



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101538246 B

(45) 授权公告日 2014. 07. 16

(21) 申请号 200910138053. 9

C07D 401/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2006. 10. 04

C07D 413/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 403/12 (2006. 01)

60/723, 570 2005. 10. 04 US

C07D 405/12 (2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61K 31/505 (2006. 01)

200680036578. 6 2006. 10. 04

A61K 31/506 (2006. 01)

(73) 专利权人 安万特药物公司

A61P 37/08 (2006. 01)

地址 美国新泽西州

A61P 29/00 (2006. 01)

(72) 发明人 S·C·奥尔德斯 J·Z·姜 卢锦琪

A61P 11/02 (2006. 01)

马良 牟岚 H·R·芒森

A61P 11/06 (2006. 01)

J·S·萨博尔 S·图赖拉特奈姆

A61P 11/00 (2006. 01)

C·L·范德森

(56) 对比文件

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

US 2006/0148855 A1, 2006. 07. 06, 说明书第 [0006] 至 [0040] 段, 第 [0125] 段, 第 8 页左栏表 1 实施例 6, 8.

11105

代理人 封新琴

GB 2406856 A, 2005. 04. 13, 说明书第 [0018] 至 [0038] 段, 第 [0045] 段, 第 101 页实施例 402.

(51) Int. Cl.

C07D 239/28 (2006. 01)

C07D 401/04 (2006. 01)

C07D 417/12 (2006. 01)

C07D 401/14 (2006. 01)

审查员 刘红彦

权利要求书3页 说明书73页

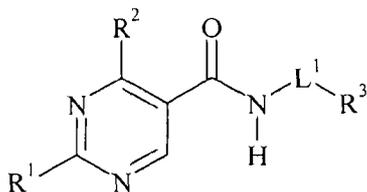
(54) 发明名称

作为 PGDS 抑制剂的嘧啶酰胺化合物

(57) 摘要

本发明涉及式 (I) 化合物 (其中 R¹、R²、R³和

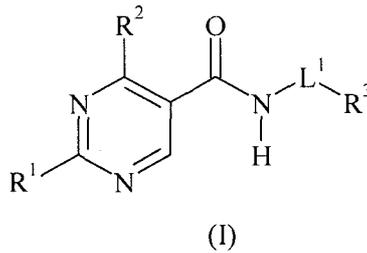
L¹如本文所定义),



(I)

含该化合物的药物组合物, 以及该化合物在治疗过敏性和 / 或炎性障碍、尤其是过敏性鼻炎、哮喘和 / 或慢性阻塞性肺病 (COPD) 之类的障碍方面的用途。

1. 式 (I) 的化合物：



其中：

R^1 是苯基、噻唑基，每一基团任选被下列基团取代：卤素、 (C_1-C_6) -烷基；

R^2 是氢或 (C_1-C_4) -烷基；

L^1 是一键，

R^3 是 1,2,4-噻二唑基、哌啶基、吡唑基或 1,3-二氢-苯并[c]异噻唑基，

R^3 中每一基团任选被下列基团取代：

$Y^1Y^2N-SO_2-$ ，

任选被咪唑基取代的 (C_1-C_4) -烷基，或

苯基，而且

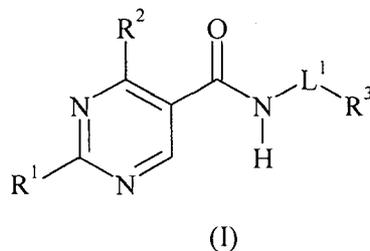
Y^1 和 Y^2 各自独立地是：

氢、

(C_1-C_4) -烷基，

或其可药用盐。

2. 式 (I) 的化合物：



其中：

R^1 是苯基、吡唑基，每一基团任选被下列基团取代：卤素、 (C_1-C_6) -烷基；

R^2 是氢或 (C_1-C_4) -烷基；

L^1 是任选被羟基取代的 (C_1-C_6) -亚烷基，

R^3 是 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、苯基、咪唑基、四氢吡喃基、咪唑烷基，

R^3 中每一基团任选被下列基团取代：

$Y^1Y^2N-SO_2-$ ，

任选被 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 取代的 (C_1-C_4) -烷基，

苯基、1,2,4-噻二唑基或 1,3,4-噻二唑基，而且

当 R^3 是咪唑烷基时，它还任选被氧代基取代；

R^6 各自独立地是氢或烷基，

R^7 是任选被羟基、卤素或烷氧基取代的 (C_1-C_4) -烷基,且

Y^1 和 Y^2 各自独立地是:

氢、

任选被下列基团取代的 (C_1-C_4) -烷基:

羟基、二烷基氨基、

任选被羟基取代的烷氧基、

环烷基、吗啉基、

或其可药用盐。

3. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^1 是苯基或噻唑基,每一基团任选被下列基团取代:卤素、 (C_1-C_6) -烷基,或其可药用盐,条件是当 R^1 是苯基时,它只在邻位或间位被任选取代。

4. 根据权利要求 2 的化合物,其中 R^1 是苯基或吡唑基,每一基团任选被下列基团取代:卤素、 (C_1-C_6) -烷基,或其可药用盐,条件是当 R^1 是苯基时,它只在邻位或间位被任选取代。

5. 根据权利要求 1 的化合物,其中 R^1 是苯基、噻唑基,每一基团任选被下列基团取代:卤素、 (C_1-C_6) -烷基;或其可药用盐。

6. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 R^1 是苯基,每一基团可于邻位或间位任选被下列基团取代:卤素、 (C_1-C_6) -烷基;或其可药用盐。

7. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 R^1 是任选被卤素取代的苯基;或其可药用盐。

8. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 R^1 是可于邻位或间位任选被卤素取代的苯基;或其可药用盐。

9. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 R^1 是 2-氟苯基或 3-氟苯基;或其可药用盐。

10. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 R^2 是氢;或其可药用盐。

11. 根据权利要求 1 或 2 的化合物,其中 R^2 是甲基;或其可药用盐。

12. 根据权利要求 2 的化合物,其中 L^1 是 (C_1-C_3) -亚烷基;或其可药用盐。

13. 根据权利要求 2 的化合物,其中 L^1 是 $-CH_2-$;或其可药用盐。

14. 化合物,它们是:

2-苯基-嘧啶-5-甲酸苄基酰胺,

2-苯基-嘧啶-5-甲酸(2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-2λ*6*-苯并[c]异噻唑-5-基)-酰胺,

2-苯基-嘧啶-5-甲酸[1-(1H-咪唑-2-基甲基-哌啶-4-基)]-酰胺,

2-苯基-嘧啶-5-甲酸[2-(2-氧代-四氢咪唑-1-基)-乙基]-酰胺,

2-苯基-嘧啶-5-甲酸[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-酰胺,

2-苯基-嘧啶-5-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺,

2-(3,5-二氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺,

2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-乙基氨磺酰基-苄基酰胺,

2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-环丙基氨磺酰基-苄基酰胺,

2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-羟基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,

2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-甲氧基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,

2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺,

2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-氨磺酰基-苄基酰胺，
2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-吗啉-4-基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺，
2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-二甲基氨基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺，
2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺，

2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-(甲磺酰氨基-甲基)-苄基酰胺，
2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-(异丙基氨磺酰基-甲基)-苄基酰胺，
2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基乙基)-酰胺，
2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (1H-吡唑-5-基)-酰胺，
2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (4-[1,2,3]噻二唑-5-基)-苄基酰胺，
2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺，
2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺，
2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺，
2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (2-氨磺酰基-乙基)-酰胺，
2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (2-二甲基氨磺酰基-乙基)-酰胺，
2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-酰胺，
2-吡唑-1-基-嘧啶-5-甲酸 4-氨磺酰基-苄基酰胺，
2-(2-甲基-噻唑-4-基)-嘧啶-5-甲酸 (四氢-吡喃-4-基)-酰胺，或其可药用盐。

15. 药物组合物，其包含根据权利要求 1、2 或 14 的化合物，或其可药用盐，和可药用载体。

16. 根据权利要求 1、2 或 14 的化合物，或其可药用盐在制备用于治疗过敏性或炎性障碍的药物中用途。

17. 根据权利要求 16 的用途，其中该过敏性或炎性障碍是过敏性鼻炎。

18. 根据权利要求 16 的用途，其中该过敏性或炎性障碍是哮喘。

19. 根据权利要求 16 的用途，其中该过敏性或炎性障碍是慢性阻塞性肺病。

作为 PGDS 抑制剂的嘧啶酰胺化合物

[0001] 本申请是中国专利申请 200680036578.6 的分案申请,原申请的申请日是 2006 年 10 月 4 日,发明名称是“作为 PGDS 抑制剂的嘧啶酰胺化合物”。

发明领域

[0002] 本发明涉及嘧啶酰胺化合物、其制备方法、包含这些化合物的药物组合物,以及它们在可通过前列腺素 D 合酶的抑制而调节的疾病状态的治疗中的药物用途。

[0003] 发明背景

[0004] 过敏性鼻炎是最常见的特应性疾病,估计其流行程度约占人类总人口的 5% 至 22%,其特征是打喷嚏、流鼻涕和鼻塞等症状。现在认为,这些症状是由肥大细胞和其它炎症细胞释放的多重介质引发的。目前的治疗剂如抗组胺剂,能够有效地对付打喷嚏和流鼻涕等症状,但对鼻塞却效果甚小,而鼻塞正是影响患者生活质量的一种关键症状。

[0005] 研究显示,对过敏性鼻炎、支气管哮喘、过敏性结膜炎及特应性皮炎患者进行局部变应原刺激,导致鼻腔及支气管的灌洗液、眼泪及皮肤腔液中前列腺素 D₂ (PGD₂) 水平迅速升高。PGD₂ 有许多致炎作用,例如增加结膜和皮肤的血管渗透性,增加鼻腔气道阻力、气道狭窄以及嗜酸细胞对结膜和气管的浸润。PGD₂ 是花生四烯酸的主要环氧化酶产物,是在受到免疫刺激时由肥大细胞产生的。[Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, Prostaglandin D₂ generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE (用抗 IgE 药物激活大鼠及人类肥大细胞后前列腺素 D₂ 的产生), J. Immunol. 129, 1627-1631, 1982]。激活的肥大细胞是 PGD₂ 的主要来源,是在诸如哮喘、过敏性鼻炎、过敏性结膜炎、过敏性皮炎的病症和其他疾病中引发过敏反应的关键因素之一。[Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma (肥大细胞在哮喘中的作用新解), Clin. Exp. Allergy 33, 550-556, 2003]。

[0006] 在巯基化合物存在时,由于前列腺素 D 合酶 (PGDS) 的催化作用,一种常见的前列腺素前体 PGH₂ 将发生异构化而形成 PGD₂。PGDS 有两种异构形式:L-PGDS 和 H-PGDS。H-PGDS 是一种细胞溶质酶,它分布在外周组织内,并位于抗原递呈细胞、肥大细胞、巨核细胞以及 Th₂ 淋巴细胞内。该产物 PGD₂ 的作用是由 G-蛋白偶联的受体-D 前列腺素 (DP) 和 crTH₂ 介导的。参阅 (1) Prostaglandin D Synthase: Structure and Function (前列腺素 D 合酶: 结构与功能), T. Urade 和 O. Hayaishi, Vitamin and Hormones, 2000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, N. Engl. J. Med., 1986 Sept. 25 ; 315 (13) : 800, 以及 (3) Urade 等人, J. Immunology 168 : 443-449, 2002。

[0007] 我们相信,抑制 PGD₂ 的形成将对鼻塞症状有影响,从而将对过敏性鼻炎产生治疗效果。此外,我们还相信 PGDS 抑制剂将对许多其它适应症如支气管哮喘也有治疗效果。

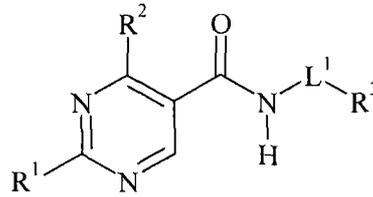
[0008] PGDS 抑制剂已有报导。据报导,化合物 HQL-79 是一种微弱的 PGDS 抑制剂,且在豚鼠和大鼠模型中有止喘作用 (Matsushita, 等人, Jpn. J. Pharmacol. 78 : 11, 1998)。化合物曲尼司特 (Tranilast) 被描述为一种 PGDS 抑制剂。[Inhibitory Effect of Tranilast

on Prostaglandin D Synthetase(曲尼司特对前列腺素 D 合酶的抑制作用), K. Ikai, M. Jihara, k. Fujii, 和 Y. Urade. Biochemical Pharmacology, 1989, 28, 2773-2676]。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及式 (I) 的化合物：

[0011]



(I)

[0012] 其中：

[0013] R¹ 是芳基、杂芳基或 (C₅-C₆)-环烷基，每一基团任选被下列基团取代：卤素、(C₁-C₆)-烷基、羟基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₄)-卤代烷基或 (C₁-C₄)-卤代烷氧基；

[0014] R² 是氢或 (C₁-C₄)-烷基；

[0015] R³ 是 -P(=O)-(烷氧基)₂，或 Y¹Y²N-SO₂-、

[0016] 环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基，或多环烷芳基，每一基团任选被下列基团取代：

[0017] 酰基、氰基、硝基、卤素、羟基、羧基、脒基、

[0018] R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-、Y¹Y²N-、Y¹Y²N-C(=O)-、

[0019] Y¹Y²N-C(=O)-O-、Y¹Y²N-SO₂-、

[0020] R⁷-SO₂-NR⁶-、R⁷-C(=O)-NR⁶-、Y¹Y²N-(C₁-C₄)-亚烷基-SO₂-(C₁-C₄)-亚烷基-、或

[0021] 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚磺酰基，或烷基磺酰基，每一基团任选被下列基团取代：

[0022] 卤素、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羧基、烷氧基羰基、-P(=O)-(烷氧基)₂、Y¹Y²N-、Y¹Y²N-SO₂-、R⁷-SO₂-NR⁶-、芳基或杂芳基，每一基团任选被下列基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基，或烷氧基羰基，或

[0023] 杂环基或芳基杂环基，每一基团任选被下列基团取代：氧代基或烷基，或

[0024] 芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳氧基、杂芳氧基，或杂环基，每一基团任选被下列基团取代：烷基、卤代烷基、卤素、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羧基、烷氧基羰基、-P(=O)-(烷氧基)₂、Y¹Y²N-、或 Y¹Y²N-SO₂-，而且

[0025] 当 R³ 是环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基或多环烷芳基时，它任选被氧代基取代；

[0026] L¹ 是一键，或任选被羟基取代的 (C₁-C₆)-亚烷基，或当 R³ 是任选被取代的环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基或多环烷芳基时，该 (C₁-C₆)-亚烷基也可任选被 -P(=O)-(烷氧基)₂ 取代；

[0027] R⁴、R⁵ 和 R⁶ 各自独立地是氢或烷基，

[0028] R⁷ 是任选被羟基、卤素或烷氧基取代的烷基，或

[0029] 芳基、杂芳基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中的芳基、杂芳基或芳基烷基或杂芳基烷基的芳基或杂芳基可任选被下列基团取代：烷基、卤代烷基、羟基、羧基、烷氧基羰基、氨

基、烷基氨基、二烷基氨基、卤素、烷氧基或卤代烷氧基；且

[0030] Y^1 和 Y^2 各自独立地是：

[0031] 氢、

[0032] 任选被下列基团取代的烷基：

[0033] 羟基、羧基、卤素、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、环烷基氨基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、

[0034] 任选被羟基取代的烷氧基、

[0035] 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，每一基团任选被下列基团取代：烷基、卤素或卤代烷基，或

[0036] 任选被羧基取代的环烷基，或

[0037] Y^1 和 Y^2 与同它们相连的氮原子一起，形成可含有选自氧、氮或硫中另外杂原子的杂环基，其中该杂环基任选被烷基或氧代基取代；

[0038] 或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物，或其可药用盐。

[0039] 本发明另一方面为药物组合物，其包含药物有效量的式 (I) 化合物，或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物，或其可药用盐，与可药用载体混合。

[0040] 本发明的又一方面涉及治疗方法，通过给需要治疗的患者施用式 (I) 化合物，或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物，或其可药用盐，治疗过敏性和 / 或炎性障碍，尤其是诸如过敏性鼻炎、哮喘和 / 或慢性阻塞性肺病 (COPD) 的障碍。

[0041] 发明详述

[0042] 术语的定义

[0043] 如上文所用以及贯穿于本发明的说明，下列术语应被理解为具有以下含义，除非另行说明：

[0044] “酰基”意为 H-CO- 或 (脂族基或环基)-CO-。特定的酰基包括含有低级烷基的低级烷酰基。示例性的酰基包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基、丁酰基、棕榈酰基、丙烯酰基、丙炔酰基，以及环己基羰基。

[0045] “链烯基”意为含有碳碳双键及 2 至约 15 个碳原子的直链或支链脂肪烃基。特定的链烯基含有 2 至约 12 个碳原子。更为特定的链烯基含有 2 至约 4 个碳原子。“支链的”意为一个或数个低级烷基如甲基、乙基或丙基与一直链的烯基相连。“低级链烯基”意为该链含有约 2 至 4 个碳原子，可为直链或支链。示例性的链烯基包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正戊烯基、庚烯基、辛烯基、环己基丁烯基，以及癸烯基。

[0046] “烷氧基”意为烷基-O-。示例性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基和庚氧基。

[0047] “烷氧基羰基”意为烷基-O-CO-。示例性的烷氧基羰基包括甲氧基羰基、乙氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0048] “烷基”意为含有 1 至约 20 个碳原子的直链或支链脂肪烃。特定的烷基含有 1 至约 12 个碳原子。更为特定的是低级烷基。“支链的”意为一个或数个低级烷基如甲基、乙基或丙基与一直链的烷基相连。“低级烷基”意为该直链烷基含有 1 至约 4 个碳原子，可为直链或支链。

[0049] “烷基氨基”意为烷基-NH-。特定的烷基氨基是 (C₁-C₆)-烷基氨基。示例性的烷

基氨基包括甲基氨基和乙基氨基。

[0050] “亚烷基”意为含有 1 至约 15 个碳原子的直链或支链的二价烃。特定的亚烷基是含有 1 至约 6 个碳原子的低级亚烷基。示例性的亚烷基包括亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚丁基。

[0051] “烷基磺酰基”意为烷基-SO₂-。特定的烷基磺酰基是(C₁-C₆)-烷基磺酰基。示例性的烷基磺酰基包括 CH₃-SO₂- 和 CH₃CH₂-SO₂-。

[0052] “烷硫基”意为烷基-S-。示例性的烷硫基包括 CH₃-S-。

[0053] “炔基”意为直链或支链的含有一碳碳三键及 2 至约 15 个碳原子的脂肪烃。特定的炔基含有 2 至约 12 个碳原子。更为特定的炔基含有 2 至约 6 个碳原子。“支链的”意为一个或数个低级烷基如甲基、乙基或丙基与一直链的炔基相连。“低级炔基”意为该直链基含有 2 至约 4 个碳原子,可为直链或支链。示例性的炔基包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正戊炔基、庚炔基、辛炔基,以及癸炔基。

[0054] “芳酰基”意为芳基-CO-。示例性的芳酰基包括苯甲酰基,以及 1-萘甲酰基和 2-萘甲酰基。

[0055] “芳基”意为含有约 6 至 14 个碳原子的芳族单环或多环体系。特定的芳基含有约 6 至 10 个碳原子。示例性的芳基包括苯基和萘基。

[0056] “芳基烷氧基”意为芳基烷基-O-。示例性的芳基烷氧基包括苄氧基和 1-萘甲氧基或 2-萘甲氧基。

[0057] “芳基烷氧基羰基”意为芳基烷基-O-CO-。示例性的芳基烷氧基羰基包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。

[0058] “芳基烷基”意为芳基烷基-。特定的芳基烷基含有(C₁-C₆)-烷基部分。示例性的芳基烷基包括苄基、2-苯乙基和萘甲基。

[0059] “芳基烷基磺酰基”意为芳基-烷基-SO₂-。特定的芳基烷基磺酰基含有(C₁-C₆)-烷基部分。示例性的芳基烷基磺酰基包括苄基磺酰基。

[0060] “芳基环烯基”意为稠合的芳基和环烯基。特定的芳基环烯基中的芳基是苯基且该环烯基由约 5 至 7 个环原子组成。芳基环烯基系通过该环烯基部分上有能力进行结合的任何原子而结合。示例性的芳基环烯基包括 1,2-二氢亚萘基和茛基。

[0061] “芳基环烷基”意为稠合的芳基和环烷基。特定的芳基环烷基中的芳基是苯基且该环烷基由约 5 至 6 个环原子组成。芳基环烷基系通过该环烷基部分上有能力进行结合的任何原子而结合。示例性的芳基环烷基包括 1,2,3,4-四氢亚萘基。

[0062] “芳基杂环烯基”意为稠合的芳基和杂环烯基。特定的芳基杂环烯基中的芳基是苯基且该杂环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。芳基杂环烯基系通过该杂环烯基上有能力进行结合的任何原子而结合。氮杂、氧杂或硫代等名称作为芳基杂环烯基的杂环烯基部分的前缀表明,至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。芳基杂环烯基的氮原子可以是碱性氮原子。芳基杂环烯基的杂环烯基部分的氮或硫原子也可任选被氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的芳基杂环烯基包括 3H-二氢吡啶基、1H-2-氧代喹啉基、2H-1-氧代异喹啉基、1,2-二氢喹啉基、3,4-二氢喹啉基、1,2-二氢异喹啉基,以及 3,4-二氢异喹啉基。

[0063] “芳基杂环基”意为稠合的芳基和杂环基。特定的杂环基芳基中的芳基是苯基且

该杂环基由约 5 至 6 个环原子组成。芳基杂环基通过该杂环基部分上有能力进行结合的任何原子而结合。氮杂、氧杂或硫代等名称作为芳基杂环基的杂环基部分的前缀表明,至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。芳基杂环基的氮原子可以是一个碱性氮原子。芳基杂环基的杂环基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S, S- 二氧化物。示例性的芳基杂环基包括二氢吡啶基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基、1,2,3,4- 四氢喹啉基、1H-2,3- 二氢异吡啶 -2- 基、2,3- 二氢苯并 [f] 异吡啶 -2- 基,以及 1,2,3,4- 四氢苯并 [g]- 异喹啉 -2- 基。

[0064] “芳基氧基”意为芳基 -O-。示例性的芳基氧基包括苯氧基和萘氧基。

[0065] “芳基氧基羰基”意为芳基 -O-CO-。示例性的芳基氧基羰基包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。

[0066] “本发明的化合物”及其相当的表述,在上下文允许的情况下,意为包括如上所述的式 (I) 化合物,其水合物、溶剂化物和 N-氧化物,及其可药用盐。类似地,当提及中间体时,无论是否就其本身提出权利要求,在上下文允许的情况下,均意为包括它们的盐、N-氧化物和溶剂化物。

[0067] “环烯基”意为含有约 3 至 10 个碳原子的非芳族单环或多环体系,特定的是含有约 5 至 10 个碳原子且至少含有一个碳碳双键。这类环状体系特定的环含有约 5 至 6 个环原子;而且这类特定的环仍被称为是“低级的”。示例性的单环环烯基包括环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。示例性的多环烯基是降冰片烯基。

[0068] “环烯基芳基”意为稠合的芳基和环烯基。特定的环烯基芳基其中的芳基是苯基且该环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。环烯基芳基系通过该芳基部分上有能力进行结合的任何原子而结合。示例性的环烯基芳基包括 1,2- 二氢亚萘基和茛基。

[0069] “环烯基杂芳基”意为稠合的杂芳基和环烯基。特定的环烯基杂芳基其中的杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成,而且该环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。环烯基杂芳基系通过该杂芳基上有能力进行结合的任何原子而结合。氮杂、氧杂或硫代等名称作为环烯基杂芳基的杂芳基部分的前缀表明,至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。环烯基杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子。环烯基杂芳基的杂芳基部分的氮原子也可任选被氧化为对应的 N-氧化物。示例性的环烯基杂芳基包括 5,6- 二氢喹啉基、5,6- 二氢异喹啉基、5,6- 二氢喹啉基、5,6- 二氢喹啉基、4,5- 二氢 -1H- 苯并咪唑基,以及 4,5- 二氢苯并噁唑基。

[0070] “环烷基”意为含有约 3 至 10 个碳原子的非芳族单环或多环饱和环状体系,特定地含有约 5 至 10 个碳原子。特定的环状体系含有约 5 至 7 个环原子;而且这类特定的环状体系仍被称为是“低级的”。示例性的单环环烷基包括环戊基、环己基和环庚基。示例性的多环环烷基包括 1- 萘烷基、降冰片烷基和金刚烷 -(1- 或 2-) 基。

[0071] “环烷基芳基”意为稠合的芳基和环烷基。特定的环烷基芳基中的芳基是苯基且该环烷基由约 5 至 6 个环原子组成。环烷基芳基系通过该环烷基部分上有能力进行结合的任何原子而结合。示例性的环烷基芳基包括 1,2,3,4- 四氢 - 亚萘基。

[0072] “亚环烷基”意为含有约 4 至 8 个碳原子的二价环烷基。特定的亚环烷基含有约 5 至 7 个环原子;而且这类特定的环状体系仍被称为是“低级的”。亚环烷基上的键合点包括 1,1-、1,2-、1,3- 或 1,4- 键合模式,而且当适用时键合点之间的立体化学关系是顺式或反式。示例性的单环亚环烷基包括 (1,1-、1,2- 或 1,3-) 亚环己基和 (1,1- 或 1,2-) 亚环戊

基。

[0073] “环烷基杂芳基”意为稠合的杂芳基和环烷基。特定的环烷基杂芳基中的杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成,而且该环烷基由约 5 至 6 个环原子组成。环烷基杂芳基系通过该杂芳基有能力进行结合的任何原子而结合。氮杂、氧杂或硫代等名称作为稠合的环烷基杂芳基的杂芳基部分的前缀表明,至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。环烷基杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子。环烷基杂芳基的杂芳基部分的氮原子也可人选地被氧化为对应的 N-氧化物。示例性的环烷基杂芳基包括 5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并咪唑基,以及 4,5,6,7-四氢苯并噁唑基。

[0074] “环基”意为环烷基、环烯基、杂环基或杂环烯基。

[0075] “二烷基氨基”意为(烷基)₂-N-。特定的二烷基氨基是(C₁-C₆烷基)₂-N-。示例性的二烷基氨基包括二甲基氨基、二乙基氨基和甲基乙基氨基。

[0076] “卤代基”或“卤素”意为氟、氯、溴或碘。特定的卤代基或卤素是氟或氯。

[0077] “卤代烷氧基”意为被一至三个卤素基团取代的烷氧基。特定的卤代烷氧基是被一至三个卤素取代的低级烷氧基。最为特定的卤代烷氧基是被一个卤素取代的低级烷氧基。

[0078] “卤代烷基”意为被一至三个卤素基团取代的烷基。特定的卤代烷基是被一至三个卤素取代的低级烷基。最为特定的卤代烷基是被一个卤素取代的低级烷基。

[0079] “杂芳酰基”意为杂芳基-CO-。示例性的杂芳酰基包括噻吩酰基、烟酰基、吡咯-2-基羰基,以及吡啶酰基。

[0080] “杂芳基”意为含有约 5 至 14 个碳原子的芳族单环或多环体系,其中环状体系内一个或数个环原子不是碳而是杂元素,例如氮、氧或硫。特定的是含有约 5 至 10 个碳原子的芳族环状体系,而且含有 1 至 3 个杂原子。更为特定的是含有约 5 至 6 个环原子的环状体系。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂芳基部分的前缀表明,至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子,而且可任选地被氧化为对应的 N-氧化物。当杂芳基被羟基取代时,它还包括其对应的互变异构体。示例性的杂芳基包括吡嗪基、噻吩基、异噻唑基、噁唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、1,2,4-噻二唑基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、氮杂吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、苯并氮杂吡啶基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基、咪唑基、吡啶基、中氮茛基、异噻唑基、异喹啉基、异噻唑基、噁二唑基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、1,3,4-噻二唑基、噻唑基、噻吩基,以及三唑基。

[0081] “杂芳基烷基”意为杂芳基-烷基-。特定的杂芳基烷基含有(C₁-C₄)-烷基部分。示例性的杂芳基烷基包括四唑-5-基甲基。

[0082] “杂芳基环烯基”意为稠合的杂芳基和环烯基。特定的杂芳基环烯基其中的杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成,而且该环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。杂芳基环烯基通过该环烯基上有能力进行结合的任何原子而结合。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂芳基环烯基的杂芳基部分的前缀表明,至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂芳基环烯基的氮原子可以是碱性氮原子。杂芳基环烯基的杂芳基部分的氮原子也可任选地被氧化为对应的 N-氧化物。示例性的杂芳基环烯基包括 5,6-二氢喹啉基、5,6-二氢异喹啉基、5,6-二氢喹

啉基、5,6-二氢喹啉基、4,5-二氢-1H-苯并咪唑基,以及4,5-二氢苯并噁唑基。

[0083] “杂芳基环烷基”意为稠合的杂芳基和环烷基。特定的杂芳基环烷基其中杂芳基由约5至6个环原子组成,而且该环烷基由约5至6个环原子组成。杂芳基环烷基通过该环烷基上有能力进行结合的任何原子而结合。氮杂、氧杂或硫代等名称作为稠合的杂芳基环烷基的杂芳基部分的前缀表明,至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂芳基环烷基的氮原子可以是碱性氮原子。杂芳基环烷基的杂芳基部分的氮原子也可任选地被氧化为对应的N-氧化物。示例性的杂芳基环烷基包括5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、4,5,6,7-四氢-1H-苯并咪唑基,以及4,5,6,7-四氢苯并噁唑基。

[0084] “杂芳基杂环烯基”意为稠合的杂芳基和杂环烯基。特定的杂芳基杂环烯基其中杂芳基由约5至6个环原子组成,而且杂环烯基由约5至6个环原子组成。杂芳基杂环烯基系通过该杂环烯基上有能力进行结合的任何原子而结合。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂芳基杂环烯基的杂芳基或杂环烯基部分的前缀表明,至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂芳基氮杂环烯基的氮原子可以是碱性氮原子。杂芳基杂环烯基的杂芳基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的N-氧化物。杂芳基杂环基的杂芳基或杂环基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。示例性的杂芳基杂环烯基包括7,8-二氢[1,7]萘啶基、1,2-二氢[2,7]-萘啶基、6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、1,2-二氢-1,5-萘啶基、1,2-二氢-1,6-萘啶基、1,2-二氢-1,7-萘啶基、1,2-二氢-1,8-萘啶基,以及1,2-二氢-2,6-萘啶基。

