温下搅拌 1 小时, 再加入 2-氯-2H-四氢吡喃 (223mg, 1.98mmol, 1.1eq.), 搅拌过夜。反应完全后, 加水, 滤去所有溶剂, 所得产物柱色谱分离纯化, 得到 100mg 的终产品 5, 产率 40%, LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ - m/z$ 为 441。

[0215] 实施例 56

[0216] 3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯硫基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑的合成:

[0217]



[0218] 2-氯-5-硝基苯酚 (2g, 11.5mmol, 1eq.) 先溶解在 DMF 中, 加入 NaH (440mg, 12.7mmol, 1.1eq.), 然后在室温下搅拌 1 小时, 再加入 4-氯-2H-四氢吡喃 (1.5g, 12.7mmol, 1.1eq.), 搅拌过夜。反应完全后, 加水, 滤去所有溶剂, 所得产物柱色谱纯化, 得到 1.7g 的 1, 产率 70%。

[0219] 4-(甲基磺酰基)苯酚 (1g, 3.9mmol, 1.1eq.), 1 (900mg, 10.5mmol, 1eq.) 1-氯-0.3-二硝基苯和碳酸氢钠 (882mg, 10.5mmol, 3eq.), 加入乙醇, 所得混合物搅

拌回流过夜。反应完全后,滤去溶剂,加入二氯甲烷洗涤过滤,柱色谱分离纯化,得到 477mg 的 2,产率 30%。

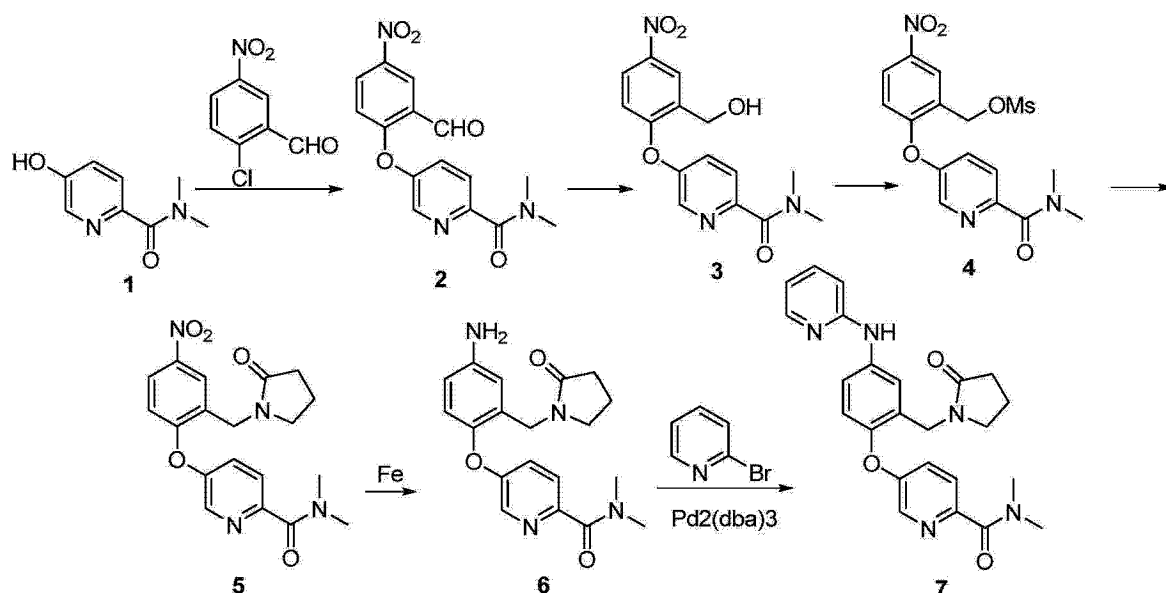
[0220] 2 (300mg, 0.733mmol, 1eq.) 先溶解在乙醇中,加入 Zn (93mg, 1.466mmol, 2eq.) 和 CaCl_2 (81mg, 0.733mmol, 1eq.), 然后在室温下搅拌 4 小时。减压蒸除溶剂,柱色谱纯化得到 110mg 的 3,收率 40%。

[0221] 3 (100mg, 0.26mmol, 1eq.) 先溶解在 DMF 中,加入 NaH (12mg, 0.29mmol, 1.1eq.), 然后在室温下搅拌 1 小时,再加入 3-氯-2H-四氢吡喃(36mg, 0.29mmol, 1.1eq.), 搅拌过夜。反应完全后,加水并过滤除去溶剂,所得产物柱色谱纯化,得到 75mg 的终产品 4,产率 60%, LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ - m/z$ 为 479。

[0222] 实施例 65

[0223] 2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-(4-(2-吡嗪基)氨基))苯氧基吡啶的合成:

[0224]



[0225] 2.2g 化合物 1 溶于 40ml DMF, 0℃ 以下加入 0.59g (70% 油液分散体) NaH, 搅拌 15 分钟。0℃ 下加入 2.45g 2-氯-5-硝基苯甲醛, 室温搅拌 30 分钟。将反应液投入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 得到的有机相用盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂, 所得产物柱色谱分离纯化, 得 3.80g 化合物 2, 收率 91%。

[0226] 3.80g 化合物 2, 溶于 200ml 甲醇中, 室温下加入 0.50g NaBH_4 , 搅拌 30 分钟。

[0227] 除去甲醇, 加水和加乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 除去溶剂得 2.64g 化合物 3。收率 69%。

