



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106518845 B

(45)授权公告日 2019.09.13

(21)申请号 201610973673.4	C07D 239/42(2006.01)
(22)申请日 2012.08.28	C07D 405/12(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 106518845 A	C07D 417/04(2006.01)
(43)申请公布日 2017.03.22	C07D 239/69(2006.01)
(30)优先权数据 61/528,998 2011.08.30 US	C07D 471/04(2006.01)
(62)分案原申请数据 201280042338.2 2012.08.28	C07H 13/10(2006.01)
(73)专利权人 CHDI基金会股份有限公司 地址 美国纽约州	C07D 213/79(2006.01)
(72)发明人 S·M·科特尼 M·普莱姆 W·米歇尔 C·J·布朗 (续)	C07D 413/10(2006.01)
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494 代理人 陈桢	C07D 491/052(2006.01)
(51)Int.Cl.	C07D 403/04(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)	C07D 409/04(2006.01)
C07D 403/10(2006.01)	C07D 413/04(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)	C07D 491/048(2006.01)
C07D 405/04(2006.01)	A61K 31/505(2006.01)
C07D 405/10(2006.01)	A61K 31/506(2006.01)
C07D 401/10(2006.01)	A61K 31/5377(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)	A61K 31/7064(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)	A61K 31/519(2006.01)
C07H 15/26(2006.01)	A61P 25/00(2006.01)
C07D 239/24(2006.01)	A61P 25/14(2006.01)
C07D 239/28(2006.01)	A61P 25/28(2006.01)
	A61P 9/00(2006.01) (续)
	(56)对比文件
	WO 2010/017179 A1,2010.02.11,
	WO 2011/091153 A1,2011.07.28,
	审查员 张旋

权利要求书1页 说明书76页

(54)发明名称

犬尿氨酸-3-单加氧酶抑制剂、药物组合物及其使用方法

(57)摘要

本申请提供一些化学实体。本申请还提供药物组合物,其包含至少一种化学实体和一种或多种药用媒介物。本申请描述了治疗患有对抑制KMO活性有响应的一些疾病和障碍的患者的方

法,所述方法包括向所述患者给药可有效减少所述疾病或障碍的体征或症状的一定量的至少一种化学实体。这些疾病包括神经变性障碍例如亨廷顿病。本申请还描述了治疗方法,其包括给药作为单一活性剂的至少一种化学实体或给药至少一种化学实体与一种或多种其它治疗剂的组合。本申请还提供对能够抑制KMO活性的化合物进行筛选的方法。

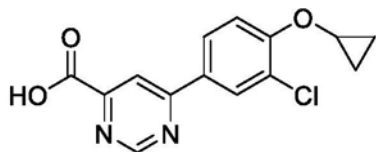
CN 106518845 B

[接上页]

(72)发明人 P·C·德阿奎亚佩纳 P·约翰森  
C·多敏古尔兹  
L·M·托勒多-雪曼 I·穆诺兹

(51)Int.Cl.  
*A61P 35/00*(2006.01)

1. 下式化合物或其药用盐：



在制备用于治疗选自以下疾病或病症的药物中的用途：脊髓小脑性共济失调、神经变性疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、克-雅综合征、创伤诱导性神经变性、高压神经性综合征、张力障碍、橄榄体脑桥小脑萎缩、肌萎缩性侧索硬化、多发性硬化、癫痫、中风后遗症、缺血性障碍、缺氧、脑创伤或损伤后遗症、脊髓损伤、痴呆、脑病、炎症，或移植排斥。

2. 权利要求1的用途，其中所述疾病或病症为急性坏死性胰腺炎、阿尔茨海默病、神经变性疾病或移植排斥。

3. 权利要求1的用途，其中所述疾病或病症为脑缺血、中风、老年痴呆、由AIDS诱导的脑病、全身性炎症应答综合征，或脑和/或外周神经系统炎性障碍。

4. 权利要求1的用途，其中所述疾病或病症为局部缺血、AIDS-痴呆综合症，或脑部炎性障碍。

5. 权利要求1的用途，其中所述疾病或病症为多发梗塞性痴呆。

## 犬尿氨酸-3-单加氧酶抑制剂、药物组合物及其使用方法

[0001] 本申请是申请日为2012年8月28日、申请号为201280042338.2(国际申请号为PCT/US2012/052648)、名称为“犬尿氨酸-3-单加氧酶抑制剂、药物组合物及其使用方法”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求2011年8月30日提交的美国申请61/528,998的优先权,出于所有目的,将其全文引入到本申请中作为参考。

[0003] 本申请提供一些犬尿氨酸-3-单加氧酶(kynurenine-3-monooxygenase)抑制剂、其药物组合物及其使用方法。

[0004] 犬尿氨酸-3-单加氧酶(KMO)为色氨酸降解途径中的酶,其催化犬尿氨酸(KYN)转化成3-羟基犬尿氨酸(3-HK),而3-羟基犬尿氨酸进一步降解成兴奋性毒性NMDA受体激动剂QUIN(3-羟基邻氨基苯甲酸加氧酶)。3-OH-KYN和QUIN发挥协同作用,即3-OH-KYN显著增强QUIN的兴奋性毒性作用。来自几个实验室的研究所提供的证据已表明,若KYN代谢途径偏离3-OH-KYN/QUIN支路,则脑中神经保护剂KYNA的形成是增加的,这带来神经保护作用。对KMO的抑制除了在脑中具有作用,其还被认为影响外周组织。因此,对KMO的抑制可用在外周疾病以及脑疾病的治疗中。另外,KMO抑制和AA(邻氨基苯甲酸)增加之间的关联也可具有显著的生物学作用。

[0005] 还已报道,KMO的表达在炎性病症中或在免疫刺激后是增加的。3-OH-KYN(KMO的活性所得到的产物)在缺乏维生素B6的新生大鼠的脑中积累且当加到初级培养物中的神经元细胞时或当局部注射到脑中时,其引起细胞毒性。最近报道的是,相对低浓度(纳摩尔浓度)的3-OH-KYN可使初级神经元培养物中的神经元发生凋亡性细胞死亡。事实上,结构-活性研究已证实,3-OH-KYN及其它邻氨基苯酚可经历由于它们被转化成醌亚胺而引发的氧化反应,这是与氧源性自由基的伴随产生相关的过程。最近几年已对缺血性神经元死亡的发病中涉及的这些反应性物质进行了广泛的研究且已证实,氧源性自由基和由谷氨酸介导的神经传递在缺血性神经元死亡的发展中相互配合。

[0006] 最近还证实,KMO的活性在虹膜-睫状体中是尤其提高的且新形成的3-OH-KYN被分泌到晶状体的流体中。3-OH-KYN在晶状体中的过度积累可引起白内障。

[0007] QUIN是NMDA受体亚群的激动剂且当直接注射到脑部区域中时,其破坏大多数神经元细胞体,这使中途纤维和神经元末梢空余出来。对于含有NR2C或NR2D亚单元的NMDA受体复合物,QUIN是相对弱的激动剂,但其以相对高的亲和力与含有NR2A和NR2B亚单元的NMDA受体复合物相互作用。在纹状体内注射QUIN后发现的神经毒性分布与在亨廷顿病患者的基底核中发现的神经毒性分布是类似的:尽管大多数内源性纹状体神经元被破坏,但NADH-心肌黄酶-染色神经元(现认为其能够表达一氧化氮合成酶)和含有神经肽Y的神经元似乎与轴突末梢和中途纤维一起被空余出来。

[0008] 在体内,已证实KYNA的输注对认知过程和情感精神能力中涉及的关键神经递质的突触释放进行调节,所述关键神经递质为例如乙酰胆碱、多巴胺和谷氨酸;因此,脑中KYNA的升高可在认知障碍和由于神经递质谷氨酸、多巴胺或ACh水平的变化而引起的或受所述变化影响的障碍(例如阿尔茨海默病、MCI、PD、精神分裂症、HD、OCD和图雷特病)中具有作

用。

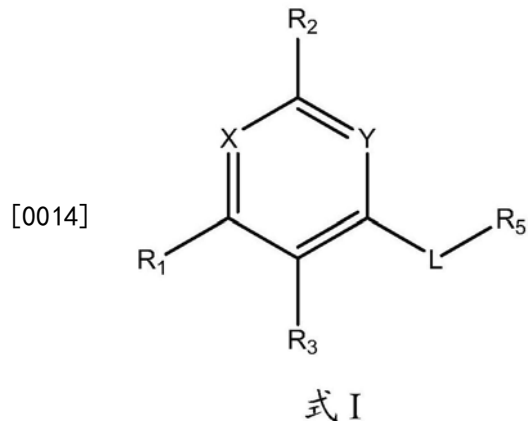
[0009] 在体外,已在不同的模型系统中研究了所述化合物的神经毒性作用且结果为,使器官型皮质-纹状体培养物长期暴露于亚微摩尔浓度的QUIN,这引起组织学病理体征且在对所培养的神经元细胞进行长期暴露后,已得到类似的结果。

[0010] 在炎症神经障碍(例如实验性变应性脑炎、细菌和病毒感染、前脑整体缺血或脊髓创伤)的模型中,脑中QUIN的水平是大幅提高的。脑中QUIN浓度的这种增加可能是由于兴奋性毒素的高循环浓度或由于被激活的小胶质细胞中或浸润性巨噬细胞中从头合成的增加。在感染有反转录病毒的猕猴中,已推测脑中QUIN浓度的增加(约98%)主要是由于局部产生。事实上,已在脑部炎症区域中发现了IDO、KMO和犬尿氨酸酶活性的剧烈增加。

[0011] 先前的研究已证实,能够增加脑中KYNA浓度的物质引起镇静、轻度镇痛、惊厥阈值的提高和对抗兴奋性毒性损伤或缺血性损伤的神经保护作用。除所报道的以上证据外,最近还已证实,能够增加脑中KYNA形成的多种化合物可通过减少脑细胞外间隙中谷氨酸(GLU)的浓度而使由GLU介导的神经传递发生剧烈减少。

[0012] 仍需要作为KMO的有效抑制剂并可用于治疗神经变性障碍的化合物。

[0013] 本发明提供至少一种化学实体及其药用盐和前药,所述化学实体选自式I化合物:



[0015] 其中

[0016] X和Y独立选自-N-和-CH-,条件是X和Y中的至少一个为-N-;

[0017] R<sub>1</sub>为芳基或单环杂芳基,所述基团各自取代有:

[0018] 具有式-Z-R<sub>6</sub>的第一基团,其中

[0019] Z选自-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-、-OCR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-、-NR<sub>13</sub>-、-NR<sub>13</sub>CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-、-CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>NR<sub>13</sub>-和-C(O)-,其中R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>13</sub>独立选自氢、低级烷基、羟基和低级烷氧基,

[0020] R<sub>6</sub>选自氢、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环烷基,条件是若Z为-O-,则R<sub>6</sub>不是任选取代的苄基或任选取代的吡啶基甲基,或

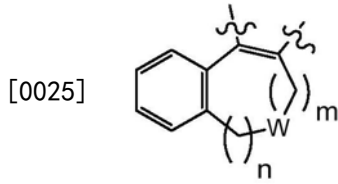
[0021] R<sub>6</sub>和R<sub>13</sub>与它们所连接的氮一起形成任选取代的5至7元杂环烷基环,和