[0085] “杂芳基杂环基”意为稠合的杂芳基和杂环基。特定的杂芳基杂环基其中杂芳基由约5至6个环原子组成,而且杂环基由约5至6个环原子组成。杂芳基杂环基通过该杂环基上有能力进行结合的任何原子而结合。氮杂、氧杂或硫代等名称作为稠合的杂芳基杂环基的杂芳基或杂环基部分的前缀表明,至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。稠合的杂芳基杂环基的氮原子可以是碱性氮原子。杂芳基杂环基的杂芳基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的N-氧化物。杂芳基杂环基的杂芳基或杂环基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的N-氧化物、S-氧化物或S,S-二氧化物。示例性的杂芳基杂环基包括2,3-二氢-1H-吡咯[3,4-b]喹啉-2-基、1,2,3,4-四氢苯并[b][1,7]萘啶-2-基、1,2,3,4-四氢苯并[b][1,6]萘啶-2-基、1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[3,4-b]咪唑-2-基、1,2,3,4-四氢-9H-吡啶并[4,3-b]咪唑-2-基、2,3-二氢-1H-吡咯并[3,4-b]咪唑-2-基、1H-2,3,4,5-四氢氮杂萘并[3,4-b]咪唑-2-基、1H-2,3,4,5-四氢氮杂萘并[4,3-b]咪唑-3-基、1H-2,3,4,5-四氢氮杂萘并[4,5-b]咪唑-2-基、5,6,7,8-四氢[1,7]萘啶基、1,2,3,4-四氢[2,7]萘啶基、2,3-二氢[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶基、3,4-二氢-2H-1-氧杂[4,6]二氮杂萘基、4,5,6,7-四氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、6,7-二氢[5,8]二氮杂萘基、1,2,3,4-四氢[1,5]-萘啶基、1,2,3,4-四氢[1,6]萘啶基、1,2,3,4-四氢[1,7]萘啶基、1,2,3,4-四氢[1,8]萘啶基,以及1,2,3,4-四氢[2,6]萘啶基。

[0086] “杂芳基氧基”意为杂芳基-O-。示例性的杂芳氧基包括吡啶基氧基。

[0087] “杂环烯基”意为含有约3至10个碳原子的非芳族单环或多环烃环状体系,其中该环状体系的一个或数个环原子不是碳而是杂元素,例如氮、氧或硫原子,而且至少含有一

个碳碳双键或碳氮双键。特定的非芳族环状体系含有约 5 至 10 个碳原子和 1 至 3 个杂原子。更为特定的是含有约 5 至 6 个环原子的环状体系；而且这类特定的环仍被称为是“低级的”。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂环烯基部分的前缀表明，至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环烯基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环烯基的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的单环氮杂环烯基包括 1,2,3,4-四氢氢化吡啶基、1,2-二氢吡啶基、1,4-二氢吡啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、1,4,5,6-四氢嘧啶基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、2-咪唑啉基、以及 2-吡唑啉基。示例性的氧杂环烯基包括 3,4-二氢-2H-吡喃基、二氢呋喃基，以及氟化二氢呋喃基。示例性的多环氧杂环烯基是 7-氧杂双环[2.2.1]庚烯基。示例性的单环硫代杂环烯基包括二氢苯硫基和二氢硫代吡喃基。

[0088] “杂环烯基芳基”意为稠合的芳基和杂环烯基。特定的杂环烯基芳基其中的芳基是苯基且该杂环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。杂环烯基芳基通过该芳基上有能力进行结合的任何原子而结合。氮杂、氧杂或硫代等名称作为稠合的杂环烯基芳基的杂环烯基部分的前缀表明，至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环烯基芳基的氮原子可以是一个碱性氮原子。杂环烯基芳基的杂环烯基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的杂环烯基芳基包括 3H-二氢吲哚基、1H-2-氧代喹啉基、2H-1-氧代异喹啉基、1,2-二氢喹啉基、3,4-二氢喹啉基、1,2-二氢异喹啉基，以及 3,4-二氢异喹啉基。

[0089] “杂环烯基杂芳基”意为稠合的杂芳基和杂环烯基。特定的杂环烯基杂芳基其中杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成，而且该杂环烯基由约 5 至 6 个环原子组成。杂环烯基杂芳基是通过该杂芳基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂环烯基杂芳基的杂芳基或杂环烯基部分的前缀表明，至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。氮杂环烯基杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环烯基杂芳基的杂芳基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的 N-氧化物。杂环烯基杂芳基的杂芳基或杂环烯基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的杂环烯基杂芳基包括 7,8-二氢[1,7]萘啶基、1,2-二氢[2,7]-萘啶基、6,7-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、1,2-二氢-1,5-萘啶基、1,2-二氢-1,6-萘啶基、1,2-二氢-1,7-萘啶基、1,2-二氢-1,8-萘啶基和 1,2-二氢-2,6-萘啶基。

[0090] “杂环基”意为含有约 3 至 10 个碳原子非芳族饱和单环或多环体系，其中环状体系的一个或数个原子不是碳而是杂元素，例如氮、氧或硫。特定的是，该环状体系含有约 5 至 10 个碳原子和 1 至 3 个杂原子。这类环状体系特定的环含有约 5 至 6 个环原子；而且这类特定的环仍被称为是“低级的”。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂环基部分的前缀表明，至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环基的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S-二氧化物。示例性的单环杂环基包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二噁烷基、四氢呋喃基、四氢苯硫基，以及四氢硫代吡喃基。

[0091] “杂环基芳基”意为稠合的芳基和杂环基。特定的杂环基芳基其中的芳基是苯基且该杂环基由约 5 至 6 个环原子组成。杂环基芳基是通过该芳基部分上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂环基芳基的杂环基部分的前缀表明，至少

有一个氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环基芳基的氮原子可以是一个碱性氮原子。杂环基芳基的杂环基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S- 二氧化物。示例性的杂环基芳基包括二氢吡啶基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基、1,2,3,4- 四氢喹啉基、1H-2,3- 二氢异吡啶 -2- 基、2,3- 二氢苯并 [f] 异吡啶 -2- 基,以及 1,2,3,4- 四氢苯并 [g]- 异喹啉 -2- 基。

[0092] “杂环基杂芳基”意为稠合的杂芳基和杂环基。特定的杂环基杂芳基其中杂芳基由约 5 至 6 个环原子组成,而且该杂环基由约 5 至 6 个环原子组成。杂环基杂芳基是通过该杂环基上有能力进行结合的任何原子而结合的。氮杂、氧杂或硫代等名称作为杂环基杂芳基的杂芳基或杂环基部分的前缀表明,至少有氮、氧或硫原子分别作为环原子存在。杂环基杂芳基的氮原子可以是碱性氮原子。杂环基杂芳基的杂芳基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的 N-氧化物。杂环基杂芳基的杂芳基或杂环基部分的氮或硫原子也可任选地被氧化为对应的 N-氧化物、S-氧化物或 S,S- 二氧化物。示例性的杂环基杂芳基包括 2,3- 二氢 -1H- 吡咯 [3,4-b] 喹啉 -2- 基、1,2,3,4- 四氢苯并 [b] [1,7] 萘啶 -2- 基、1,2,3,4- 四氢苯并 [b] [1,6] 萘啶 -2- 基、1,2,3,4- 四氢 -9H- 吡啶并 [3,4-b] 吡啶 -2- 基、1,2,3,4- 四氢 -9H- 吡啶并 [4,3-b] 吡啶 -2- 基、2,3- 二氢 -1H- 吡咯并 [3,4-b] 吡啶 -2- 基、1H-2,3,4,5- 四氢氮杂萘 [3,4-b] 吡啶 -2- 基、1H-2,3,4,5- 四氢氮杂萘 [4,3-b] 吡啶 -3- 基、1H-2,3,4,5- 四氢氮杂萘 [4,5-b] 吡啶 -2- 基、5,6,7,8- 四氢 [1,7] 萘啶基、1,2,3,4- 四氢 [2,7] 萘啶基、2,3- 二氢 [1,4] 二噁英并 [2,3-b] 吡啶基、2,3- 二氢 -[1,4] 二噁英并 [2,3-b] 吡啶基、3,4- 二氢 -2H-1- 氧杂 [4,6] 二氮杂萘基、4,5,6,7- 四氢 -3H- 咪唑并 [4,5-c] 吡啶基、6,7- 二氢 [5,8] 二氮杂萘基、1,2,3,4- 四氢 [1,5]- 萘啶基、1,2,3,4- 四氢 [1,6] 萘啶基、1,2,3,4- 四氢 [1,7] 萘啶基、1,2,3,4- 四氢 [1,8] 萘啶基,以及 1,2,3,4- 四氢 [2,6] 萘啶基。

[0093] “多环烷芳基”意为一种多环体系,它含有与至少一个非芳族环稠合的至少一个芳族环,可以是饱和的,也可以是不饱和的,而且该环状体系还可含有一个或数个杂原子,例如氮、氧或硫。示例性的多环烷芳基包括芳基环烯基、芳基环烷基、芳基杂环烯基、芳基杂环基、环烯基芳基、环烷基芳基、环烯基杂芳基、环烷基杂芳基、杂芳基环烯基、杂芳基环烷基、杂芳基杂环烯基、杂芳基杂环基、杂环烯基芳基、杂环烯基杂芳基、杂环基芳基,以及杂环基杂芳基。特定的多环烷芳基是含有一个与一个非芳族环稠合的芳族环的双环,而且该多环烷芳基还可含有一个或数个杂原子,例如氮、氧或硫。

[0094] “患者”包括人类和其它哺乳动物。

[0095] “可药用盐”指本发明化合物的无毒无机和有机酸加成盐,以及碱加成盐。这类盐可在该化合物最终分离和纯化期间在现场制备,或通过让游离碱形式的纯化合物与适当的有机酸或无机酸分别反应,然后分离出所形成的盐而加以制备。在某些情况下,这些化合物本身能够使分子上的碱性位点发生质子化而形成一种两性的内盐。

[0096] 示例性的酸加成盐包括氢溴酸盐、盐酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、硝酸盐、乙酸盐、草酸盐、戊酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、硬脂酸盐、月桂酸盐、硼酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、磷酸盐、甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、萘酸盐、甲磺酸盐、葡庚酸盐、乳糖酸盐、氨基磺酸盐、丙二酸盐、水杨酸盐、丙酸盐、亚甲基 - 双 - β - 羟基萘甲酸盐、龙胆酸盐、羟乙基磺酸盐、二对甲苯酰基酒石酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、

苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、环己基氨基磺酸盐和月桂基磺酸盐。参阅 S. M. Berge, 等人, “Pharmaceutical Salts” (药用盐类), *J. Pharm. Sci.*, **66**, 1-19 (1977), 此处引用作为参考。碱加成盐的制备, 可通过让游离酸形式的纯化合物与适当的有机碱或无机碱分别反应、然后分离所形成的盐来实现。碱加成盐包括可药用金属盐和胺盐。适当的金属盐包括钠、钾、钙、钡、锌、镁以及铝盐。一种特定的碱加成盐是钠盐或钾盐。适当的无机碱加成盐是从金属的碱制备的, 该金属的碱包括氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝、氢氧化锂、氢氧化镁、氢氧化锌等。适当的胺的碱加成盐是从某些胺制得的, 这些胺具有足够的碱性以形成稳定的盐, 并特别地包括医药化学中经常使用的那些胺, 由于它们具有适合于医学用途的低毒性和可接受性。氨、乙二胺、N-甲基葡糖胺、赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸、胆碱、N, N' - 二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、二乙醇胺、普鲁卡因、N-苄基苯乙胺、二乙胺、哌嗪、三(羟基甲基)-氨基甲烷、四甲基氢氧化铵、三乙胺、二苄胺、二苄羟甲胺、脱氢松香胺、N-乙基哌啶、苄胺、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、碱性的氨基酸如赖氨酸和精氨酸, 以及二环己基胺。

[0097] “溶剂化物”意为本发明化合物与一个或数个溶剂分子的物理性缔合。这种物理性缔合包括氢键键合。在某些情况下, 例如当结晶固体的晶格内含有一个或数个溶剂分子时, 溶剂化物可以被分离。“溶剂化物”包括溶液相和不溶性溶剂化物。特定的溶剂化物包括水合物、乙醇盐和甲醇盐。

[0098] 本发明的特别的实施方案

[0099] 本发明的特别的实施方案是式 (I) 化合物, 其中 R^1 是苯基、五元或六元杂芳基, 或 (C_5-C_6) -环烷基, 每一基团任选被下列基团取代: 卤素、 (C_1-C_6) -烷基、羟基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_4) -卤代烷基或 (C_1-C_4) -卤代烷氧基; 或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物, 或其可药用盐。

[0100] 本发明的另一个特别的实施方案是式 (I) 化合物, 其中 R^1 是苯基或五元或六元杂芳基, 每一基团任选被下列基团取代: 卤素、 (C_1-C_6) -烷基、羟基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_4) -卤代烷基或 (C_1-C_4) -卤代烷氧基; 或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物, 或其可药用盐。

[0101] 本发明的另一个特定的实施方案是式 (I) 化合物, 其中 R^1 是苯基或五元或六元杂芳基, 每一基团任选被下列基团取代: 卤素、 (C_1-C_6) -烷基、羟基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_4) -卤代烷基或 (C_1-C_4) -卤代烷氧基, 或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物, 或其可药用盐, 条件是当 R^1 是苯基或六元杂芳基时, 它只在邻位或间位被任选取代。

[0102] 本发明的另一个特别的实施方案是式 (I) 化合物, 其中 R^1 是苯基、吡啶基、噻唑基、咪唑基或氧代二唑基, 每一基团任选被下列基团取代: 卤素、 (C_1-C_6) -烷基、羟基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_4) -卤代烷基或 (C_1-C_4) -卤代烷氧基; 或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物, 或其可药用盐。

[0103] 本发明的另一个特别的实施方案是式 (I) 化合物, 其中 R^1 是苯基或吡啶基, 每一基团可任选于邻位或间位被下列基团取代: 卤素、 (C_1-C_6) -烷基、羟基、 (C_1-C_6) -烷氧基、 (C_1-C_4) -卤代烷基或 (C_1-C_4) -卤代烷氧基; 或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物, 或其可药用盐。

[0104] 本发明的另一个特别的实施方案是式 (I) 化合物, 其中 R^1 是可任选被下列基团取

代的苯基：卤素、(C₁-C₆)-烷基、羟基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₄)-卤代烷基或(C₁-C₄)-卤代烷氧基；或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0105] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中R¹是可于邻位或间位任选被下列基团取代的苯基：卤素、(C₁-C₆)-烷基、羟基、(C₁-C₆)-烷氧基、(C₁-C₄)-卤代烷基或(C₁-C₄)-卤代烷氧基；或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0106] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中R¹是可任选被卤素取代的苯基；或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0107] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中R¹是可于邻位或间位任选被卤素取代的苯基；或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0108] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中R¹是2-氟苯基或3-氟苯基；或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0109] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中R²是氢；或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0110] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中R²是甲基；或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0111] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中L¹是一键；或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0112] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中L¹是(C₁-C₃)-亚烷基；或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0113] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中L¹是-CH₂-；或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0114] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中：

[0115] R³是环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、杂环烯基，或多环烷芳基，

[0116] 每一基团均可任选被下列基团取代：

[0117] 酰基、氰基、硝基、卤素、羟基、羧基、脞基、

[0118] R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-、Y¹Y²N-、Y¹Y²N-C(=O)-、Y¹Y²N-C(=O)-O-、Y¹Y²N-SO₂-、R⁷-SO₂-NR⁶-、R⁷-C(=O)-NR⁶-、Y¹Y²N-(C₁-C₄)-亚烷基-SO₂-(C₁-C₄)-亚烷基-，或

[0119] 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚磺酰基，或烷基磺酰基，每一基团任选被下列基团取代：

[0120] 卤素、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羧基、烷氧基羰基、-P(=O)-(烷氧基)₂、Y¹Y²N-、Y¹Y²N-SO₂-、R⁷-SO₂-NR⁶-，芳基或杂芳基，每一基团任选被下列基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基，或烷氧基羰基，或

[0121] 杂环基或芳基杂环基，每一基团任选被下列基团取代：氧代基或烷基，或

[0122] 芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基氧基、杂芳基氧基，或杂环基，每一基团任选被下列基团取代：烷基、卤代烷基、卤素、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羧基、烷氧基羰基、-P(=O)-(烷氧基)₂、Y¹Y²N-，或Y¹Y²N-SO₂-，而且当R³是环烷基、环烯基、杂环基、杂环烯基或多环烷芳基时，它也任选被氧代基取代；

[0123] 或其水合物、溶剂化物或N-氧化物，或其可药用盐。

[0124] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物，其中R³是苯基、吡啶基、噻唑基、

咪唑基、氧代二唑基、咪唑基、嘧啶基、苯硫基、噁唑基、环烷基、苯并噁唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、四氢吡喃基、哌啶基、呋喃基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并噻唑基、咪唑烷基、吡唑基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基,或1,3-二氢-苯并[c]异噻唑基,每一基团任选被下列基团取代:

[0125] 酰基、氰基、硝基、卤素、羟基、羧基、脞基、 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-$ 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$ 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、 $R^7-C(=O)-NR^6-$ 、 $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-$ 亚烷基- $SO_2-(C_1-C_4)-$ 亚烷基-,或

[0126] 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚磺酰基,

[0127] 或烷基磺酰基,每一基团任选被下列基团取代:

[0128] 卤素、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羧基、烷氧基羰基、 $-P(=O)-(烷氧基)_2$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、

[0129] 芳基或杂芳基,每一基团任选被下列基团取代:烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、

[0130] 二烷基氨基、羧基,或烷氧基羰基,或

[0131] 杂环基或芳基杂环基,每一基团任选被下列基团取代:氧代基或烷基,或

[0132] 芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基氧基、杂芳基氧基,或杂环基,每一基团任选被下列基团取代:烷基、卤代烷基、卤素、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羧基、烷氧基羰基、 $-P(=O)-(烷氧基)_2$ 、 Y^1Y^2N- ,或 $Y^1Y^2N-SO_2-$,而且

[0133] 当 R^3 是环烷基、四氢吡喃基、哌啶基、咪唑烷基,或1,3-二氢-苯并[c]异噻唑基时,它也任选被氧代基取代;

[0134] 或其水合物、溶剂化物或N-氧化物,或其可药用盐。

[0135] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物,其中:

[0136] R^3 是苯基、吡啶基、噻唑基、咪唑基、氧代二唑基、咪唑基、嘧啶基、苯硫基、噁唑基、环烷基、苯并噁唑基、1,2,4-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、四氢吡喃基、哌啶基、呋喃基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、苯并噻唑基、咪唑烷基、吡唑基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基,或1,3-二氢-苯并[c]异噻唑基,每一基团任选被下列基团取代:

[0137] 硝基、卤素、羟基、羧基、脞基、 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-$ 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、 $R^7-C(=O)-NR^6-$ 、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基磺酰基、芳基、杂芳基,或烷基,其任选被下列基团取代:

[0138] 卤素、羧基、烷氧基羰基、芳基或杂芳基、 $-P(=O)-(烷氧基)_2$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$,或

[0139] 杂环基或芳基杂环基,每一基团任选被氧代基取代,或杂环基,其任选被 Y^1Y^2N- 取代,而且

[0140] 当 R^3 是环烷基、四氢吡喃基、哌啶基、咪唑烷基,或1,3-二氢-苯并[c]异噻唑基时,它也任选被氧代基取代;而且

[0141] Y^1 和 Y^2 各自独立地是氢、环烷基,或任选被下列基团取代的烷基:羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、杂芳基,或任选被烷基取代的杂环基;

[0142] 或其水合物、溶剂化物或N-氧化物,或其可药用盐。

[0143] 本发明的另一个特别实施方案是式(I)化合物,其中 R^3 是任选被下列基团取代的

苯基：

[0144] 酰基、氰基、硝基、卤素、羟基、羧基、脒基、

[0145] $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-$ 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$ 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、 $R^7-C(=O)-NR^6-$ 、 $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-$ 亚烷基 $-SO_2-(C_1-C_4)-$ 亚烷基 $-$ 、或

[0146] 烷基、链烯基、炔基、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基亚磺酰基、或烷基磺酰基，每一基团任选被下列基团取代：

[0147] 卤素、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羧基、烷氧基羰基、 $-P(=O)-(烷氧基)_2$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、

[0148] 芳基或杂芳基，每一基团任选被下列基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、或烷氧基羰基、或

[0149] 杂环基或芳基杂环基，每一基团任选被下列基团取代：氧代基或烷基、或

[0150] 芳基、杂芳基、芳酰基、杂芳酰基、芳基氧基、杂芳基氧基、或杂环基，每一基团任选被下列基团取代：烷基、卤代烷基、卤素、烷氧基、卤代烷氧基、羟基、羧基、烷氧基羰基、 $-P(=O)-(烷氧基)_2$ 、 Y^1Y^2N- 、或 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物，或其可药用盐。

[0151] 本发明的另一个特别实施方案是式 (I) 化合物，其中：

[0152] R^3 是任选被下列基团取代的苯基：

[0153] 硝基、卤素、羟基、羧基、脒基、 $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-C(=O)-$ 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、 $R^7-C(=O)-NR^6-$ 、烷氧基、烷氧基羰基、烷硫基、烷基磺酰基、芳基、杂芳基，或任选被下列基团取代的烷基：

[0154] 卤素、羧基、烷氧基羰基、芳基或杂芳基、 $-P(=O)-(烷氧基)_2$ 、 Y^1Y^2N- 、 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、或

[0155] 杂环基或芳基杂环基，每一基团任选被氧代基取代，或

[0156] 任选被 Y^1Y^2N- 取代的杂环基，而且

[0157] Y^1 和 Y^2 各自独立地是氢、环烷基，或任选被下列基团取代的烷基：羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、杂芳基，或任选被烷基取代的杂环基，

[0158] 或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物，或其可药用盐。

[0159] 本发明的另一个特别实施方案是式 (I) 化合物，其中 R^3 是任选被下列基团取代的苯基：

[0160] $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、烷基磺酰基，或

[0161] 被 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 取代的烷基；

[0162] 或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物，或其可药用盐。

[0163] 本发明的另一个特别实施方案是式 (I) 化合物，其中：

[0164] R^3 是任选被下列基团取代的苯基：

[0165] $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 、烷基磺酰基，或

[0166] 被 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 、 $R^7-SO_2-NR^6-$ 取代的烷基；而且

[0167] Y^1 和 Y^2 各自独立地是氢、环烷基，或任选被下列基团取代的烷基：羟基、烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、杂芳基，或任选被烷基取代的杂环基，

[0168] 或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物，或其可药用盐。

- [0169] 本发明的另一个特别的实施方案是式 (I) 的化合物, 它们是 :
- [0170] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸苄基酰胺,
- [0171] 2- 吡啶 -4- 基 - 嘧啶 -5- 甲酸苯基酰胺,
- [0172] 2- 吡啶 -3- 基 - 嘧啶 -5- 甲酸苯基酰胺,
- [0173] 2- 吡啶 -2- 基 - 嘧啶 -5- 甲酸苯基酰胺,
- [0174] 2-(3- 氟 - 苯基) - 嘧啶 -5- 甲酸苯基酰胺,
- [0175] 2-(4- 氟 - 苯基) - 嘧啶 -5- 甲酸苯基酰胺,
- [0176] 2-(2- 氟 - 苯基) - 嘧啶 -5- 甲酸苯基酰胺,
- [0177] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (2,2- 二氧化 -2,3- 二氢 -1H-2λ⁶ - 苯并 [c] 异噻唑 -5- 基) - 酰胺,
- [0178] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 [1-(1H- 咪唑 -2- 基甲基 - 哌啶 -4- 基) - 酰胺],
- [0179] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (6- 二甲基氨基 - 吡啶 -3- 基甲基) - 酰胺,
- [0180] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 [2-(2- 吡咯烷 -1- 基 - 乙基) - 苯并噁唑 -6- 基] - 酰胺,
- [0181] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 4- 氨磺酰基 - 苄基酰胺,
- [0182] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 [2-(4- 氨磺酰基 - 苯基) - 乙基] - 酰胺,
- [0183] (R)-2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 [4-(2- 氧代噁唑烷 -4- 基甲基) - 苯基] - 酰胺,
- [0184] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (6- 乙酰氨基 - 吡啶 -3- 基) - 酰胺,
- [0185] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (3- 氨基甲酰基 - 苯基) - 酰胺,
- [0186] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (3- 甲基氨基甲酰基 - 苯基) - 酰胺,
- [0187] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (4- 羟基 - 环己基) - 酰胺,
- [0188] 4- 甲基 -2-[(2- 苯基 - 嘧啶 -5- 羰基) - 氨基] - 噻唑 -5- 甲酸乙酯,
- [0189] {2-[(2- 苯基 - 嘧啶 -5- 羰基) - 氨基] - 噻唑 -4- 基} - 乙酸乙酯,
- [0190] 4- 甲基 -2-[(2- 苯基 - 嘧啶 -5- 羰基) - 氨基] - 噻唑 -5- 甲酸,
- [0191] {2-[(2- 苯基 - 嘧啶 -5- 羰基) - 氨基] - 噻唑 -4- 基} - 乙酸,
- [0192] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 4- 甲基氨磺酰基 - 苄基酰胺,
- [0193] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 4- 二甲基氨磺酰基 - 苄基酰胺,
- [0194] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (3,5- 二氟 - 苯基) - 酰胺,
- [0195] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸吡啶 -2- 基酰胺,
- [0196] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸噻唑 -2- 基酰胺,
- [0197] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (3- 氨磺酰基 - 苯基) - 酰胺,
- [0198] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (2- 氧代 -1,2- 二氢 - 嘧啶 -4- 基) - 酰胺,
- [0199] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (4- 氨磺酰基 - 苯基) - 酰胺,
- [0200] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸嘧啶 -4- 基酰胺,
- [0201] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (1- 吡啶 -3- 基甲基 - 哌啶 -4- 基) - 酰胺,
- [0202] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 [2-(2- 氧代 - 四氢咪唑 -1- 基) - 乙基] - 酰胺,
- [0203] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 [2-(1H- 咪唑 -4- 基) - 乙基] - 酰胺,
- [0204] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (四氢 - 吡喃 -4- 基甲基) - 酰胺,
- [0205] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (3- 三氟甲基 - 苯基) - 酰胺,
- [0206] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (2H- 吡唑 -3- 基) - 酰胺,

- [0207] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺,
- [0208] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸嘧啶-2-基酰胺,
- [0209] 2-(3,5-二氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0210] 2-(2,5-二氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0211] 2-(4-二氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸-3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0212] 2-(2-吡啶基)-嘧啶-5-甲酸-3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0213] 2-(3-吡啶基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸-3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0214] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-乙基氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0215] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(2-乙氧基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0216] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(2-羟基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0217] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-环丙基氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0218] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(3-羟基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0219] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(2-甲氧基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0220] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(3-甲氧基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0221] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(4-甲氧基-丁基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0222] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-环己基氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0223] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0224] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0225] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(2-吗啉-4-基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0226] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(2-哌啶-1-基乙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0227] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基氨磺酰基]-苄基酰胺,
- [0228] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-[(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-氨磺酰基]-苄基酰胺,
- [0229] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基氨磺酰基]-苄基酰胺,
- [0230] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-[3-(2-甲基-哌啶-1-基)-丙基氨磺酰基]-苄基酰胺,
- [0231] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(3-吡咯烷-1-基丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0232] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(2-二甲基氨基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0233] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(2-二乙基氨基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0234] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0235] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(5-二甲基氨基-戊基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0236] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸3-(2-二异丙基氨基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0237] 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸3-(甲磺酰氨基-甲基)-苄基酰胺,
- [0238] 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸3-[(丙烷-2-磺酰基氨基)-甲基]-苄基酰胺,

基酰胺，

- [0239] 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基甲基-苄基酰胺，
- [0240] 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-(异丙基氨磺酰基-甲基)-苄基酰胺，
- [0241] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(甲磺酰基氨基-甲基)-苄基酰胺，
- [0242] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[(丙烷-2-磺酰基氨基)-甲基]-苄基酰胺，
- [0243] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基甲基-苄基酰胺，
- [0244] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(异丙基氨磺酰基-甲基)-苄基酰胺，
- [0245] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (2-甲磺酰基氨基-吡啶-4-基甲基)-酰胺，
- [0246] 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-甲酸 (四氢-吡喃-4-基)-酰胺，
- [0247] 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-甲酸 4-氨磺酰基-苯酰胺，
- [0248] 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-甲酸 (3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-酰胺，
- [0249] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(吗啉-4-磺酰基)-苄基酰胺，
- [0250] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3,4-二甲氧基-苄基酰胺，
- [0251] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基乙基)-酰胺，
- [0252] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (1H-吡啶-5-基)-酰胺，
- [0253] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-[1,2,3]噁二唑-5-基)-苄基酰胺，
- [0254] 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺，
- [0255] 4-甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺，
- [0256] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-吗啉-4-基苄基酰胺，
- [0257] 6-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸甲酯，
- [0258] 6-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸，
- [0259] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (苯并呋喃-5-基甲基)-酰胺，
- [0260] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-甲磺酰基氨基-苄基酰胺，
- [0261] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-氨基甲酰基-苄基酰胺，
- [0262] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺，
- [0263] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-(吗啉-4-磺酰基)-苄基酰胺，
- [0264] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺，
- [0265] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 [2-(2-氨基-4-甲基-噁唑-5-基)-乙基]-酰胺，
- [0266] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺，
- [0267] {4-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-苄基}-膦酸二乙酯，
- [0268] {4-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-丁基}-膦酸二乙酯，
- [0269] {4-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-乙基}-膦酸二乙酯，
- [0270] {苯基-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-甲基}-膦酸二乙酯，
- [0271] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲磺酰基)-苄基酰胺，
- [0272] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (1-甲磺酰基-哌啶-3-基甲基)-酰胺，
- [0273] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (1-二甲基氨磺酰基-哌啶-3-基甲基)-酰胺，