[0228] 0.44g 化合物 3 溶于 20ml THF 中, 加入 0.46g 三乙胺, 滴加 0.23ml 甲基磺酰氯, 滴加完毕, 搅拌 30 分钟。加乙酸乙酯萃取, 有机相盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤后, 除去溶剂得 0.60g 化合物 4。

[0229] 620mg 吡咯烷酮溶于 15ml DMF, 加入 143mg (70% 油液分散体) 氢化钠, 室温搅拌 30 分钟。

[0230] 将该溶液冷却至 0℃ 以下, 加入 0.60g 化合物 4。室温搅拌 30 分钟。加水和加乙酸

乙酯萃取,有机相盐水洗,无水硫酸钠干燥,除去溶剂,所得产物柱色谱分离纯化,得 0.39g 化合物 5。

[0231] 0.39g 化合物 5,分散于 0.88g 氯化铵的 40ml 水溶液中,升温到 90℃,加入 0.56g 铁粉,搅拌 30 分钟。降至室温,加碳酸钾和乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,除去溶剂,所得产物柱色谱分离纯化,得 0.28g 化合物 6,收率 78%。

[0232] 210mg 化合物 6,130mg 2-溴吡啶,14mg $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$,21mg BINAP,147mg 叔丁醇钾和 2ml 二氧六环,于氮气下 80℃ 反应过夜。反应液除去溶剂,柱色谱分离纯化得到 51mg 的终产品 7,LC-MS[M+H]⁺-m/z 为 432,收率 20%。

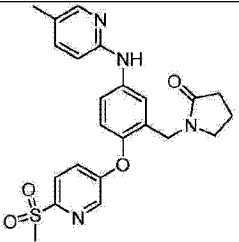
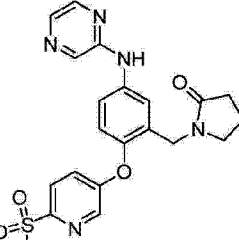
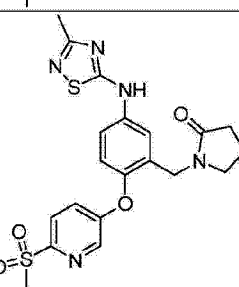
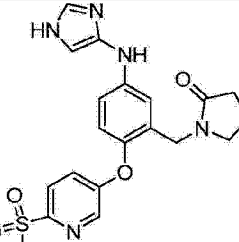
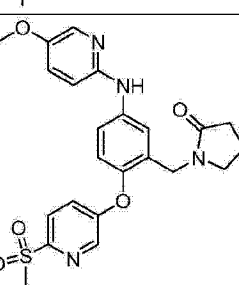
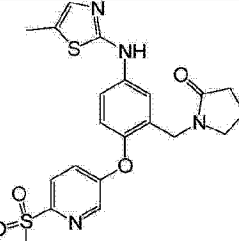
[0233] 以下表 I 中化合物采用以上实施例所列举的类似制备方法:

[0234] 表 I

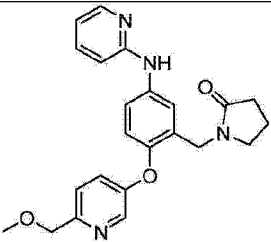
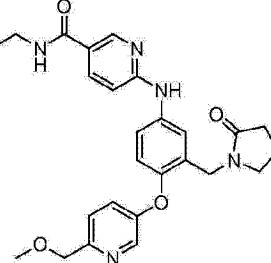
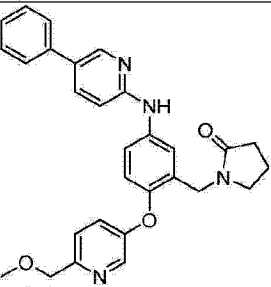
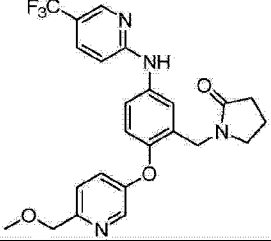
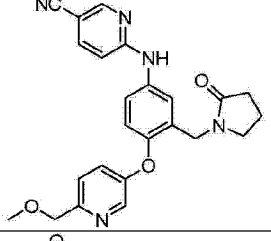
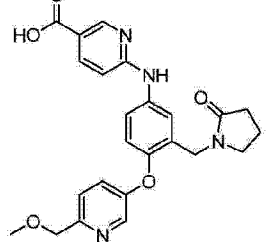
[0235]

实施例	分子结构	分子式	分子量	分子命名	LC-MS [M+H] (m/z)
2		C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₅ S	510	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-(N-乙 基甲酰胺基)-2-吡啶 基)氨基))苯氧基吡啶	511
3		C ₂₈ H ₂₆ N ₄ O ₄ S	515	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-苯基 -2-吡啶基)氨基))苯 氧基吡啶	516
4		C ₂₃ H ₂₁ F ₃ N ₄ O 4S	506	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-三氟 甲基-2-吡啶基)氨基 基))苯氧基吡啶	507
5		C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₄ S	464	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-氰基 -2-吡啶基)氨基))苯 氧基吡啶	465
6		C ₂₃ H ₂₂ N ₄ O ₆ S	483	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-羧基 -2-吡啶基)氨基))苯 氧基吡啶	484
7		C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₆ S	511	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-甲酸 乙酯基-2-吡啶基)氨 基))苯氧基吡啶	512