[0022] 选自卤素和任选取代有卤素的低级烷基的第二基团,或

[0023] R<sub>1</sub>选自2,3-二氢苯并呋喃-5-基、色满-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基、1,3-苯并噁唑-5-基、苯并咪唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基、苯并噻吩-5-基、苯并噻唑-5-基、苯并呋喃-5-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡唑-5-基、异二氢吡啶-5-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基、1,2,

3,4-四氢喹啉-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基、喹啉-6-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基和喹喔啉-6-基,所述基团各自为任选取代的,或

[0024]  $R_1$ 和 $R_3$ 与插入原子一起形成具有下式的二环:



[0026] 所述二环为任选取代的,其中 $m$ 为0或1且 $n$ 为0或1,条件是 $m$ 和 $n$ 中的至少一个为1,且 $W$ 为-O-或-N( $R_8$ )-,其中 $R_8$ 为氢或低级烷基;

[0027]  $R_2$ 选自氢和任选取代的低级烷基;

[0028]  $R_3$ 选自氢、卤素、任选取代的低级烷基、羟基、任选取代的低级烷氧基和任选取代的氨基;

[0029]  $L$ 选自-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N( $R_4$ )-、-C(O)N(OR<sub>7</sub>)-、-N( $R_4$ )S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>N( $R_4$ )-和-C(O)N( $R_4$ )-S(O)<sub>2</sub>-;

[0030]  $R_4$ 选自氢和低级烷基;

[0031]  $R_5$ 选自氢、任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基;条件是当 $L$ 为-N( $R_4$ )S(O)<sub>2</sub>-时, $R_5$ 不是氢,或

[0032]  $R_4$ 和 $R_5$ 与它们所连接的氮一起形成任选取代的4至7元杂环烷基环,所述杂环烷基环任选与任选取代的环烷基环、任选取代的杂环烷基环、任选取代的芳基环或任选取代的杂芳基环稠合;或

[0033]  $R_3$ 和 $R_5$ 与插入原子一起形成任选取代的5至7元环;和

[0034]  $R_7$ 选自氢和低级烷基;

[0035] 条件是式I化合物不选自:

[0036] 6-(3-氯-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯;

[0037] 6-(3-氯-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-羧酸;

[0038] 6-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯;和

[0039] 6-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸。

[0040] 本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和至少一种药用赋形剂。

[0041] 本发明还提供在需要所述治疗的受试者中治疗由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的本申请描述的至少一种化学实体。

[0042] 本发明还提供在需要所述治疗的受试者中治疗由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的本申请描述的至少一种化学实体。

[0043] 本发明还提供包装的药物组合物,其包含本申请描述的至少一种药物组合物和使用所述组合物治疗患有由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍的受试者的说明书。

[0044] 本说明书使用的以下词语、短语和符号通常旨在具有下述含义,除非使用它们的

上下文另有说明。以下缩写和术语在通篇中具有所示含义：

[0045] 不是位于两个字母或符号之间的短线(“-”)表示取代基的连接点。例如，-CONH<sub>2</sub>通过碳原子来连接。

[0046] “任选”是指随后描述的事件或情况可能或不可能发生且描述包括事件或情况的发生和事件或情况的不发生。例如，“任选取代的烷基”包括如下定义的“烷基”和“取代的烷基”。本领域技术人员应当理解的是，就含有一个或多个取代基的任意基团而言，这样的基团不意在引入立体化学上不实际的、合成上不可行的和/或内在不稳定的任意取代或取代模式。

[0047] “烷基”包括具有指定碳原子数的直链和支链烷基，其通常具有1至20个碳原子，例如1至8个碳原子，例如1至6个碳原子。例如，C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基包括具有1至6个碳原子的直链和支链烷基。烷基的实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基、3-甲基戊基等。亚烷基是烷基的另一亚组，其是指与烷基相同的残基，但具有两个连接点。亚烷基通常将具有2至20个碳原子，例如2至8个碳原子，例如2至6个碳原子。例如，C<sub>0</sub>亚烷基表示共价键且C<sub>1</sub>亚烷基为亚甲基。当提到具有特定碳数的烷基残基时，意在包括具有该碳数的所有几何异构体；因此，例如“丁基”意在包括正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基；“丙基”包括正丙基和异丙基。“低级烷基”是指具有1至4个碳的烷基。

[0048] “环烷基”表示具有特定碳原子数(通常为3至7个环碳原子)的饱和烃环基团。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基及桥连和笼形饱和环基例如降莰烷。

[0049] “烷氧基”是指通过氧桥连接的具有指定碳原子数的烷基，例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。烷氧基还意在包括可能通过氧桥连接的如上定义的环烷基。烷氧基通常将具有1至6个通过氧桥连接的碳原子。“低级烷氧基”是指具有1至4个碳的烷氧基。

[0050] “芳基”包括：

[0051] 5和6元芳族碳环，例如苯；

[0052] 二环环系，其中至少一个环为碳环和芳族的，例如萘、茚满和四氢萘；和

[0053] 三环环系，其中至少一个环为碳环和芳族的，例如茚。

[0054] 例如，芳基包括与含有1个或多个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环烷基环稠合的5和6元芳族碳环，条件是连接点在芳族碳环上。由取代的苯衍生物形成的并在环原子上具有自由价的二价基团称作取代的亚苯基。通过从具有自由价的碳原子上除去一个氢原子而衍生自单价多环烃基(其名称以“-基”结尾)的二价基团通过向相应单价基团的名称中加入“-亚基”来命名，例如具有两个连接点的萘基称作亚萘基。然而，芳基绝不包括以下另有定义的杂芳基或与以下另有定义的杂芳基重叠。因此，若一个或多个芳族碳环与杂芳族环稠合，则所得环系为如下定义的杂芳基而不是芳基。

[0055] 术语“卤代”包括氟代、氯代、溴代和碘代且术语“卤素”包括氟、氯、溴和碘。

[0056] “杂芳基”包括：

[0057] 5至7元芳族单环，其含有一个或多个例如1至4个或在一些实施方案中为1至3个选自N、O和S的杂原子且其余环原子为碳；和

[0058] 二环杂环烷基环,其含有一个或多个例如1至4个或在一些实施方案中为1至3个选自N、O和S的杂原子且其余环原子为碳且其中至少一个杂原子存在于芳环中。

[0059] 例如,杂芳基包括与5至7元环烷基环稠合的5至7元杂芳族环(heterocycloalkyl, aromatic ring)。例如,杂芳基还包括与5至7元芳基环稠合的5或6元杂芳族环。对于其中仅一个环含有一个或多个杂原子的上述稠合二环杂芳基环系,连接点可在杂芳环上或在环烷基环上。当杂芳基中S原子和O原子的总数超过1时,这些杂原子不彼此相邻。在一些实施方案中,杂芳基中S原子和O原子的总数不多于2个。在一些实施方案中,芳族杂环中S原子和O原子的总数不多于1个。杂芳基的实例包括但不限于(由被优先指定为1位的连接位开始编号):2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、2,3-吡唑啉基、2,4-咪唑啉基、异噁唑基、异噁唑啉基、噁唑基、噁唑啉基、噁二唑基、噁唑啉基、噁二唑啉基、四唑基、噁吩基、苯并噁吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑啉基、苯并噁唑基、二氢吡啶基、哒嗪基、三唑基、唑啉基、吡唑基和5,6,7,8-四氢异喹啉基。通过从具有自由价的碳原子上除去一个氢原子而衍生自单价杂芳基(其名称以“-基”结尾)的二价基团通过向相应单价基团的名称中加入“-亚基”来命名,例如具有两个连接点的吡啶基为亚吡啶基。杂芳基不包括如上定义的芳基或与如上定义的芳基重叠。

[0060] 取代的杂芳基还包括取代有一个或多个氧化物(-O)取代基的环系,例如吡啶基-N-氧化物。

[0061] “杂环烷基”是指脂族单环,其通常具有3至7个环原子,除1-3个独立选自氧、硫和氮及其组合(包含至少一个上述杂原子)的杂原子外还含有至少2个碳原子。“杂环烷基”还指与含有1个或多个选自N、O和S的杂原子的5至7元杂环烷基环稠合的5和6元芳族碳环,条件是连接点在杂环烷基环上。适当的杂环烷基包括例如(由被优先指定为1位的连接位开始编号):2-吡咯啉基、2,4-咪唑烷基、2,3-吡唑烷基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-哌啶基和2,5-哌嗪基。吗啉基也在本发明范围内,包括2-吗啉基和3-吗啉基(按氧被优先指定为1来编号)。取代的杂环烷基还包括取代有一个或多个氧代部分的环系,例如哌啶基-N-氧化物、吗啉基-N-氧化物、1-氧代-1-硫吗啉基和1,1-二氧化-1-硫吗啉基。

[0062] 本申请使用的术语“取代”是指指定原子或基团上的任意一个或多个氢被从指定组中选择的基团代替,条件是不超过指定原子的正常化合价。当取代基为氧代(即=O)时,原子上的2个氢被代替。仅当取代基和/或变量的组合得到稳定的化合物或有用的合成中间体时,这样的组合才是允许的。稳定的化合物或稳定的结构预示化合物足够稳定以经历从反应混合物中分离和随后配制成具有至少一种实际用途的药物。除非另有说明,将取代基命名到核心结构中。例如,应当理解的是,当将(环烷基)烷基列为可能的取代基时,该取代基与核心结构的连接点在所述烷基部分中。

[0063] 除非另有明确定义,术语“取代的”烷基(包括但不限于低级烷基)、“取代的”环烷基、“取代的”芳基(包括但不限于苯基)、“取代的”杂环烷基(包括但不限于吗啉-4-基、3,4-二氢喹啉-1(2H)-基、二氢吡啶-1-基、3-氧代哌嗪-1-基、哌啶-1-基、哌嗪-1-基、吡咯烷-1-基、氮杂环丁烷-1-基和异二氢吡啶-2-基)和“取代的”杂芳基(包括但不限于吡啶基)分别是指其中一个或多个(例如最多5个且例如最多3个)氢原子被独立选自以下的取代基代替的烷基、环烷基、芳基、杂环烷基和杂芳基:

[0064]  $-R^a$ 、 $-OR^b$ 、 $-O(C_1-C_2\text{烷基})O-$ (例如,亚甲基二氧基-)、 $-SR^b$ 、胍基、胍上的一个或多个

氢被低级烷基代替的胍基、 $-\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、卤素、氰基、氧代(作为杂环烷基上的取代基)、硝基、 $-\text{COR}^{\text{b}}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{b}}$ 、 $-\text{CONR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{b}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OCONR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{COR}^{\text{b}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{CONR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 、 $-\text{SOR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{\text{bR}^{\text{c}}}$ 和 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$ ,

[0065] 其中 $\text{R}^{\text{a}}$ 选自任选取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基和任选取代的杂芳基;

[0066]  $\text{R}^{\text{b}}$ 选自H、任选取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂环烷基和任选取代的杂芳基;和

[0067]  $\text{R}^{\text{c}}$ 选自氢和任选取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基;或