- [0274] 2-(苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲磺酰基氨基-苄基酰胺,
- [0275] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-乙酰基氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0276] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-氧代-哌嗪-1-磺酰基)-苄基酰胺,
- [0277] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (2-氨磺酰基-乙基)-酰胺,
- [0278] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (2-二甲基氨磺酰基-乙基)-酰胺,
- [0279] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-酰胺,
- [0280] 4-甲基-2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-酰胺
- [0281] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)酰胺,
- [0282] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (四氢-吡喃-4-基)-酰胺,
- [0283] 2-环己基-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺,
- [0284] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3-氨基-苄基酰胺,
- [0285] 2-(3-吡啶基)-嘧啶-5-甲酸-3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0286] 2-吡唑-1-基-嘧啶-5-甲酸 4-氨磺酰基-苄基酰胺,
- [0287] 2-(2-甲基-噻唑-4-基)-嘧啶-5-甲酸 (四氢-吡喃-4-基)-酰胺,
- [0288] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (噻吩-2-基甲基)-酰胺,
- [0289] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (4-甲基-噁唑-2-基)-酰胺,
- [0290] 甲氧基亚氨基-[2-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-噻唑-4-基]-乙酸乙酯,
- [0291] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (5-甲基硫烷基-[1,3,4]噻二唑-2-基)-酰胺,
- [0292] 2-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-苯并噻唑-5-甲酸乙酯,
- [0293] (R)-2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (1-苯基-乙基)-酰胺,
- [0294] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 [3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-酰胺,
- [0295] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (1-咪唑基-哌啶-4-基甲基)-酰胺,
- [0296] 5-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-1H-吡啶-3-甲酸酰胺,
- [0297] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 [3-(2-氨基-噻唑-4-基)-苯基]-酰胺,
- [0298] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 {4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺,
- [0299] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 [2-(吡咯烷-1-磺酰基)-乙基]-酰胺,
- [0300] [3-({[2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]-氨基}-甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯,
- [0301] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[(吡啶-2-基甲基)-氨磺酰基]-苄基酰胺,
- [0302] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0303] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-羟基-2-甲基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0304] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨磺酰基]-苄基酰胺,
- [0305] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(4-羟基-丁基氨磺酰基)-苄基酰胺,
- [0306] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基氨磺酰基]-苄基酰胺,

[0307] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[(四氢呋喃-2-基甲基)-氨磺酰基]-苄基酰胺,

[0308] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-异丁基氨磺酰基-苄基酰胺,

[0309] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (5-异丙基氨磺酰基-吡啶-3-基甲基)-酰胺,

[0310] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (5-甲基氨磺酰基-吡啶-3-基甲基)-酰胺,

[0311] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (2-甲基氨磺酰基-吡啶-4-基甲基)-酰胺,

[0312] 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 (2-甲基氨磺酰基-吡啶-4-基甲基)-酰胺,或

[0313] 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 (5-异丙基氨磺酰基-吡啶-3-基甲基)-酰胺,或其水合物、溶剂化物或 N-氧化物,或其可药用盐。

[0314] 在本发明范围内还包括药物组合物,其包含药物有效量的本发明化合物,与可药用载体混合。

[0315] 本发明化合物是 PGDS 抑制剂,因此可用于治疗过敏性和 / 或炎性障碍,尤其是过敏性鼻炎、哮喘和 / 或慢性阻塞性肺病 (COPD) 之类的障碍。

[0316] 相应地,本发明的另一方面涉及为患有过敏性鼻炎和 / 或哮喘的患者治疗的方法,包括给患者施用药物有效量的式 (I) 化合物。

[0317] 本文中提及的治疗应被理解为包括抑制 PGDS 的预防性治疗以及已确诊与 PGDS 相关的急性或慢性或生理病症的治疗,而基本上治愈患有该病的患者、或减轻与其相关的生理状况。此处讨论的生理病症包括某些但并非所有可能的有理由采取抗过敏性鼻炎和 / 或哮喘治疗的临床情况。本领域内富有经验的人员很了解需要治疗的各种情况。

[0318] 实际上,本发明化合物可以可药用剂型,通过局部性或全身性施用方式施用于人和其它动物,包括口服、吸入、直肠、鼻腔、口腔、舌下、阴道、结肠、注射 (包括皮下、肌内、静脉、皮内、鞘内和硬膜外)、脑池内,以及腹腔内施用。应该理解,特定的途径可随受药者的身体状况而变化。

[0319] “可药用剂型”指本发明化合物的剂型,包括,例如片剂、糖衣丸、粉剂、酏剂、糖浆、包括悬浮液在内的液体制剂、喷雾剂、吸入片剂、锭剂、乳浊液、溶液、颗粒、胶囊和栓剂,以及用于注射的液体制剂,包括脂质体制剂。其技术和配方通常可在雷氏药学大全 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, latest edition) 中找到。

[0320] 本发明的一个特别的方面提供了以药物组合物形式施用的本发明化合物。

[0321] 取决于施用方式和剂型,可药用载体包括至少一种选自以下可药用载体的组分: 稀释剂、包衣、辅剂、赋形剂或媒介,如防腐剂、填充剂、崩解剂、润湿剂、乳化剂、乳浊液稳定剂、悬浮剂、等渗剂、甜味剂、调味剂、芳香剂、着色剂、抗菌剂、抗真菌剂、其它治疗剂、润滑剂、吸收延缓或促进剂、以及分散剂。

[0322] 示例性的悬浮剂包括乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和聚氧乙烯山梨糖醇酐酯、微晶纤维素,偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄耆胶,或这些物质的混合物。

[0323] 示例性的具有预防微生物作用的抗菌剂和抗真菌剂包括对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等。

[0324] 示例性的等渗剂包括糖、氯化钠等。

[0325] 示例性的用于延缓吸收的吸收延缓剂包括单硬脂酸铝和明胶。

[0326] 示例性的用于增加吸收的吸收促进剂包括二甲基亚砷和相关类似物。

[0327] 示例性的稀释剂、溶剂、媒介、增溶剂、乳化剂和乳浊液稳定剂包括水、氯仿、蔗糖、乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、四氢糠醇、苯甲酸苄酯、多元醇、丙二醇、1,3-丁二醇、甘油、聚乙二醇、二甲基甲酰胺、**Tween®60**, **Span®60**, 鲸蜡醇/硬脂醇混合物、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯和月桂烷基硫酸钠、失水山梨糖醇脂肪酸酯、植物油（如棉籽油、花生油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油）以及可注射的有机酯如油酸乙酯等，或这些物质的适当混合物。

[0328] 示例性的赋形剂包括乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸二钙。

[0329] 示例性的崩解剂包括淀粉、藻酸以及某些络合的硅酸盐类。

[0330] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、月桂基硫酸钠、滑石粉，以及高分子量聚乙二醇。

[0331] 可药用载体的选择通常取决于活性化合物的化学性质（如可溶性）、施用的具体方式和用药过程中须遵守的规定。

[0332] 适合于口服施用的本发明药物组合物可制成独立的单元如固体剂型，如每剂含有预定剂量活性成分的胶囊、扁囊剂或片剂，或粉末或颗粒；也可制成液体剂型如溶液或水基或非水基悬浮液，或者水包油乳浊液或油包水乳浊液。活性成分也可制成大丸剂、药糖剂或糊剂。

[0333] “固体剂型”意为本发明化合物的剂型是固态形式，例如胶囊、片剂、丸剂、粉末、糖衣丸或颗粒。在这种固体剂型中，本发明化合物与至少一种常用的惰性赋形剂（或载体）混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙或 (a) 填充剂或增量剂，例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，(b) 粘合剂，例如羧甲基纤维素、藻酸盐类、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶，(c) 保湿剂，例如甘油，(d) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些络合的硅酸盐类和碳酸钠，(e) 溶液阻滞剂，例如石蜡，(f) 吸收促进剂，例如季铵化合物，(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯，(h) 吸附剂，例如高岭土和膨润土，(i) 润滑剂，例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠，(j) 遮光剂，(k) 缓冲剂，以及可在肠道某一部分以缓释方式释放本发明化合物的活性剂。

[0334] 片剂可以压制或模制的方式制备，任选有一种或多种辅助成分。压制片剂可通过将活性成分以自由流动形式如粉末或颗粒，任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、表面活性剂或分散剂混合，再在适当的机器中压制而成。赋形剂如乳糖、柠檬酸钠、碳酸钙、磷酸二钙，崩解剂如淀粉、藻酸以及某些与硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石粉等润滑剂相结合的复杂硅酸盐类都可以使用。用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物混合物，可在适当的机器中模制成模制片剂。片剂可任选地包衣或刻痕，也可通过配制使所含活性成分得以缓慢或控制性释放。

[0335] 固体组合物也可作为软胶囊和硬胶囊的填充剂，以乳糖及高分子量聚乙二醇等为赋形剂。

[0336] 如果需要，并为了更有效的分布，化合物可用微胶囊密封或附着于一种缓释或靶向施用体系，例如生物相容的、可生物降解的聚合物基质（如 d, 1-丙交酯-乙交酯共聚物）、脂质体和微球体，并通过一种被称为皮下或肌肉贮库的技术进行皮下注射或肌肉注射，使该化合物在两周或更长时间内得以持续地缓释。该化合物可以各种方式消毒，例如，

用除菌过滤器过滤,或将除菌剂加入无菌固体药物组合物,在使用前再溶于无菌水或其它无菌注射介质。

[0337] “液体剂型”意为给患者施用的活性化合物是处于液体形式,例如可药用乳浊液、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除活性化合物之外,液体剂型可含有本领域中常用的惰性稀释剂,例如溶剂、增溶剂和乳化剂等。

[0338] 当使用水基悬浮液时,它们可含有乳化剂或促进悬浮的试剂。

[0339] 适合于局部施用的药物组合物意为以适合于患者局部使用的形式而存在的制剂。可将此制剂配制成本领域内众所周知的局部使用的软膏、油膏、粉剂、喷雾剂和吸入剂、凝胶剂(水基或醇基)、乳膏;或者,加入一种基质以贴片形式敷用,使得化合物可经由皮肤障碍控制性释放。当配制成软膏时,活性成分可与石蜡或水溶性软膏基质一起使用。或者,活性成分可以水包油乳膏基质配制成乳膏。适合于在眼部局部施用的制剂包括滴眼剂,其中活性成分系溶解或悬浮于一种适当的载体中,尤其是该活性成分的水性溶剂。适合于在口腔局部施用的制剂包括调味基质中含有活性成分的锭剂,该基质通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶;还包括惰性基质中含有活性成分的软锭剂,该惰性基质例如为明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶;还包括在适当液体载体中含有活性成分的漱口剂。

[0340] 乳浊液药物组合物的油相可以已知的方式由已知的成分组成。虽然该相可仅由乳化剂组成,但它最好含有由至少一种乳化剂与一种脂肪或油、或与脂肪和油两者所组成的混合物。在特别的实施方案中,亲水乳化剂与作为稳定剂的亲脂乳化剂一起使用。该乳化剂单独或与稳定剂一起构成乳化蜡,与油和脂肪一起则构成乳化软膏基质,后者形成乳膏制剂的油性分散相。

[0341] 如果需要,乳膏基质的水相可包括例如至少 30% w/w 的多元醇,即含有两个或两个以上羟基的醇,如丙二醇、丁烷 1,3- 二醇、甘露醇、山梨糖醇、甘油和聚乙二醇(包括 PEG 400)及其混合物。可取的是,局部应用的制剂应含有促进吸收或促进活性成分穿透皮肤或其它受影响部位的化合物。

[0342] 用于组合物的油类或脂肪的选择是基于能否获得所需的性质。因此,乳膏最好应是非油脂、不着色及容易洗去的产品,并具有适当的稠度以避免从软管或其它容器中渗漏出来。直链或支链、一元或二元的烷基酯如二豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸-2-乙基己酯或被称为 Crodamol CAP 的支链酯混合物均可以使用。取决于所需的性质,可以单独使用或结合使用这些助剂。或者,也可使用高熔点脂质如白色软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油。

[0343] 适合于直肠或阴道施用的药物组合物,意为以适合于患者经由直肠或阴道使用的形式而存在的制剂,并且含有至少一种本发明化合物。栓剂是这种制剂的一种特别形式,可将本发明化合物与适当的无刺激性赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇或某种栓剂用蜡混合的方式来制备。这些载体在常温下是固体但在体温时为液体,因此可在直肠或阴道腔中融化并释放活性组分。

[0344] 以注射方式施用的药物组合物可经由肌肉、静脉内、腹腔内和/或皮下进行注射。本发明药物组合物可配制在液体溶液中,尤其是生理上相容的缓冲液如汉克氏(Hank)溶液或林格氏(Ringer)溶液中。此外,该组合物可配制成固态形式并在使用之前再重新溶解或悬浮。冻干的形式也包括在内。此制剂是无菌的,且包括乳浊液、悬浮液、含水与无水注

射溶液,可含有悬浮剂和增稠剂以及抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂,以及使该制剂与预期受药者的血液等渗,并调节至适当 pH 值的溶质。

[0345] 适合于经鼻腔或吸入途径施用的本发明药物组合物,意为以适合于患者经鼻腔或吸入途径使用的形式而存在的组合物。此组合物可含有粉末状载体,其粒径为例如 1 至 500 微米的范围(包括 20 和 500 微米之间的范围,以 5 微米为增量,例如 30 微米、35 微米等)。其载体为液体的适当药物组合物,例如作为鼻腔喷剂或滴剂而施用的药物组合物,包括活性成分的水溶液或油溶液。适合于以气雾剂方式施用的组合物可按照传统的方法制备,并可与其它治疗剂一起递送。吸入型治疗剂很容易通过计量吸入器或任何适宜的干粉吸入器施用,如 Eclipse, **Spinhaler®**, 或 **Ultrahaler®**, 如 WO2004/026380 专利申请书和美国第 5,176,132 号专利中所述。

[0346] 本发明组合物所含活性成分的实际剂量水平可以改变,以便确定活性成分的有效量,使得患者对某种特定的药物组合物和施用方法产生所需的治疗反应。因此,为任何特定患者选择的剂量水平取决于所希望的治疗作用等各种因素,取决于施用途径,取决于所希望的治疗持续时间、疾病的病因和严重性,患者的病情、体重、性别、饮食和年龄,每种活性成分的类型和效价、吸收、代谢和 / 或排泄的速率及其它因素。

[0347] 患者每日单次或分次施用的本发明化合物的日总剂量可以是,例如,每天按每公斤体重计约 0.001 至 100mg/kg,特别是 0.01 至 10mg/kg/天。例如,一个成年人每日按每公斤体重计的吸入剂量通常是约 0.01 至 100mg/kg,特别是约 0.01 至 10mg/kg;每日按每公斤体重计的口服剂量是约 0.01 至 100mg/kg,特别是约 0.1 至 70mg/kg;更特别是 0.5 至 10mg/kg;每日按每公斤体重计的静脉内施用剂量是约 0.01 至 50mg/kg,特别是 0.01 至 10mg/kg。组合物中活性组分的百分比可以改变,但它仍应构成一定的比例,以获得某一适当的剂量。单位剂量组合物的含量可以是每日剂量的一部分,由若干单位剂量组成每日剂量。显然,几种形式的单位剂量可以几乎同时施用。为了获得理想的治疗作用,可以根据需要而尽量频繁地施用某一剂量。某些患者可能会对较高或较低的剂量迅速地作出反应,也可能会发现低得多的剂量已足以维持。对于另一些患者,按照每个具体患者的生理要求,可能有必要进行每日 1 至 4 剂的长期治疗。自不待言,对于另一些患者,有必要每日服用不超过一剂或两剂。

[0348] 该制剂可用药剂学领域中众所周知的任何方法制备成单位剂量形式。这些方法包括将药学活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体相结合的步骤。通常,这些制剂将活性组分与液体载体或粉碎得很细的固体载体或这两者一起均匀和密切地结合,然后,若有必要,使产品成形。

[0349] 这些制剂可置于单位剂量或多剂量容器内,例如密封的安瓿和带胶塞的管形瓶,并可在冻干条件下保存,只需在使用之前加入无菌液体载体如注射用水。即时准备的注射溶液和悬浮液可从前述的那类无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0350] 本发明化合物可通过应用或采用已知的方法来制备。所谓已知的方法是指此前用过的方法或文献中叙述的方法,例如 R. C. Larock 在 *Comprehensive Organic Transformations* (VCH publishers, 1989) 中所述的那些方法。

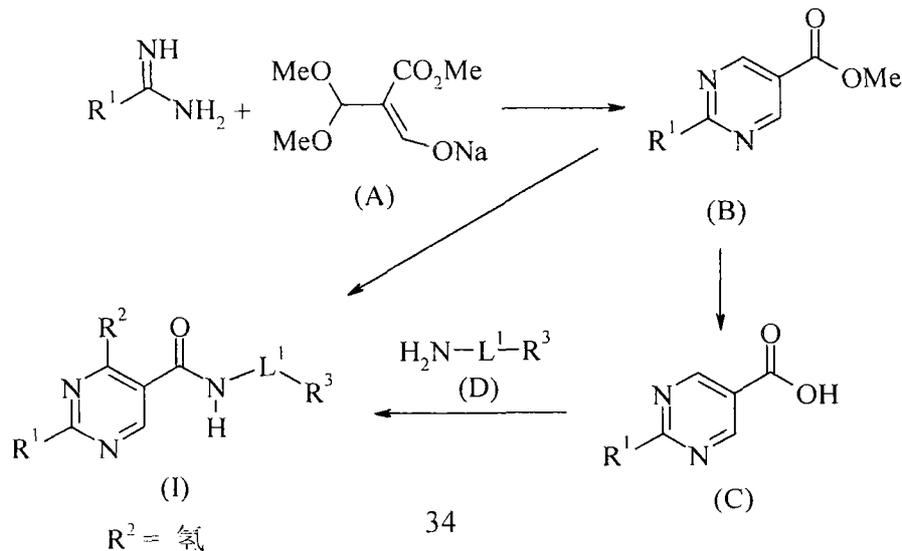
[0351] 在下文所述的反应中,在希望最终产物具有某些反应性官能团的情况下,可能有必要保护这些官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、巯基或羧基,以避免它们参加不希望发

生的反应。可以按照标准的做法使用传统的保护基,例如,可参阅此文:T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (有机合成中的保护基团), 第3版, John Wiley & Sons, Inc., 1999。

[0352] 式 (I) 且其中 R^2 是氢的化合物,可按如下方案 I 所示的方法制备,即让其中 R^1 如本文所定义的脒化合物,与式 (A) 的试剂反应,以形成式 (B) 的化合物,后者直接地或经由其式 (C) 的水解产物与式 (D) 且其中 L^1 和 R^3 如本文所定义的胺发生偶联。

[0353] 方案 I

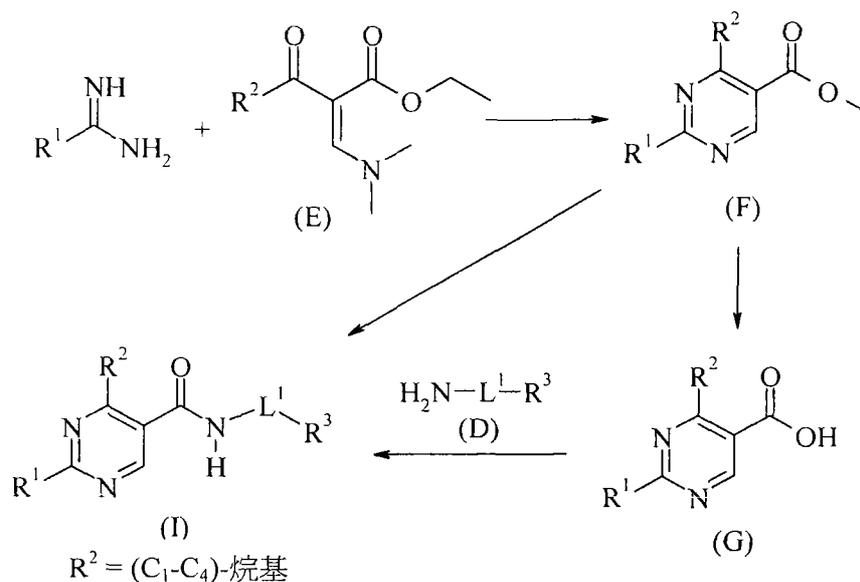
[0354]



[0355] 式 (I) 且其中 R^2 是 (C_1-C_4) -烷基的化合物,可按如下方案 II 所示的方法制备,即让一种其中 R^1 如本文所定义的脒化合物,与式 (E) 的试剂反应,以形成式 (F) 的化合物,后者直接地或经由其结构式为 (G) 的水解产物与式 (D) 且其中 L^1 和 R^3 如本文所定义的胺发生偶联。

[0356] 方案 II

[0357]



[0358] 本发明化合物也可通过本发明其它化合物的互变而制备。

[0359] 应该意识到,本发明化合物可能含有某些不对称中心。这些不对称中心可以分别是 R 构型或 S 构型。对于本领域技术人员显而易见的是,本发明某些化合物也可显示几何异构现象。应该理解,本发明包括上述式 (I) 化合物的各种几何异构体和立体异构体及其混合物,包括外消旋混合物。这样的异构体可通过应用或采用已知的方法如色谱技术和重结晶技术,从它们的混合物中分离出来,或者也可从其中间体的适当异构体分别制备。

[0360] 本发明化合物、它们的制备方法以及它们的生物学活性将通过审阅以下实施例而变得更清楚,提供这些实施例仅是为了举例说明,不应被理解为是限制本发明的范围。本发明化合物是通过如下所述的分析方法鉴别的。

[0361] 质谱 (MS) 是用 Micromass LCT 质谱仪记录的。所述的方法是正电喷雾离子化,扫描质荷比 m/z 为 100 至 1000。

[0362] 300MHz¹H 核磁共振光谱 (¹H NMR) 系用配有 ASW 5mm 探头的 Varian Mercury (300 MHz) 型光谱仪于常温下记录的。在¹H NMR 中化学位移 (δ) 以作为内标的四甲基硅烷 (TMS) 为参照物以百万分子一 (ppm) 为单位表示。

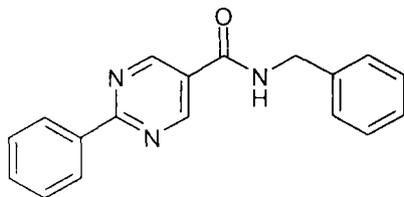
[0363] 在以下的实施例和制备中,以及本申请书的其余部分,所用的术语将具有以下含意:“kg”指千克,“g”指克,“mg”指毫克,“ μ g”指微克,“mol”指摩尔,“mmol”指毫摩尔,“M”指摩尔/升,“mM”指毫摩尔/升,“ μ M”指微摩尔/升,“nM”指纳摩尔/升,“L”指升,“mL”或“ml”指毫升,“ μ L”指微升,“ $^{\circ}$ C”指摄氏温度,“mp”或“m. p.”指熔点,“bp”或“b. p.”指沸点,“mmHg”指以毫米汞柱计的压力,“cm”指厘米,“nm”指纳米,“abs.”指绝对的,“conc.”指浓缩的,“c”指以克/毫升计的浓度,“rt”指室温,“TLC”指薄层色谱,“HPLC”指高效液相色谱,“i. p.”指腹腔内的,“i. v.”指静脉内的,“s”=单峰,“d”=双峰;“t”=三重峰;“q”=四重峰;“m”=多重峰,“dd”=双重双峰;“br”=宽峰,“LC”=液相色谱,“MS”=质谱法,“ESI/MS”=电雾化电离/质谱法,“R_t”=保留时间,“M”=分子离子,“PSI”=磅/平方英寸,“DMSO”=二甲基亚砷,“DMF”=N, N-二甲基甲酰胺,“DCM”=二氯甲烷,“HCl”=盐酸,“SPA”=闪烁逼近测定法,“EtOAc”=乙酸乙酯,“PBS”=磷酸盐缓冲液,“IUPAC”=国际理论化学和应用化学联合会,“MHz”=兆赫,“MeOH”=甲醇,“N”=当量,“THF”=四氢呋喃,“min”=分钟,“N₂”=氮气,“MeCN”或“CH₃CN”=乙腈,“Et₂O”=乙醚,“TFA”=三氟乙酸,“~”=大约,“rt”=室温,“MgSO₄”=硫酸镁,“Na₂SO₄”=硫酸钠,“NaHCO₃”=碳酸氢钠,“Na₂CO₃”=碳酸钠,“MCPBA”=3-氯过氧化苯甲酸,“NMP”=N-甲基吡咯烷酮,“PS-DCC”=聚合物载二环己基碳二亚胺,“LiOH”=氢氧化锂,“PS-三胺”=聚合物载三胺,“PGH₂”=前列腺素 H₂,“PGD₂”=前列腺素 D₂;“PGE₂”=前列腺素 E₂,“hPGDS”=造血 PGD₂ 合酶,“GSH”=谷胱甘肽(还原型),“EIA”=酶免疫测定法,“KH₂PO₄”=磷酸二氢钾,“K₂HPO₄”=磷酸氢钾,“FeCl₂”=氯化亚铁,“MOX”=甲氧基胺;“EtOH”=乙醇,“DMSO”=二甲基亚砷。

[0364] 实施例

[0365] 实施例 1:

[0366] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸苄基酰胺

[0367]



[0368] 步骤 1:用 N_2 清洗配有磁力搅拌器及回流冷凝器的 250mL 三颈圆底烧瓶。然后在烧瓶中先后加入 3,3-二甲氧基丙酸甲酯 (5.22g, 35.3mmol)、无水 1,2-二甲氧基乙烷 (25mL)、无水甲酸甲酯 (5mL)、60% 氢氧化钠 (1.7g, 42.5mmol), 将该混合物加热至 40-50℃ 直至停止逸出氢气。将该反应混合物在一冰水浴中冷却, 并搅拌过夜任其缓慢地达到室温。加入无水乙醚 (25mL), 并在 N_2 中过滤所生成的悬浮液, 用无水乙醚 (10mL) 洗涤, 并真空干燥 2 小时, 即得 2-二甲氧基甲基-3-羟基-丙烯酸甲酯的钠盐 (3.51g, 50%), 为粉末状。 1H NMR(CD_3OD): δ 3.33(s, 6H), 3.60(s, 3H), 5.31(s, 1H), 8.89(s, 1H)。(参阅 P. Zhichkin, D. J. Fairfax, S. A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720-722。)

[0369] 步骤 2:向苄脒盐酸盐水合物 (2mmol) 的无水 DMF (4mL) 溶液中加入 2-二甲氧基甲基-3-羟基丙烯酸甲酯的钠盐 (0.46g, 2.32mmol), 并在 N_2 存在下将该反应混合物于 100℃ 加热 1 小时。将反应冷却至室温并加入水 (15mL)。加入水后, 即可观察到产物沉淀。通过过滤收集固体, 用水 (2.5mL) 洗涤并真空干燥, 即得 2-苯基-咪唑-5-甲酸甲酯 (0.32g, 74%)。(参阅 P. Zhichkin, D. J. Fairfax, S. A. Eisenbeis, Synthesis, 2002, 720-722。)

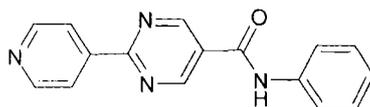
[0370] 步骤 3:将溶于 MeOH、THF 和水混合物 (体积比为 1:1:1, 120mL) 的 2-苯基-咪唑-5-甲酸甲酯 (3.15g) 和 LiOH (0.71g) 的溶液于室温下搅拌过夜。将 MeOH 和 THF 蒸发以生成一水溶液。用 5% 盐酸酸化该水溶液将 pH 调节至 2.5 和 3 之间。过滤出沉淀并用水洗涤、在真空中干燥, 即得 2.94g (~100%) 2-苯基-咪唑-5-甲酸, 为固体产物。MS: 201 (M+H)。

[0371] 步骤 4:将 2-苯基-咪唑-5-甲酸 (80mg)、1-羟基苯并三唑 (92mg) 和聚合物载碳二亚胺 (640mg, 1.25mmol/g) 在 8mL DCM 中的混合物于室温下振摇 30min 并加入苄胺 (43mg)。于室温下振摇 1.5 日后, 加入 PS-三胺 (295mg, 4.08mmol/g)。将该混合物在室温下不断地振摇 16 小时。过滤出固体并用 DCM 洗涤。将滤液浓缩, 即得 2-苯基-咪唑-5-甲酸苄基酰胺 (98mg, 85%), 为固体产物。MS: 290 (M+H); 1H NMR($CDCl_3$): 9.17(s, 2H), 8.50(d, 2H), 7.52-7.55(m, 3H), 7.36-7.40(m, 5H), 6.54(宽, H), 4.69-4.71(d, 2H); $IC_{50} = 10nM$ 。

[0372] 实施例 2

[0373] 2-吡啶-4-基-咪唑-5-甲酸苄基酰胺

[0374]



[0375] 步骤 1. 向异烟酰脒盐酸盐 (1g, 6.35mmol) 的无水 DMF (12mL) 溶液加入 2-二甲氧基甲基-3-羟基丙烯酸甲酯的钠盐 (1.46g, 7.36mmol), 在氮气气氛中将反应混合物于 100℃ 加热 1h。将反应冷却至室温并加入水 (48mL)。通过过滤收集沉淀, 用水洗涤并真空干燥, 即得 2-吡啶-4-基-咪唑-5-甲酸甲酯 (1.2g, 88%)。MS: 216 (M+H); 1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 4.00(s, 3H), 8.44(d, 2H), 8.73(d, 2H), 9.38(s, 2H)。

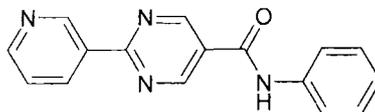
[0376] 步骤 2. 将 2-吡啶-4-基-嘧啶-5-甲酸甲酯 (1.11g, 5.18mmol) 和 LiOH 水溶液 (1M, 5.18mL) 溶于 MeOH (7.25mL), 于室温下搅拌过夜。在真空中除去 MeOH, 并用 3N HCl 处理该水溶液将 pH 值调节至 2 和 3 之间。过滤出固体产物, 用水洗涤并在真空中干燥, 即得 2-吡啶-4-基-嘧啶-5-甲酸 (1g, 96%), 为固体产物。MS :202 (M+H)。

[0377] 步骤 3. 将 2-吡啶-4-基-嘧啶-5-甲酸 (100mg, 0.5mmol)、1-羟基苯并三唑 (76.1mg, 0.56mmol) 和 PS-DCC (539mg, 1.25mmol/g, 0.66mmol) 在 DMF (8mL) 中的混合物于室温下振摇 15min, 并加入苯胺 (31mg, 0.33mmol)。于室温下振摇 18 小时后, 加入 PS-三胺 (398mg, 3.75mmol/g, 1.49mmol), 并将该混合物在室温下不断地振摇 18 小时。过滤出固体并用 DCM 洗涤。将滤液浓缩, 即得 2-吡啶-4-基-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺 (15mg, 16%), 为固体产物。MS :277 (M+H)。

[0378] 实施例 3

[0379] 2-吡啶-3-基-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺

[0380]