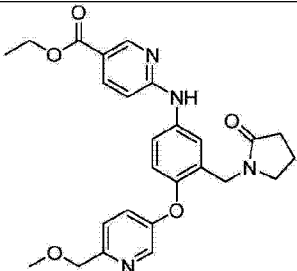
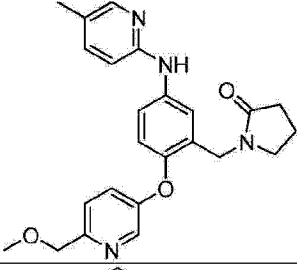
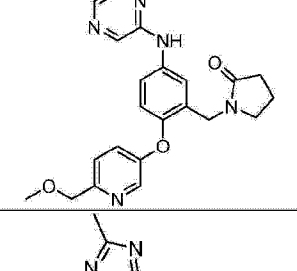
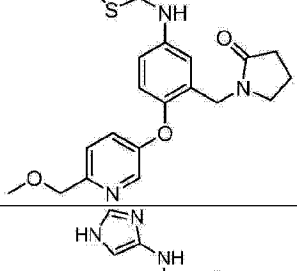
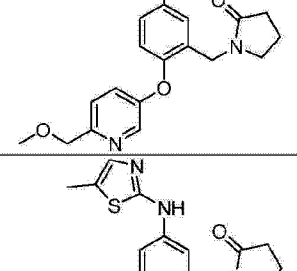
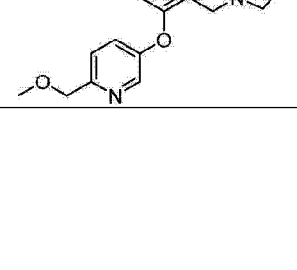
[0236]

8		$C_{23}H_{24}N_4O_4S$	453	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-甲基 -2-吡啶基)氨基))苯 氧基吡啶	454
9		$C_{21}H_{21}N_5O_4S$	439	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(2-吡啶 基)氨基))苯氧基吡啶	440
10		$C_{20}H_{21}N_5O_4S$ 2	460	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))- (4-(3-甲基 -5-(1,2,4-噻二唑基) 氨基)))苯氧基吡啶	461
11		$C_{20}H_{21}N_5O_4S$	427	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(4-1H- 咪唑基)氨基))苯氧基 吡啶	428
12		$C_{23}H_{24}N_4O_5S$	469	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))- (4- (5-甲 氧基-2-吡啶基) 氨 基)) 苯氧基吡啶	470
13		$C_{21}H_{22}N_4O_4S$ 2	459	2-甲基磺酰基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-甲基 -2-噻唑基)氨基))苯 氧基吡啶	460

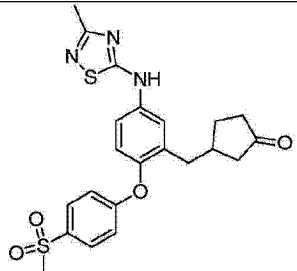
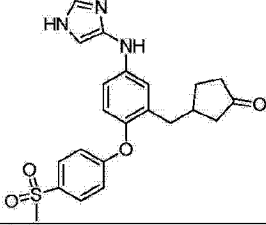
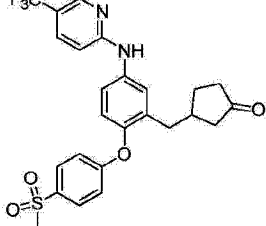
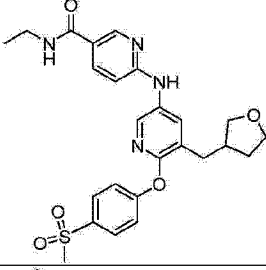
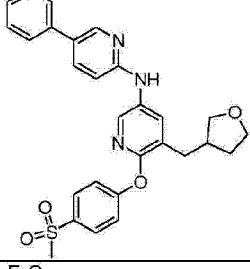
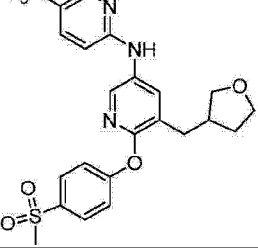
[0237]

14		$C_{23}H_{24}N_4O_3$	404	2-甲氧基甲基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(2-吡啶 基)氨基))苯氧基吡啶	405
15		$C_{26}H_{29}N_5O_4$	476	2-甲氧基甲基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-(N-乙 基甲酰胺基)-2-吡啶 基)氨基))苯氧基吡啶	477
16		$C_{29}H_{28}N_4O_3$	481	2-甲氧基甲基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-苯基 -2-吡啶基)氨基))苯 氧基吡啶	482
17		$C_{24}H_{23}F_3N_4O_3$	472	2-甲氧基甲基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-三氟 甲基-2-吡啶基)氨基 基))苯氧基吡啶	473
18		$C_{24}H_{23}N_5O_3$	429	2-甲氧基甲基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-氰基 -2-吡啶基)氨基))苯 氧基吡啶	430
19		$C_{24}H_{24}N_4O_5$	448	2-甲氧基甲基 -5-((2-(2-氧代吡咯烷 -1-甲基))-(4-(5-羧基 -2-吡啶基)氨基))苯 氧基吡啶	449

[0238]