[0068]  $\text{R}^{\text{b}}$ 和 $\text{R}^{\text{c}}$ 与它们所连接的氮形成任选取代的杂环烷基;和

[0069] 其中每个任选取代的基团为未取代的或独立取代有一个或多个例如一个、两个或三个独立选自以下的取代基: $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、环烷基、芳基、杂环烷基、杂芳基、芳基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-、杂芳基- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷基-、 $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基苯基、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-OH、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基-O- $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{OC}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷基、卤素、-OH、- $\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基- $\text{NH}_2$ 、-N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-NH( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、-N( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基苯基)、-NH( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基苯基)、氰基、硝基、氧代(作为杂环烷基上的取代基)、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{CON}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{CONH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基) $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基) $\text{C}(\text{O})(\text{苯基})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 苯基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷基、 $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{SO}_2(\text{苯基})$ 、 $-\text{SO}_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{苯基})$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基)、 $-\text{NHSO}_2(\text{苯基})$ 和 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 卤代烷基)。

[0070] 术语“取代的烷氧基”是指烷基部分被取代的烷氧基(即O-(取代的烷基)),其中“取代的烷基”如本申请所述。“取代的烷氧基”还包括糖苷(即糖基)和抗坏血酸的衍生物。

[0071] 术语“取代的氨基”是指基团 $-\text{NHR}^{\text{d}}$ 或 $-\text{NR}^{\text{dR}^{\text{d}}}$ ,其中每个 $\text{R}^{\text{d}}$ 独立选自羟基、任选取代的烷基、任选取代的环烷基、任选取代的酰基、氨基羰基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂环烷基、任选取代的烷氧基羰基、亚磺酰基和磺酰基,所述基团各自如本申请所述且条件是仅一个 $\text{R}^{\text{d}}$ 可为羟基。术语“取代的氨基”还指各自如上所述的基团 $-\text{NHR}^{\text{d}}$ 和 $-\text{NR}^{\text{dR}^{\text{d}}}$ 的N-氧化物。N-氧化物可如下制备:相应的氨基用例如过氧化氢或间氯过氧苯甲酸处理。本领域技术人员熟知进行N-氧化的反应条件。

[0072] “氨基羰基”包括式 $-\text{C}(\text{O})$ (任选取代的氨基)基团,其中取代的氨基如上所述。

[0073] “酰基”是指基团(烷基) $-\text{C}(\text{O})-$ 、(环烷基) $-\text{C}(\text{O})-$ 、(芳基) $-\text{C}(\text{O})-$ 、(杂芳基) $-\text{C}(\text{O})-$ 和(杂环烷基) $-\text{C}(\text{O})-$ ,其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接且其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基如本申请所述。酰基具有指定碳原子数,其中酮基的碳包括在所编号的碳原子中。例如, $\text{C}_2$ 酰基为具有式 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ 的乙酰基。

[0074] “烷氧基羰基”是指通过羰基碳连接的具有式(烷氧基) $\text{C}(\text{O})-$ 的酯基,其中烷氧基具有指定碳原子数。因此, $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷氧基羰基为通过其氧与羰基连接基连接的具有1至6个碳原子的烷氧基。

[0075] “氨基”是指基团 $-\text{NH}_2$ 。

[0076] 术语“亚磺酰基”包括基团 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )烷基)、 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的芳基)、 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的杂芳基)、 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的杂环烷基)和 $-\text{S}(\text{O})-$ (任选取代的

氨基)。

[0077] 术语“磺酰基”包括基团-S(O<sub>2</sub>)-(任选取代的(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基)、-S(O<sub>2</sub>)-(任选取代的芳基)、-S(O<sub>2</sub>)-(任选取代的杂芳基)、-S(O<sub>2</sub>)-(任选取代的杂环烷基)、-S(O<sub>2</sub>)-(任选取代的烷氧基)、-S(O<sub>2</sub>)-(任选取代的芳基氧基)、-S(O<sub>2</sub>)-(任选取代的杂芳基氧基)、-S(O<sub>2</sub>)-(任选取代的杂环基氧基)和-S(O<sub>2</sub>)-(任选取代的氨基)。

[0078] 术语“取代的酰基”是指基团(取代的烷基)-C(O)-; (取代的环烷基)-C(O)-; (取代的芳基)-C(O)-; (取代的杂芳基)-C(O)-和(取代的杂环烷基)-C(O)-, 其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接且其中取代的烷基、取代的环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基和取代的杂环烷基如本申请所述。

[0079] 术语“取代的烷氧基羰基”是指基团(取代的烷基)-O-C(O)-, 其中所述基团通过羰基官能团与母体结构连接且其中取代的烷基如本申请所述。

[0080] “糖苷”是指多种糖衍生物中的任意一种, 其含有与糖中的氧原子或氮原子连接的非糖基团且在水解后得到该糖。糖基的实例为葡萄糖基。

[0081] “抗坏血酸的衍生物”或“抗坏血酸衍生物”是指以下多种衍生物中的任意一种, 其含有与抗坏血酸中的氧原子或氮原子连接的非糖基团且在水解后得到抗坏血酸(即(R)-5-(S)-1,2-二羟基乙基)-3,4-二羟基咪喃-2(5H)-酮)。

[0082] 本申请所述化合物包括但不限于它们的光学异构体、外消旋体和它们的其它混合物。在这些情况下, 单一的对映异构体或非对映异构体(即光学活性形式)可通过不对称合成或通过对外消旋体进行拆分来得到。外消旋体可例如通过常规方法(例如在拆分剂存在下进行结晶)或色谱法(例如使用手性高压液相色谱(HPLC)柱)来拆分。另外, 上述化合物包括具有碳-碳双键的化合物的Z-形式和E-形式(或顺式形式和反式形式)。当本申请所述化合物以多种互变异构形式存在时, 术语“化合物”意在包括所述化合物的所有互变异构形式。上述化合物还包括晶体形式, 包括多晶型物和包合物。类似地, 术语“盐”意在包括所述化合物的所有互变异构形式和晶体形式。

[0083] 化学实体包括但不限于本申请描述的化合物及其所有药用形式。本申请所述化合物的药用形式包括药用盐、前药和它们的混合物。在一些实施方案中, 本申请所述化合物呈药用盐和前药形式。因此, 术语“化学实体”还包括药用盐、前药和它们的混合物。

[0084] “药用盐”包括但不限于与无机酸的盐, 例如盐酸盐、磷酸盐、焦磷酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、亚硫酸盐、硝酸盐等; 及与有机酸的盐, 例如苹果酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、枸橼酸盐、乙酸盐、乳酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、2-羟基乙基磺酸盐、苯甲酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、烷酸盐例如乙酸盐、H<sub>2</sub>COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH(其中n为0-4)盐等。类似地, 药用阳离子包括但不限于钠、钾、钙、铝、锂和铵。

[0085] 另外, 若以酸加成盐的形式得到本申请所述化合物, 则游离碱可通过对所述酸加成盐的溶液进行碱化来得到。相反地, 若产物为游离碱, 则加成盐特别是药用加成盐可如下得到: 按照由碱化合物制备酸加成盐的常规操作, 将游离碱溶解在适当的有机溶剂中并用酸对溶液进行处理。本领域技术人员将认识到可用于制备无毒药用加成盐的各种合成方法学。

[0086] 如上所述, 前药也在本申请描述的化学实体的范围内。在一些实施方案中, 本申请描述的“前药”包括当给药于患者时能够转化成式I化合物的任意化合物(例如通过对前药

进行代谢加工)。前药的实例包括式I化合物中的官能团例如羧基的衍生物。羧基的示例性前药包括但不限于羧酸酯例如烷基酯、羟基烷基酯、芳基烷基酯和芳基氧基烷基酯。其它示例性前药包括低级烷基酯例如乙基酯、酰基氧基烷基酯例如特戊酰基氧基甲基酯(POM)、糖苷和抗坏血酸衍生物。

[0087] 其它示例性前药包括羧酸的酰胺。示例性酰胺前药包括例如由胺和羧酸形成的代谢上不稳定的酰胺。示例性胺包括NH<sub>2</sub>、伯胺和仲胺例如NHR<sup>x</sup>和NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>,其中R<sup>x</sup>为氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)-烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基、(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-环烷基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基-、(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基(其为未取代的或被(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷氧基、氟或氯取代);杂芳基-、(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基-(其中芳基为未取代的或被(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷基、(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-烷氧基、氟或氯取代);或杂芳基-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基-且其中R<sup>y</sup>具有就R<sup>x</sup>所描述的含义但不包括氢,或R<sup>x</sup>和R<sup>y</sup>与它们所连接的氮一起形成任选取代的4至7元杂环烷基环,所述4至7元杂环烷基环任选包含一个或两个选自氮、氧和硫的额外杂原子。关于前药的讨论参见T.Higuchi and V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, in Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, and in Design of Prodrugs, ed.H.Bundgaard, Elsevier, 1985。

[0088] “溶剂化物”通过溶剂与化合物的相互作用来形成。术语“化合物”意在包括化合物的溶剂化物。类似地,“盐”包括盐的溶剂化物。适当的溶剂化物为药用溶剂化物例如水合物(包括一水合物和半水合物)。

[0089] “螯合物”通过化合物在两个(或更多个)点与金属离子配位来形成。术语“化合物”意在包括化合物的螯合物。类似地,“盐”包括盐的螯合物。

[0090] “非共价络合物”通过化合物与另一种分子的相互作用来形成,其中在所述化合物和所述分子之间不形成共价键。例如,络合可通过范德华相互作用、氢键和静电相互作用(还称作离子键合)来发生。上述非共价络合物包括在术语“化合物”的范围内。

[0091] 术语“氢键”是指电负性原子(还称作氢键受体)和与另一个相对电负性原子(还称作氢键供体)连接的氢原子之间的缔合形式。适当的氢键供体和氢键受体是药物化学领域公知的(G.C.Pimentel and A.L.McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960; R.Taylor and O.Kennard, “Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals”, Accounts of Chemical Research, 17, pp.320-326 (1984))。

[0092] “氢键受体”是指包含氧或氮的基团,例如杂化形式为sp<sup>2</sup>的氧或氮、醚中的氧或亚砷或N-氧化物中的氧。

[0093] 术语“氢键供体”是指带有氢的氧、氮或杂芳族碳、含有环氮的杂环基或含有环氮的杂芳基。

[0094] 本申请使用的术语“基团”、“残基”或“片段”为同义的并意在表示分子中的官能团或片段,其可与分子中的键或其它片段连接。

[0095] 术语“活性剂”用于表示具有生物学活性的化学实体。在一些实施方案中,“活性剂”为具有药物用途的化合物。例如,活性剂可为抗神经变性治疗剂。

[0096] 本申请描述的化学实体的“治疗有效量”是指当给药于人类或非人类受试者时可有效提供治疗益处例如缓解症状、减缓疾病进展或预防疾病的量,例如治疗有效量可为足以减少以下疾病的症状的量,所述疾病对抑制KMO活性和调节犬尿氨酸途径代谢物(例如犬