[0381] 步骤 1. 向烟酰胺盐酸盐 (1g, 6.35mmol) 的无水 DMF (12mL) 溶液加入 2-二甲氧基甲基-3-羟基-丙烯酸甲酯的钠盐 (1.46g, 7.36mmol), 在 N₂ 气氛中将反应混合物于 100°C 加热 3 小时。然后, 将反应冷却至室温并加入水 (48mL)。通过过滤收集沉淀, 用水洗涤并真空干燥, 即得 2-吡啶-3-基-嘧啶-5-甲酸甲酯 (0.7g, 51%)。MS :216 (M+H)。

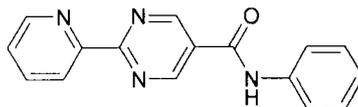
[0382] 步骤 2. 将 2-吡啶-3-基-嘧啶-5-甲酸甲酯 (0.73g, 3.32mmol) 和 1M LiOH 水溶液 (3.32mL) 溶于 MeOH (5mL), 于室温下搅拌过夜。在真空中除去 MeOH, 用 3N HCl 处理该水溶液将 pH 值调节至 ~ 2-3。过滤出固体产物, 用水洗涤并在真空中干燥, 即得 2-吡啶-3-基-嘧啶-5-甲酸 (0.2g, 30%), 为固体产物。MS :202 (M+H)。

[0383] 步骤 3. 将 2-吡啶-3-基-嘧啶-5-甲酸 (110mg, 0.55mmol)、1-羟基苯并三唑 (83.5mg, 0.62mmol) 和 PS-DCC (568mg, 1.28mmol/g, 0.73mmol) 在 DMF (8mL) 中的混合物于室温下振摇 15min, 并加入苯胺 (34mg, 0.36mmol)。于室温下振摇 18 小时后, 加入 PS-三胺 (436mg, 3.75mmol/g, 1.64mmol), 并将该混合物在室温下不断地振摇 18 小时。过滤固体并用 DCM 洗涤。将滤液浓缩, 即得 2-吡啶-3-基-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺 (41.2mg, 41%), 为固体产物。MS :277 (M+H)。

[0384] 实施例 4

[0385] 2-吡啶-2-基-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺

[0386]



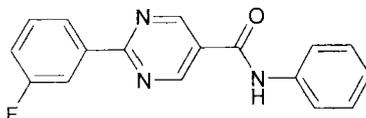
[0387] 将 2-吡啶-2-基-嘧啶-5-甲酸 (100mg, 0.5mmol, 按照实施例 2 的步骤 1 和 2 中所述的一般方法制备)、1-羟基苯并三唑 (76.1mg, 0.56mmol) 和 PS-DCC (518mg, 1.28mmol/g, 0.66mmol) 在 8mL DMF 中的混合物于室温下振摇 15 分钟, 并加入苯胺 (31mg, 0.33mmol)。于室温下振摇 18 小时后, 加入 PS-三胺 (400mg, 3.75mmol/g, 1.5mmol), 并将该混合物在

室温下连续振摇 18 小时。过滤固体并用 DCM 洗涤。将滤液浓缩,即得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺 (21mg, 23%), 为固体产物。MS :277 (M+H)。

[0388] 实施例 5

[0389] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺

[0390]

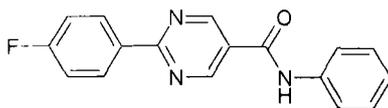


[0391] 将 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (107mg, 0.49mmol, 按照实施例 2 的步骤 1 和 2 中所述一般方法制备)、1-羟基苯并三唑 (75mg, 0.56mmol) 和 PS-DCC (511mg, 1.28mmol/g, 0.65mmol) 在 DMF (8mL) 中的混合物于室温下振摇 15min。加入苯胺 (30.4mg, 0.33mmol)。将该混合物于室温下振摇 18 小时。加入 PS-三胺 (392mg, 3.75mmol/g, 1.47mmol), 并将该混合物在室温下连续振摇 18 小时。过滤固体并用 EtOAc 洗涤。将滤液浓缩,即得一定收率的 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺, 为固体产物。MS :294 (M+H)。

[0392] 实施例 6

[0393] 2-(4-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺

[0394]

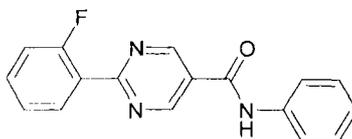


[0395] 将 2-(4-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (107mg, 0.49mmol, 按照实施例 2 的步骤 1 和 2 中所述一般方法制备)、1-羟基苯并三唑 (75mg, 0.56mmol) 和 PS-DCC (511mg, 1.28mmol/g, 0.65mmol) 在 DMF (8mL) 中的混合物于室温下振摇 15min。加入苯胺 (30.4mg, 0.33mmol)。将该混合物于室温下振摇 18 小时。加入 PS-三胺 (392mg, 3.75mmol/g, 1.47mmol), 并将该混合物在室温下连续振摇 18 小时。过滤出固体并用 EtOAc 洗涤。将滤液浓缩,即得 2-(4-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺 (83.4mg, 86%), 为固体产物。MS :294 (M+H)。

[0396] 实施例 7

[0397] 2-(2-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺

[0398]



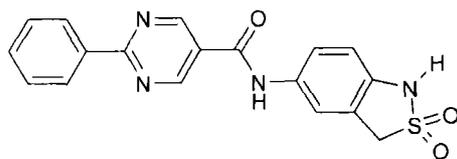
[0399] 将 2-(2-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (105mg, 0.48mmol, 按照实施例 2 的步骤 1 和 2 中所述一般方法制备)、1-羟基苯并三唑 (74mg, 0.54mmol) 和 PS-DCC (501mg, 1.28mmol/g, 0.64mmol) 在 DMF (8mL) 中的混合物于室温下振摇 15min。加入苯胺 (29.9mg, 0.32mmol)。将该混合物于室温下振摇 18 小时。加入 PS-三胺 (385mg, 3.75mmol/g, 1.44mmol), 并将该混合物在室温下连续振摇 18 小时。过滤出固体并用 EtOAc 洗涤。将滤液浓缩,即得 2-(2-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺 (60mg, 63%), 为固体产物。MS :294 (M+H)。

[0400] 实施例 8

[0401] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (2,2-二氧化-2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻

唑-5-基)-酰胺

[0402]

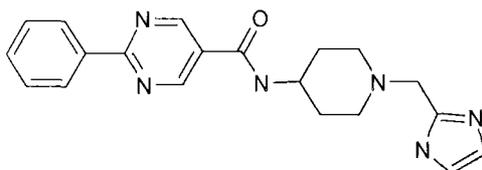


[0403] 将2-苯基-咪唑-5-甲酸(60mg, 0.3mmol)、1-羟基苯并三唑(69mg, 0.51mmol)和PS-DCC(469mg, 1.21mmol/g, 0.6mmol)在DMF(8mL)中的混合物于室温下振摇60min。加入2,2-二氧化代2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺(55mg, 0.3mmol)。将该混合物于室温下振摇2日。加入PS-三胺(221mg, 4.08mmol/g, 0.9mmol),并将该混合物在室温下连续振摇18小时。过滤出固体并用MeOH洗涤。将滤液浓缩,即得2-苯基-咪唑-5-甲酸(2,2-二氧化代-2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基)-酰胺(57mg),为固体产物。MS:367(M+H);¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 4.58(s, 2H), 6.86(d, H), 7.53-7.65(m, 4H), 7.76(s, H), 8.46(t, 2H), 9.33(d, 2H), 10.41(宽, H), 10.54(s, H); IC₅₀ = 2.5nM。

[0404] 实施例9

[0405] 2-苯基-咪唑-5-甲酸[1-(1H-咪唑-2-基甲基)-哌啶-4-基]-酰胺

[0406]

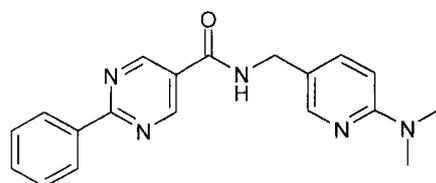


[0407] 按照与实施例8类似的方法,但用1-(1H-咪唑-2-基甲基)-哌啶-4-基胺代替2,2-二氧化代2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得2-苯基-咪唑-5-甲酸[1-(1H-咪唑-2-基甲基)-哌啶-4-基]-酰胺(74mg),为固体产物。MS:363(M+H);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 1.80-1.89(m, 2H), 2.05-2.16(m, 2H), 3.21-3.37(m, 2H), 3.50-3.60(m, 2H), 4.14(m, H), 4.66(s, 2H), 7.49-7.58(m, 3H), 7.80(s, 2H), 8.44(m, 2H), 8.69(d, H), 9.23(s, 2H); IC₅₀ = 2nM。

[0408] 实施例10

[0409] 2-苯基-咪唑-5-甲酸(6-二甲基-氨基-吡啶-3-基甲基)-酰胺

[0410]

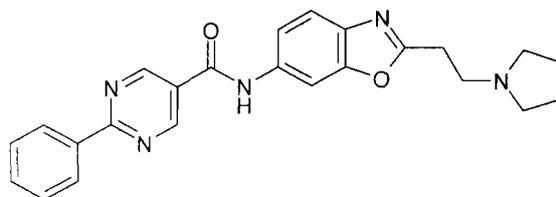


[0411] 按照与实施例8类似的方法,但用6-二甲基氨基-吡啶-3-基胺(0.3mmol)代替2,2-二氧化代2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得2-苯基-咪唑-5-甲酸(6-二甲基-氨基-吡啶-3-基甲基)-酰胺,为固体产物。MS:334(M+H)。

[0412] 实施例11

[0413] 2-苯基-咪唑-5-甲酸[2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯并噻唑-6-基]-酰胺

[0414]



[0415] 步骤1:将2-甲基-6-硝基-苯并噁唑(30mmol)、二甲基甲酰胺二甲基缩醛(60mmol)和吡咯烷(60mmol)的DMF(45mL)溶液于100℃搅拌16小时。将该反应混合物在真空中浓缩。将残留物溶于EtOAc,用水和盐水洗涤、干燥(Na_2SO_4)和过滤。将滤液浓缩。用冷EtOAc洗涤残留物,即得6-硝基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙烷基)-苯并噁唑,为固体产物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.80-2.25(宽,4H), 3.10-3.80(宽,4H), 5.06(d, H), 7.44(d, H), 7.96(d, H), 8.21(m, 2H)。

[0416] 步骤2:将6-硝基-2-(2-吡咯烷-1-基-乙烷基)-苯并噁唑(8.5mmol)和钨/碳(10%)(0.85mmol)的乙醇(100mL)溶液在50psi压力和室温下氢化18小时。将该混合物过滤并将滤液在真空下浓缩,即得2-(2-吡咯烷-1-基-乙烷基)-苯并噁唑-6-基胺,为固体产物。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.82(m, 4H), 3.2(宽,4H), 3.65(宽,2H), 4.92(d, H), 6.49(d, H), 6.64(d, H), 7.19(d, H), 7.60(d, H)。

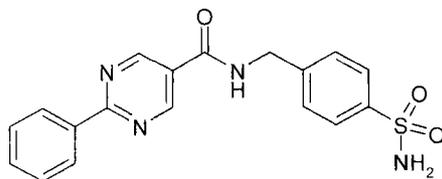
[0417] 步骤3:于室温下向2-(2-吡咯烷-1-基-乙烷基)-苯并噁唑-6-基胺(3.2mmol)的MeOH(40mL)溶液加入氰基硼氢化钠(6.4mmol)。将反应混合物回流加热18小时。将该混合物浓缩并将残留物溶于DCM。用水和盐水洗涤该溶液,并干燥(MgSO_4)。在该溶液中加入少量活性炭,并过滤该混合物。将滤液浓缩,即得2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯并噁唑-6-基-胺,为固体产物。 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.79(m, 4H), 2.61(m, 4H), 3.00-3.18(m, 4H), 4.78(宽, 2N-H), 6.68(q, H), 6.80(d, H), 7.43(d, H)。

[0418] 步骤4:按照与实施例8类似的方法,但用2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯并噁唑-6-基胺(0.3mmol)代替2,2-二氧化代2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得2-苯基-咪啉-5-甲酸[2-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯并噁唑-6-基]-酰胺,为固体产物。MS:414(M+H); ^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6): δ 1.70(宽,4H), 2.44-2.78(m, 2H), 2.95-3.30(m, 6H), 7.55-7.75(m, 5H), 8.27(s, H), 8.5(q, 2H), 8.38(s, 2H), 10.8(s, H); $\text{IC}_{50} = 18\text{nM}$ 。

[0419] 实施例12

[0420] 2-苯基-咪啉-5-甲酸4-氨磺酰基-苄基酰胺

[0421]

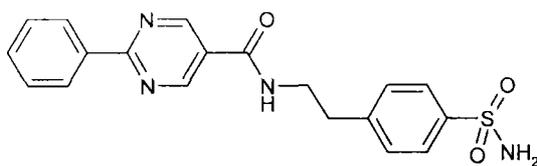


[0422] 按照与实施例8类似的方法,但用4-氨基甲基-苯磺酰胺(0.3mmol)代替2,2-二氧化代2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得2-苯基-咪啉-5-甲酸4-氨磺酰基-苄基酰胺,为固体产物。MS:369(M+H); ^1H NMR(300MHz, DMSO-d_6): δ 4.60(d, 2H), 7.34(s, 2H), 7.54-7.64(m, 5H), 7.78(d, 2H), 8.45(m, 2H), 9.30(s, 2H), 9.46(t, H)。

[0423] 实施例13

[0424] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸[2-(4-氨基磺酰基-苯基)-乙基]-酰胺

[0425]

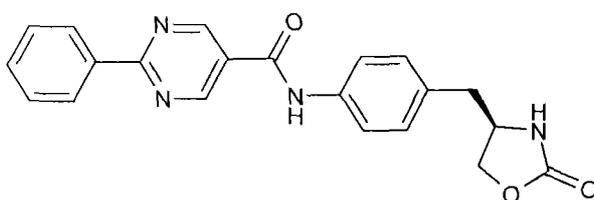


[0426] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 4-(2-氨基-乙基)-苯磺酰胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸[2-(4-氨基磺酰基-苯基)-乙基]-酰胺,为固体产物。MS :383(M+H)。

[0427] 实施例 14

[0428] (R)-2-苯基-嘧啶-5-甲酸[4-(2-氧代-噁唑烷-4-基甲基)-苯基]-酰胺

[0429]

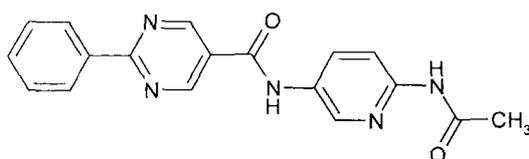


[0430] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 4-(4-氨基-苄基)-噁唑烷-2-酮 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 (R)-2-苯基-嘧啶-5-甲酸[4-(2-氧代-噁唑烷-4-基甲基)-苯基]-酰胺,为固体产物。MS :375(M+H) ;¹H NMR(300MHz, CD3OD) : δ 2.85-2.94(m, 2H), 4.13-4.24(m, 2H), 4.36(m, H), 7.30(d, 2H), 7.46-7.60(m, 3H), 7.70(d, 2H), 8.44-8.56(m, 2H), 9.23(d, 2H)。

[0431] 实施例 15

[0432] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(6-乙酰基氨基-吡啶-3-基)-酰胺

[0433]

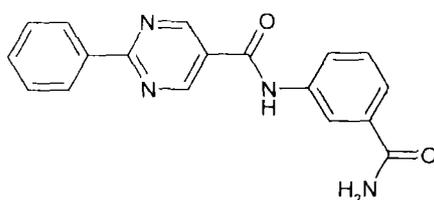


[0434] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 N-(5-氨基-吡啶-2-基)-乙酰胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(6-乙酰基氨基-吡啶-3-基)-酰胺,为固体产物。MS :334(M+H) ;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.09(s, 3H), 7.47-7.66(m, 3H), 8.09(s, 2H), 8.40-8.53(m, 2H), 8.72(s, H), 9.36(s, 2H), 10.29(s, N-H), 10.70(s, N-H)。

[0435] 实施例 16

[0436] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(3-氨基甲酰基-苯基)-酰胺

[0437]

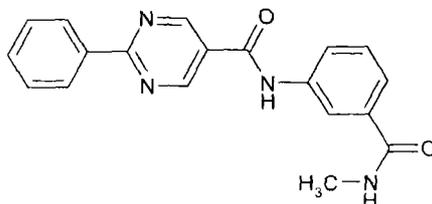


[0438] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 3-氨基苯甲酰胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-噻唑-5-甲酸(3-氨基甲酰基-苯基)-酰胺, 为固体产物。MS :319 (M+H)。

[0439] 实施例 17

[0440] 2-苯基-噻唑-5-甲酸(3-甲基氨基甲酰基-苯基)-酰胺

[0441]

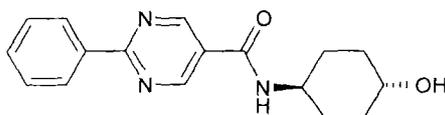


[0442] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 3-氨基-N-甲基-苯甲酰胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-噻唑-5-甲酸(3-甲基氨基甲酰基-苯基)-酰胺, 为固体产物。MS :333 (M+H) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.79 (d, 3H), 7.47 (t, H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.96 (d, 2H), 8.23 (s, H), 8.37-8.54 (m, 3H), 9.37 (s, 2H), 10.70 (s, 1H)。

[0443] 实施例 18

[0444] 2-苯基-噻唑-5-甲酸(4-羟基-环己基)-酰胺

[0445]

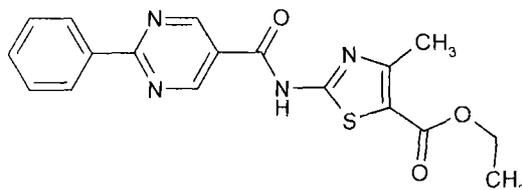


[0446] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 4-氨基环己醇 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-噻唑-5-甲酸(4-羟基环己基)-酰胺, 为固体产物。MS :298 (M+H)。

[0447] 实施例 19

[0448] 4-甲基-2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-5-甲酸乙酯

[0449]

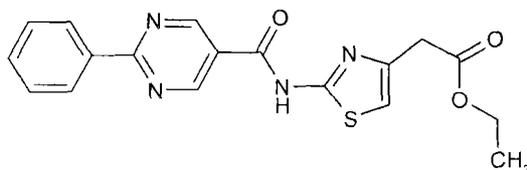


[0450] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 2-氨基-4-甲基-噻唑-5-甲酸乙酯 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 4-甲基-2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-5-甲酸乙酯, 为固体产物。MS :369 (M+H)。

[0451] 实施例 20

[0452] {2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-4-基}-乙酸乙酯

[0453]

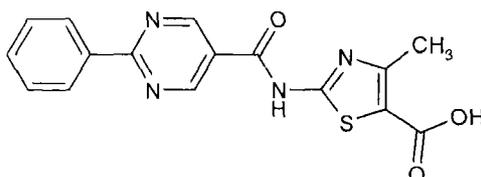


[0454] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 (2-氨基-噻唑-4-基)-乙酸乙酯 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-4-基}-乙酸乙酯,为固体产物。MS :369(M+H)。

[0455] 实施例 21

[0456] 4-甲基-2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-5-甲酸

[0457]

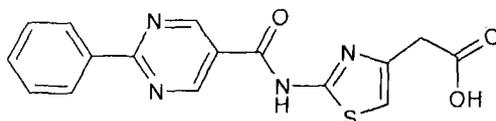


[0458] 将 4-甲基-2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-5-甲酸乙酯 (0.15mmol) 和 10% NaOH 水溶液 (4mL) 在 THF (10mL) 中的混合物于 60℃ 搅拌 18 小时。蒸发 THF 并用 5% 盐酸酸化残留物至 pH ~ 2.0-2.5。过滤出沉淀并干燥,即得 4-甲基-2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-5-甲酸,为固体产物。MS :341(M+H)。

[0459] 实施例 22

[0460] {2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-4-基}-乙酸

[0461]

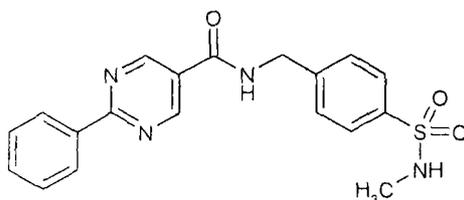


[0462] 按照与实施例 21 类似的方法,但用 {2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-4-基}-乙酸乙酯代替 4-甲基-2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-5-甲酸乙酯,即制得 {2-[(2-苯基-噻唑-5-羰基)-氨基]-噻唑-4-基}-乙酸,为固体产物。MS :341(M+H)。

[0463] 实施例 23

[0464] 2-苯基-噻唑-5-甲酸 4-甲基氨磺酰基-苄基酰胺

[0465]



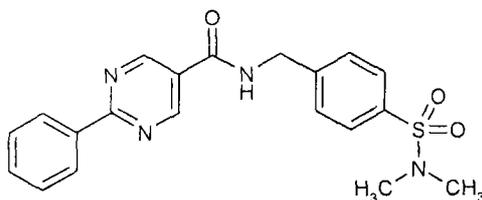
[0466] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 3-氨基甲基-N-甲基苯磺酰胺盐酸盐 (1.5mmol) 代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-苯基-噻唑-5-甲酸 4-甲基氨磺酰基-苄基酰胺,为固体产物。MS :383(M+H);¹H NMR (300MHz, CD³OD) : δ 3.36 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.50 (m,

2H), 9.25 (s, 2H)。

[0467] 实施例 24

[0468] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-二甲基氨磺酰基-苄基酰胺

[0469]

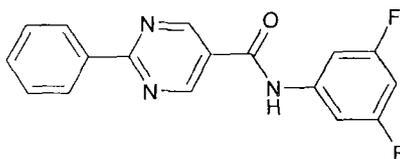


[0470] 将 2-苯基-嘧啶-5-甲酸氨磺酰基-苄基酰胺 (实施例 12, 0.3mmol)、碘甲烷 (0.3mmol) 和碳酸钾 (0.9mmol) 在 DMF (8mL) 中的混合物于室温下搅拌 18 小时。将该混合物在真空中浓缩并将残留物溶于 EtOAc (30mL)。将生成的溶液用水和盐水洗涤、干燥 (Na₂SO₄)、过滤和浓缩。以柱色谱法纯化残留物, 用 5-10% EtOAc 的 DCM 溶液洗脱, 即得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-二甲基氨磺酰基-苄基酰胺, 为固体产物。MS :397 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 2.70 (s, 6H), 4.74 (s, 2H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.43-8.56 (m, 2H), 9.25 (s, 2H)。

[0471] 实施例 25

[0472] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (3,5-二氟-苄基)-酰胺

[0473]

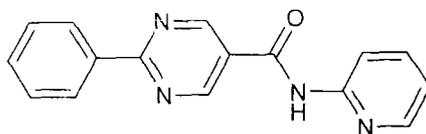


[0474] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 3,5-二氟苄胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并 [c] 异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (3,5-二氟-苄基)-酰胺, 为固体产物。MS :312 (M+H)。

[0475] 实施例 26

[0476] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸吡啶-2-基酰胺

[0477]

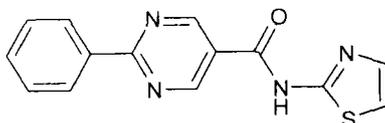


[0478] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 2-氨基吡啶 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并 [c] 异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸吡啶-2-基-酰胺, 为固体产物。MS :277 (M+H)。

[0479] 实施例 27

[0480] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸噻唑-2-基酰胺

[0481]

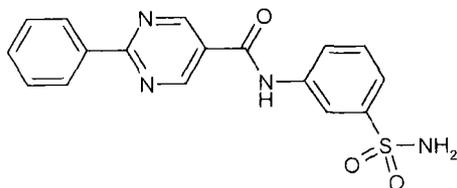


[0482] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 2-氨基噻唑 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-噻唑-5-甲酸噻唑-2-基-酰胺, 为固体产物。MS:283 (M+H)。

[0483] 实施例 28

[0484] 2-苯基-噻唑-5-甲酸(3-氨磺酰基-苯基)-酰胺

[0485]

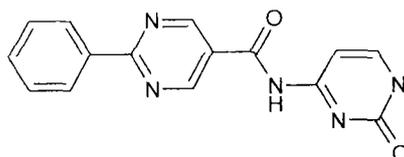


[0486] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 3-氨基-苯磺酰胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-噻唑-5-甲酸(3-氨磺酰基-苯基)-酰胺, 为固体产物。MS:355 (M+H)。

[0487] 实施例 29

[0488] 2-苯基-噻唑-5-甲酸(2-氧代-1,2-二氢-噻唑-4-基)-酰胺

[0489]

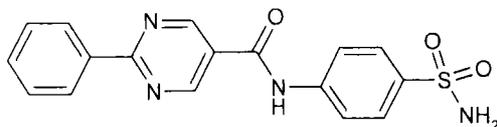


[0490] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 4-氨基-1H-噻唑-2-酮 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-噻唑-5-甲酸(2-氧代-1,2-二氢噻唑-4-基)-酰胺, 为固体产物。MS:294 (M+H); ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 7.17(bs, N-H), 7.47-7.68(m, 4H), 7.90(d, H), 8.46(d, 2H), 9.35(s, 2H), 11.65(bs, N-H); IC₅₀ = 15nM。

[0491] 实施例 30

[0492] 2-苯基-噻唑-5-甲酸(4-氨磺酰基-苯基)-酰胺

[0493]

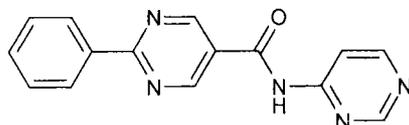


[0494] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 4-氨基苯磺酰胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-噻唑-5-甲酸(4-氨磺酰基-苯基)-酰胺, 为固体产物。MS:355 (M+H)。IC₅₀ = 5nM。

[0495] 实施例 31

[0496] 2-苯基-噻唑-5-甲酸噻唑-4-基-酰胺

[0497]

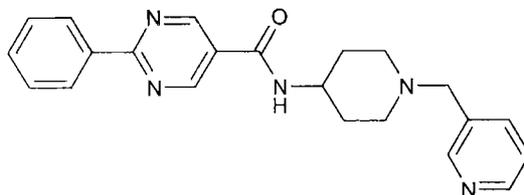


[0498] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 4-氨基嘧啶 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ^{6*}-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸嘧啶-4-基-酰胺, 为固体产物。MS:278(M+H);

[0499] 实施例 32

[0500] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(1-吡啶-3-基甲基-哌啶-4-基)-酰胺

[0501]

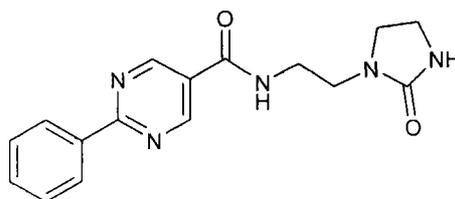


[0502] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 1-吡啶-3-基甲基-哌啶-4-基胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ^{6*}-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(1-吡啶-3-基甲基-哌啶-4-基)-酰胺, 为固体产物。MS:374(M+H)。

[0503] 实施例 33

[0504] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸[2-(2-氧代-咪唑烷-1-基)-乙基]-酰胺

[0505]

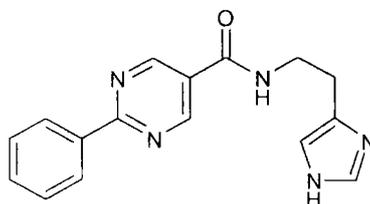


[0506] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 1-(2-氨基-乙基)-咪唑烷-2-酮 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ^{6*}-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸[2-(2-氧代-咪唑烷-1-基)-乙基]-酰胺, 为固体产物。MS:312(M+H); ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 3.47-3.58(m, 4H), 4.60-4.73(m, 4H), 4.52(s, N-H), 7.46-7.57(m, 3H), 8.02(bs, N-H), 8.53(m, 2H), 9.24(s, 2H); IC₅₀ = 32nM。

[0507] 实施例 34

[0508] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-酰胺

[0509]

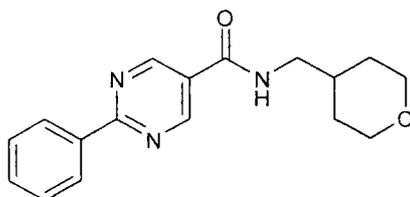


[0510] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 2-(1H-咪唑-4-基)-乙胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ^{6*}-苯并[c]异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基]-酰胺, 为固体产物; MS:294(M+H); IC₅₀ = 35nM。

[0511] 实施例 35

[0512] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(四氢-吡喃-4-基甲基)-酰胺

[0513]

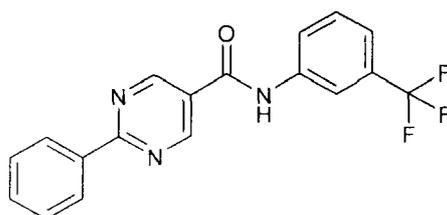


[0514] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 (四氢-吡喃-4-基)-甲胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(四氢-吡喃-4-基甲基)-酰胺,为固体产物。MS:298(M+H)。

[0515] 实施例 36

[0516] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0517]

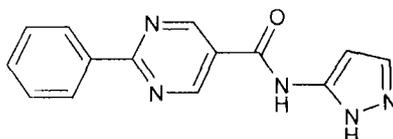


[0518] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 3-三氟甲基苯胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(3-三氟甲基-苯基)-酰胺,为固体产物。MS:344(M+H)。

[0519] 实施例 37

[0520] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(2H-吡唑-3-基)-酰胺

[0521]

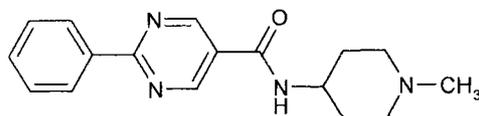


[0522] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 2H-吡唑-3-基胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(2H-吡唑-3-基)-酰胺,为固体产物。MS:266(M+H)。

[0523] 实施例 38

[0524] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺

[0525]

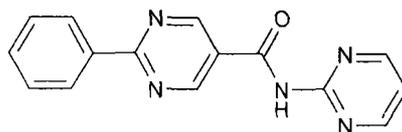


[0526] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 1-甲基-哌啶-4-基胺 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(1-甲基-哌啶-4-基)-酰胺,为固体产物。MS:297(M+H);IC₅₀ = 96nM。

[0527] 实施例 39

[0528] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸嘧啶-2-基酰胺

[0529]