20		C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₅	477	2-甲氧基甲基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-甲酸乙酯基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶	478
21		C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃	418	2-甲氧基甲基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-甲基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶	419
22		C ₂₂ H ₂₃ N ₅ O ₃	405	2-甲氧基甲基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(2-吡嗪基)氨基))苯氧基吡啶	406
23		C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₃ S	426	2-甲氧基甲基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(3-甲基-5-(1,2,4-噻二唑基)氨基))苯氧基吡啶	427
24		C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₃	393	2-甲氧基甲基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(1H-4-咪唑基)氨基))苯氧基吡啶	394
25		C ₂₂ H ₂₄ N ₄ O ₃ S	425	2-甲氧基甲基-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-甲基-2-噻唑基)氨基))苯氧基吡啶	426

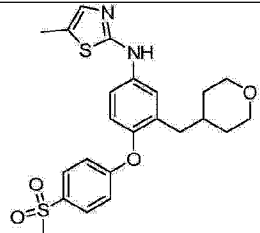
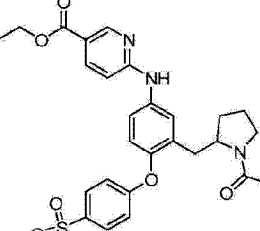
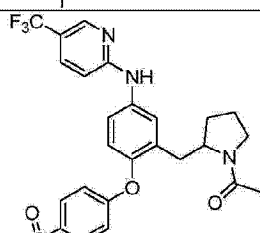
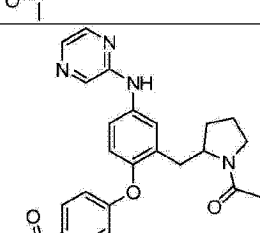
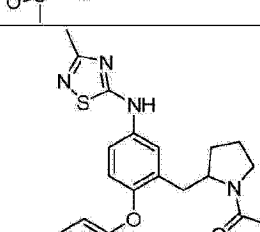
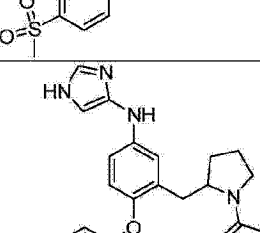
[0239]

32		$C_{22}H_{23}N_3O_4S_2$	458	3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑	459
33		$C_{22}H_{23}N_3O_4S$	426	1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)咪唑	427
34		$C_{25}H_{23}F_3N_2O_4S$	505	5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡啶	506
36		$C_{25}H_{28}N_4O_5S$	497	N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-(N'-乙基甲酰胺)-2-吡啶基)胺	498
37		$C_{28}H_{27}N_3O_4S$	502	N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-苯基-2-吡啶基)胺	503
38		$C_{23}H_{22}F_3N_3O_4S$	493	N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-三氟甲基-2-吡啶基)胺	494

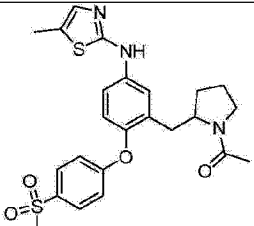
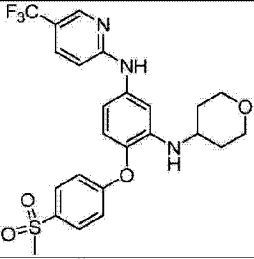
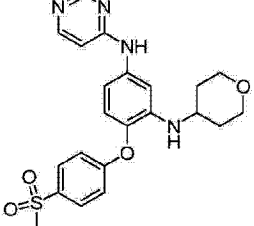
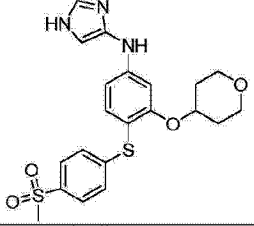
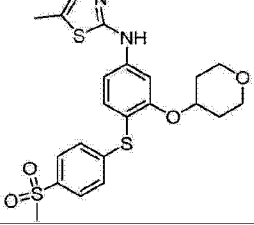
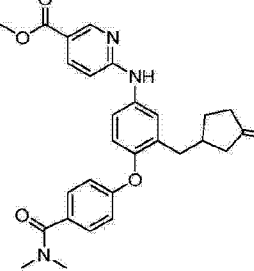
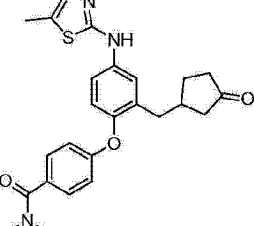
[0241]

39		$C_{23}H_{22}N_4O_4S$	451	N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-氰基-2-吡啶基)胺	452
40		$C_{23}H_{23}N_3O_6S$	407	N-(6-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-羧基-2-吡啶基)胺	471
41		$C_{27}H_{30}N_2O_6S$	511	6-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯	512
42		$C_{25}H_{25}F_3N_2O_4S$	507	5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡啶	508
43		$C_{23}H_{25}N_3O_4S$	440	2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡嗪	441
44		$C_{22}H_{25}N_3O_4S_2$	460	3-甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)-1,2,4-噻二唑	461
45		$C_{22}H_{25}N_3O_4S$	428	1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)咪唑	429

[0242]

46		$C_{23}H_{26}N_2O_4S_2$	459	5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)噻唑	460
47		$C_{28}H_{31}N_3O_6S$	538	6-(4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯	539
48		$C_{26}H_{26}F_3N_3O_4S$	534	5-三氟甲基-2-(4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡啶	535
49		$C_{24}H_{26}N_4O_4S$	467	2-(4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡嗪	468
50		$C_{23}H_{26}N_4O_4S_2$	487	3-甲基-5-(4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑	488
51		$C_{23}H_{26}N_4O_4S$	455	1H-4-(4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)咪唑	456