尿氨酸、犬尿烯酸、邻氨基苯甲酸、3-OH-犬尿氨酸、3-OH-邻氨基苯甲酸或喹啉酸)具有响应。在一些实施方案中,治疗有效量为足以治疗神经变性途径或疾病的症状的量。在一些实施方案中,治疗有效量为足以减少神经变性疾病的体征或副作用的量。在一些实施方案中,化学实体的治疗有效量为足以预防神经元细胞死亡水平的显著提高或显著降低神经元细胞死亡水平的量。在一些实施方案中,化学实体的治疗有效量为足以预防与神经元细胞死亡相关的QUIN水平的显著提高或显著降低与神经元细胞死亡相关的QUIN水平的量。在一些实施方案中,化学实体的治疗有效量为足以提高与神经元细胞死亡相关的KYNA水平的量。在一些实施方案中,化学实体的治疗有效量为足以使与QUIN水平降低或KYNA水平提高相关的抗惊厥性质和神经保护性质得以增加的量。在一些实施方案中,治疗有效量为足以调节体内炎性过程的量,所述体内炎性过程包括但不限于脑、脊髓、外周神经系统或脑膜中的炎症。在一些实施方案中,治疗有效量为足以对负责发动有效免疫应答的细胞因子(例如IL-1 $\beta$ 或TNF- $\alpha$ )的产生进行调节的量或足以在血-脑屏障受到损害的病症(例如多发性硬化)中对外周或脑中的单核细胞/巨噬细胞促炎活性产生影响的量。

[0097] 在本申请描述的用于治疗神经变性障碍的方法中,治疗有效量还可为当给药于患者时足以可检测地减缓神经变性疾病的进展的量或使给药有所述化学实体的患者不会表现出神经变性疾病的症状的量。在本申请描述的用于治疗神经变性疾病的一些方法中,治疗有效量还可为足以使神经元细胞死亡水平得以可检测的降低的量。例如,在一些实施方案中,治疗有效量为本申请描述的化学实体足以通过可检测地减少QUIN的量和增加犬尿氨酸、KYNA或邻氨基苯甲酸的量而显著降低神经元死亡水平的量。

[0098] 另外,若量通过上述标准或实验条件中的至少一种而被确定为是治疗有效的,则认为所述量为治疗有效量,而不考虑另一套标准或实验条件下的结果是否不一致或矛盾。

[0099] 术语“抑制”表示生物学活性或过程的基线活性的显著降低。“抑制KMO的活性”是指与KMO在不存在本申请所述至少一种化学实体的情况下的活性相比,KMO的活性由于对本申请所述至少一种化学实体的存在具有直接或间接响应而是降低的。活性的降低可能是由于所述化合物与KMO发生直接相互作用或由于本申请描述的化学实体与一种或多种随后影响KMO活性的其它因素发生相互作用。例如,所述化学实体的存在可如下降低KMO的活性:直接与KMO结合、(直接或间接)使另一种因子降低KMO的活性或(直接或间接)减少KMO在细胞或有机体中的存在量。

[0100] “抑制KMO的活性”是指与KMO在不存在本申请所述至少一种化学实体的情况下的活性相比,KMO的活性由于对本申请所述至少一种化学实体的存在具有直接或间接响应而是降低的。活性的降低可能是由于所述化合物与KMO发生直接相互作用或由于所述化合物与一种或多种随后影响KMO活性的其它因素发生相互作用。

[0101] “抑制KMO的活性”还指在标准测定例如下述测定中可观察到地抑制3-HK和QUIN的产生。“抑制KMO的活性”还指可观察到地增加KYNA的产生。在一些实施方案中,本申请描述的化学实体具有小于或等于1微摩尔浓度的IC<sub>50</sub>值。在一些实施方案中,所述化学实体具有小于或等于100微摩尔浓度的IC<sub>50</sub>值。在一些实施方案中,所述化学实体具有小于或等于10纳摩尔浓度的IC<sub>50</sub>值。

[0102] “KMO活性”还包括对一种或多种不同的KMO膜相关蛋白(例如在线粒体中发现的那些受体)进行活化、再分配、重组或加帽,或可对结合位点进行能够引发信号转导的再分配

和加帽。KMO活性还可调节犬尿氨酸的利用度,这可引起QUIN、KYNA、邻氨基苯甲酸和/或3-HK的合成或产生。

[0103] “对抑制KMO活性具有响应的疾病”为其中对KMO的抑制可提供治疗益处的疾病,所述治疗益处为例如缓解症状、减缓疾病进展、预防或延迟疾病发作、预防或缓解炎症性应答或抑制一些细胞类型(例如神经元细胞)的异常活性和/或死亡。

[0104] “治疗”是指对患者中的疾病进行的任意治疗,包括:

[0105] a) 预防所述疾病,也就是说,使所述疾病的临床症状不再发展;

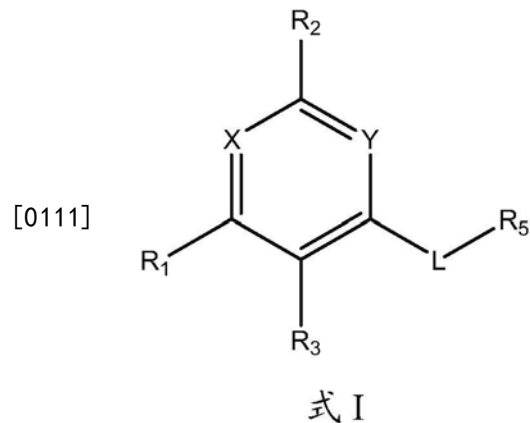
[0106] b) 抑制所述疾病的进展;

[0107] c) 减缓或阻止临床症状的发展;和/或

[0108] d) 缓解所述疾病,也就是说,使临床症状消退。

[0109] “受试者”或“患者”是指动物,例如哺乳动物,其已为或将为治疗、观察或实验的对象。本申请描述的方法可用于人类疗法和兽医应用。在一些实施方案中,受试者为哺乳动物;且在一些实施方案中,受试者为人类。

[0110] 本发明提供至少一种化学实体及其药用盐和前药,所述化学实体选自式I化合物:



[0112] 其中

[0113] X和Y独立选自-N-和-CH-,条件是X和Y中的至少一个为-N-;

[0114] R<sub>1</sub>为芳基或单环杂芳基,所述基团各自取代有:

[0115] 具有式-Z-R<sub>6</sub>的第一基团,其中

[0116] Z选自-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-、-OCR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-、-NR<sub>13</sub>-、-NR<sub>13</sub>CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-、-CR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>NR<sub>13</sub>-和-C(O)-,其中R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>和R<sub>13</sub>独立选自氢、低级烷基、羟基和低级烷氧基,

[0117] R<sub>6</sub>选自氢、任选取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、任选取代的环烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基和任选取代的杂环烷基,条件是若Z为-O-,则R<sub>6</sub>不是任选取代的苄基或任选取代的吡啶基甲基,或

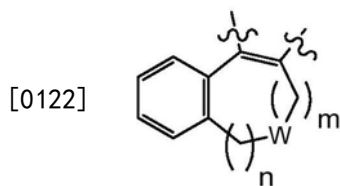
[0118] R<sub>6</sub>和R<sub>13</sub>与它们所连接的氮一起形成任选取代的5至7元杂环烷基环,和

[0119] 选自卤素和任选取代有卤素的低级烷基的第二基团,或

[0120] R<sub>1</sub>选自2,3-二氢苯并呋喃-5-基、色满-6-基、1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基、1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-6-基、2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基、苯并噻吩-5-基、苯并噻唑-5-基、苯并咪唑-5-基、苯并呋喃-5-基、1H-吡啶-5-基、1H-吡啶-6-基、异二氢吡啶-5-基、苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基、1,2,3,4-四氢喹啉-6-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基、喹啉-6-基、喹

唑啉-6-基、喹唑啉-7-基和喹喔啉-6-基,所述基团各自为任选取代的,或

[0121]  $R_1$ 和 $R_3$ 与插入原子一起形成具有下式的二环:



[0123] 所述二环为任选取代的,其中 $m$ 为0或1且 $n$ 为0或1,条件是 $m$ 和 $n$ 中的至少一个为1,且 $W$ 为-O-或-N( $R_8$ )-,其中 $R_8$ 为氢或低级烷基;

[0124]  $R_2$ 选自氢和任选取代的低级烷基;

[0125]  $R_3$ 选自氢、卤素、任选取代的低级烷基、羟基、任选取代的低级烷氧基和任选取代的氨基;

[0126]  $L$ 选自-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N( $R_4$ )-、-C(O)N(OR $_7$ )-、-N( $R_4$ )S(O) $_2$ -、-S(O) $_2$ N( $R_4$ )-和-C(O)N( $R_4$ )-S(O) $_2$ -;

[0127]  $R_4$ 选自氢和低级烷基;

[0128]  $R_5$ 选自氢、任选取代的低级烷基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基;条件是当 $L$ 为-N( $R_4$ )S(O) $_2$ -时, $R_5$ 不是氢,或

[0129]  $R_4$ 和 $R_5$ 与它们所连接的氮一起形成任选取代的4至7元杂环烷基环,所述4至7元杂环烷基环任选与任选取代的环烷基环、任选取代的杂环烷基环、任选取代的芳基环或任选取代的杂芳基环稠和;或

[0130]  $R_3$ 和 $R_5$ 与插入原子一起形成任选取代的5至7元环;和

[0131]  $R_7$ 选自氢和低级烷基;

[0132] 条件是式I化合物不选自:

[0133] 6-(3-氯-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯;

[0134] 6-(3-氯-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-羧酸;

[0135] 6-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯;和

[0136] 6-(3-氯-4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸。

[0137] 在一些实施方案中, $R_1$ 为苯基,其取代有:

[0138] 具有式-Z- $R_6$ 的第一基团,其中 $Z$ 选自-O-、-S-、-S(O)-、-S(O) $_2$ -和-CR $_{11}$ R $_{12}$ -;且 $R_6$ 选自氢、任选取代的C $_1$ -C $_6$ 烷基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基,和

[0139] 选自卤素和任选取代有卤素的低级烷基的第二基团。

[0140] 在一些实施方案中, $R_1$ 为吡啶基,其取代有:

[0141] 具有式-Z- $R_6$ 的第一基团,其中 $Z$ 选自-O-、-S-、-S(O)-、-S(O) $_2$ -和-CR $_{11}$ R $_{12}$ -;且 $R_6$ 选自氢、任选取代的C $_1$ -C $_6$ 烷基、任选取代的环烷基和任选取代的杂环烷基,和

[0142] 选自卤素和任选取代有卤素的低级烷基的第二基团。

[0143] 在一些实施方案中, $Z$ 为-O-。

[0144] 在一些实施方案中, $Z$ 为-S-。

[0145] 在一些实施方案中, $Z$ 为-S(O) $_2$ -。

[0146] 在一些实施方案中, $Z$ 为-CR $_{11}$ R $_{12}$ -。

[0147] 在一些实施方案中, $R_6$ 选自氢、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、2,2,2-三氟-1-甲

基-乙基、异丙基、(S)-仲丁基、(R)-仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基、2-(吗啉-4-基)-乙基、2-(哌啶-1-基)-乙基、吡咯烷-3-基和四氢-呋喃-3-基。