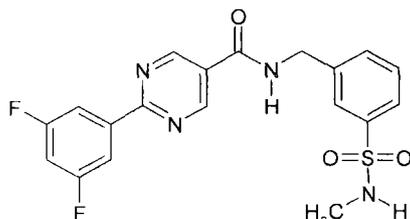


[0530] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 2-氨基嘧啶 (0.3mmol) 代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸嘧啶-2-基酰胺,为固体产物。MS :278 (M+H)。

[0531] 实施例 40

[0532] 2-(3,5-二氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺

[0533]

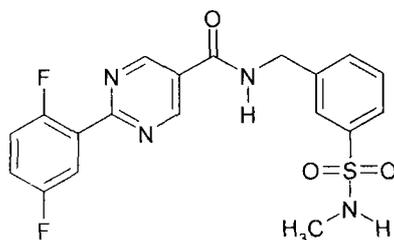


[0534] 用二异丙基乙胺 (0.09mL) 处理 2-(3,5-二氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (118mg, 0.5mmol, 按照实施例 2 的步骤 1 和 2 中所述的一般方法制备) 和 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (190mg, 0.5mmol) 在无水的 DMF (5mL) 中的混合物,并于室温下搅拌 30min。加入 3-甲基氨磺酰基苄胺 (150mg, 0.75mmol) 在无水的 DMF (1mL) 中的溶液,并将该混合物于室温下搅拌 24 小时。除去溶剂并将残留物在 EtOAc 和水之间分配。分离出有机相并用饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。以柱色谱法纯化残留物,用 30% EtOAc 的 DCM 溶液洗脱,即得 2-(3,5-二氟苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺 (125mg, 62%), 为固体产物。MS :419 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.43-7.75 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 9.37 (s, 2H), 9.60 (t, 1H); IC₅₀ = 49nM。

[0535] 实施例 41

[0536] 2-(2,5-二氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺

[0537]



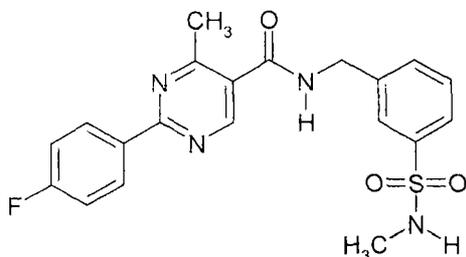
[0538] 用 0.09mL 二异丙基乙胺处理 2-(2,5-二氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (118mg, 0.5mmol, 按照实施例 2 的步骤 1 和 2 中所述一般方法制备) 和 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (190mg, 0.5mmol) 在无水的 DMF (5mL) 中的混合物,并于室温下搅拌 30 分钟。加入 3-甲基氨磺酰基苄胺 (150mg, 0.75mmol) 在无水的 DMF (1mL) 中的溶液,并将该混合物于室温下搅拌 24 小时。除去溶剂并将残留物在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 之间分配。分离出有机相并用水和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。以柱色谱法纯化残留物,用 20% EtOAc 的 DCM 溶液洗脱,即得 2-(2,5-二氟-苯基)-嘧啶-5-甲

酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺 (135mg, 65%), 为固体产物。MS :419 (M+H) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.43-7.78 (m, 5H), 7.89 (s, 1H) 7.90 (t, 1H), 9.37 (s, 2H), 9.60 (t, 1H)。

[0539] 实施例 42

[0540] 2-(4-二氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸-3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺

[0541]



[0542] 步骤 1:将 4-氟苄胺盐酸盐 (1.25g, 7.16mmol) 加入到金属钠 (0.17g, 7.39mmol) 的无水乙醇 (25mL) 溶液中,并于室温下搅拌 20min。加入乙基-2-乙酰基-3-(二甲基氨基)丙烯酸酯 (1.35g, 7.16mmol)。将该混合物回流加热 3 小时。在真空中除去溶剂。将残留物溶于 EtOAc,用水和盐水洗涤、干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩,即得乙基-2-(4-氟苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸酯 (1.65g, 87%), 为固体产物。MS :261 (M+H) 261。

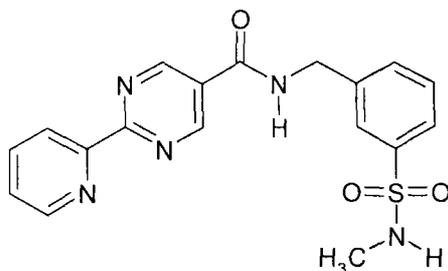
[0543] 步骤 2:用 2N 氢氧化钠水溶液 (10mL) 处理乙基-2-(4-氟苯基)嘧啶-5-甲酸酯 (1.65g, 6.35mmol) 在 MeOH (75mL) 中的溶液,并回流加热 30min。在真空中除去 MeOH 并用水 (50mL) 稀释残留物。用 2M 盐酸将该溶液的 pH 值调节至 ~ 2。通过过滤收集沉淀,用水洗涤并真空干燥,即得 2-(4-氟苯基)-4-甲基嘧啶-5-甲酸 (1.3g, 88%), 为固体产物。MS : 233 (M+H)。

[0544] 步骤 3:用二异丙基乙胺 (0.18mL) 处理 2-(4-氟苯基)-嘧啶-5-甲酸 (232mg, 1mmol) 和 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (380mg 1mmol) 在无水 DMF (12mL) 中的混合物,并于室温下搅拌 30min。加入 3-甲基氨磺酰基苄胺 (300mg, 1.5mmol) 在无水 DMF (1.5mL) 中的溶液,并将该混合物于室温下搅拌 24 小时。除去溶剂并将残留物在 EtOAc 和水之间分配。分离出有机相,用饱和 NaHCO₃、水和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。以柱色谱法纯化残留物,用 60% EtOAc 的庚烷溶液洗脱,即得 2-(4-氟苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺 (210mg, 52%), 为固体产物。MS :415 (M+H) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.42 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 7.37-7.40 (t, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.45-8.50 (dd, 2H), 8.88 (s, 1H), 9.30 (t, 1H)。

[0545] 实施例 43

[0546] 2-(2-吡啶基)-嘧啶-5-甲酸-3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺

[0547]

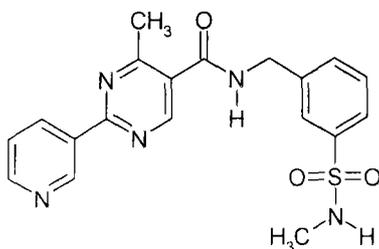


[0548] 按照与实施例 40 类似的方法,但用 2-(2-吡啶基)-咪唑-5-甲酸盐酸盐代替 2-(3,5-二氟-苯基)-咪唑-5-甲酸即制得 2-(2-吡啶基)-咪唑-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺 (183mg, 48%), 为固体产物。MS :384(M+H); ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 2.42(d, 3H), 4.64(d, 2H), 7.46-7.54(m, 1H), 7.51-7.70(m, 4H), 7.80(s, 1H), 8.00-8.07(t, 1H), 8.44-8.50(d, 1H), 8.80(d, 1H), 9.37(s, 2H), 9.55(t, 1H)。

[0549] 实施例 44

[0550] 2-(3-吡啶基)-4-甲基咪唑-5-甲酸-3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺

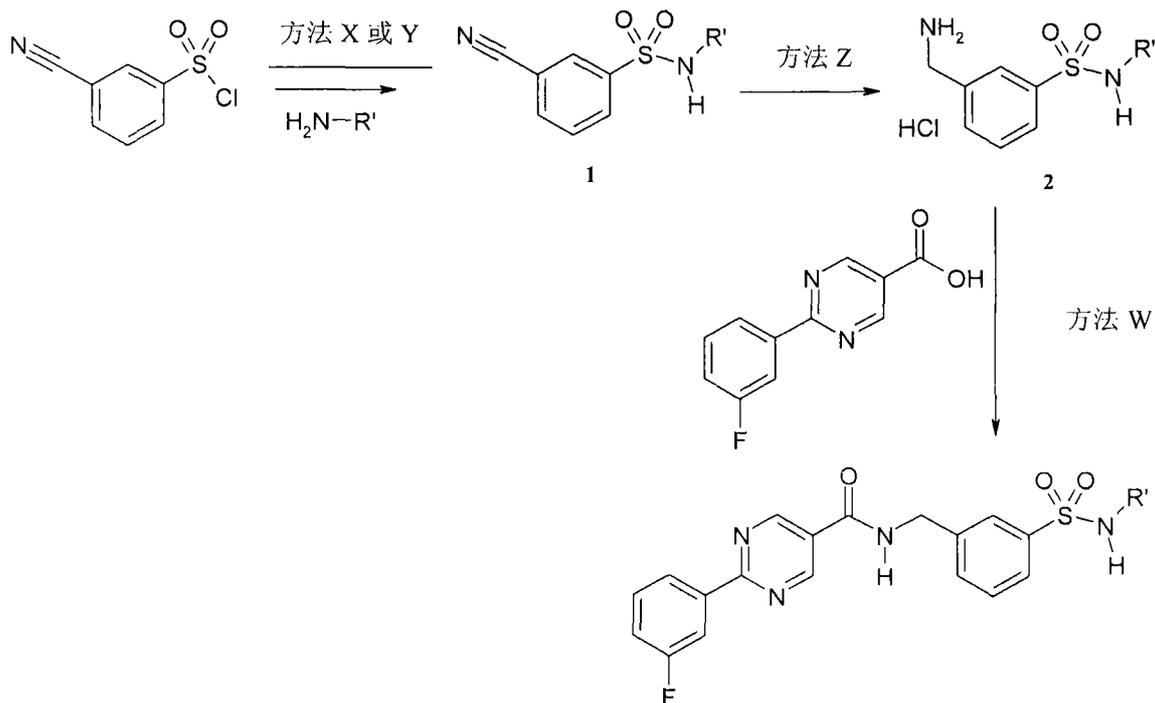
[0551]



[0552] 用二异丙基乙胺 (0.18mL) 处理 2-(3-吡啶基)-4-甲基咪唑-5-甲酸 (215mg, 1mmol, 按照实施例 42 的步骤 1 和 2 中所述的一般方法制备) 和 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (380mg, 1mmol) 在无水的 DMF (12mL) 中的混合物,并于室温下搅拌 30min。加入 3-甲基氨磺酰基苄胺盐酸盐 (355mg, 1.5mmol), 并将该混合物于室温下搅拌 24 小时。除去溶剂并将残留物在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 之间分配。分离出有机相,用水和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。以柱色谱法纯化残留物,用 2% MeOH 的 EtOAc 溶液洗脱,即得 2-(3-吡啶基)-4-甲基-咪唑-5-甲酸-3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺 (180mg, 45%), 为固体产物。MS :398(M+H); ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 2.43(s, 3H), 2.65(s, 3H), 4.60(d, 2H), 7.57-7.71(m, 4H), 7.79(s, 1H), 8.68-8.72(d, 1H), 8.72-8.78(d, 1H), 8.93(s, 1H), 9.34(t, 1H), 9.53(s, 1H)。

[0553] 实施例 45 至 67 的一般方法

[0554]



[0555] 一般方法 X:磺酰胺的形成

[0556] 在一小瓶中先后加入胺 H₂N-R' (1mmol) 和对二噁烷 (5mL) 和哌啶子基甲基聚苯乙烯 (375mg, 1.5mmol, 4mmol/g 树脂)。将此小瓶在一轨道式振摇器上搅拌 20min。加入 3-氰基-苯磺酰氯 (181mg, 0.9mmol) 并将此反应瓶置于轨道式振摇器上振摇 18 小时。将此小瓶从轨道式振摇器上移去, 先后加入 MeOH(5mL) 和 4-苄氧基苯甲醛聚苯乙烯树脂 (100mg, 0.3mmol, 3mmol/g 树脂)。在该轨道式振摇器上继续搅拌 5 小时。过滤此样品, 用 MeOH 洗涤该树脂, 并浓缩合并后的有机部分, 即得该磺酰胺化合物 1。

[0557] 一般方法 Y:磺酰胺的形成

[0558] 在一小瓶中先后加入胺 H₂N-R' (1mmol)、对二噁烷 (5mL) 和三乙胺 (202mg, 2mmol)。加入 3-氰基苯磺酰氯 (181mg, 0.9mmol), 并将此反应瓶置于轨道式振摇器上振摇 18 小时。在真空中除去溶剂。将残留物在 1N HCl 水溶液 (5mL) 和 EtOAc (10mL) 之间分配。分离出有机相, 干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩, 即得该磺酰胺化合物 1。

[0559] 一般方法 Z:氢化

[0560] 向磺酰胺化合物 (0.9mmol) 在 MeOH(9mL) 的溶液中先后加入碳载钯 (200mg, 10wt% 碳载, 50wt% 水, ACROS) 和浓 HCl 水溶液 (1mL)。让此反应交替地在真空中和氢气 (1atm) 中反应 3 个周期, 然后在氢气气氛中用磁力搅拌器搅拌 24 小时。用硅藻土过滤该反应并将滤液在真空中浓缩, 即得该胺盐酸盐化合物 2。

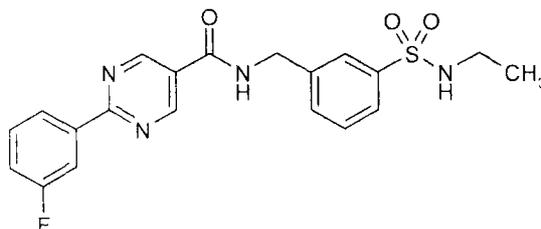
[0561] 一般方法 W:平行酰化

[0562] 向 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (196mg, 0.9mmol) 在 DCM(5mL) 的溶液中先后加入草酰氯 (229mg, 1.8mmol) 和 DMF (2 μL)。搅拌该反应 3 小时。加入无水甲苯 (0.5mL) 并将该混合物在真空中浓缩。将残留物溶于 EtOAc (7mL), 并将生成的溶液在快速搅拌条件下加入一小瓶中, 其中含该胺盐酸盐化合物 2 (1mmol)、Na₂CO₃ (212mg) 和水 (5mL) 的混合物。搅拌该反应 18h, 分离出有机相并在真空中浓缩。将残留物悬浮在 DMSO (3mL) 中, 过滤, 经反相 HPLC 纯化 (水和乙腈为流动相, 再加 0.1% TFA 缓冲液), 即得所需产物。

[0563] 实施例 45

[0564] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-乙基氨磺酰基-苄基酰胺

[0565]

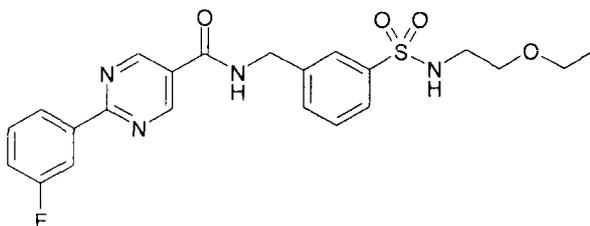


[0566] 在一冰水浴中冷却乙胺 (2M, 在 MeOH 中, 6mmol) 的 DCM (40mL) 溶液, 并加入 3-氟基-苯磺酰氯 (402mg, 2mmol)。快速地搅拌该反应 2 小时。加入水 (40mL), 并小心地加入浓 HCl 将反应酸化至约 pH 4。在真空中除去 DCM。通过过滤收集沉淀。用一般方法 Z 将沉淀氢化, 即得该胺盐酸盐化合物。用酰化方法 W 酰化该胺盐酸盐化合物, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-乙基氨磺酰基-苄基酰胺 (449mg), 为固体产物。MS : 415 (M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ = 0.95 (t, 3H), 2.75-2.9 (m, 2H), 4.65 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.55-7.75 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 9.27 (bs, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.58 (t, 1H) ; IC_{50} = 58nM。

[0567] 实施例 46

[0568] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-乙氧基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺

[0569]

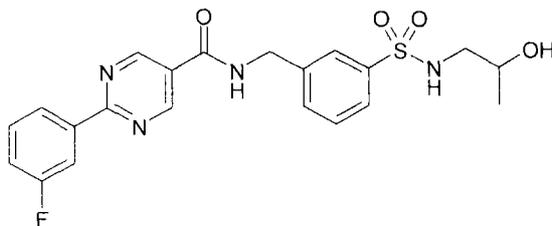


[0570] 按照一般方法 Y、Z 和 W, 但使用 2-乙氧基-乙胺作为方法 Y 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-乙氧基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (210mg), 为粉末状。MS : 457 (M-H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 1.0 (t, 3H), 2.9 (t, 2H), 4.6 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.8 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.3 (s, 1H)。

[0571] 实施例 47

[0572] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-羟基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺

[0573]



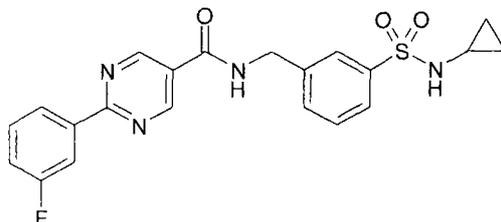
[0574] 按照一般方法 Y、Z 和 W, 但使用 1-氨基-丙烷-2-醇作为方法 Y 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-羟基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (265mg), 为固体产物。MS : 443 (M-H) ; $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 0.97 (d, 3H), 2.57-2.71 (m, 2H), 3.55-3.61 (q,

1H), 4.6 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.54-7.77 (m, 4H), 7.8 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H)。

[0575] 实施例 48

[0576] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-环丙基氨磺酰基-苄基酰胺

[0577]

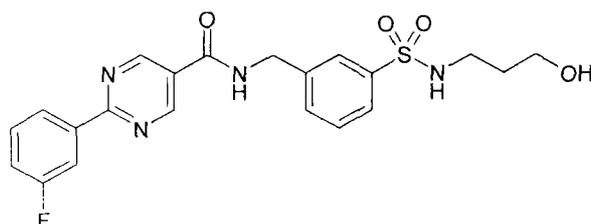


[0578] 按照一般方法 Y、Z 和 W, 但使用环丙基胺作为方法 Y 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-环丙基氨磺酰基-苄基酰胺 (265mg), 为固体产物。MS :425 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 0.35-0.49 (m, 4H), 2.07-2.14 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.57-7.73 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.55 (t, 1H); $\text{IC}_{50} = 132\text{nM}$ 。

[0579] 实施例 49

[0580] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-羟基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺

[0581]

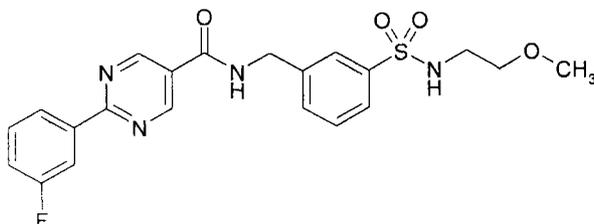


[0582] 按照一般方法 Y、Z 和 W, 但使用 3-氨基丙醇作为方法 Y 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-羟基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (175mg), 为粉末状。MS :443 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.51 (p, 2H), 2.79 (t, 2H), CH_2 隐藏于水峰之中, 4.64 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.135 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.29 (s, N-H), 9.33 (s, 1H); $\text{IC}_{50} = 22\text{nM}$ 。

[0583] 实施例 50

[0584] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-甲氧基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺

[0585]



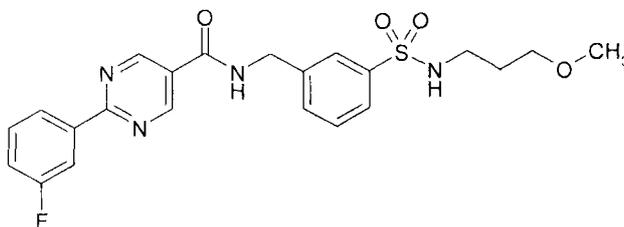
[0586] 按照一般方法 Y、Z 和 W, 但使用 2-甲氧基乙胺作为方法 Y 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-甲氧基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (190mg), 为粉末状。MS :443 (M-H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 2.90 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), CH_2 隐藏于水峰之中, 4.63 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.54-7.71 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (d, 1H),

9.33(s, 2H), 9.57(bs, N-H)。

[0587] 实施例 51

[0588] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-甲氧基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺

[0589]

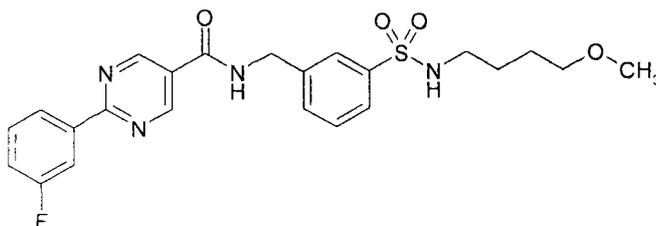


[0590] 按照一般方法 Y、Z 和 W, 但使用 3-甲氧基丙基胺作为方法 Y 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-甲氧基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (201mg), 为粉末状。MS :457(M-H) ;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.57(p, 2H), 2.77(t, 2H), 3.13(s, 3H), 3.24(t, 2H), 4.63(s, 2H), 7.45(dt, 1H), 7.55-7.70(m, 4H), 7.79(s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.31(d, 1H), 9.33(s, 2H), 9.58(bs, N-H) ;IC₅₀ = 37nM。

[0591] 实施例 52

[0592] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(4-甲氧基-丁基氨磺酰基)-苄基酰胺

[0593]

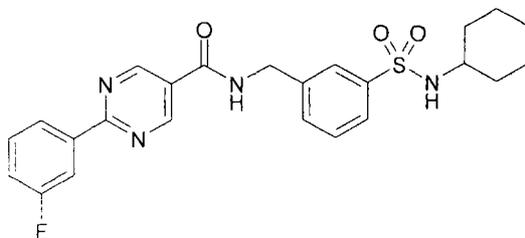


[0594] 按照一般方法 Y、Z 和 W, 但使用 4-甲氧基丁胺作为方法 Y 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(4-甲氧基-丁基氨磺酰基)-苄基酰胺 (220mg), 为粉末状。MS :471(M-H) ;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.01(t, 2H), 1.57(p, 2H), 2.78(t, 2H), CH₂ 和 CH₃ 隐藏于水峰之中, 4.63(s, 2H), 7.45(dt, 1H), 7.55-7.70(m, 4H), 7.79(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.31(d, 1H), 9.33(s, 2H), 9.59(bs, N-H)。

[0595] 实施例 53

[0596] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-环己基氨磺酰基-苄基酰胺

[0597]



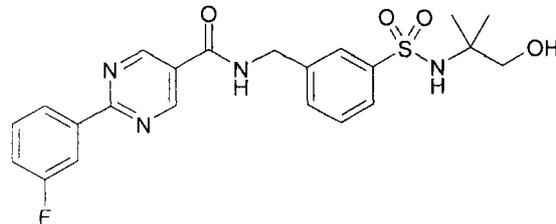
[0598] 按照一般方法 Y、Z 和 W, 但使用环己基胺作为方法 Y 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-环己基氨磺酰基-苄基酰胺 (240mg), 为粉末状。MS :467(M-H) ;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.07(t, 6H), 1.41(bs, 1H), 1.53-1.55(m, 4H), 2.90(bs, 1H), 4.63(d, 2H), 7.45(dt, 1H), 7.53-7.72(m, 4H), 7.80(s, 1H), 8.15(dd, 1H), 8.30(d, 1H),

9.33(s, 2H), 9.55(t, 1H)。

[0599] 实施例 54

[0600] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺

[0601]

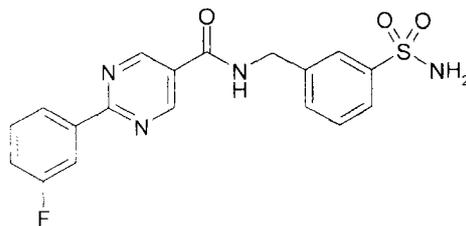


[0602] 按照一般方法 Y、Z 和 W, 但使用 2-氨基-2-甲基-丙烷-1-醇作为方法 Y 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (90mg), 为固体产物。MS : 457 (M-H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.00 (s, 6H), 3.19 (d, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.52-7.67 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.54 (t, 1H); IC₅₀ = 60nM。

[0603] 实施例 55

[0604] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-氨磺酰基-苄基酰胺

[0605]

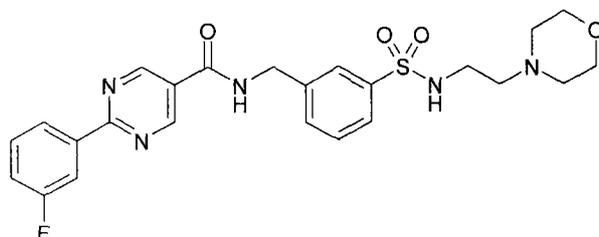


[0606] 按照一般方法 Y、Z 和 W, 但使用叔丁胺作为方法 Y 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-氨磺酰基-苄基酰胺 (25mg), 为粉末状。MS : 385 (M-H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 4.62 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.53-7.75 (m, 5H), 7.83 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.55 (t, 1H); IC₅₀ = 31nM。

[0607] 实施例 56

[0608] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-吗啉-4-基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺

[0609]



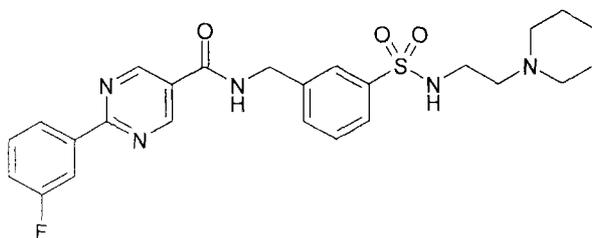
[0610] 按照一般方法 X、Z 和 W, 但使用 2-吗啉-4-基-乙胺作为方法 X 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-吗啉-4-基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (150mg), 其含有少量的 TFA。MS : 500 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 3.0-3.4 (m, 8H), 3.5-3.75 (m, 2H), 3.85-4.1 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.01 (s,

1H), 8.16(d, 1H), 8.30(d, 1H), 9.33(s, 2H), 9.56(t, 1H), 9.69(m, 1H); $IC_{50} = 37nM$ 。

[0611] 实施例 57

[0612] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-哌啶-1-基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺

[0613]

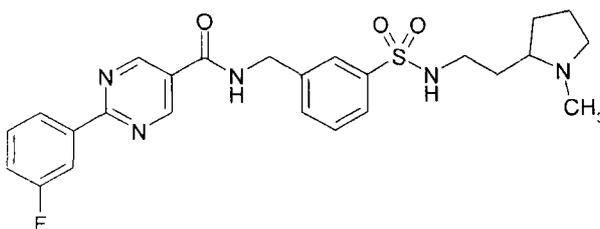


[0614] 按照一般方法 X、Z 和 W, 但使用 2-哌啶-1-基乙胺作为方法 X 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-哌啶-1-基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (125mg), 其含有少量的 TFA。MS : 498(M+H); 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 1.2-1.8(m, 6H), 2.8-2.95(m, 2H), 3.11(bs, 4H), 3.3-3.5(m, 2H), 4.64(d, 2H), 7.46(dt, 1H), 7.60-7.75(m, 4H), 7.82(s, 1H), 8.00(bs, 1H), 8.16(d, 1H), 8.31(d, 1H), 9.08(m, 1H), 9.33(s, 2H), 9.56(t, 1H)。

[0615] 实施例 58

[0616] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基氨磺酰基]-苄基酰胺

[0617]

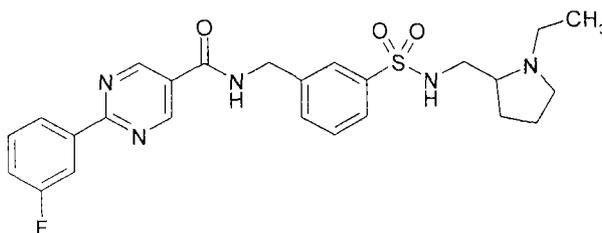


[0618] 按照一般方法 X、Z 和 W, 但使用 2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙胺作为方法 X 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基氨磺酰基]-苄基酰胺 (110mg)。MS : 498(M+H); 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 1.4-1.7(m, 2H), 1.7-2.2(m, 4H), 2.7-2.9(m, 5H), 3.0-3.1(m, 1H), 3.1-3.3(m, 1H), 3.4-3.6(m, 1H), 4.64(d, 2H), 7.46(dt, 1H), 7.58-7.72(m, 4H), 7.79(s, 1H), 8.16(d, 1H), 8.31(d, 1H), 9.33(s, 2H), 9.56(t, 1H)。

[0619] 实施例 59

[0620] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[(1-乙基-吡咯烷-2-基)甲基]-氨磺酰基]-苄基酰胺

[0621]



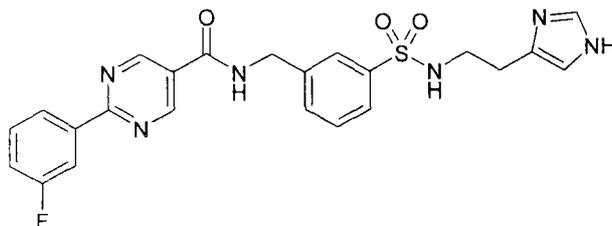
[0622] 按照一般方法 X、Z 和 W, 但使用 C-(1-乙基-吡咯烷-2-基)-甲胺作为方法 X

中的胺,即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[(1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-氨磺酰基]-苄基酰胺 (85mg),其含有少量的 TFA。MS :498(M+H);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.20(t, 3H), 1.6-2.2(m, 4H), 2.95-3.2(m, 4H), 3.25-3.45(m, 2H), 3.45-3.6(m, 1H), 4.65(d, 2H), 7.46(dt, 1H), 7.60-7.76(m, 4H), 7.83(s, 1H), 8.09-8.17(m, 2H), 8.31(d, 1H), 9.13(bs, 1H), 9.34(s, 2H), 9.57(t, 1H)。

[0623] 实施例 60

[0624] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基氨磺酰基]-苄基酰胺

[0625]

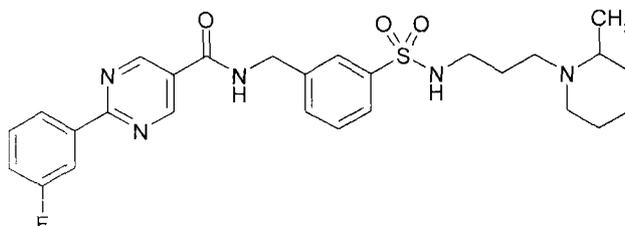


[0626] 按照一般方法 X、Z 和 W,但使用 2-(1H-咪唑-4-基)-乙胺作为方法 X 中的胺,即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[2-(1H-咪唑-4-基)-乙基氨磺酰基]-苄基酰胺 (30mg),为固体产物。MS :481(M+H);¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.77(t, 2H), 3.06(t, 2H), 4.63(d, 2H), 7.40(s, 1H), 7.46(t, 1H), 7.56-7.96(m, 4H), 7.77(s, 1H), 7.86(t, 1H), 8.16(d, 1H), 8.31(d, 1H), 9.32(s, 2H), 9.55(t, 1H); IC₅₀ = 61nM。