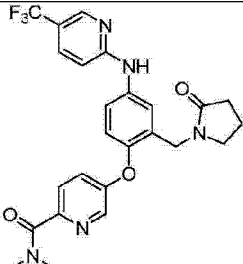
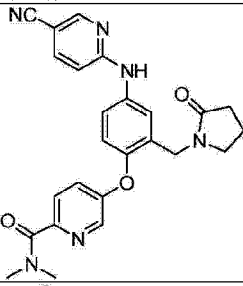
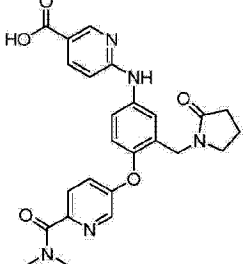
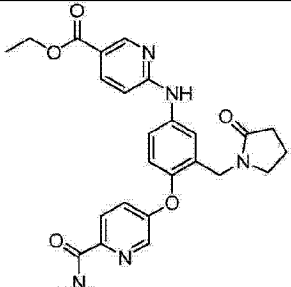
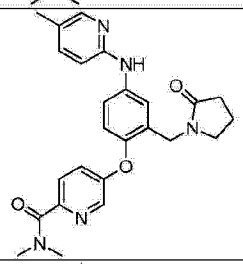
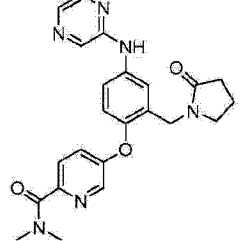
[0243]

52		$C_{24}H_{27}N_3O_4S_2$	486	5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)噻唑	487
54		$C_{24}H_{24}F_3N_3O_4S$	508	5-三氟甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)氨基)苯胺基)吡啶	509
55		$C_{22}H_{24}N_4O_4S$	441	4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)氨基)苯胺基)嘧啶	442
57		$C_{21}H_{23}N_3O_4S_2$	446	1H-4-(4-(4-(甲基磺酰基)苯硫基)-3-(4-2H-四氢吡喃氧基)苯胺基)咪唑	447
58		$C_{22}H_{24}N_2O_4S_3$	477	5-甲基-2-(4-(4-(甲基磺酰基)苯硫基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)噻唑	478
59		$C_{29}H_{31}N_3O_5$	502	6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)烟酸乙酯	503
60		$C_{25}H_{27}N_3O_3S$	450	5-甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)噻唑	451

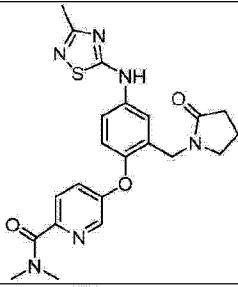
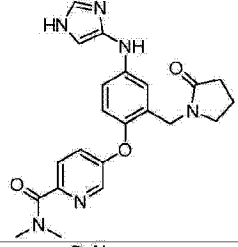
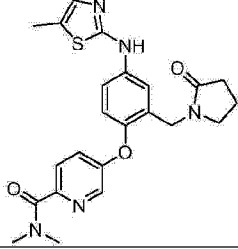
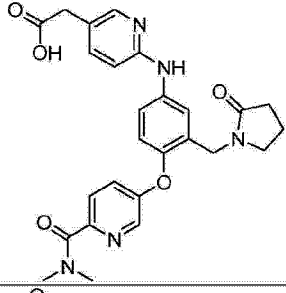
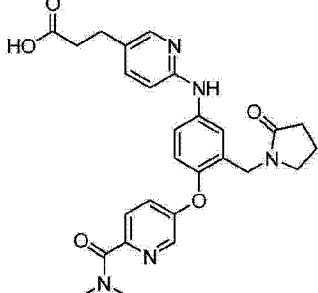
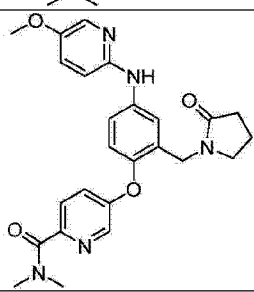
[0244]

61		C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₃	430	2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡嗪	431
62		C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃ S	451	3-甲基-5-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑	452
63		C ₂₄ H ₂₆ N ₄ O ₃	418	1H-4-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)咪唑	419
64		C ₂₇ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₃	498	5-三氟甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((3-氧代环戊基)甲基)苯胺基)吡啶	499
66		C ₂₇ H ₃₀ N ₆ O ₄	503	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-基))-4-(5-(N-乙基甲酰胺基)-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶	504
67		C ₃₀ H ₂₉ N ₅ O ₃	508	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-基))-4-(5-苯基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶	509

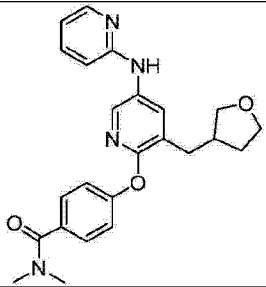
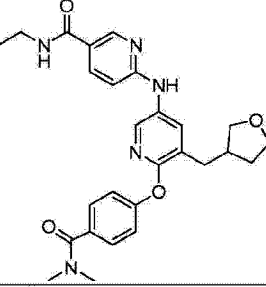
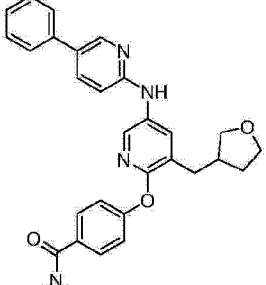
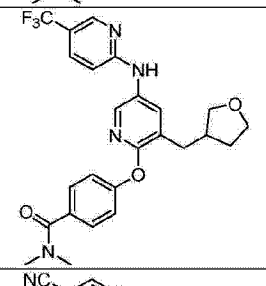
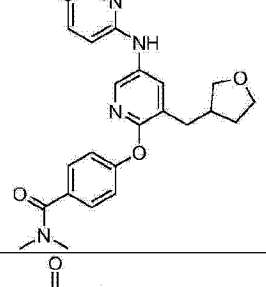
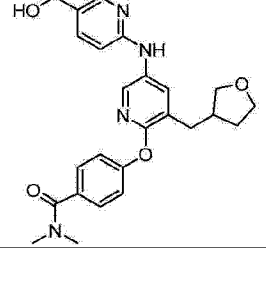
[0245]