[0148] 在一些实施方案中,  $R_1$ 选自3-氯-4-环丁氧基-苯基、3-氯-4-环戊基氧基-苯基、3-氯-4-环丙氧基-苯基、3-氯-4-异丙氧基-苯基、3-氯-4-甲氧基-苯基、[4-氯-3-(2-(吗啉-4-基)-乙氧基)-苯基、3-氯-4-(2-(哌啶-1-基)-乙氧基)-苯基、3-氯-4-(吡咯烷-3-基氧基)-苯基、4-(S)-仲丁氧基-3-氯-苯基、4-(R)-仲丁氧基-3-氯-苯基、4-氯-3-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苯基、3-氯-4-三氟甲氧基-苯基、3-氯-4-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基苯基、3-氯-4-异丙基苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟-4-异丙基苯基、3,4-二(甲基硫基)苯基、3,4-二(甲基磺酰基)苯基、3,4-二(三氟甲氧基)苯基、3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基、3-氯-4-(甲基硫基)苯基、3-氯-4-(甲基磺酰基)苯基、3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基、3-氯-4-(环丙氧基甲基)苯基、3-氯-4-(环丙基甲基)苯基、3-氯-4-(环丙基亚磺酰基)苯基、3-氯-4-(环丙基磺酰基)苯基、3-氯-4-[环丙基(羟基)甲基]苯基、3-氯-4-(1-环丙氧基乙基)苯基、3-氯-4-环丙基羰基苯基、3-氯-4-环丙基苯基、4-(氮丙啶-1-基甲基)-3-氯苯基、3-氯-4-[(二甲基氨基)甲基]苯基、3-氯-4-(环丙基氨基)苯基、3-氯-4-[环丙基(甲基)氨基]苯基、3-氯-4-[(环丙基氨基)甲基]苯基、3-氯-4-[[环丙基(甲基)氨基]甲基]苯基、3-氯-4-(1-甲氧基环丙基)苯基、4-氯-3-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]苯基、4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-(2-甲基丙氧基)苯基、4-氯-3-(丙-2-基氧基)苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、4-氯-3-环丙氧基苯基和3-氯-4-[[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]氧基]苯基。

[0149] 在一些实施方案中,  $R_1$ 选自3-氯-4-甲氧基-苯基、3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基、3-氯-4-环丁氧基-苯基、3-氯-4-环丙氧基-苯基、3-氯-4-异丙氧基-苯基、3-氯-4-甲氧基-苯基、3-氯-4-(吡咯烷-3-基氧基)-苯基、4-(S)-仲丁氧基-3-氯-苯基、4-(R)-仲丁氧基-3-氯-苯基、4-氯-3-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苯基、3-氯-4-三氟甲氧基-苯基、3-氯-4-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基、3-甲氧基-苯基、4-甲氧基-苯基、3,4-二甲氧基苯基、3-氯-4-异丙基苯基、3-氟-4-甲基苯基、3-氟-4-异丙基苯基、3,4-二(三氟甲氧基)苯基、3-氯-4-(二氟甲氧基)苯基、3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基、3-氯-4-(环丙氧基甲基)苯基、3-氯-4-(环丙基甲基)苯基、3-氯-4-(环丙基亚磺酰基)苯基、3-氯-4-(环丙基磺酰基)苯基、3-氯-4-[环丙基(羟基)甲基]苯基、3-氯-4-(1-环丙氧基乙基)苯基、3-氯-4-环丙基羰基苯基、3-氯-4-环丙基苯基、4-(氮丙啶-1-基甲基)-3-氯苯基、3-氯-4-[(二甲基氨基)甲基]苯基、3-氯-4-(环丙基氨基)苯基、3-氯-4-[环丙基(甲基)氨基]苯基、3-氯-4-[(环丙基氨基)甲基]苯基、3-氯-4-[[环丙基(甲基)氨基]甲基]苯基、3-氯-4-(1-甲氧基环丙基)苯基、4-氯-3-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]苯基、4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基、4-氯-3-(2-甲基丙氧基)苯基、4-氯-3-(丙-2-基氧基)苯基、4-氯-3-甲氧基苯基和4-氯-3-环丙氧基苯基。

[0150] 在一些实施方案中,  $R_1$ 选自1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、色满-6-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、苯并呋喃-5-基、2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基、1,3-苯并噁唑-5-基、2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基、1,3-苯并噁唑-5-基、咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、1,3-苯并噁唑-6-基、喹啉-6-基和吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基,所述基团各自任选取代有一个或两个选自以下的基团:卤素、任选取代有卤素的低级烷基、环烷基和任选取代有卤素的低级烷氧

基。

[0151] 在一些实施方案中,  $R_1$ 选自1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、8-氯-色满-6-基、7-氯-苯并呋喃-5-基、7-氯-2-环丙基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基、7-氯-2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基、7-氯-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基、7-氯-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基、7-氯-2-环丙基-1,3-苯并噁唑-5-基、8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、4-氯-1,3-苯并噁唑-6-基、喹啉-6-基和吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基。

[0152] 在一些实施方案中,  $R_1$ 选自1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、2,2-二氟-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基、8-氯-色满-6-基、7-氯-苯并呋喃-5-基、7-氯-2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基、7-氯-2-环丙基-1,3-苯并噁唑-5-基、8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基、4-氯-1,3-苯并噁唑-6-基、喹啉-6-基和吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基。

[0153] 在一些实施方案中,  $R_2$ 为氢。

[0154] 在一些实施方案中,  $R_2$ 为低级烷基。

[0155] 在一些实施方案中,  $R_2$ 为甲基或乙基。

[0156] 在一些实施方案中,  $R_2$ 为甲基。

[0157] 在一些实施方案中,  $R_3$ 为氢。

[0158] 在一些实施方案中,  $R_3$ 为氟或氯。

[0159] 在一些实施方案中,  $R_3$ 为甲基。

[0160] 在一些实施方案中,  $R_3$ 为 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 。

[0161] 在一些实施方案中,  $X$ 为 $-\text{N}-$ 。

[0162] 在一些实施方案中,  $Y$ 为 $-\text{N}-$ 。

[0163] 在一些实施方案中,  $X$ 和 $Y$ 为 $-\text{N}-$ 。

[0164] 在一些实施方案中,  $L$ 为 $-\text{C}(0)0-$ 。

[0165] 在一些实施方案中,  $L$ 为 $-\text{C}(0)\text{N}(R_4)-$ 。

[0166] 在一些实施方案中,  $L$ 为 $-\text{N}(R_4)\text{S}(0)2-$ 。

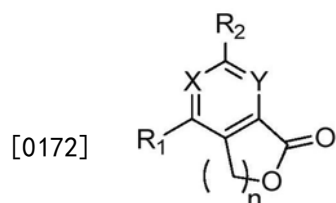
[0167] 在一些实施方案中,  $R_4$ 为氢。

[0168] 在一些实施方案中,  $R_5$ 为低级烷基。

[0169] 在一些实施方案中,  $R_5$ 为氢。

[0170] 在一些实施方案中,  $R_4$ 和 $R_5$ 与它们所连接的氮一起形成任选取代的5至7元杂环烷基环。在一些实施方案中,  $R_4$ 和 $R_5$ 与它们所连接的氮一起形成选自以下的环:3-氧代哌嗪-1-基、5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-7(8H)-基、4-氧代六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基、哌啶-1-基、氮杂环丁烷-3-基、5-氧代-1,4-二氮杂环庚烷-1-基、1,4-二氮杂环庚烷-1-基、5,6-二氢咪唑并[1,2-a]吡嗪-7(8H)-基、3-氧代-3,4-二氢喹喔啉-1(2H)-基、7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-基、4-氧代六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基、4-氧代二氢-1H-吡啶并[1,2-a]吡嗪-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-基、吡咯烷-1-基、1,1-二氧化-1,2,5-噻二嗪烷-5-基、5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-d]嘧啶-6-基、5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基和2,4,5,7-四氢-6H-吡唑并[3,4-c]吡啶-6-基,所述基团各自为任选取代的。在一些实施方案中,任选的取代基为独立选自以下的一个或两个基团:卤素、任选取代有卤素的低级烷基、环烷基和任选取代有卤素的低级烷氧基。

[0171] 本发明还提供至少一种化学实体及其药用盐和前药,所述化学实体选自式II化合物:



式 II

[0173] 其中n选自1和2,且其中R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、X和Y如就式I化合物所述。

[0174] 在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。

[0175] 本发明还提供选自以下的化合物或其药用盐或前药:

[0176] 6-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0177] 6-(3-氨基-4-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0178] 6-[4-氯-3-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸,

[0179] 6-[4-氯-3-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸吡啶-3-基酰胺,

[0180] 6-[4-氯-3-(2-(吗啉-4-基)-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸吡啶-3-基酰胺,

[0181] 6-(3-氯-4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0182] 6-(3-氟-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0183] 6-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0184] 6-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-2-甲基-嘧啶-4-羧酸,

[0185] 6-(3-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-嘧啶-4-羧酸,

[0186] 6-(3-氯-4-环戊基氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0187] 6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0188] 6-(3-氟-4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0189] 6-(4-(R)-仲丁氧基-3-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0190] 6-(4-(S)-仲丁氧基-3-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0191] 6-(3-氯-4-环丙氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0192] 6-[3-氯-4-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸,

[0193] 4-(3-氯-4-环丙氧基-苯基)-吡啶-2-羧酸,

[0194] 6-(4-(R)-仲丁氧基-3-氯-苯基)-吡啶-4-羧酸,

[0195] 6-(4-(S)-仲丁氧基-3-氯-苯基)-吡啶-4-羧酸,

[0196] 4-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-吡啶-2-羧酸,

[0197] 4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-羧酸,

[0198] 6-(3-氯-4-环丁氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸,

[0199] 6-[3-氯-4-(2-(哌啶-1-基)-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸,

[0200] 6-(喹啉-6-基)-嘧啶-4-羧酸,

[0201] 6-(8-氯-色满-6-基)-嘧啶-4-羧酸,

[0202] 6-(7-氯-苯并呋喃-5-基)-嘧啶-4-羧酸,

[0203] 6-[3-氯-4-(吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸,

- [0204] 6-(8-氯-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0205] 6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0206] N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]苯磺酰胺,
- [0207] N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-4-氟苯-1-磺酰胺,
- [0208] N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-4-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰胺,
- [0209] N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰胺,
- [0210] N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-2-氟苯-1-磺酰胺,
- [0211] N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]环丙烷磺酰胺,
- [0212] 6-(8-氯-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0213] 6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-羧酸,
- [0214] 6-{3-氯-4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}嘧啶-4-羧酸,
- [0215] 6-[3-氯-4-(环丙基甲氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0216] 6-[3-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0217] 4-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5H,7H-咪唑并[3,4-d]嘧啶-7-酮,
- [0218] 6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-(羟基甲基)嘧啶-4-羧酸,
- [0219] 4-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5H,6H,8H-吡喃并[3,4-d]嘧啶-8-酮,
- [0220] 6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-羧酸[(2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-四羟基氧杂环己烷-2-基]甲基酯,
- [0221] 6-(3-氯-4-{[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]氧基}苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0222] 6-[3-氯-4-(环丙氧基甲基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0223] 6-[3-氯-4-(环丙基甲基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0224] 6-[3-氯-4-(环丙基硫基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0225] 6-[3-氯-4-(环丙基亚磺酰基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0226] 6-[3-氯-4-(环丙基磺酰基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0227] 6-{3-氯-4-[环丙基(羟基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸,
- [0228] 6-[3-氯-4-(1-环丙氧基乙基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0229] 6-(3-氯-4-环丙基羰基苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0230] 6-(3-氯-4-环丙基苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0231] 6-[4-(氮丙啶-1-基甲基)-3-氯苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0232] 6-{3-氯-4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸
- [0233] 6-[3-氯-4-(环丙基氨基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0234] 6-{3-氯-4-[环丙基(甲基)氨基]苯基}嘧啶-4-羧酸,
- [0235] 6-{3-氯-4-[(环丙基氨基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸,
- [0236] 6-(3-氯-4-{[环丙基(甲基)氨基]甲基}苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0237] 6-(7-氯-2-环丙基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0238] 6-[3-氯-4-(咪唑-2-基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0239] 6-[3-氯-4-(1-甲氧基环丙基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0240] 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0241] 6-(7-氯-2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,