[0627] 实施例 61

[0628] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[3-(2-甲基-哌啶-1-基)-丙基氨磺酰基]-苄基酰胺

[0629]

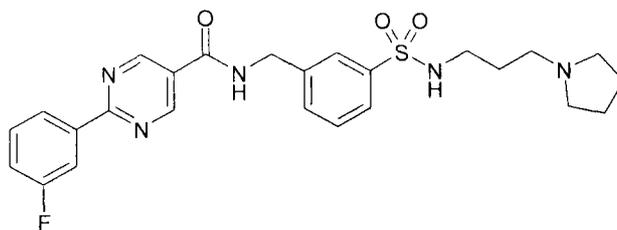


[0630] 按照一般方法 X、Z 和 W,但使用 3-(2-甲基-哌啶-1-基)-丙胺作为方法 X 中的胺,即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[3-(2-甲基-哌啶-1-基)-丙基氨磺酰基]-苄基酰胺 (155mg),其含有少量的 TFA。MS :526(M+H);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.19(dd, 3H), 1.3-1.9(m, 8H), 2.75-3.25(m, 6H), 3.3-3.6(m, 1H), 4.64(d, 2H), 7.46(dt, 1H), 7.58-7.72(m, 4H), 7.79-7.85(m, 2H), 8.16(d, 1H), 8.31(d, 1H), 8.9-9.2(m, 1H), 9.34(s, 2H), 9.57(t, 1H)。

[0631] 实施例 62

[0632] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-吡咯烷-1-基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺

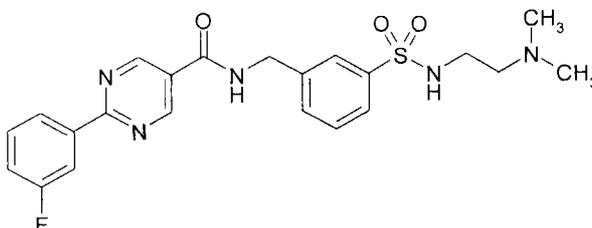
[0633]



[0634] 按照一般方法 X、Z 和 W, 但使用 3-吡咯烷-1-基丙胺作为方法 X 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-(吡咯烷-1-基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (105mg)。MS :498 (M+H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.7-1.9 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.2-3.35 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.77 (m, 4H), 7.79 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.41 (bs, 1H), 9.56 (t, 1H)。

[0635] 实施例 63

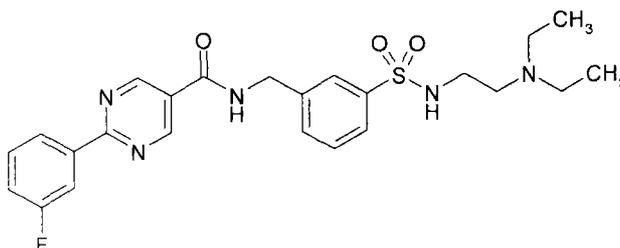
[0636] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-二甲基氨基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺
[0637]



[0638] 按照一般方法 X、Z 和 W, 但使用 N¹, N¹-二甲基-乙烷-1,2-二胺作为方法 X 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-二甲基氨基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (38mg), 为固体产物。MS :458 (M+H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 2.78 (s, 6H), 3.0-3.2 (m, 4H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 8.01 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (bs, 3H), 9.56 (t, 1H) ; IC₅₀ = 45nM。

[0639] 实施例 64

[0640] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-二乙基氨基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺
[0641]

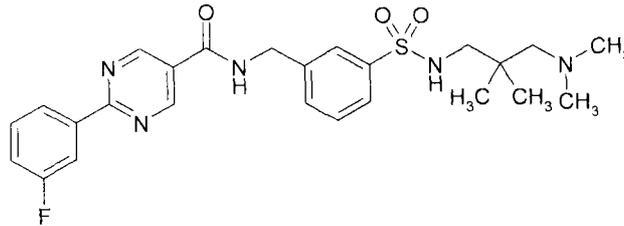


[0642] 按照一般方法 X、Z 和 W, 但使用 N¹, N¹-二乙基-乙烷-1,2-二胺作为方法 X 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(2-二乙基氨基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (128mg), 其含有少量的 TFA。MS :486 (M+H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.16 (t, 6H), 3.0-3.2 (m, 8H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.17 (bs, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.57 (t, 1H)。

[0643] 实施例 65

[0644] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(3-二甲基氨基-2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺

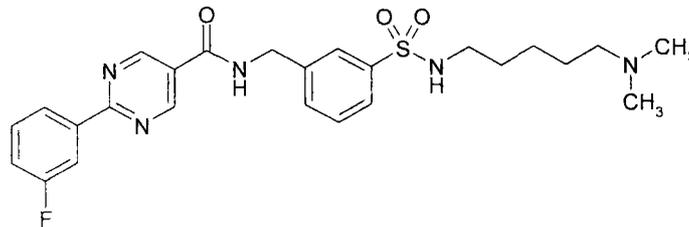
[0645]



[0646] 按照一般方法 X、Z 和 W, 但使用 2,2, N¹, N¹- 四甲基 - 丙烷 -1,3- 二胺作为方法 X 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-吡啶-5-甲酸 3-(3-(2,2-二甲基-1,3-二甲基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (190mg), 其含有少量的 TFA。MS :500 (M+H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 0.95 (s, 6H), 2.68 (d, 2H), 2.84 (d, 6H), 3.03 (d, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.74 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.85 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.57 (t, 1H) ; IC₅₀ = 35nM。

[0647] 实施例 66[0648] 2-(3-氟-苯基)-吡啶-5-甲酸 3-(5-二甲基氨基-戊基氨磺酰基)-苄基酰胺

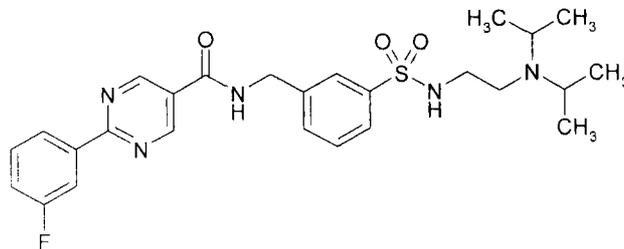
[0649]



[0650] 按照一般方法 X、Z 和 W, 但使用 N¹, N¹- 二甲基 - 戊烷 -1,5- 二胺作为方法 X 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-吡啶-5-甲酸 3-(5-二甲基氨基-戊基氨磺酰基)-苄基酰胺 (175mg)。MS :500 (M+H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.22-1.27 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 2.70-2.74 (m, 8H), 2.92-2.99 (m, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.56-7.70 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H)。

[0651] 实施例 67[0652] 2-(3-氟-苯基)-吡啶-5-甲酸 3-(2-二异丙基氨基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺

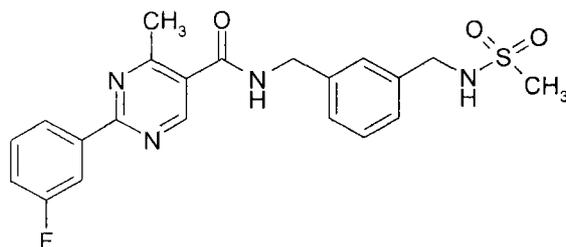
[0653]



[0654] 按照一般方法 X、Z 和 W, 但使用 N¹, N¹- 二异丙基 - 乙烷 -1,2- 二胺作为方法 X 中的胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-吡啶-5-甲酸 3-(2-二异丙基氨基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺 (150mg)。MS :514 (M+H) ; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.21 (t, 12H), 3.06-3.308 (m, 4H), 3.58-3.65 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.59 (t, 1H)。

[0655] 实施例 68

[0656] 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-(甲磺酰基氨基-甲基)-苄基酰胺
[0657]



[0658] 步骤 1. 将 Na^0 (0.66g, 28.6mmol) 加入到无水 EtOH(100mL) 中并于室温下搅拌 15min。加入 3-氟苄脒盐酸盐 (4.87g, 27.8mmol) 并搅拌该溶液 15min。加入 2-二甲基氨基亚甲基-3-氧代-丁酸乙酯 (5.3g, 28.6mmol), 并将该反应混合物在 N_2 气氛中回流加热 1 小时。将反应冷却至室温并在真空中浓缩。将残留物溶于 EtOAc(300mL), 用盐水洗涤 (2x100mL)、干燥 (Na_2SO_4)、过滤和浓缩, 即得 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸乙酯 (6.8g, 99%)。MS :261(M+H); ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.43(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H), 2.92(s, 3H), 4.42(q, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H), 7.24(m, 1H), 7.45(m, 1H), 8.27(m, 1H), 8.37(m, 1H), 9.21(s, 1H)。

[0659] 步骤 2. 将 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸乙酯 (6.7g, 27.2mmol) 和 NaOH(2.1g, 54.4mmol) 在比例为 1 : 1 : 1 的 THF、MeOH 和水 (300mL) 的溶液中回流加热 45min。蒸发 THF/MeOH, 用 3N HCl 处理该水溶液将 pH 值调节至 2 和 3 之间。过滤出固体产物, 用水洗涤并在真空中干燥, 即得 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 (5.4g, 91%), 为固体产物。MS :233(M+H); ^1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 2.85(s, 3H), 7.24(m, 1H), 7.50(m, 1H), 8.17(m, 1H), 8.32(m, 1H), 9.20(s, 1H)。

[0660] 步骤 3. 向 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 (0.195g, 0.89mmol) 的 THF(5mL) 溶液中加入羰基二咪唑 (0.18g, 1.1mmol), 并于 60°C 加热 2 小时。将该混合物冷却至室温。加入 (3-氨基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.25mL, 1.1mmol), 并将该混合物搅拌 12 小时。用 EtOAc(100mL) 稀释该混合物, 用盐水洗涤 (2x50mL), 用 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩。以闪式色谱法纯化残留物, 用 20% -80% EtOAc/庚烷洗脱, 即得 [3-([2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]-氨基)-甲基]-苄基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.32g, 80%), 为固体产物。MS :451(M+H); ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1.38(s, 9H), 2.65(s, 3H), 4.14(d, $J = 6.1\text{Hz}$, 2H), 4.50(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H), 7.15(m, 1H), 7.24(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.62(m, 1H), 8.13(m, 1H), 8.28(m, 1H), 8.89(s, 1H), 9.23(m, 1H)。

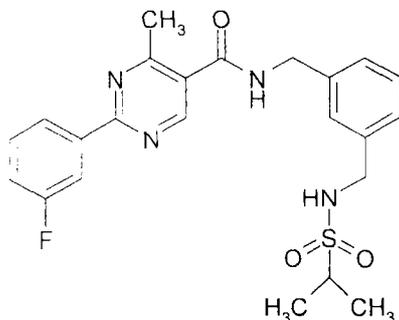
[0661] 步骤 4. 于 0°C 向 [3-([2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-羰基]-氨基)-甲基]-苄基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.05g, 0.111mmol) 的 DCM(2mL) 溶液中加入 TFA(0.013mL, 0.111mmol), 并将该混合物搅拌 2.5 小时。将该混合物在真空中浓缩。将残留物溶于 THF(2mL)。加入 Et_3N (0.05mL, 0.333mmol) 和甲磺酰氯 (0.010mL, 0.133mmol), 并搅拌该混合物 12 小时。用 EtOAc(100mL) 稀释该混合物, 用饱和 NH_4Cl (2x50mL) 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥、过滤, 并在真空中浓缩。以闪式色谱法纯化残留物, 用 20% -80% EtOAc/庚烷洗脱, 即得 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-(甲磺酰基氨基-甲基)-苄基酰胺 (0.03g, 64%), 为粉末状。MS :429(M+H); ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2.65(s, 3H), 2.86(s, 3H),

4.18(d, J = 6.3Hz, 2H), 4.50(d, J = 5.9Hz, 2H), 7.27-7.45(m, 3H), 7.62(m, 2H), 8.13(m, 1H), 8.28(m, 1H), 8.90(s, 1H), 9.25(m, 1H); IC₅₀ = 48.5nM。

[0662] 实施例 69

[0663] 2-(3-氟-苄基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-[(丙烷-2-磺酰基氨基)-甲基]-苄基酰胺

[0664]

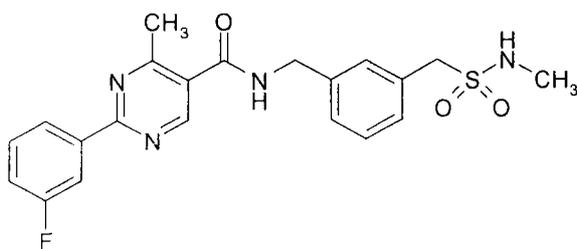


[0665] 按照与实施例 68(步骤 3)类似的方法,但用异丙磺酰氯(0.57mmol)代替(3-氨基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯,即制得 2-(3-氟-苄基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-[(丙烷-2-磺酰基氨基)-甲基]-苄基酰胺(100mg),为固体产物。MS:456(M+H);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 1.22(d, J = 6.8Hz, 6H), 2.65(s, 3H), 3.10(m, 1H), 4.18(d, J = 6.2Hz, 2H), 4.51(s, 2H), 7.27-7.45(m, 3H), 7.62(m, 2H), 8.14(m, 1H), 8.26(m, 1H), 8.90(s, 1H), 9.25(m, 1H)。

[0666] 实施例 70

[0667] 2-(3-氟-苄基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基甲基-苄基酰胺

[0668]



[0669] 步骤 1:用 Na₂SO₃(1.3g, 10.3mmol) 的 H₂O(50mL) 溶液处理 3-溴甲基-苄腈(2g, 10.2mmol) 的 EtOH(50mL) 溶液,并回流加热 4 小时。将该混合物在真空中浓缩。将残留物悬浮在 DCM(100mL) 和 DMF(1mL) 中,冷却至 0°C 并用草酰氯(8mL, 43.4mmol) 处理。温热该混合物至室温并搅拌 3 小时。用盐水稀释该混合物,用 DCM(2x100mL) 萃取,用 Na₂SO₄ 干燥、过滤,并在真空中浓缩。将残留物溶于 THF(25mL),加入甲胺(2M, 12.5mL, 25mmol) 并搅拌该混合物 12 小时。将该混合物用 EtOAc(100mL) 稀释,用饱和 NH₄Cl(2x100mL) 水溶液洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥、过滤,并在真空中浓缩。以闪式色谱法纯化残留物,用 20% -80% EtOAc/庚烷洗脱,即得 C-(3-氟基-苄基)-N-甲基-甲磺酰胺(1.5g, 69%),为粉末状。MS:209(M+H);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 2.60(d, J = 4.8Hz, 3H), 4.44(s, 2H), 7.02(m, 1H), 7.61(m, 1H), 7.74(m, 1H), 7.85(m, 2H)。

[0670] 步骤 2:向 C-(3-氟基-苄基)-N-甲基-甲磺酰胺(42mg, 0.2mmol) 的 THF(4mL) 溶液加入 BH₃·THF 的 THF(1M, 1mL) 溶液。密封该混合物并于 100°C 在一微波反应器内反应

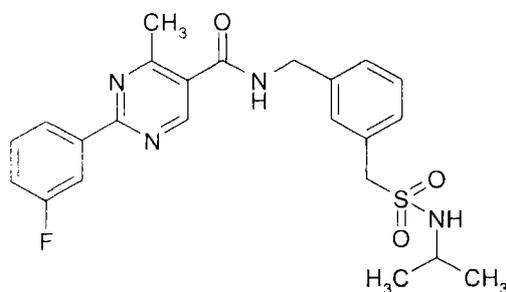
120 秒钟。将该混合物倒入 1M HCl (20mL) 中,用 3M NaOH 碱化至 pH ~ 10,用 DCM(2x50mL) 萃取,用 Na₂SO₄ 干燥、过滤并在真空中浓缩,即得 C-(3-氨基甲基-苄基)-N-甲基-甲磺酰胺,后者无需进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0671] 步骤 3:按照与实施例 68(步骤 3)类似的方法,但用 C-(3-氨基甲基-苄基)-N-甲基-甲磺酰胺 (2.3mmol) 代替 (3-氨基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯,即制得 2-(3-氟-苄基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基甲基-苄基酰胺 (30mg),为固体产物。MS : 429(M+H) ;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.58(d, J = 4.8Hz, 3H), 2.65(s, 3H), 4.34(s, 2H), 4.53(d, J = 5.7Hz, 2H), 6.92(m, 1H), 7.27-7.45(m, 3H), 7.62(m, 2H), 8.14(m, 1H), 8.28(m, 1H), 8.90(s, 1H), 9.23(m, 1H)。

[0672] 实施例 71

[0673] 2-(3-氟-苄基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-(异丙基氨磺酰基-甲基)-苄基酰胺

[0674]



[0675] 步骤 1:向 3-溴甲基-苄腈 (2g, 10.2mmol) 的 EtOH(50mL) 溶液中加入 Na₂SO₃(1.3g, 10.3mmol) 的 H₂O(50mL) 溶液,并将该混合物回流加热 4 小时。将该混合物在真空中浓缩。将残留物悬浮在 DCM(100mL) 和 DMF(1mL) 中,冷却至 0℃并用草酰氯 (4.5mL, 24.4mmol) 处理。让该混合物温热至室温 3 小时。用盐水 (100mL) 稀释该混合物,用 DCM(2x100mL) 萃取,用 Na₂SO₄ 干燥、过滤,并在真空中浓缩。将残留物溶于 THF(100mL),并用异丙胺 (3.5mL, 40.8mmol) 处理。搅拌该混合物 12h,用 EtOAc(200mL) 稀释,用饱和 NH₄Cl (2x100mL) 水溶液洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥、过滤,并在真空中浓缩。以闪式色谱法纯化残留物,用 20% -80% EtOAc/庚烷洗脱,即得 C-(3-氟基-苄基)-N-异丙基-甲磺酰胺,为粉末状。MS : 237(M+H) ;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.10(d, J = 6.6Hz, 6H), 3.36(m, 1H), 4.42(s, 2H), 7.09(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.74(m, 1H), 7.85(m, 2H)。

[0676] 步骤 2:向 G-(3-氟基-苄基)-N-异丙基-甲磺酰胺 (0.5g, 2.06mmol) 的 THF(10mL) 溶液中加入 BH₃·THF 的 THF(1M, 10.3mL) 溶液。密封该混合物并于 100℃在一微波反应器内反应 120 秒钟。将该混合物倒入 1M HCl (50m L) 中,用 3M NaOH 碱化至 pH ~ 10,用 DCM 萃取,用 Na₂SO₄ 干燥、过滤并在真空中浓缩,即得 C-(3-氨基甲基-苄基)-N-异丙基-甲磺酰胺,后者无需进一步纯化即直接用于下一步骤。

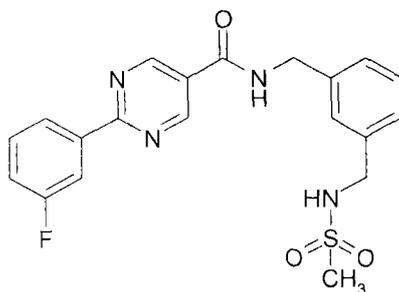
[0677] 步骤 3:按照与实施例 68(步骤 3)类似的方法,但用 C-(3-氨基甲基-苄基)-N-异丙基-甲磺酰胺 (2mmol) 代替 (3-氨基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯,即制得 2-(3-氟-苄基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-[(丙烷-2-磺酰基氨基)-甲基]-苄基酰胺 (160mg),为固体产物。MS : 457(M+H) ;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 1.09(d, J = 6.4, 6H), 2.65(s, 3H), 3.37(m, 1H), 4.31(s, 2H), 4.53(d, J = 5.8, 2H), 6.99(d, J = 7.1Hz, 1H), 7.27-7.45(m, 3H),

7.62 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.24 (m, 1H); $IC_{50} = 34nM$ 。

[0678] 实施例 72

[0679] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(甲磺酰基氨基-甲基)-苄基酰胺

[0680]



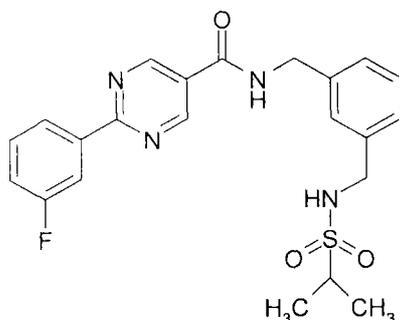
[0681] 步骤 1. 向 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (0.5g, 2.25mmol) 的 THF (25mL) 溶液中加入羰基二咪唑 (0.5g, 2.7mmol), 并于 60°C 加热 2 小时。将该混合物冷却至室温并加入 (3-氨基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯 (0.67mL, 2.7mmol)。搅拌该混合物 12h, 用 EtOAc (100mL) 稀释, 用盐水洗涤 (2x50mL), 用 Na_2SO_4 干燥、过滤并在真空中浓缩。以闪式色谱法纯化残留物, 用 20% -80% EtOAc/庚烷洗脱, 即得 [3-({2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-羰基]-氨基}-甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.8g, 80%), 为固体产物。MS : 437 (M+H); 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.35 (s, 9H), 4.13 (d, $J = 6.1Hz$, 2H), 4.54 (d, $J = 5.9Hz$, 2H), 7.27-7.48 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.43 (m, 1H)。

[0682] 步骤 2. 于 0°C 向 [3-({2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-羰基]-氨基}-甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.28g, 0.64mmol) 中加入 HCl 的二噁烷 (6.5mL, 4N) 溶液, 并搅拌该混合物 2.5 小时。将该混合物在真空中浓缩。将残留物溶于 DCM (3mL), 并加入 Et_3N (0.21mL, 0.15mmol) 和甲磺酰氯 (0.105mL, 0.13mmol)。搅拌该混合物 12 小时, 用 EtOAc (100mL) 稀释, 用饱和 NH_4Cl (2x50mL) 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥、过滤, 并在真空中浓缩。以闪式色谱法纯化残留物, 用 20% -80% EtOAc/庚烷洗脱, 即得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(甲磺酰基氨基-甲基)-苄基酰胺 (0.25g, 94%), 为粉末状。MS : 459 (M+H); 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 2.85 (s, 3H), 4.17 (d, $J = 6.2Hz$, 2H), 4.56 (d, $J = 5.9Hz$, 2H), 7.27-7.62 (m, 5H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.45 (m, 1H)。

[0683] 实施例 73

[0684] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-[(丙烷-2-磺酰基氨基)-甲基]-苄基酰胺

[0685]



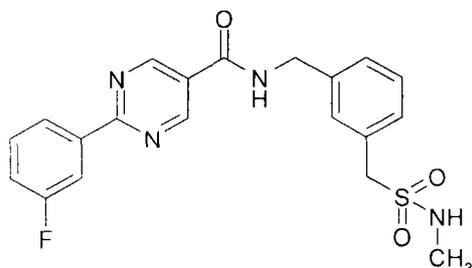
[0686] 按照与实施例 72 (步骤 2) 类似的方法, 但用异丙烷磺酰氯 (1.3mmol) 代替甲磺酰氯, 即制得 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-[(丙烷-2-磺酰基氨基)-甲

基]-苄基酰胺 (7mg), 为固体产物。MS :443(M+H); ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 1.20(d, J = 6.8Hz, 6H), 3.05(m, 1H), 4.17(d, J = 6.4Hz, 2H), 4.55(d, J = 5.9Hz, 2H), 7.27-7.62(m, 5H), 8.17(m, 1H), 8.32(m, 1H), 9.32(s, 2H), 9.45(m, 1H)。

[0687] 实施例 74

[0688] 2-(3-氟-苄基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基甲基-苄基酰胺

[0689]

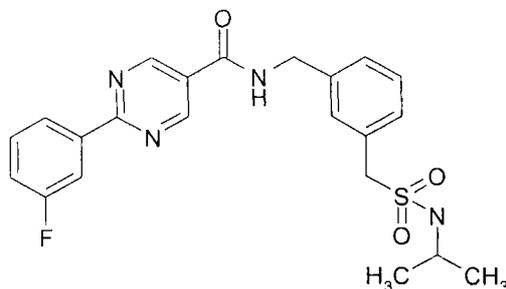


[0690] 按照与实施例 72(步骤 1)类似的方法, 但用 C-(3-氨基甲基-苄基)-N-甲基-甲磺酰胺 (1.17mmol) 代替 (3-氨基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯, 即制得 2-(3-氟-苄基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基甲基-苄基酰胺 (105mg), 为固体产物。MS :415(M+H); ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 2.57(d, J = 4.8Hz, 3H), 4.32(s, 2H), 4.57(d, J = 5.9Hz, 2H), 6.92(m, 1H), 7.28-7.67(m, 5H), 8.17(m, 1H), 8.32(m, 1H), 9.32(s, 2H), 9.46(m, 1H)。

[0691] 实施例 75

[0692] 2-(3-氟-苄基)-嘧啶-5-甲酸 3-(异丙基氨磺酰基-甲基)-苄基酰胺

[0693]

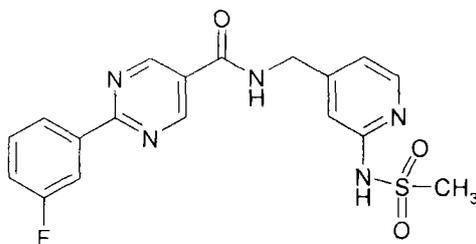


[0694] 按照与实施例 72(步骤 1)类似的方法, 但用 C-(3-氨基甲基-苄基)-N-异丙基-甲磺酰胺 (1.45mmol) 代替 (3-氨基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯, 即制得 2-(3-氟-苄基)-嘧啶-5-甲酸 3-(异丙基氨磺酰基-甲基)-苄基酰胺 (140mg), 为固体产物。MS :443(M+H); ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 1.07(d, J = 6.4, 6H), 3.39(m, 1H), 4.29(s, 2H), 4.56(d, J = 5.9, 2H), 6.99(d, J = 7.1Hz, 1H), 7.28-7.45(m, 3H), 7.62(m, 1H), 8.17(m, 1H), 8.32(m, 1H), 9.32(s, 2H), 9.45(m, 1H)。

[0695] 实施例 76

[0696] 2-(3-氟-苄基)-嘧啶-5-甲酸 (2-甲磺酰基氨基-吡啶-4-基甲基)-酰胺

[0697]



[0698] 步骤1:将2-氨基-异烟腈(isonicotinonitrile)(1g,8.4mmol)和甲磺酰氯(0.716mL,9.2mmol)在吡啶(10mL)中的溶液于室温下搅拌12小时。将该混合物倒在冰上并搅拌20min。过滤该混合物并先后用水(100mL)和二乙醚(100mL)洗涤。在真空中干燥该固体,即得N-(4-氟基吡啶-2-基)-甲磺酰胺(1.1g,66%)。MS:198(M+H);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 3.32(s,3H),7.27(s,1H),7.48(d,J=5.1Hz,1H),8.53(d,J=5.3Hz,1H)。

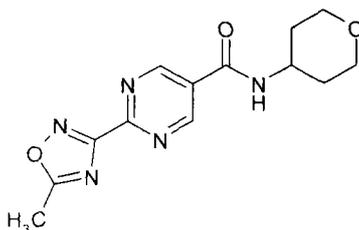
[0699] 步骤2:将N-(4-氟基-吡啶-2-基)-甲磺酰胺(0.15g,0.76mmol)溶于MeOH(4mL)和浓HCl(2mL)中,并用Pd/C(10%,150mg)处理。将该混合物在H₂气氛中搅拌12小时、过滤并在真空中浓缩,即得N-(4-氨基甲基-吡啶-2-基)-甲磺酰胺(0.15g,97%),后者无需进一步纯化即直接用于下一步骤。

[0700] 步骤3:按照与实施例72(步骤1)类似的方法,但用N-(4-氨基甲基-吡啶-2-基)-甲磺酰胺(0.75mmol)代替(3-氨基甲基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯,即制得2-(3-氟-苄基)-嘧啶-5-甲酸(2-甲磺酰基氨基-吡啶-4-基甲基)-酰胺(320mg),为固体产物。MS:402(M+H);¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 3.24(s,3H),4.53(d,J=5.7Hz,2H),6.97(s,br,2H),7.43(m,1H),7.63(m,1H),8.18(m,2H),8.33(m,1H),9.33(s,2H),9.52(m,1H)。

[0701] 实施例77

[0702] 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0703]



[0704] 步骤1. 于室温下向2-甲基硫烷基-嘧啶-5-甲酸甲酯1(1g,5.43mmol)的DCM(60mL)溶液中分批加入MCPBA(2.81g,16.29mmol)。将生成的溶液于室温下搅拌过夜。加入Na₂S₂O₃(1.6g)的水(60mL)溶液。将该混合物于室温下搅拌20min。分层并用DCM(2x20mL)萃取水层。用饱和NaHCO₃(3x20mL)溶液洗涤合并后的DCM层,干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩,即得2-甲磺酰基-嘧啶-5-甲酸甲酯,为固体产物(1.05g,90%)。MS:217(M+H);¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 3.41(s,3H),4.06(s,3H),9.44(s,2H)。

[0705] 步骤2. 于室温下向2-甲磺酰基-嘧啶-5-甲酸甲酯2(2.5g,11.56mmol)的DCM(30mL)溶液缓慢地加入四丁基氰化铵(3.1g,11.56mmol)的水(30mL)溶液。搅拌该混合物80min。将该混合物用水(2x20mL)洗涤、干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩。以柱色谱法纯化残留物,用5%-60% EtOAc/庚烷洗脱,即得2-氟基-嘧啶-5-甲酸甲酯(1.16g,61%),为固体产物。MS:164(M+H);¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 4.05(s,3H),9.37(s,2H)。

[0706] 步骤 3. 于室温下向 2- 氰基 - 嘧啶 -5- 甲酸甲酯 (1g, 6.13mmol) 的 MeOH(20mL) 溶液加入羟基胺盐酸盐 (0.64g, 9.2mmol) 和乙酸钠 (0.76g, 9.2mmol)。将生成的混合物回流加热 2 小时。将该混合物冷却至室温并在真空中浓缩。加水 (30mL) 至残留物中, 过滤该固体, 并用水洗涤两遍。在真空烘箱内干燥该固体过夜, 即得 2-(N- 羟基甲脒基) - 嘧啶 -5- 甲酸甲酯 (1.09g, 91%), 为固体产物。MS :197 (M+H)。