68		$C_{25}H_{24}F_3N_5O_3$	499	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-三氟甲基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶	500
69		$C_{25}H_{24}N_6O_3$	456	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-氰基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶	457
70		$C_{25}H_{25}N_5O_5$	475	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-羧基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶	476
71		$C_{27}H_{29}N_5O_5$	504	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-甲酸乙酯基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶	505
72		$C_{25}H_{27}N_5O_3$	446	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(5-甲基-2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶	447
73		$C_{23}H_{24}N_6O_3$	432	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))-4-(2-吡啶基)氨基))苯氧基吡啶	433

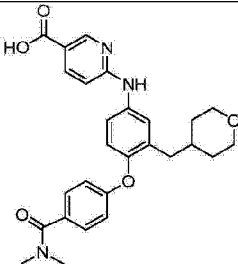
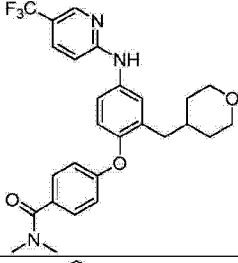
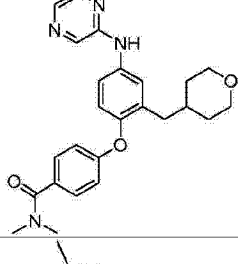
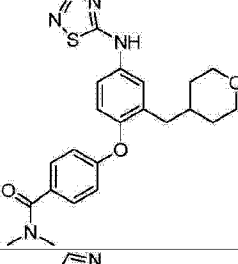
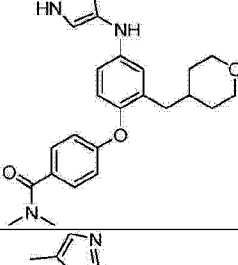
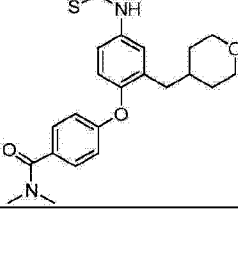
[0246]

74		C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₃ S	453	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))- (4-(3-甲基-5-(1,2,4-噻二唑基)氨基)))苯氧基吡啶	454
75		C ₂₂ H ₂₄ N ₆ O ₃	420	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))- (4-(4-1H-咪唑基)氨基)))苯氧基吡啶	421
76		C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	452	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))- (4-(5-甲基-2-噻唑基)氨基)))苯氧基吡啶	453
77		C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₅	490	2-(6-(4-(6-(N,N-二甲基甲酰胺基)-3-吡啶氧基)-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基)))苯氨基)-3-吡啶基)乙酸	491
78		C ₂₇ H ₂₉ N ₅ O ₅	504	3-(6-(4-(6-(N,N-二甲基甲酰胺基)-3-吡啶氧基)-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基)))苯氨基)-3-吡啶基)丙酸	505
79		C ₂₅ H ₂₇ N ₅ O ₄	462	2-(N,N-二甲基甲酰胺基)-5-((2-(2-氧代吡咯烷-1-甲基))- (4-(5-甲氧基-2-吡啶基)氨基)))苯氧基吡啶	463

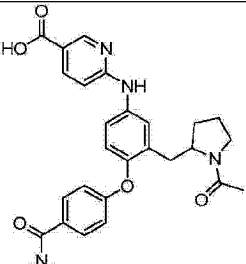
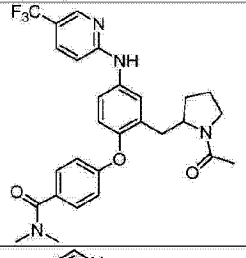
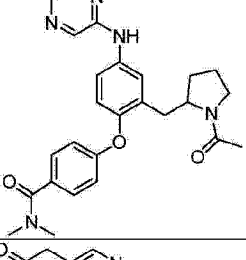
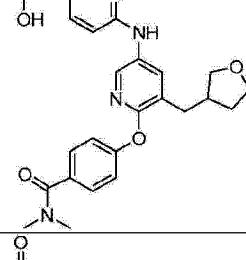
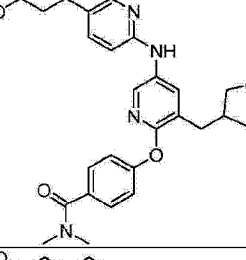
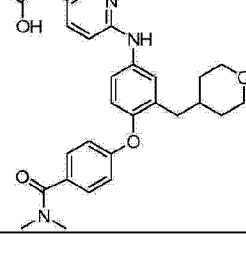
[0247]