- [0242] 6-(7-氯-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0243] 6-(7-氯-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0244] 6-(7-氯-2-环丙基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0245] 6-{8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}嘧啶-4-羧酸,
- [0246] 6-(4-氯-1,3-苯并噁唑-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0247] 6-(喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0248] 6-{吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-4-羧酸,
- [0249] 6-(4-氯-3-环丙氧基苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0250] 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0251] 6-[4-氯-3-(丙-2-基氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0252] 6-[4-氯-3-(2-甲基丙氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0253] 6-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0254] 6-{4-氯-3-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]苯基}嘧啶-4-羧酸,
- [0255] 6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0256] 6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0257] 6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0258] 6-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0259] 6-(7-氯苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0260] 6-(7-氯苯并[d]噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0261] 6-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0262] 6-(7-氯-2,3,3a,7a-四氢苯并呋喃-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0263] 6-(7-氯-3a,7a-二氢-1H-吡啶-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0264] 6-(7-氯-1-甲基-3a,7a-二氢-1H-吡啶-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0265] 6-(8-氯喹唑啉-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0266] 6-(5-氯喹唑啉-7-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0267] 6-(8-氯喹喔啉-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0268] 6-(8-氯-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0269] 6-(7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0270] 6-(3-氯-4-(1-甲基环丙基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0271] 6-(3-氯-4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0272] 6-(3-氯-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0273] 6-(3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0274] 6-(3-氯-4-(吡咯烷-3-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0275] 6-(3-氯-4-(吡咯烷-2-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0276] 6-(3-氯-4-(1H-咪唑-2-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0277] 6-(3-氯-4-(1H-吡咯-2-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0278] 6-(4-叔丁基-3-氯苯基)嘧啶-4-羧酸,和
- [0279] 7-氯-8-环丙氧基-5H-色烯并[4,3-d]嘧啶-4-羧酸。
- [0280] 本发明还提供选自以下的化合物或其药用盐或前药:

- [0281] 6-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0282] 6-[3-氯-4-(甲基亚磺酰基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0283] 6-[3-氯-4-(甲基磺酰基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0284] 6-{3-氯-4-[环丙基(羟基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸,  
[0285] 6-(3-氯-4-环丙基羰基苯基)嘧啶-4-羧酸,  
[0286] 6-[3-氯-4-(甲氧基甲基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0287] 6-[3-氯-4-(1-甲氧基乙基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0288] 6-{3-氯-4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸,  
[0289] 6-[3-氯-4-(环丙基氨基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0290] 6-{3-氯-4-[环丙基(甲基)氨基]苯基}嘧啶-4-羧酸,  
[0291] 6-(3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,  
[0292] 6-(7-氯-2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0293] 6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0294] 6-(7-氯-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0295] 6-(7-氯-2-环丙基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0296] 6-(4-氯-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0297] 6-(7-氯-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0298] 6-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0299] 4-(3,4-二氯苯基)-5-甲基吡啶-2-羧酸,  
[0300] 6-(3-氯-4-[[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]氧基]苯基)嘧啶-4-羧酸,  
[0301] 6-[3-氯-4-(环丙氧基甲基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0302] 6-[3-氯-4-(环丙基甲基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0303] 6-[3-氯-4-(1-环丙氧基乙基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0304] 6-(3-氯-4-环丙基苯基)嘧啶-4-羧酸,  
[0305] 6-[4-(氮丙啶-1-基甲基)-3-氯苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0306] 6-{3-氯-4-[(环丙基氨基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸,  
[0307] 6-(3-氯-4-[[环丙基(甲基)氨基]甲基]苯基)嘧啶-4-羧酸,  
[0308] 6-(7-氯-2-环丙基-2,3-二氢-1H-异吡啶-5-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0309] 6-[3-氯-4-(呋喃-2-基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0310] 6-[3-氯-4-(1-甲氧基环丙基)苯基]嘧啶-4-羧酸,  
[0311] 6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0312] 6-(7-氯-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0313] 6-{8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}嘧啶-4-羧酸,  
[0314] 6-(4-氯-1,3-苯并噁唑-6-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0315] 6-(喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸,  
[0316] 6-{吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-4-羧酸,  
[0317] 6-(4-氯-3-环丙氧基苯基)嘧啶-4-羧酸,  
[0318] 6-(4-氯-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸,  
[0319] 6-[4-氯-3-(丙-2-基氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸,

- [0320] 6-[4-氯-3-(2-甲基丙氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0321] 6-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸,
- [0322] 6-{4-氯-3-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]苯基}嘧啶-4-羧酸,
- [0323] 6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0324] 6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0325] 6-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0326] 6-(7-氯苯并[d]噻唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0327] 6-(7-氯苯并[d]噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0328] 6-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0329] 6-(7-氯-3a,7a-二氢-1H-吡啶-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0330] 6-(7-氯-1-甲基-3a,7a-二氢-1H-吡啶-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0331] 6-(8-氯喹唑啉-6-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0332] 6-(5-氯喹唑啉-7-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0333] 6-(7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-4-羧酸,
- [0334] 6-(3-氯-4-(1-甲基环丙基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0335] 6-(3-氯-4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0336] 6-(3-氯-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0337] 6-(3-氯-4-(吡咯烷-2-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0338] 6-(3-氯-4-(1H-咪唑-2-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0339] 6-(3-氯-4-(1H-吡咯-2-基)苯基)嘧啶-4-羧酸,
- [0340] 6-(4-叔丁基-3-氯苯基)嘧啶-4-羧酸,和
- [0341] 7-氯-8-环丙氧基-5H-色烯并[4,3-d]嘧啶-4-羧酸。
- [0342] 得到本申请描述的化学实体的方法对于本领域技术人员将是显而易见的,其中适当的操作参见例如以下实施例和本申请引用的参考文献。
- [0343] 本发明提供抑制KMO催化活性的方法,所述方法包括使所述KMO与有效量的本申请描述的至少一种化学实体接触。
- [0344] 本发明还提供在需要所述治疗的受试者中治疗由KMO活性介导的病症或障碍的方法,所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的本申请描述的至少一种化学实体。
- [0345] 本发明还提供在需要所述治疗的受试者中治疗由KMO活性介导的神经变性病理的方法,所述方法包括向所述受试者给药治疗有效量的本申请描述的至少一种化学实体。
- [0346] 本发明还提供对由(或至少部分由)所存在的3-OH-KYN、QUIN和/或KYNA介导的障碍进行治疗的方法。本发明还提供治疗变性或炎症病症的方法,在所述变性或炎症病症中涉及脑中QUIN和/或3-OH-KYN合成的增加或GLU释放的增加且所述变性或炎症病症可导致神经元损伤。
- [0347] 上述疾病包括例如亨廷顿病(Huntington's disease)及其它多谷氨酰胺障碍例如脊髓小脑性共济失调(spino-cerebellar ataxias neurodegenerative diseases)、神经变性疾病(neurodegenerative diseases)、神经疾病或障碍性精神病(psychiatric of neurological diseases or disorders)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)、肌萎缩性侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis)、克-雅

综合征 (Creutzfeld-Jacob disease)、创伤诱导性神经变性 (trauma-induced neurodegeneration)、高压神经性综合征 (high-pressure neurological syndrome)、张力障碍 (dystonia)、橄榄体脑桥小脑萎缩 (olivopontocerebellar atrophy)、肌萎缩性侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis)、多发性硬化 (multiple sclerosis)、癫痫 (epilepsy)、中风后遗症 (consequences of stroke)、脑缺血 (cerebral ischemia)、缺血性障碍 (ischemic disorders) 包括中风 (stroke) (局部缺血 (focal ischemia))、缺氧 (hypoxia)、多发梗塞性痴呆 (multi-infarct dementia)、脑创伤或损伤后遗症 (consequences of cerebral trauma or damage)、脊髓损伤 (damage to the spinal cord)、痴呆 (Dementia) 例如老年痴呆 (senile dementia) 和 AIDS-痴呆综合症 (AIDS-dementia complex)、由 AIDS 诱导的脑病 (AIDS-induced encephalopathy)、与其它感染相关的脑病 (other infection related encephalopathy)、病毒或细菌性脑膜炎 (viral or bacterial meningitis)、由病毒、细菌及其它寄生虫引起的感染性疾病 (infectious diseases caused by viral, bacterial and other parasites) 例如一般性中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 感染例如病毒感染 (viral infection)、细菌感染 (bacterial infection) 或寄生虫感染 (parasites infection) 例如脊髓灰质炎 (poliomyelitis)、莱姆病 (Lyme disease) (伯氏疏螺旋体感染 (Borrelia burgdorferi infection))、败血症性休克 (septic shock) 和疟疾 (malaria)、癌症 (cancers)、大脑定位的癌症 (cancers with cerebral localization)、肝性脑病 (hepatic encephalopathy)、全身性狼疮 (systemic lupus)、痛觉缺失 (analgesia) 和鸦片戒断综合征 (opiate withdrawal symptoms)、进食行为障碍 (feeding behavior,)、精神障碍 (psychiatric disorders) 例如失眠 (insomnia)、抑郁 (depression)、精神分裂症 (schizophrenia)、工作记忆严重缺乏 (severe deficit in working memory)、长期记忆存储严重缺乏 (severe deficit in long term memory storage)、认知力下降 (decrease in cognition)、注意力严重缺乏 (severe deficit in attention)、执行力严重缺乏 (severe deficit in executive functioning)、信息处理缓慢 (slowness in information processing)、神经活动缓慢 (slowness in neural activity)、焦虑症 (anxiety)、泛化性焦虑症 (generalized anxiety disorders)、惊恐性焦虑症 (panic anxiety)、强迫症 (obsessive compulsive disorders)、社交恐惧症 (social phobia)、演出焦虑症 (performance anxiety)、创伤后应激障碍 (post-traumatic stress disorder)、急性应激反应 (acute stress reaction)、适应反应 (adjustment reaction)、分离焦虑症 (separation anxiety disorder)、酒精戒断焦虑症 (alcohol withdrawal anxiety)、抑郁症 (depressive disorders)、脑发育或老化障碍 (disorders of the developing or aged brain)、糖尿病 (diabetes) 及其并发症、图雷特综合征 (Tourette's syndrome)、脆性 X 综合征 (Fragile X syndrome)、孤独症 (autism)、谱群疾病 (spectrum disorders)、使思维、情感、语言和与他人交往的能力受到严重和广泛损伤的病症、以情绪状态异常为特征的心理障碍例如但不限于双相精神障碍 (bipolar disorder)、单相抑郁 (unipolar depression)、重度抑郁 (major depression)、内源性抑郁 (endogenous depression)、更年期抑郁 (involutional depression)、反应性抑郁 (reactive depression)、精神病性抑郁 (psychotic depression)、由潜在医学病症引起的抑郁 (depression caused by underlying medical