[0707] 步骤 4. 向 2-(N- 羟基甲脒基) - 嘧啶 -5- 甲酸甲酯 (900mg, 4.59mmol) 的吡啶 (15mL) 溶液中滴加乙酰氯 (432mg, 5.5mmol)。将生成的溶液于室温下搅拌 1 小时, 并回流加热 3h。将该溶液冷却至室温并在真空中浓缩。加水 (30mL) 至残留物中, 并用 EtOAc (3x20mL) 萃取该混合物。用饱和 NaHCO₃ 洗涤合并后的有机层, 干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩, 即得 2-(5- 甲基 -[1,2,3] 噁二唑 -3- 基) - 嘧啶 -5- 甲酸甲酯 (900mg, 89%), 为固体产物。MS :221 (M+H)。

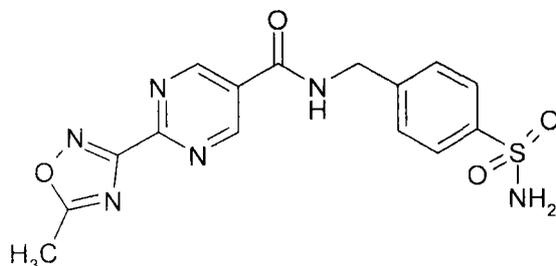
[0708] 步骤 5. 于 0°C 向 2-(5- 甲基 -[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) - 嘧啶 -5- 甲酸甲酯 (900mg) 的 MeOH(20mL) 溶液中加入 LiOH(100mg) 的水 (20mL) 溶液。移去冰浴, 将该混合物再搅拌 10min。蒸发溶剂, 加入水 (20mL)。用乙醚 (2x20mL) 洗涤该水溶液, 用 2N HCl 酸化至 pH ~ 3。将生成的沉淀过滤, 用水洗涤并在真空烘箱中干燥过夜, 即得 2-(5- 甲基 -[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) - 嘧啶 -5- 甲酸 (350mg, 37%), 为固体产物。MS :207 (M+H); ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 2.73(s, 3H), 9.39(s, 2H)。

[0709] 步骤 6. 于室温下向 2-(5- 甲基 -[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) - 嘧啶 -5- 甲酸 (50mg, 0.24mmol) 的 DCM(10mL) 溶液中加入 1-[3-(二甲基氨基) 丙基 -3- 乙基碳二亚胺 (50mg, 0.26mmol) 和 N- 羟基苯并三唑 (35mg, 0.26mmol)。搅拌该混合物 10min, 加入四氢 - 吡喃 -4- 基胺 (27mg, 0.26mmol)。将该混合物搅拌过夜, 先后用 2N HCl (1x5mL)、饱和 NaHCO₃ (1x5mL)、水 (1x5mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩。以柱色谱法纯化残留物, 用 5% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 即得 2-(5- 甲基 -[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) - 嘧啶 -5- 甲酸 (四氢 - 吡喃 -4- 基) - 酰胺 (33mg), 为固体产物。MS :290 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.70 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 9.26 (s, 2H); IC₅₀ = 513.5nM。

[0710] 实施例 78

[0711] 2-(5- 甲基 -[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) - 嘧啶 -5- 甲酸 4- 氨磺酰基 - 苯酰胺

[0712]

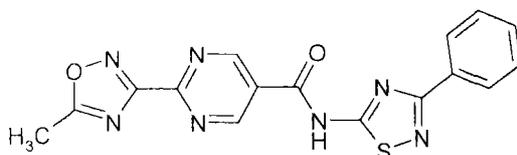


[0713] 按照与实施例 77 (步骤 6) 类似的方法, 但用 4-氨基甲基 - 苯磺酰胺代替四氢 - 吡喃 -4- 基胺, 即制得 2-(5- 甲基 -[1,2,4] 噁二唑 -3- 基) - 嘧啶 -5- 甲酸 4- 氨磺酰基 - 苯酰胺, 为固体产物。MS :375 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.72 (s, 3H), 4.61 (d, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 9.39 (s, 2H)。

[0714] 实施例 79

[0715] 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-甲酸(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-酰胺

[0716]

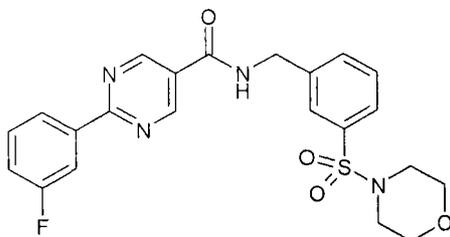


[0717] 按照与实施例 77(步骤 6)类似的方法,但用 3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基胺代替四氢-吡喃-4-基胺,即制得 2-(5-甲基-[1,2,4]噁二唑-3-基)-嘧啶-5-甲酸(3-苯基-[1,2,4]噁二唑-5-基)-酰胺,为固体产物。MS :366 (M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.74(s, 3H), 7.56(m, 3H), 8.24(m, 2H), 9.63(s, 2H)。

[0718] 实施例 80

[0719] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(吗啉-4-磺酰基)-苄基酰胺

[0720]

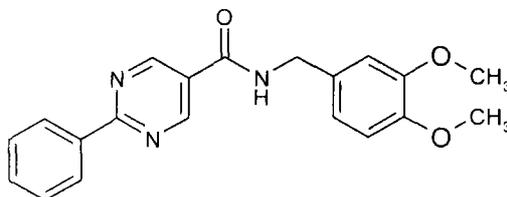


[0721] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 3-(吗啉磺酰基)-苄胺代替苄胺,即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-(吗啉-4-磺酰基)-苄基酰胺,为固体产物。MS : 457 (M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 2.88-3.10(m, 4H), 3.65-3.85(m, 4H), 4.78(d, 2H), 6.88-7.05(bs, N-H), 7.18-7.35(m, H), 7.40-7.60(m, 2H), 7.60-7.80(m, 3H), 8.10-8.35(q, 4H), 9.21(s, 2H)。

[0722] 实施例 81

[0723] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3,4-二甲氧基-苄基酰胺

[0724]

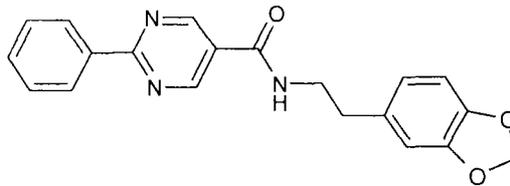


[0725] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 3,4-二甲氧基-苄胺(0.3mmol)代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3,4-二甲氧基苄基酰胺,为固体产物。MS :350 (M+H)⁺。

[0726] 实施例 82

[0727] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-乙基)-酰胺

[0728]

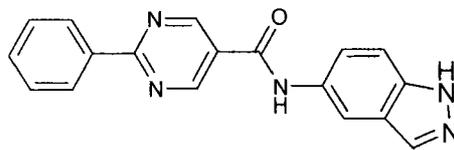


[0729] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 2- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基乙胺盐酸盐 (0.3mmol) 代替 2,2- 二氧化代 2,3- 二氢 -1H-2λ * 6 * - 苯并 [c] 异噻唑 -5- 基胺, 即制得 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (2- 苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯 -5- 基 - 乙基) - 酰胺, 为固体产物。MS :348 (M+H) ;¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 2.91 (t, 2H), 3.74 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.20 (bs, N-H), 6.65-6.83 (m, 3H), 7.54 (m, 3H), 8.49 (m, 2H), 9.08 (s, 2H) ;IC₅₀ = 2nM。

[0730] 实施例 83

[0731] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (1H- 吡唑 -5- 基) - 酰胺

[0732]

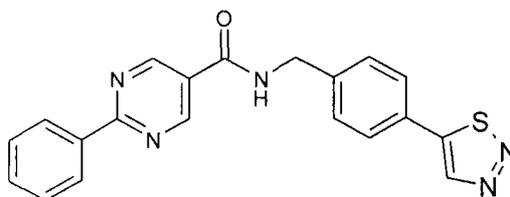


[0733] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 1H- 吡唑 -5- 胺 (0.3mmol) 代替 2,2- 二氧化代 2,3- 二氢 -1H-2λ * 6 * - 苯并 [c] 异噻唑 -5- 基胺, 即制得 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 (1H- 吡唑 -5- 基) - 酰胺, 为固体产物。MS :316 (M+H) ;¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 6.99 (d, H), 7.06 (q, H), 7.52-7.63 (m, 4H), 8.10 (s, H), 8.38 (d, H), 8.57 (m, 3H), 9.53 (s, H) ;IC₅₀ = 23nM。

[0734] 实施例 84

[0735] 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 4-[1,2,3] 噻二唑 -5- 基) - 苄基酰胺

[0736]

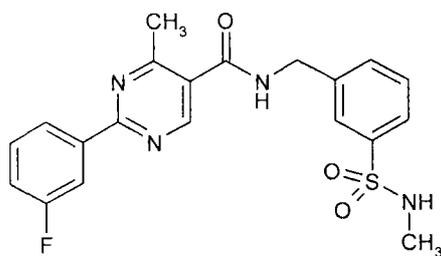


[0737] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 4-[1,2,3] 噻二唑 -5- 基苄胺 (0.3mmol) 代替 2,2- 二氧化代 2,3- 二氢 -1H-2λ * 6 * - 苯并 [c] 异噻唑 -5- 基胺, 即制得 2- 苯基 - 嘧啶 -5- 甲酸 4-[1,2,3] 噻二唑 -5- 基) - 苄基酰胺, 为固体产物。MS :374 (M+H) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 4.25 (d, 2H), 7.52-7.60 (m, 5H), 8.12 (d, 2H), 8.45 (m, 2H), 9.31 (s, 2H), 9.46 (bs, N-H), 9.59 (s, H) ;IC₅₀ = 6.5nM。

[0738] 实施例 85

[0739] 2-(3- 氟 - 苯基) -4- 甲基 - 嘧啶 -5- 甲酸 3- 甲基氨磺酰基 - 苄基酰胺

[0740]

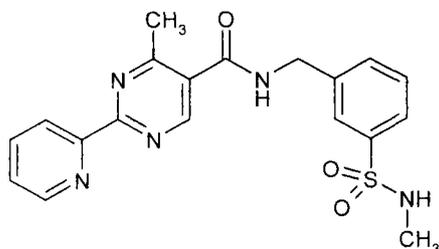


[0741] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸,并以 3-氨基甲基-N-甲基-苯磺酰胺盐酸盐代替苯胺,即制得 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺,为固体产物。MS :415(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 2.73(s, 3H), 4.72(d, 2H), 6.70(bs, N-H), 7.15-7.26(m, H), 7.41-7.65(m, 3H), 7.77(d, H), 7.85(s, N-H), 8.15(d, H), 8.24(d, H), 9.76(s, H)。IC₅₀ = 106nM。

[0742] 实施例 86

[0743] 4-甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺

[0744]

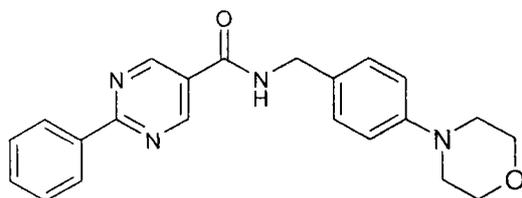


[0745] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 4-甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸,并以 3-氨基甲基-N-甲基-苯磺酰胺代替苯胺,即制得 4-甲基-2-吡啶-2-基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺,为固体产物。MS : 398(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 2.54(s, 3H), 2.59(s, 3H), 4.62(d, 2H), 7.23-7.42(m, 3H), 7.48-7.60(m, H), 7.61-7.68(d, H), 7.78-7.93(m, 2H), 8.37-8.44(d, H), 8.51-8.62(m, H), 8.67(s, H)。

[0746] 实施例 87

[0747] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-吗啉-4-基苄基酰胺

[0748]

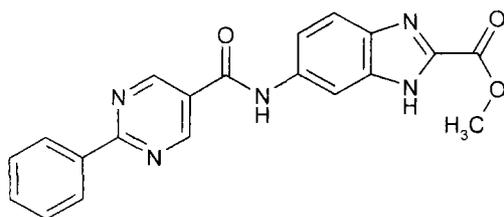


[0749] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 4-吗啉-4-基-苄胺代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-吗啉-4-基苄基酰胺,为固体产物。MS :375(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 3.18(t, 4H), 3.88(t, 4H), 4.62(d, 2H), 6.48(bs, N-H), 6.92(m, 2H), 7.29(m, 2H), 7.47-7.58(m, 3H), 8.50(m, 2H), 9.16(s, 2H); IC₅₀ = 12nM。

[0750] 实施例 88

[0751] 6-[(2-苯基-咪唑-5-羰基)-氨基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸甲酯

[0752]

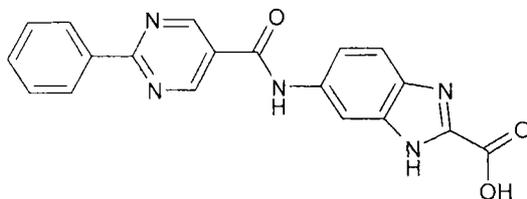


[0753] 按照与实施例 8 类似的方法,但用 6-氨基-1H-苯并咪唑-2-甲酸甲酯代替 2,2-二氧化代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并[c]异噻唑-5-基胺,即制得 6-[(2-苯基-咪唑-5-羰基)-氨基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸甲酯,为固体产物。MS :374(M+H);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 3.95(s, 3H), 7.52-7.63(m, 5H), 7.70-7.82(m, H), 8.29(s, H), 9.38(s, 2H), 10.68(d, H)。

[0754] 实施例 89

[0755] 6-[(2-苯基-咪唑-5-羰基)-氨基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸

[0756]

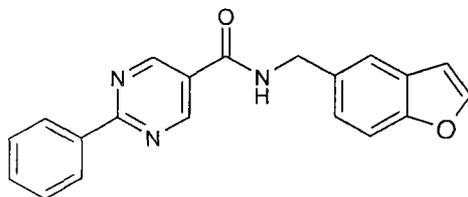


[0757] 将 6-[(2-苯基-咪唑-5-羰基)-氨基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸甲酯(0.44mmol)和 LiOH(4.40mmol) 在 MeOH/水/四氢呋喃(1:1:1, 60mL) 中的溶液于室温下搅拌过夜。将 MeOH 和 THF 在真空中蒸发,并将水中的混合物用 5% HCl 酸化至 pH ~ 2。过滤生成的沉淀,用水(10mL)洗涤并干燥,即得 6-[(2-苯基-咪唑-5-羰基)-氨基]-1H-苯并咪唑-2-甲酸,为固体产物(115mg)。MS :360(M+H);¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 7.52-7.70(m, 5H), 8.30(s, H), 8.48(m, 3H), 9.28(s, H), 9.38(s, 2H), 10.73(s, N-H)。

[0758] 实施例 90

[0759] 2-苯基-咪唑-5-甲酸(苯并呋喃-5-基甲基)-酰胺

[0760]

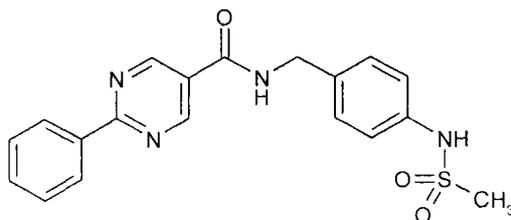


[0761] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-苯基-咪唑-5-甲酸代替 2-(3-氟-苯基)-咪唑-5-甲酸,并以 C-苯并呋喃-5-基甲胺代替苯胺,即制得 2-苯基-咪唑-5-甲酸(苯并呋喃-5-基甲基)-酰胺,为固体产物。MS :330(M+H);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 4.79(d, 2H), 6.58(bs, N-H), 6.78(m, H), 7.32(q, H), 7.49-7.56(m, 4H), 7.64(s, H), 7.66(d, 2H), 8.48(m, 2H), 9.18(s, 2H); IC₅₀ = 7nM。

[0762] 实施例 91

[0763] 2-苯基-咪唑-5-甲酸 4-甲磺酰基氨基-苄基酰胺

[0764]

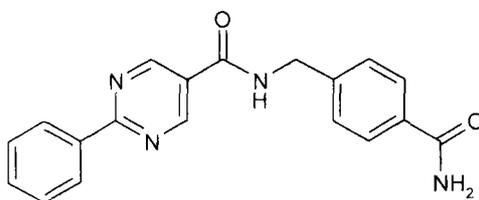


[0765] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-苯基-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸,并以 N-(4-氨基甲基-苯基)-甲磺酰胺代替苯胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-甲磺酰基氨基-苄基酰胺,为固体产物。MS :383(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.96 (s, 3H), 4.89 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.51-7.63 (m, 3H), 78.43 (m, 2H), 8.27 (s, 2H), 9.36 (bs, N-H)。

[0766] 实施例 92

[0767] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-氨基甲酰基-苄基酰胺

[0768]

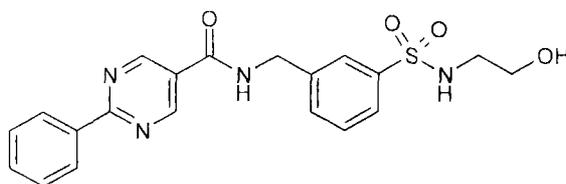


[0769] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-苯基-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸,并以 4-氨基甲基-苄基酰胺代替苯胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-氨基甲酰基-苄基酰胺,为固体产物。MS :333(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 4.59 (d, 2H), 7.32 (s, N-H), 7.43 (d, 2H), 7.50-7.63 (m, 4H), 7.85 (d, 2H), 7.94 (s, H), 8.47 (m, 2H), 9.37 (s, 2H), 9.43 (t, N-H); IC₅₀ = 16nM。

[0770] 实施例 93

[0771] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺

[0772]

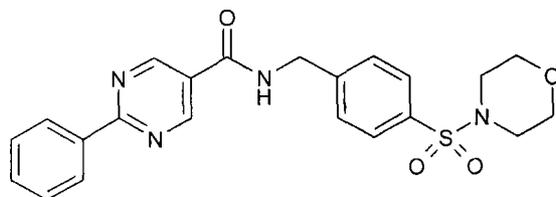


[0773] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-苯基-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸,并以 3-氨基甲基-N-(2-羟基乙基)-苯磺酰胺盐酸盐代替苯胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苄基酰胺,为固体产物。MS : 413(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 2.96 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 4.78 (d, 2H), 7.42-7.91 (m, 9H), 8.46 (m, 2H), 9.22 (s, 2H), 9.40 (bs, N-H)。

[0774] 实施例 94

[0775] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-(吗啉-4-磺酰基)-苄基酰胺

[0776]

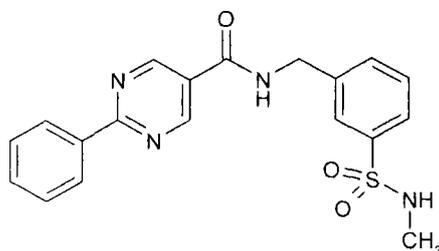


[0777] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (0.35mmol) 代替 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸,并以 4-(吗啉-4-磺酰基)-苄胺盐酸盐代替苄胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 4-(吗啉-4-磺酰基)-苄基酰胺,为固体产物。MS :439(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) : δ 2.96 (t, 4H), 3.70 (t, 4H), 4.73 (s, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.49 (d, 2H), 9.26 (s, 2H)。

[0778] 实施例 95

[0779] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺

[0780]

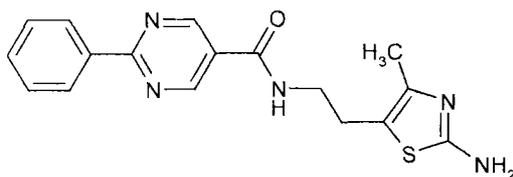


[0781] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-苯基-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸,并以 3-氨基甲基-N-甲基-苄磺酰胺盐酸盐代替苄胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基苄基酰胺,为固体产物。MS :383(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) : δ 2.53 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.26 (m, H), 7.46-7.80 (m, 7H), 7.87 (s, H), 8.49 (m, 2H), 9.24 (s, 2H)。

[0782] 实施例 96

[0783] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 [2-(2-氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-乙基]-酰胺

[0784]

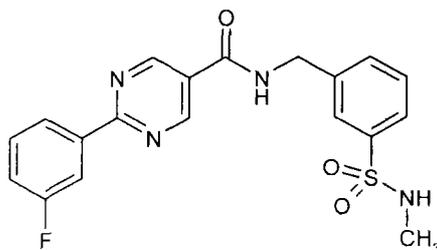


[0785] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (0.12mmol) 代替 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸,并以 5-(2-氨基-乙基-噻唑-2-基)胺二氢溴酸盐代替苄胺,即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 [2-(2-氨基-4-甲基-噻唑-5-基)-乙基]-酰胺,为固体产物。MS :340(M+H); $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ 2.11 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.61 (q, 2H), 6.70 (bs, N-H), 7.40-7.58 (m, 3H), 8.37-8.54 (m, 2H), 9.12 (s, 2H)。

[0786] 实施例 97

[0787] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺

[0788]



[0789] 步骤 1:将盛有 DCM(90mL) 和甲胺水溶液 (40wt%, 7.5mmol) 的烧瓶在冰水浴中冷却,同时用磁力搅拌器搅拌。加入 3- 氰基苯磺酰氯 (5g, 2.49mmol), 并加入 DCM(10mL) 以洗下附在烧瓶壁上的物料。30min 之后,于 0℃ 加入浓 HCl 水溶液直至反应变为酸性 (pH < 4)。加入水 (50mL) 并在真空中除去 DCM。过滤残留物,即得 3- 氰基 -N- 甲基 - 苯磺酰胺,为固体产物 (99%)。MS :195 (M+H) ;¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 2.76 (d, 3H), 4.48 (宽 -s, N-H), 7.7 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.19 (s, 1H)。

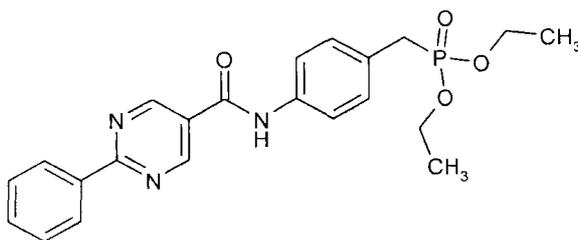
[0790] 步骤 2:向 3- 氰基 -N- 甲基 - 苯磺酰胺 (4.88g, 2.49mmol) 的 MeOH(160mL) 溶液先后加入浓 HCl 水溶液 (16mL) 和碳载钯 (10wt%, 50wt% 水, 1.6g)。用磁力搅拌器搅拌,让此反应交替地在真空中和 1 大气压氢气 (气球) 中进行 3 个循环,然后在 1 大气压氢气中搅拌此反应 2 天。用硅藻土过滤该反应,并加入新鲜碳载钯 (10wt%, 50wt% 水, 1.6g)。在 1 大气压氢气中搅拌此反应物 24 小时。用硅藻土过滤该反应,并将滤液在真空中浓缩,即得 3- 氨基甲基 -N- 甲基 - 苯磺酰胺盐酸盐,为固体产物 (99%)。MS :201 (M+H) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.41 (d, 3H), 4.12 (d, 2H), 7.23-7.57 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.49 (宽 -s, 3H)。

[0791] 步骤 3:向 2-(3- 氟 - 苯基) - 嘧啶 -5- 甲酸 (545mg, 2.5mmol) 和 DCM(35mL) 的混合物中先后加入草酰氯 (635mg, 5mmol) 和 DMF (20 μL)。于室温下搅拌该反应 3 小时。加入无水甲苯 (10mL) 并将该反应混合物在真空中浓缩。将残留物溶于 EtOAc (30mL)。将生成的溶液于 0℃ 加入到 3- 氨基甲基 -N- 甲基 - 苯磺酰胺盐酸盐 (590mg, 2.5mmol)、碳酸钠 (530mg, 5mmol) 和水 (10mL) 的混合物中。让生成的反应混合物温热至室温并搅拌过夜。在真空中除去约 80% 的 EtOAc, 并加入庚烷以沉淀出产物。通过过滤收集沉淀,并在 EtOAc 中重结晶两遍,即得 2-(3- 氟 - 苯基) - 嘧啶 -5- 甲酸 3- 甲基氨磺酰基 - 苄基酰胺 (400mg)。将母液浓缩并以闪式色谱法纯化残留物,即得另一部分 2-(3- 氟 - 苯基) - 嘧啶 -5- 甲酸 3- 甲基氨磺酰基 - 苄基酰胺 (130mg), 为粉末状。MS :401 (M+H) ;¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.57-7.70 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.53 (t, 1H)。IC₅₀ = 9.5nM。

[0792] 实施例 98

[0793] {4- [(2- 苄基 - 嘧啶 -5- 羧基) - 氨基] - 苄基} - 磷酸二乙酯

[0794]



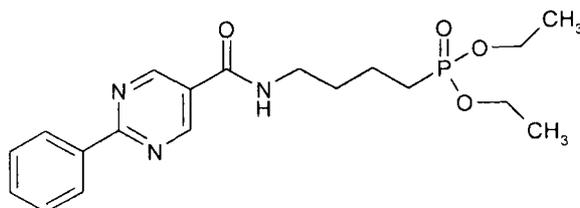
[0795] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2- 苄基 - 嘧啶 -5- 甲酸代替 2-(3- 氟 - 苯

基)-嘧啶-5-甲酸,并以(4-氨基-苄基)-磷酸二乙酯代替苯胺,即制得(4-[(2-苄基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-甲基)-苄基)-磷酸二乙酯,为固体产物。MS:426(M+H);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.13(t, 3H), 1.32(t, 3H), 3.79(q, H), 3.99(q, H), 4.20(m, 2H), 5.91(q, 4.62(d, H), 7.27(d, 3H), 7.48(s, 3H), 7.67(d, 2H), 8.42(d, 2H), 9.28(s, H), 9.53(s, H); IC₅₀ = 38nM。

[0796] 实施例 99

[0797] {4-[(2-苄基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-丁基)-磷酸二乙酯

[0798]

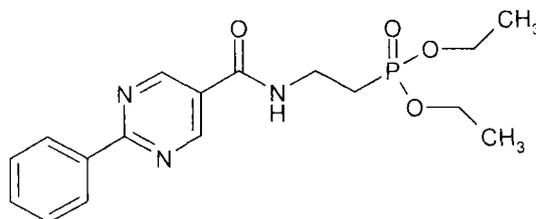


[0799] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-苄基-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-氟-苄基)-嘧啶-5-甲酸,并以(4-氨基丁基)-磷酸二乙酯草酸盐代替苯胺,即制得{4-[(2-苄基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-丁基)-磷酸二乙酯,为固体产物。MS:392(M+H);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.31(t, 6H), 1.77(m, 6H), 3.48(q, 2H), 3.97-4.19(m, 4H), 7.40-7.58(m, 3H), 7.84(bs, N-H), 8.40-8.57(m, 2H), 9.23(s, 2H); IC₅₀ = 23.5nM。

[0800] 实施例 100

[0801] {4-[(2-苄基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-乙基)-磷酸二乙酯

[0802]

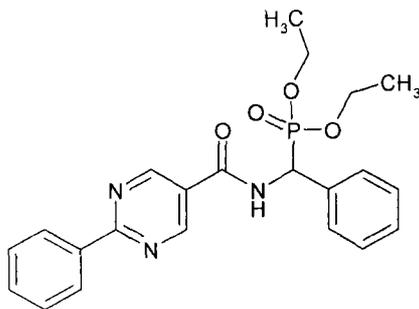


[0803] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-苄基-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-氟-苄基)-嘧啶-5-甲酸,并以(4-氨基乙基)-磷酸二乙酯草酸盐代替苯胺,即制得{4-[(2-苄基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-乙基)-磷酸二乙酯,为固体产物。MS:364(M+H);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.38(t, 6H), 2.16(m, 2H), 3.78(m, 2H), 4.03-4.22(m, 4H), 7.50(m, 3H), 8.09(bs, N-H), 8.48(m, 2H), 9.24(s, 2H)。

[0804] 实施例 101

[0805] {苄基-[(2-苄基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-甲基)-磷酸二乙酯

[0806]

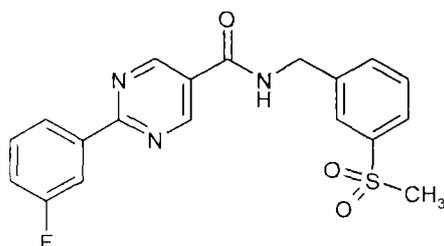


[0807] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 2-苯基-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸,并以(氨基-苯基-甲基)-膦酸二乙酯盐酸盐代替苯胺,即制得 {苯基-[2-苯基-嘧啶-5-羧基]-氨基}-甲基}-膦酸二乙酯,为固体产物。MS:426(M+H);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.13(t, 3H), 1.32(t, 3H), 3.70-3.90(m, H), 3.90-4.08(m, H), 4.09-4.31(m, 2H), 5.88(q, H), 7.27(m, 3H), 7.47(m, 3H), 7.65(d, H), 8.43(m, 2H), 9.27(s, 2H), 9.35(d, N-H); IC₅₀ = 48nM。

[0808] 实施例 102

[0809] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲磺酰基)-苄基酰胺

[0810]

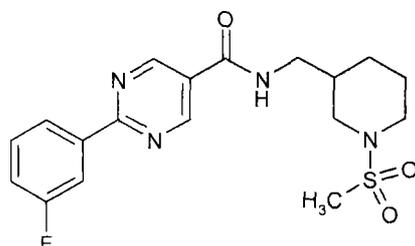


[0811] 按照与实施例 5 类似的方法,但用 3-甲磺酰基-苄胺代替苯胺,即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 3-甲磺酰基)-苄基酰胺,为固体产物。MS:386(M+H);¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 3.12(s, 3H), 4.93(d, 2H), 7.24-7.37(m, H), 7.48-7.70(m, 2H), 7.77(d, H), 7.88(d, H), 7.98(s, H), 8.20(d, H), 8.34(d, H), 9.25(s, 2H)。

[0812] 实施例 103

[0813] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸 (1-甲磺酰基-哌啶-3-基甲基)酰胺

[0814]



[0815] 步骤 1:向碳酸钾(13.94mmol)和 3-氨基甲基-哌啶-1-甲酸叔丁酯(4.65mmol)在乙酸乙酯(30mL)和水(20mL)中的溶液中加入 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酰氯(4.65mmol)在乙酸乙酯(20mL)中的溶液。于室温下搅拌该混合物过夜。将该反应混合物用乙酸乙酯萃取,用水洗涤,干燥(Na₂SO₄)并在真空中浓缩,即得 3-([2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-羧基]-氨基)-甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯,为固体产物。MS 415(M+H);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.47(s, 9H), 1.55-2.22(m, 5H), 2.90-4.90(m, 6H), 7.15-7.25(m, H),