80		$C_{24}H_{26}N_4O_3$	418	N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-2-吡啶基胺	419
81		$C_{27}H_{31}N_5O_4$	490	N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-(N'-乙基甲酰胺)-2-吡啶基)胺	491
82		$C_{30}H_{30}N_4O_3$	495	N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-苯基-2-吡啶基)胺	496
83		$C_{25}H_{25}F_3N_4O_3$	486	N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-三氟甲基-2-吡啶基)胺	487
84		$C_{25}H_{25}N_5O_3$	443	N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-氰基-2-吡啶基)胺	444
85		$C_{25}H_{26}N_4O_5$	462	N-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶基)-N-(5-羧基-2-吡啶基)胺	463

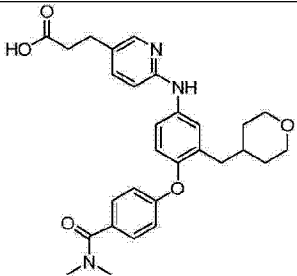
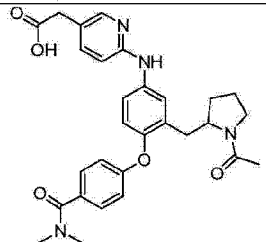
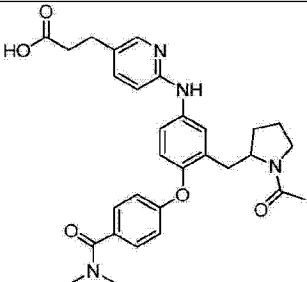
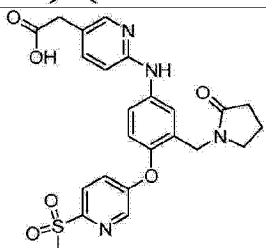
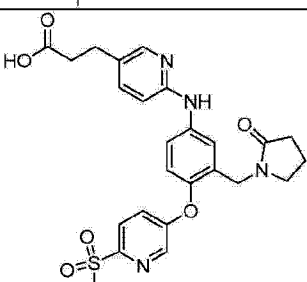
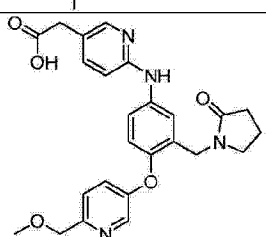
[0248]

86		$C_{27}H_{29}N_3O_5$	476	6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)烟酸	477
87		$C_{27}H_{28}F_3N_3O_3$	500	5-三氟甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡啶	501
88		$C_{25}H_{28}N_4O_3$	433	2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)吡嗪	434
89		$C_{24}H_{28}N_4O_3S$	453	3-甲基-5-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)1,2,4-噻二唑	454
90		$C_{24}H_{28}N_4O_3$	421	1H-4-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)咪唑	422
91		$C_{25}H_{29}N_3O_3S$	452	5-甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯胺基)噻唑	453

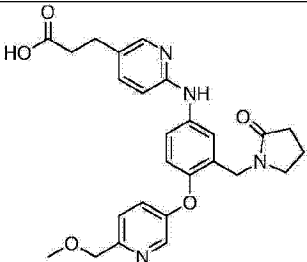
[0249]

92		$C_{28}H_{30}N_4O_5$	503	6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)烟酸	504
93		$C_{28}H_{29}F_3N_4O_3$	527	5-三氟甲基-2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡啶	528
94		$C_{26}H_{29}N_5O_3$	460	2-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((1-乙酰基-2-吡咯烷基)甲基)苯胺基)吡嗪	461
95		$C_{26}H_{28}N_4O_5$	477	2-(6-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶氨基)-3-吡啶基)乙酸	478
96		$C_{27}H_{30}N_4O_5$	491	3-(6-(6-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-5-((3-四氢呋喃基)甲基)-3-吡啶氨基)-3-吡啶基)丙酸	492
97		$C_{28}H_{31}N_3O_5$	490	2-(6-(4-(4-(N,N-二甲基甲酰胺基)苯氧基)-3-((4-2H-四氢吡喃基)甲基)苯氨基)-3-吡啶基)乙酸	491

[0250]

98		$C_{29}H_{33}N_3O_5$	504	3-(6-(4-(4-(N,N-二甲 基甲酰胺基)苯氧 基)-3-((4-2H-四氢吡 喃基)甲基)苯氨 基)-3-吡啶基)丙酸	505
99		$C_{29}H_{32}N_4O_5$	517	2-(6-(4-(4-(N,N-二甲 基甲酰胺基)苯氧 基)-3-((1-乙酰基-2- 吡咯烷基)甲基)苯氨 基)-3-吡啶基)乙酸	518
100		$C_{30}H_{34}N_4O_5$	531	3-(6-(4-(4-(N,N-二甲 基甲酰胺基)苯氧 基)-3-((1-乙酰基-2- 吡咯烷基)甲基)苯氨 基)-3-吡啶基)丙酸	532
101		$C_{24}H_{24}N_4O_6S$	497	2-(6-(4-(6-(甲基磺酰 基)-3-吡啶氧 基)-3-((2-氧代吡咯烷 -1-甲基))苯氨基)-3- 吡啶基)乙酸	498
102		$C_{25}H_{26}N_4O_6S$	497	3-(6-(4-(6-(甲基磺酰 基)-3-吡啶氧 基)-3-((2-氧代吡咯烷 -1-甲基))苯氨基)-3- 吡啶基)丙酸	498
103		$C_{25}H_{26}N_4O_5$	462	2-(6-(4-(6-(甲氧基甲 基)-3-吡啶氧 基)-3-((2-氧代吡咯烷 -1-甲基))苯氨基)-3- 吡啶基)乙酸	463

[0251]