conditions)、抑郁症(depressive disorders)、循环情感性障碍(cyclothymic disorders)、心境恶劣性障碍(dysthymic disorders)、由一般医学病症引起的心境障碍、未经特殊说明的心境障碍和由精神物质诱导的心境障碍。上述疾病还包括例如急性坏死性胰腺炎(Acute necrotizing Pancreatitis)、AIDS(疾病)、痛觉缺失(Analgesia)、无菌性脑膜炎(Aseptic meningitis)、脑病(Brain disease)例如抽动秽语综合征(Gilles de la Tourette syndrome)、阿斯珀格综合征(Asperger syndrome)、雷特综合征(Rett syndrome)、全身性发育障碍(pervasive developmental disorders)、与老化相关的脑病(aging-related Brain disease)和发育性脑病(developmental Brain disease)、耗损综合征(burnout syndrome)、一氧化碳中毒(carbon monoxide poisoning)、心脏停搏(cardiac arrest)或心功能不全和失血性休克(insufficiency and hemorrhagic shock)(全脑缺血(global brain ischemia))、白内障形成(cataract formation)和眼老化(aging of the eye)、中枢神经系统疾病(Central nervous system disease)、脑血管疾病(Cerebrovascular disease)、长期疲劳综合征(chronic fatigue syndrome)、长期应激(Chronic Stress)、认知障碍(Cognitive disorders)、惊厥性障碍(convulsive Disorders)例如癫痫大发作(Grand mal)和癫痫小发作(petit mal epilepsy)及部分性癫痫综合症(Partial Complex Epilepsy)的变体、糖尿病(Diabetes mellitus)、神经系统疾病(例如运动障碍(dyskinesia)、由L-多巴诱导的运动失调(L-DOPA induced movement disorders)、药物成瘾(drug addiction)、疼痛(pain)和白内障(cataract))、药物依赖(Drug dependence)、药物戒断(Drug withdrawal)、进食障碍(feeding disorders)、吉-巴综合征(Guillain Barr Syndrome)及其它神经病、肝性脑病(Hepatic encephalopathy)、免疫疾病(Immune disease)、免疫障碍(immunitary disorders)和以调节生物学应答为目标的调节性处置(例如给药干扰素或白细胞介素)、炎症(全身性炎症应答综合征)、脑和/或外周神经系统炎性障碍、损伤(创伤或多发性创伤)、精神障碍和行为失常、代谢病、疼痛性疾病或选自炎性疼痛(inflammatory pain)、神经性疼痛(neuropathic pain)或偏头痛(migraine)的障碍、异常性疼痛(allodynia)、痛觉过敏性疼痛(hyperalgesia pain)、幻痛(phantom pain)、与糖尿病性神经病变相关的神经性疼痛(neuropathic pain related to diabetic neuropathy)、多器官衰竭(Multiple organ failure)、近乎溺死(near drowning)、坏死(Necrosis)、脑赘生物(neoplasms of the brain)、肿瘤性障碍(neoplastic disorders)包括淋巴瘤(lymphomas)及其它恶性血液病、神经系统疾病(高压神经综合征或感染)、尼古丁成瘾(nicotine addiction)及其它成瘾性障碍包括酗酒(alcoholism)、大麻(cannabis)、苯并二氮杂茛(benzodiazepine)、巴比妥(barbiturate)、吗啡(morphine)和可卡因(cocaine)依赖、食欲变化(change in appetite)、睡眠障碍(sleep disorders)、睡眠模式变化(changes in sleep pattern)、精力缺乏(lack of energy)、疲劳(fatigue)、自尊心差(low self esteem)、自责(self-reproach)、不适当的内疚(inappropriate guilt)、经常有死亡或自杀的想法(frequent thoughts of death or suicide)、计划或尝试实施自杀(plans or attempts to commit suicide)、情感绝望和无意义(feelings of hopelessness and worthlessness)、精神运动性激越或阻滞(psychomotor agitation or retardation)、思维、注意力或决定能力降低(diminished capacity for thinking, concentration, or decisiveness)、作为神经保

护剂 (Neuroprotective agents)、疼痛 (Pain)、创伤后应激障碍 (Post-traumatic stress disorder)、败血症 (Sepsis)、脊髓疾病 (Spinal cord disease)、脊髓小脑性共济失调 (Spinocerebellar ataxia)、全身性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosis)、创伤性脑和脊髓损伤 (traumatic damage to the brain and spinal cord) 及震颤综合征 (tremor syndromes) 和各种运动障碍、平衡能力差 (Poor balance)、运动迟缓 (bradykinesia)、强直 (rigidity)、震颤 (tremor)、言语变化 (change in speech)、面部表情缺乏 (loss of facial expression)、写字过小症 (micrographia)、吞咽困难 (difficulty swallowing)、流涎 (drooling)、痴呆 (dementia)、意识错乱 (confussion)、恐惧 (fear)、性功能障碍 (sexual dysfunction)、语言功能受损 (language impairment)、决策受损 (impairment in decision making)、剧烈爆发 (violent outbursts)、攻击 (aggression)、幻觉 (hallucination)、情感淡漠 (apathy) 和抽象思维受损 (impairment in abstract thinking)。

[0348] 上述疾病包括例如心血管疾病,其是指心脏和循环系统的疾病和障碍。这些疾病通常与异常脂蛋白血症和/或血脂障碍相关。心血管疾病包括但不限于心脏肥大、动脉粥样硬化、心肌梗塞、充血性心力衰竭、冠心病、高血压和低血压。

[0349] 其它上述疾病包括良性或恶性过度增殖性疾病,其中各种组织和器官中的细胞表现出异常的生长、增殖、迁移、信号传导、衰老和死亡模式。通常,过度增殖性疾病是指与不受控制的细胞增殖相关的疾病和障碍,包括但不限于导致癌症和良性肿瘤的不受控制的器官和组织细胞生长。与内皮细胞相关的过度增殖性障碍可导致血管发生性疾病例如血管瘤、子宫内膜异位症、肥胖、与年龄相关的黄斑变性和各种视网膜病及由于动脉粥样硬化的治疗中使用支架而导致再狭窄的EC和平滑肌细胞增殖。涉及成纤维细胞的过度增殖性障碍(即纤维形成)包括但不限于过度瘢痕形成障碍(即纤维化)例如与年龄相关的黄斑变性、心脏重构和与心肌梗塞相关的衰竭、例如通常作为手术或损伤结果而发生的过度伤口愈合、瘢痕疙瘩、纤维瘤和支架使用。

[0350] 其它疾病包括移植排斥(对T细胞的抑制)和移植物抗宿主病、慢性肾病、全身性炎症障碍、脑部炎症障碍包括疟疾和非洲锥虫病、中风和肺炎球菌脑膜炎。

[0351] 本发明还提供治疗方法,其中将本申请描述的至少一种化学实体作为唯一的活性剂给药于受试者。本发明还提供治疗方法,其中将本申请描述的至少一种化学实体与一种或多种其它活性剂联合给药于受试者。

[0352] 通常,本申请描述的化学实体将以治疗有效量通过就具有类似用途的药物而言的任意公知给药模式来给药。化合物即活性成分的实际量将取决于多种因素例如待治疗的疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、所使用的化合物的效力、给药途径和形式及本领域技术人员公知的其它因素。药物可每天给药至少一次,例如每天给药一次或两次。

[0353] 在一些实施方案中,本申请描述的化学实体以药物组合物的形式来给药。因此,本发明提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体及至少一种选自载体、辅料和赋形剂的药用媒介物。

[0354] 药用媒介物必须具有足够高的纯度和足够低的毒性以使它们适于给药于待治疗的动物。媒介物可为惰性的或其可具有药学益处。为了在每个单位剂量中给药所述化学实体,与所述化学实体一起使用的媒介物的量足以提供实用量的物质。

[0355] 示例性的药用载体或其组分为糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和甲基纤维素;西黄蓍胶粉;麦芽;明胶;滑石;固体润滑剂,例如硬脂酸和硬脂酸镁;硫酸钙;合成油;植物油,例如花生油、棉籽油、芝麻油、橄榄油和玉米油;多元醇,例如丙二醇、甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;海藻酸;磷酸盐缓冲溶液;乳化剂,例如吐温;润湿剂,例如月桂基硫酸钠;着色剂;矫味剂;压片剂;稳定剂;抗氧化剂;防腐剂;无热原水;等渗盐水;和磷酸盐缓冲溶液。

[0356] 任选的活性剂可包含在药物组合物中,所述任选的活性剂基本不干扰本申请描述的化学实体的活性。

[0357] 将有效浓度的本申请描述的至少一种化学实体与适当的药用媒介物混合。当所述化学实体表现出不足的溶解度时,可使用使化合物增溶的方法。上述方法为本领域技术人员已知的且包括但不限于使用共溶剂例如二甲基亚砷(DMSO)、使用表面活性剂例如吐温或溶解在碳酸氢钠水溶液中。

[0358] 当与本申请描述的化学实体混合时或当加入本申请描述的化学实体时,所得混合物可为溶液、混悬液、乳液等。所得混合物的形式取决于多种因素,包括所预期的给药模式和所述化学实体在所选媒介物中的溶解度。足以缓解所治疗的疾病的症状的有效浓度可凭经验来确定。

[0359] 本申请描述的化学实体可如下以剂量单位制剂的形式给药:口服、局部、胃肠外、静脉内、肌内注射、吸入或喷雾、舌下、透皮、含服、直肠、眼用溶液或其它方式。

[0360] 可将药物组合物配制成用于口服,例如片剂、糖锭剂、锭剂、水性或油性混悬剂、可分散的粉末剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂、软胶囊剂、糖浆剂或酞剂。预期用于口服的药物组合物可根据本领域已知的用于制备药物组合物的任意方法来制备且上述组合物可含有一种或多种试剂例如甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂以提供药学上美观和适口的制剂。在一些实施方案中,口服药物组合物含有0.1至99%的本申请描述的至少一种化学实体。在一些实施方案中,口服药物组合物含有至少5%(重量%)的本申请描述的至少一种化学实体。一些实施方案含有25%至50%或5%至75%的本申请描述的至少一种化学实体。

[0361] 口服给药的药物组合物还包括液体溶液剂、乳剂、混悬剂、散剂、颗粒剂、酞剂、酞剂、糖浆剂等。适于制备上述组合物的药用载体为本领域公知的。口服药物组合物可含有防腐剂、矫味剂、甜味剂(例如蔗糖或糖精)、掩味剂和着色剂。

[0362] 用于糖浆剂、酞剂、乳剂和混悬剂的常见载体组分包括乙醇、甘油、丙二醇、聚乙二醇、液体蔗糖、山梨醇和水。糖浆剂和酞剂可用甜味剂例如甘油、丙二醇、山梨醇或蔗糖配制。上述药物组合物还可含有缓和剂。

[0363] 例如,可将本申请描述的化学实体引入到口服液体制剂例如水性或油性混悬剂、溶液剂、乳剂、糖浆剂或酞剂中。另外,含有这些化学实体的药物组合物可按干燥产品的形式来提供,其在使用前用水或其它适当的媒介物复溶。上述液体制剂可含有常规添加剂例如助悬剂(例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、葡萄糖/糖、糖浆、明胶、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、硬脂酸铝凝胶和氢化食用脂)、乳化剂(例如卵磷脂、脱水山梨醇单油酸酯或阿拉伯胶)、非水性媒介物[其可包括食用油(例如杏仁油、分级椰子油、硅酯、丙二醇和乙醇)]和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸)。

[0364] 对于混悬剂,常见的助悬剂包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、AVICEL RC-591、西