7.41-7.53(m, H), 7.56(bs, NH), 8.18(d, H), 8.29(d, H), 9.21(s, 2H)。

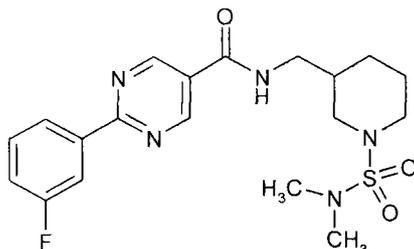
[0816] 步骤2:将氯化氢气体鼓入3-([2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-羰基]-氨基)-甲基)-哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.76mmol)的DCM(20mL)溶液,并于室温下搅拌该反应2小时。将该混合物在真空中浓缩,即得2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸(哌啶-3-基甲基)-酰胺盐酸盐,为固体产物。MS 415(M+H);¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 1.22-1.50(m, 2H), 1.68-1.90(m, H), 1.90-2.06(bs, 2H), 2.06-2.17(bs, 6H), 2.73-3.04(m, 2H), 3.24-3.50(m, H), 7.24-7.35(m, H), 7.48-7.60(m, H), 8.19(d, H), 8.34(d, H), 9.23(s, 2H)。

[0817] 步骤3:将甲磺酰氯(0.523mmol)于0℃加入搅拌中的2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸(哌啶-3-基甲基)-酰胺盐酸盐(0.523mmol)和三乙胺(2.62mmol)的DCM(20mL)溶液。于0℃搅拌该混合物一小时,然后于室温下搅拌过夜。用水洗涤(20mL)该反应混合物。将有机层分离、干燥(MgSO₄)、过滤和在真空中浓缩。以硅胶柱色谱纯化残留物,用EtOAc洗脱,即得2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸(1-甲磺酰基-哌啶-3-基甲基)-酰胺,为固体产物。MS:393(M+H);¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ 1.43-1.95(m, 4H), 2.10-2.23bs, H), 3.04-3.50(m, 5H), 3.60-3.78(m, H), 6.71-6.90(bs, N-H), 7.18-7.23(m, H), 7.42-7.57(m, H), 8.18-8.37(q, 2H), 9.20(s, 2H)。

[0818] 实施例104

[0819] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸(1-二甲基氨磺酰基-哌啶-3-基甲基)-酰胺

[0820]

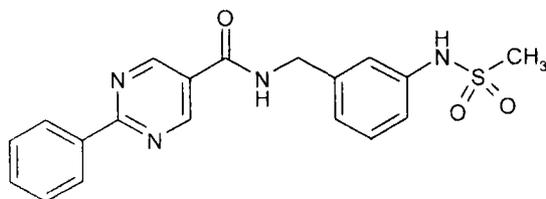


[0821] 将二甲基氨磺酰氯(0.632mmol)于0℃加入到搅拌中的2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸(哌啶-3-基甲基)-酰胺三盐酸盐(0.632mmol)和三乙胺(3.16mmol)的DCM(20mL)溶液中。于0℃搅拌该混合物一小时,然后于室温下搅拌过夜。用DCM(10mL)稀释该反应混合物,并用水洗涤(30mL)。分离出有机层,干燥(Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩。将残留物与EtOAc一起研磨,即得2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸(1-二甲基氨磺酰基-哌啶-3-基甲基)-酰胺(245mg),为固体产物。MS:422(M+H);¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.37-1.69(m, 2H), 1.74-1.92(m, 2H), 2.03-2.17(bs, H), 2.81(s, 6H), 3.09-3.20(m, H), 3.21-3.50(m, 4H), 3.60-3.75(m, H), 6.83-6.98(bs, N-H), 7.16-7.28(m, H), 7.42-7.55(m, H), 8.16-8.33(q, 2H), 9.20(s, 2H)。

[0822] 实施例105

[0823] 2-(苯基)-嘧啶-5-甲酸3-甲磺酰基氨基-苄基酰胺

[0824]

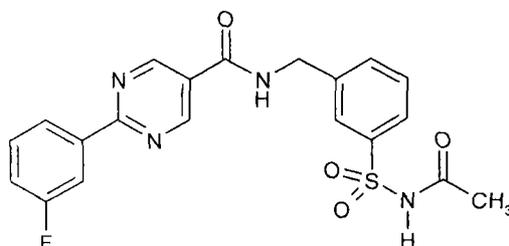


[0825] 将甲磺酰氯 (0.553mmol) 于 0℃ 加入搅拌中的 2-苯基-咪唑-5-甲酸 3-氨基-苄基酰胺 (实施例 115, 0.526mmol) 和三乙胺 (1.05mmol) 的 DCM (20mL) 溶液。于室温下搅拌该混合物一小时。用 5% HCl 终止反应并用 DCM (20mL) 萃取。分离出有机层, 用水 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤, 干燥 (Na₂SO₄)、过滤并在真空中浓缩。以硅胶柱色谱法纯化残留物, 用 0-5% MeOH 的 DCM 溶液洗脱, 即得 2-(苯基)-咪唑-5-甲酸 3-甲磺酰基氨基-苄基酰胺 (200mg), 为固体产物。MS : 383 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 3.41 (s, 3H), 4.76-4.72 (m, 2H), 7.00 (bs, N-H), 7.05-7.23 (m, 2H), 7.27-7.60 (m, 5H), 8.40-8.53 (m, 2H), 9.16 (s, 2H)。

[0826] 实施例 106

[0827] 2-(3-氟-苯基)-咪唑-5-甲酸 3-乙酰基氨基磺酰基-苄基酰胺

[0828]

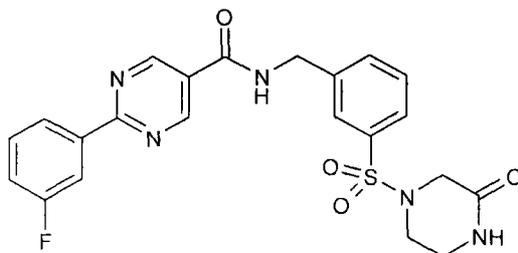


[0829] 于 0℃ 向碳酸钾 (1.22mmol) 和 N-乙酰基-3-氨基甲基-苄磺酰胺 (1.22mmol) 在 EtOAc (10mL) 和水 (10mL) 中的溶液加入 2-(3-氟-苯基)-咪唑-5-甲酰氯 (1.22mmol) 在乙酸酯 (10mL) 中的溶液, 并于室温下搅拌该混合物过夜。将该混合物用 5% HCl 酸化至 pH 2-3 并用 EtOAc 萃取。分离出有机层, 用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩。以硅胶柱色谱法纯化残留物, 用 EtOAc 洗脱, 即得 2-(3-氟-苯基)-咪唑-5-甲酸 3-乙酰基氨基磺酰基-苄基酰胺, 为固体产物。MS : 429 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 3.95-4.00 (d, 3H), 4.85 (s, 3H), 7.22-7.34 (m, H), 7.41-7.62 (m, H), 7.66-7.83 (d, 2H), 7.88-7.95 (d, H), 8.04 (s, H), 8.12-8.23 (m, H), 8.26-8.37 (d, H), 9.26-9.34 (m, 2H)。

[0830] 实施例 107

[0831] 2-(3-氟-苯基)-咪唑-5-甲酸 3-(3-氧代-哌嗪-1-磺酰基)-苄基酰胺

[0832]



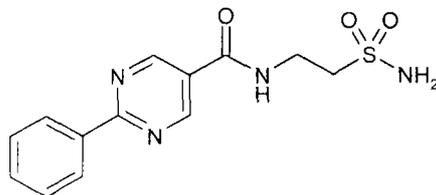
[0833] 按照与实施例 106 类似的方法, 但用 4-(3-氨基甲基-苄磺酰基)-哌嗪-2-酮代替 N-乙酰基-3-氨基甲基-苄磺酰胺, 即制得 2-(3-氟-苯基)-咪唑-5-甲酸 3-(3-氧代-哌嗪-1-磺酰基)-苄基酰胺, 为固体产物。MS : 470 (M+H)⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) :

δ 3.16 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.34-7.47 (m, H), 7.56-7.77 (m, 4H), 7.80 (s, N-H), 8.01-8.18 (m, 2H), 8.28 (d, H), 9.29 (s, 2H), 9.45 (t, N-H)。

[0834] 实施例 108

[0835] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(2-氨基磺酰基-乙基)-酰胺

[0836]

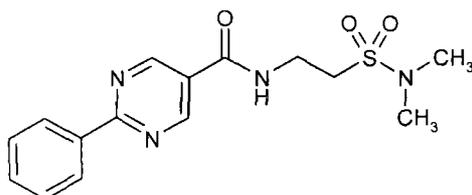


[0837] 向 2-苯基-嘧啶-5-甲酰氯 (1.51mmol) 和 2-氨基-乙磺酰胺 (1.51mmol) 的 DCM (15mL) 溶液加入二异丙基乙胺 (4.53mmol)。于室温下搅拌该混合物过夜。将该混合物在真空中浓缩。用水和 DCM 洗涤残留物, 即得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(2-氨基磺酰基-乙基)-酰胺, 为固体产物。MS : 307 (M+H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 3.25 (q, 2H), 3.67 (m, 2H), 6.93 (s, N-H), 7.47-7.60 (m, 3H), 8.36-8.48 (m, 2H), 8.92-9.15 (m, N-H), 9.16-9.36 (m, 2H) ; $\text{IC}_{50} = 55\text{nM}$ 。

[0838] 实施例 109

[0839] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(2-二甲基氨基磺酰基-乙基)-酰胺

[0840]

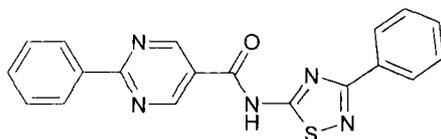


[0841] 按照与实施例 108 类似的方法, 但用 2-二甲基氨基-乙磺酰胺代替 2-氨基-乙磺酰胺, 即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(2-二甲基氨基磺酰基-乙基)-酰胺, 为固体产物。MS : 334 (M+H) ; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 2.76 (s, 6H), 3.29 (t, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 3H), 8.42 (m, 2H), 9.06 (bs, N-H), 9.20 (s, 2H) ; $\text{IC}_{50} = 82\text{nM}$ 。

[0842] 实施例 110

[0843] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-酰胺

[0844]

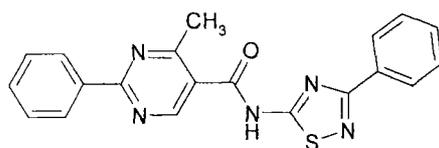


[0845] 于 0°C 向 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 (400mg, 2mmol) 在 DCM (10mL) 中的悬浮液先后加入草酰氯 (0.2mL, 2.3mmol) 和 DMF (0.23mL, 3mmol)。于 0°C 搅拌该混合物 20 分钟, 温热至室温并继续搅拌 20min。在真空中浓缩该混合物。将残留物溶于 DCM 并先后加入 3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基胺 (248mg, 1.4mmol) 和 NMP (0.5mL)。于室温下搅拌该混合物 2 小时, 并在真空中浓缩。在 DCM 中研磨残留物, 即得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-酰胺 (300mg), 为固体产物。MS : 360 (M+H) ; $\text{IC}_{50} = 30\text{nM}$ 。

[0846] 实施例 111

[0847] 4-甲基-2-苯基-嘧啶-5-甲酸(3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-酰胺

[0848]



[0849] 按照与实施例 110 类似的方法,但用 4-甲基-2-苯基-嘧啶-5-甲酸代替 2-苯基-嘧啶-5-甲酸,即制得

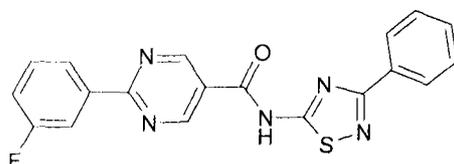
[0850] 4-甲基-2-苯基-嘧啶-5-甲酸(3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)-酰胺。

[0851] MS :374(M+H) ;¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.77(s, 3H), 7.54-7.60(m, 6H), 8.23(d, 2H), 8.48(d, 2H), 9.22(s, 1H), 13.88(s, 1H)。

[0852] 实施例 112

[0853] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸(3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)酰胺

[0854]

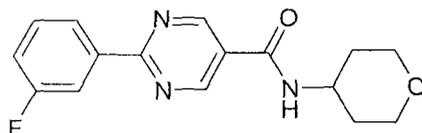


[0855] 按照与实施例 110 类似的方法,但用 2-(3-氟-苯基)嘧啶-5-甲酸代替 2-苯基-嘧啶-5-甲酸,即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸(3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基)酰胺。MS :378(M+H)。

[0856] 实施例 113

[0857] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0858]

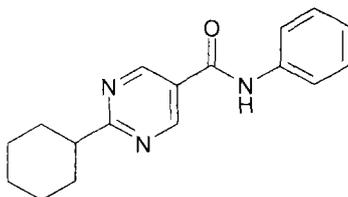


[0859] 按照与实施例 110 类似的方法,但用 2-(3-氟-苯基)嘧啶-5-甲酸代替 2-苯基-嘧啶-5-甲酸,并以四氢-吡喃-4-基胺代替 3-苯基-[1,2,4]噻二唑-5-基胺,即制得 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺。MS :302(M+H) ;¹H NMR(300MHz, CD₃OD) : δ 1.60-1.64(m, 2H), 1.81-1.84(d, 2H), 3.33(s, 2H), 3.38-3.45(t, 2H), 3.88-3.92(d, 2H), 4.02-4.06(m, 1H), 7.46(t, 1H) 7.62(q, 1H), 8.14(d, 1H), 8.29(d, 1H), 8.70(d, 1H), 9.27(s, 2H)。

[0860] 实施例 114

[0861] 2-环己基-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺

[0862]



[0863] 步骤 1. 向环己烷甲脒盐酸盐 (1g, 7.9mmol) 的无水 DMF (15mL) 溶液中加入 3,3-二甲氧基-2-甲氧甲酰基丙-1-烯-氧化钠 (1.82g, 9.2mmol), 将反应混合物于 100°C 在 N₂ 气氛中加热 3 小时。将反应冷却至室温并加入水 (59mL)。用 EtOAc 萃取该混合物。将有机层用饱和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空中浓缩, 即得 2-环己基-嘧啶-5-甲酸甲酯 (0.5g, 29%), 为固体产物。MS :221 (M+H)。

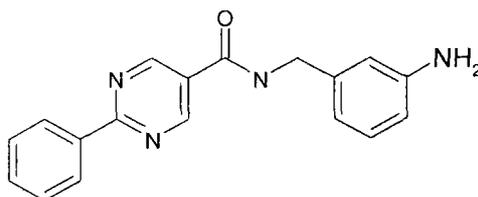
[0864] 步骤 2. 将 2-环己基-嘧啶-5-甲酸甲酯 (0.97g, 4.39mmol) 和 LiOH 水溶液 (1M, 4.39mL) 的 MeOH (6mL) 溶液于室温下搅拌过夜。在真空中蒸发 MeOH, 并用 3N HCl 处理该水溶液以将 pH 值调节至 2 和 3 之间。过滤出生成的沉淀, 用水洗涤并在真空中干燥, 即得 2-环己基-嘧啶-5-甲酸 (0.2g, 22%), 为固体产物。MS :207 (M+H)。

[0865] 步骤 3. 将 2-环己基-嘧啶-5-甲酸 (100mg, 0.48mmol)、1-羟基苯并三唑 (74.2mg, 0.55mmol), 与 PS-DCC (505mg, 1.28mmol/g, 0.65mmol) 的 DMF (8mL) 溶液的混合物于室温下振摇 15 分钟, 并加入苯胺 (30mg, 0.32mmol)。于室温下振摇该混合物 18 小时, 加入 PS-三胺 (388mg, 3.75mmol/g, 1.45mmol) 并将该混合物在室温下不断地振摇 18 小时。过滤出固体并用 DCM 洗涤。将滤液在真空中浓缩, 即得 2-环己基-嘧啶-5-甲酸苯基酰胺 (45.6mg, 51%), 为固体产物。MS :282 (M+H); IC₅₀ = 4960nM。

[0866] 实施例 115

[0867] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3-氨基-苄基酰胺

[0868]

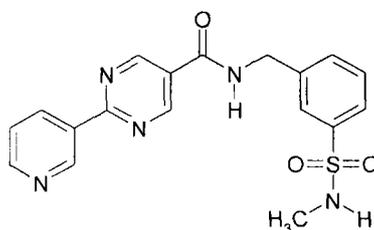


[0869] 按照与实施例 8 类似的方法, 但用 3-氨基-苄胺代替 2,2-二氧代 2,3-二氢-1H-2λ⁶-苯并 [c] 异噻唑-5-基胺, 即制得 2-苯基-嘧啶-5-甲酸 3-氨基-苄基酰胺, 为固体产物。MS :305 (M+H); ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 4.52 (s, 2H), 6.60-6.75 (m, 2H), 6.77 (bs, N-H), 7.07 (t, H), 7.47-7.59 (m, 3H), 8.44-8.53 (m, 2H), 9.23 (s, 2H)。

[0870] 实施例 116

[0871] 2-(3-吡啶基)-嘧啶-5-甲酸-3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺

[0872]



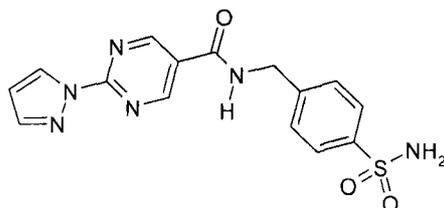
[0873] 将 2-(3-吡啶基)-嘧啶-5-甲酸盐酸盐 (237mg 1mmol) 和 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒六氟磷酸盐 (380mg, 1mmol) 在无水 DMF (15mL) 中的混合物用二异丙基乙胺 (0.36mL) 处理, 并于室温下搅拌 30min。加入 3-甲基氨磺酰基苄胺盐酸盐 (355mg, 1.5mmol) 并于室温下搅拌该混合物 24 小时。除去溶剂并将残留物在 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配。分离出有机相, 用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄)、过滤并在真空

中浓缩。用 EtOAc 研磨残留物。将生成的固体过滤,用乙醚洗涤,即得 2-(3-吡啶基)-嘧啶-5-甲酸-3-甲基氨磺酰基-苄基酰胺 (185mg, 48%)。MS :384(M+H)⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) : δ 2.43(d, 3H), 4.65(d, 2H), 7.45-7.55(q, 1H), 7.60-7.75(m, 3H), 7.80(s, 1H), 8.72-8.80(m, 2H), 9.35(s, 2H), 9.55(m, 2H)。

[0874] 实施例 117

[0875] 2-吡唑-1-基-嘧啶-5-甲酸 4-氨磺酰基-苄基酰胺

[0876]

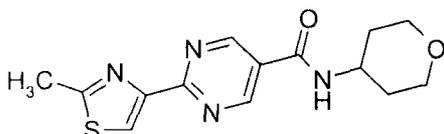


[0877] 按照与实施例 116 类似的方法,但用 2-吡唑-1-基-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-吡啶基)嘧啶-5-甲酸盐,并以 4-氨基甲基-苄磺酰胺盐酸盐代替 3-甲基氨磺酰基苄胺盐酸盐,即制得 2-吡唑-1-基-嘧啶-5-甲酸 4-氨磺酰基-苄基酰胺,为固体产物。MS : 359(M+H)⁺; IC₅₀ = 266nM。

[0878] 实施例 118

[0879] 2-(2-甲基-噻唑-4-基)-嘧啶-5-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺

[0880]



[0881] 按照与实施例 116 类似的方法,但用 2-(2-甲基-噻唑-4-基)-嘧啶-5-甲酸代替 2-(3-吡啶基)嘧啶-5-甲酸盐,并以四氢-吡喃-4-基胺代替 3-甲基氨磺酰基苄胺盐酸盐,即制得 2-(2-甲基-噻唑-4-基)-嘧啶-5-甲酸(四氢-吡喃-4-基)-酰胺,为固体产物。MS :305(M+H)⁺; IC₅₀ = 82nM。

[0882] 按照上述实施例中所述的一般方法,可制得以下化合物:

[0883] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(噻吩-2-基甲基)-酰胺,

[0884] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(4-甲基-噁唑-2-基)-酰胺,

[0885] 甲氧基亚氨基-[2-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-噻唑-4-基]-乙酸乙酯,

[0886] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(5-甲基硫烷基-[1,3,4]噁二唑-2-基)-酰胺,

[0887] 2-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-苯并噻唑-5-甲酸乙酯,

[0888] (R)-2-苯基-嘧啶-5-甲酸(1-苯基-乙基)-酰胺,

[0889] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸[3-(1H-四唑-5-基)-苯基]-酰胺,

[0890] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸(1-甲脒基-哌啶-4-基甲基)-酰胺,

[0891] 5-[(2-苯基-嘧啶-5-羰基)-氨基]-1H-吡啶-3-甲酸酰胺,

[0892] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸[3-(2-氨基-噻唑-4-基)-苯基]-酰胺,

[0893] 2-苯基-嘧啶-5-甲酸{4-[2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基)-乙基]-噻唑-2-基}-酰胺,

[0894] 2-(3-氟-苯基)-嘧啶-5-甲酸[2-(吡咯烷-1-磺酰基)-乙基]-酰胺,

[0895] [3-({[2-(3-氟-苯基)-4-甲基-咪啉-5-羰基]-氨基}-甲基)-苄基]-氨基甲酸叔丁酯,

[0896] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 3-[(吡啉-2-基甲基)-氨磺酰基]-苄基酰胺,

[0897] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 3-(3-羟基-2,2-二甲基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,

[0898] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 3-(2-羟基-2-甲基-丙基氨磺酰基)-苄基酰胺,

[0899] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 3-[(四氢-吡喃-4-基甲基)-氨磺酰基]-苄基酰胺,

[0900] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 3-(4-羟基-丁基氨磺酰基)-苄基酰胺,

[0901] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 3-[2-(2-羟基-乙氧基)-乙基氨磺酰基]-苄基酰胺,

[0902] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 3-[(四氢-呋喃-2-基甲基)-氨磺酰基]-苄基酰胺,

[0903] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 3-异丁基氨磺酰基-苄基酰胺,

[0904] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 (5-异丙基氨磺酰基-吡啉-3-基甲基)-酰胺,

[0905] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 (5-甲基氨磺酰基-吡啉-3-基甲基)-酰胺,

[0906] 2-(3-氟-苯基)-咪啉-5-甲酸 (2-甲基氨磺酰基-吡啉-4-基甲基)-酰胺,

[0907] 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-咪啉-5-甲酸 (2-甲基氨磺酰基-吡啉-4-基甲基)-酰胺,和

[0908] 2-(3-氟-苯基)-4-甲基-咪啉-5-甲酸 (5-异丙基氨磺酰基-吡啉-3-基甲基)-酰胺。

[0909] 鉴别造血 PGD2 合酶抑制剂的体外测定方案

[0910] 可按照以下任一测定法测试本发明化合物对 PGD2 合酶的酶抑制活性。

[0911] 测定法 1 : 荧光偏振测定法

[0912] 如 PCT 公开 WO 2004/016223 的实施例 II 所述。

[0913] 测定法 2 : 酶免疫测定 (EIA) 法

[0914] I. 测定溶液

[0915] a. 0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 缓冲液 (pH 7.4) 的制备

[0916] 从 1M KH_2PO_4 (Sigma, 目录号 P-8709) 制备 0.1M KH_2PO_4 。

[0917] 从粉末状 K_2HPO_4 (Fisher, BP363-500) 制备 0.1M K_2HPO_4 。

[0918] 将 0.1M K_2HPO_4 与 0.1M KH_2PO_4 混合, 将 pH 值调节至 7.4。

[0919] b. 0.5% γ -球蛋白的制备

[0920] 将 0.1g γ -球蛋白 (Sigma, 目录号 G-5009) 加入到 20mL 0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 缓冲液 (pH 7.4), 制备 1-ml/小瓶等分试样并储存于 -80°C 。

[0921] c. 100mM GSH 的制备

[0922] 将 307mg GSH (Sigma, 目录号 G-6529) 加入到 10mL 0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 缓冲液 (pH 7.4), 并储存于 -80°C 。

[0923] d. 反应缓冲液的制备:

- [0924] 198mL 0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 缓冲液 (pH 7.4)
- [0925] 2mM GSH- 从 100mM GSH 制得
- [0926] 0.4g 甘油
- [0927] 2mL 0.5% γ -球蛋白
- [0928] 将 0.4g 甘油和 2mL 0.5% γ -球蛋白加入到 198mL 0.1M K_2HPO_4/KH_2PO_4 缓冲液 (pH7.4)。
- [0929] 在测定前将 0.4mL 100mM GSH 加入到 19.6ml 反应缓冲液 (足以供两个 96 孔板使用)。
- [0930] e. $FeCl_2$ /柠檬酸终止液的制备:(8mg/mL $FeCl_2$, 0.1M 柠檬酸) 将 40mg 新鲜 $FeCl_2$ (IGN, 目录号 158046) 加入到 5ml 0.1M 柠檬酸 (Sigma, 目录号 C0759) 中。
- [0931] f. MOX 试剂的制备:
- [0932] 10% EtOH- 将 1mL EtOH 加入到 9mL 超纯 H_2O 中。
- [0933] 将 0.1g 甲氧基胺 (Cayman, 目录号 400036/) 溶于 10% EtOH(10mL) 中。
- [0934] 将 0.82g 乙酸钠 (Cayman, 目录号 400037) 加入到 MOX 溶液中并溶解。
- [0935] II. 材料和方法
- [0936] 二甲基亚砜 (DMSO ;Sigma ;目录号 D2650)
- [0937] 前列腺素 D2-MOX 快速 EIA 试剂盒 (Caymen Chemical, 目录号 500151)
- [0938] 在测定前,于聚丙烯管内冷却 10mL 丙酮,并在冰上倒空 96 孔板。除化合物的稀释外,所有步骤均在冰上进行。
- [0939] III. 化合物稀释
- [0940] 1. 在 DMSO 中稀释化合物
- [0941]

DMSO 储备液的体积 (μ L)	DMSO (μ L)	化合物浓度 (mM)
10mM 储备液 4 μ L	6 μ L	4
4mM 储备液 3 μ L	6 μ L	1.3333
1.33mM 储备液 3 μ L	6 μ L	0.4444
0.44mM 储备液 3 μ L	6 μ L	0.1481
0.148mM 储备液 3 μ L	6 μ L	0.0494
0.049mM 储备液 3 μ L	6 μ L	0.0165
0.016mM 储备液 3 μ L	6 μ L	0.0055

- [0942] 2. 在 96-孔板中将上述每种浓度的化合物各 2 μ L 分别稀释为 38 μ L 反应缓冲液并混合。

- [0943] IV. 酶和底物溶液的制备

[0944] 1. 0.39ng/ μ L 酶溶液的制备 (加入化合物后最终为 0.35ng/ μ L)。

[0945] 将 4 μ L (浓度为 4mg/mL) 的人 h-PGDS 与 396 μ L 反应缓冲液混合 (使得酶浓度为 40 μ g/mL)。将 46.8 μ L (浓度为 40 μ g/mL) h-PGDS 加入 4.753mL 反应缓冲液中,使得总体积为 4.8mL。

[0946] 2. 底物溶液 (PGH2) 的制备:将 0.375mL (浓度为 0.1mg/mL) PGH2 加入到 1.625mL 丙酮中。

[0947] V. 酶反应:

[0948] 1. 将 60 μ L 酶溶液加入置于冰上的 U 形底聚丙烯培养板的化合物孔和阳性对照物孔 (不含化合物)。

[0949] 2. 将 60 μ L 反应缓冲液和 6.6 μ L 溶于反应缓冲液的 5% DMSO 溶液加入培养板的阴性对照孔。

[0950] 3. 将 6.6 μ L 溶于反应缓冲液的稀释后化合物加入化合物孔并混合。

[0951] 4. 将 6.6 μ L 溶于反应缓冲液的 5% DMSO 溶液加入到阳性对照物孔。

[0952] 5. 在冰上孵育该培养板至少 30min。

[0953] 6. 将 20 μ L 底物 (PGH2) 溶液加入冰上 U 形底 96 孔培养板的化合物孔、阴性对照物孔和阳性对照物孔。

[0954] 7. 在冷室内干燥此培养板约 25-28min。

[0955] 8. 吸取 45 μ L 上述酶溶液加入盛有干燥 PGH2 的 96 孔板并混合 3 遍。在冰上培育 1min。

[0956] 9. 将 45 μ L FeCl₂ 溶液加入到每个孔并混合。

[0957] 10. 加入 90 μ L MOX 溶液并混合。

[0958] 11. 于 60 $^{\circ}$ C 孵育至少 30min。

[0959] 12. 用 EIA 缓冲液稀释样品 2500X。

[0960] VI. EIA 测定法

[0961] 按照 Cayman 提供的 EIA 试剂盒所述方法进行测定。用 EIA 试剂盒 (Cayman Chemical, 目录号 500151) 测定样品中的 PGD2 总水平 (pg/mL)。

[0962] 计算 PGD2 量如下:

[0963] 按照如下公式计算阳性对照物%:

[0964] 阳性对照物% = (化合物值 - 阴性对照值) / (阳性值 - 阴性对照值) x 100。

[0965]

$$\text{阳性对照物}\% = \frac{(\text{化合物值} - \text{阴性对照值})}{(\text{阳性值} - \text{阴性对照值})} \times 100$$

[0966] 化合物值 = 含化合物的样品的 EIA 测定中获自标准曲线的 PGD2 水平 (pg/mL)

[0967] 阴性对照值 = 不含酶的样品的 EIA 测定中获自标准曲线的 PGD2 水平 (pg/mL)

[0968] 阳性对照值 = 含酶但不含化合物的样品的 EIA 测定中获自标准曲线的 PGD2 水平 (pg/mL)

[0969] 通过 Excel 拟合法确定 IC₅₀, 以便利用该 IC₅₀ 曲线的 4 参数对数模型而获得当 y = 1/2Y_{max} 时的 x 值。

[0970] 结果

[0971] 本发明范围内的化合物在荧光偏振测定法或 EIA 测定法中,于约 1 纳摩尔至约 30 微摩尔的浓度范围内产生了 50% 的抑制。通过荧光偏振测定法获得的实施例 8、9、33、34、82、83、84 和 114 的 IC_{50} ,以及通过 EIA 测定法获得的实施例 1、30、38、40、45、48、49、51、54、55、56、63、65、68、71、85、93、97、108、109、110、117 和 118 的 IC_{50} 在本文的“实施例”一节中报告。

[0972] 本发明还可以其它特定形式加以实施而不背离其精神或基本特征。