104		$C_{26}H_{28}N_4O_5$	477	3-(6-(4-(6-(甲氧基甲基)-3-吡啶氧基)-3-((2-氧代吡咯烷-1-甲基))苯氨基)-3-吡啶基)丙酸	478
-----	---	----------------------	-----	--	-----

[0252] 实施例 A : 葡糖激酶活性试验

[0253] 本试验最终试验体积为 200 μ L, 所使用最终缓冲条件如下: 25mM 羟乙基哌嗪乙磺酸 (HEPES)、5mM 葡萄糖、1mM ATP、2mM $MgCl_2$ 、1mM NAD、1mM DTT、8.5U/mL G6PDH、100nM 葡糖激酶和 25mM KCl。缓冲区的 PH 值为 7.1。首次制得的混合物 A 是包括 KCl、 $MgCl_2$ 、DTT 和葡萄糖的 HEPES 缓冲液。

[0254] 其次制得的混合物 B 包括 NAD 和 ATP。待测化合物的 DMSO 溶液、混合物 A、混合物 B 和 G6PDH 在 96-孔板上首次混合。然后, 加入葡糖激酶以开始反应, 并同时在 340nm 处, 每隔 5 分钟测一次吸光度。绘制 340nm 处吸光度-时间点变化曲线, 并计算其斜率值, 由此得到葡萄糖六磷酸的产率, 从而测得葡糖激酶的活性。本发明所述的化合物采用上述方法测得的 EC_{50} 值均小于 50 μ M。化合物优选的 EC_{50} 值范围是 10nM ~ 10 μ M, 更优选的范围是 10nM ~ 1 μ M, 本发明一些实施例的活性试验结果如表 II 所示。

[0255] 表 II

[0256]

实施例	EC_{50} , 葡糖激酶活性 (μ M)
实施例 6	2
实施例 13	2
实施例 65	5
实施例 78	1.5

[0257] 实施例 B : 葡萄糖耐量试验

[0258] 先按喂食葡萄糖的水平将小鼠分组, 然后给小鼠口服 30mg/kg 的待测化合物。1 小时后, 测量血糖水平, 按 2g/kg 剂量给葡萄糖, 在 30、60、120 分时检测小鼠的血糖水平。绘制血糖水平-时间点曲线, 得到小鼠的葡萄糖耐量能力。本发明的一些实例的实验结果如图 1 所示。

[0259] 上述实施例仅为充分说明本发明而列举的具体实施例, 本发明的保护范围以权利要求书的内容为准, 而限于上述具体实施方式。说明书中公开的所有内容, 包括摘要和附图, 以及公开的所有方法和步骤, 都可以任意组合, 除非这些特征和 / 或步骤是相互排斥的组合。说明书中公开每一个技术特征, 包括摘要和附图, 除非另有说明, 都可以被实现相同、等同或类似目的的技术特征所替换。因此, 除非另有说明, 本发明公开的每个技术特征仅是通常系列中的等同或类似的技术特征的一个实例。本领域的技术人员在本发明基础上所作的不脱离本发明实质内容的等同替代或变换, 亦均在本发明的保护范围之内。而这样

的修改亦均在本发明的保护范围之内。本申请引用的每个参考文献在此均引用其全文。

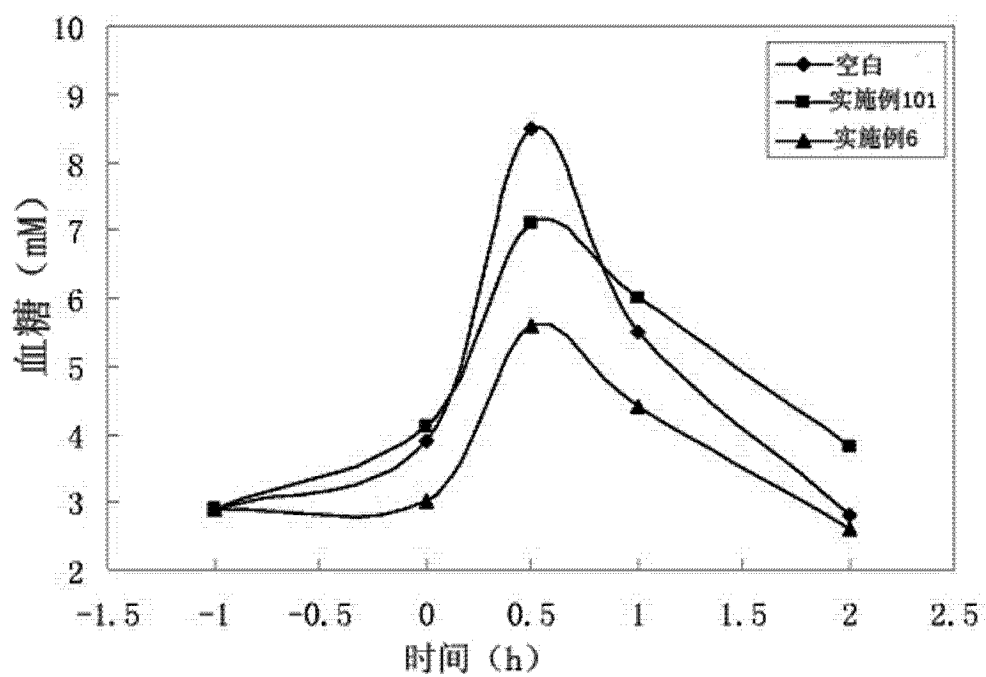


图 1