黄耆胶和海藻酸钠；常见的润湿剂包括卵磷脂和聚山梨酯80；且常见的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯和苯甲酸钠。

[0365] 水性混悬剂含有活性物质及适于制备水性混悬剂的赋形剂。上述赋形剂为助悬剂，例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯基吡咯烷酮、西黄耆胶和阿拉伯胶；分散剂或润湿剂；上述赋形剂可为天然存在的磷脂例如卵磷脂或氧化烯与脂肪酸的缩合产物例如聚氧乙烯硬脂酸酯或氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合产物例如十七烯氧基鲸蜡醇或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的部分酯的缩合产物例如聚氧乙烯山梨醇代替物或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的部分酯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨醇代替物。水性混悬剂还可含有一种或多种防腐剂例如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯。

[0366] 油性混悬剂可如下制备：将活性成分混悬在植物油例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油中或混悬在矿物油例如液体石蜡中。油性混悬剂可含有增稠剂例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可加入甜味剂例如上述那些甜味剂和矫味剂以提供适口的口服制剂。这些药物组合物可通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸来防腐。

[0367] 药物组合物还可呈水包油型乳剂形式。油相可为植物油例如橄榄油或花生油或矿物油例如液体石蜡或这些油的混合物。适当的乳化剂可为天然存在的胶类例如阿拉伯胶或西黄耆胶、天然存在的磷脂例如大豆磷脂或卵磷脂、衍生自脂肪酸和己糖醇或己糖醇酐的酯或部分酯例如脱水山梨醇单油酸酯和所述部分酯与氧化乙烯的缩合产物例如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。

[0368] 适于通过加入水来制备水性混悬剂的可分散的粉末剂和颗粒剂为活性成分与分散剂或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂的混合物。适当的分散剂或润湿剂和助悬剂的实例如上所述。

[0369] 片剂通常包含常规药用辅料，例如惰性稀释剂，例如碳酸钙、碳酸钠、甘露醇、乳糖和纤维素；粘合剂，例如淀粉、明胶和蔗糖；崩解剂，例如淀粉、海藻酸和交联羧甲基纤维素；润滑剂，例如硬脂酸镁、硬脂酸和滑石。助流剂例如二氧化硅可用于改善粉末混合物的流动性。为了美观，可加入着色剂例如FD&C染料。甜味剂和矫味剂例如阿司帕坦、糖精、薄荷醇、薄荷和水果香料可为用于咀嚼片的有用辅料。胶囊剂（包括定时释放和持续释放制剂）通常包含一种或多种上述固体稀释剂。载体组分的选择通常取决于次级考虑因素例如味道、成本和贮存稳定性。

[0370] 上述药物组合物还可通过常规方法通常用pH依赖性包衣或时间依赖性包衣进行包衣，从而使所述化学实体在胃肠道中在所期望的局部给药部位附近释放或使所述化学实体在不同的时间释放以延长所期望的作用。上述剂型通常包含但不限于一种或多种乙酸邻苯二甲酸纤维素、聚乙烯基乙酸邻苯二甲酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基纤维素、丙烯酸树脂包衣、蜡和虫胶。

[0371] 口服药物组合物还可按硬明胶胶囊剂（其中将活性成分与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合）或软明胶胶囊剂（其中将活性成分与水或油性介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合）的形式来提供。

[0372] 药物组合物可呈无菌注射用水性或油性混悬剂的形式。该混悬剂可根据已知的技术使用上述那些适当的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。无菌注射剂还可为在胃肠外可接

受的无毒媒介物中的无菌注射用溶液剂或混悬剂,例如在1,3-丁二醇中的溶液剂。可使用且可接受的媒介物包括水、林格溶液和等渗氯化钠溶液。另外,通常使用无菌不挥发性油作为溶剂或混悬介质。出于该目的,可使用任意温和的不挥发性油,包括合成性甘油一酯或甘油二酯。另外,脂肪酸例如油酸可用于制备注射剂。

[0373] 本申请描述的化学实体可在无菌介质中来胃肠外给药。胃肠外给药包括皮下注射、静脉内注射、肌肉注射、鞘内注射或输注技术。可将本申请描述的化学实体混悬或溶解在媒介物中,这取决于所使用的媒介物和浓度。有利地,可将辅料例如局部麻醉剂、防腐剂和缓冲剂溶解在媒介物中。在用于胃肠外给药的多种药物组合物中,载体占组合物总重量的至少90%。在一些实施方案中,用于胃肠外给药的载体选自丙二醇、油酸乙酯、吡咯烷酮、乙醇和芝麻油。

[0374] 本申请描述的化学实体还可按用于药物直肠给药的栓剂形式来给药。这些药物组合物可如下制备:将药物与适当的非刺激性赋形剂混合,所述赋形剂在常温为固体,但在直肠温度为液体,因此将在直肠中融化以释放药物。上述物质包括可可脂和聚乙二醇。

[0375] 可将本申请描述的化学实体配制成用于局部施用,例如局部施用于皮肤和粘膜,例如在眼中,呈凝胶剂、乳膏剂和洗剂形式及用于施用于眼。局部用药物组合物可呈任意形式,包括例如溶液剂、乳膏剂、软膏剂、凝胶剂、洗剂、乳剂、清洁剂、增湿剂、喷雾剂、皮肤贴剂等。

[0376] 可将上述溶液剂与适当的盐一起配制成浓度为0.01%-10%的等渗溶液(pH 5-7)。还可将本申请描述的化学实体配制成透皮贴剂以供透皮给药。

[0377] 可将包含本申请描述的至少一种化学实体的局部用药物组合物与本领域公知的多种载体物质混合,所述载体物质例如水、醇、芦荟凝胶、尿囊素、甘油、维生素A和E油、矿物油、丙二醇、PPG-2丙酸肉豆蔻酯等。

[0378] 适于用在局部用载体中的其它物质包括例如润滑药、溶剂、保湿剂、增稠剂和粉末物质。这些类型的物质可单独使用或以一种或多种物质的混合物形式来使用,所述物质的实例各自如下所述:

[0379] 代表性的润滑药包括硬脂醇、单蓖麻油酸甘油酯、单硬脂酸甘油酯、丙烷-1,2-二醇、丁烷-1,3-二醇、貂油、鲸蜡醇、异硬脂酸异丙酯、硬脂酸、棕榈酸异丁酯、硬脂酸异鲸蜡酯、油醇、月桂酸异丙酯、月桂酸己酯、油酸癸酯、十八烷-2-醇、异鲸蜡醇、棕榈酸鲸蜡酯、二甲基聚硅氧烷、癸二酸二正丁酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸异丙酯、硬脂酸丁酯、聚乙二醇、三甘醇、羊毛脂、芝麻油、椰子油、花生油、蓖麻油、乙酰化羊毛脂醇、石油、矿物油、肉豆蔻酸丁酯、异硬脂酸、棕榈酸、亚油酸异丙酯、乳酸月桂酯、乳酸肉豆蔻酯、油酸癸酯和肉豆蔻酸肉豆蔻酯;推进剂,例如丙烷、丁烷、异丁烷、甲醚、二氧化碳和一氧化二氮;溶剂,例如乙醇、二氯甲烷、异丙醇、蓖麻油、乙二醇单乙醚、二甘醇单丁醚、二甘醇单乙醚、二甲基亚砷、二甲基甲酰胺和四氢呋喃;保湿剂,例如甘油、山梨醇、吡咯烷-2-酮-5-甲酸钠、可溶性胶原、邻苯二甲酸二丁酯和明胶;和粉末物质,例如白垩、滑石、漂白土、高岭土、淀粉、胶类、胶体二氧化硅、聚丙烯酸钠、蒙脱石四烷基铵、蒙脱石三烷基芳基铵、经化学改性的硅酸镁铝、经有机改性的蒙脱石粘土、水合硅酸铝、烟雾硅胶、羧基乙烯基聚合物、羧甲基纤维素钠和乙二醇单硬脂酸酯。

[0380] 本申请描述的化学实体还可按脂质体给药系统的形式来局部给药,例如小单层囊

泡、大单层囊泡和多层囊泡。脂质体可由多种磷脂例如胆固醇、硬脂胺或磷脂酰胆碱来形成。

[0381] 可用于实现全身给药所述化学实体的其它药物组合物包括舌下、含服和经鼻剂型。上述药物组合物通常包含一种或多种可溶性填充剂物质(例如蔗糖、山梨醇和甘露醇)和粘合剂(例如阿拉伯胶、微晶纤维素、羧甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素)。还可包含上述助流剂、润滑剂、甜味剂、着色剂、抗氧化剂和矫味剂。

[0382] 用于吸入的药物组合物通常可按溶液剂、混悬剂或乳剂的形式来提供,其可按干粉或气雾剂的形式来给药[使用常规推进剂(例如二氯二氟甲烷或三氯氟甲烷)]。

[0383] 药物组合物还可任选含有活性增强剂。活性增强剂可选自很多种分子,所述分子以不同方式发挥作用以提高本申请描述的化学实体的治疗作用或独立于本申请描述的化学实体的治疗作用。具体类型的活性增强剂包括透皮促进剂和吸收促进剂。

[0384] 药物组合物还可含有其它活性剂,所述其它活性剂可选自很多种分子,所述分子以不同方式发挥作用以提高本申请描述的至少一种化学实体的治疗作用。这些任选的其它活性剂当存在时通常以范围为0.01%至15%的水平用在药物组合物中。一些实施方案按组合物的重量计含有0.1%至10%的其它活性剂。其它实施方案按组合物的重量计含有0.5%至5%的其它活性剂。

[0385] 本发明还提供包装的药物组合物。上述包装组合物含有包含本申请描述的至少一种化学实体的药物组合物和使用所述组合物治疗受试者(通常为人类患者)的说明书。在一些实施方案中,所述说明书指出使用所述药物组合物对患有由犬尿氨酸-3-单加氧酶活性介导的病症或障碍的患者进行治疗。包装的药物组合物可例如以包装的药物组合物中的标签形式向患者或护理人员提供处方信息。处方信息可包括例如与药物组合物相关的效力、剂量、给药、禁忌症和副反应信息。

[0386] 在所有上述内容中,所述化学实体可单独给药或以与其它活性剂的混合物形式给药或其它活性剂联合给药。

[0387] 本申请描述的方法包括治疗亨廷顿病的方法,包括治疗与亨廷顿病相关的记忆和/或认知缺损的方法,所述方法包括向受试者同时或先后给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗亨廷顿病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于阿米替林(Amitriptyline)、丙咪嗪(Imipramine)、地昔帕明(Despiramine)、去甲替林(Nortriptyline)、帕罗西汀(Paroxetine)、氟西汀(Fluoxetine)、舍曲林(Setraline)、丁苯那嗪(Terabenazine)、氟哌啶醇(Haloperidol)、氯丙嗪(Chlorpromazine)、硫利达嗪(Thioridazine)、舒必利(Sulpride)、喹硫平(Quetiapine)、氯氮平(Clozapine)和利培酮(Risperidone)。在使用同时给药的方法中,所述药物可存在于组合的组合物中或可分开给药。因此,本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗亨廷顿病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于阿米替林、丙咪嗪、地昔帕明、去甲替林、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那嗪、氟哌啶醇、氯丙嗪、硫利达嗪、舒必利、喹硫平、氯氮平和利培酮。类似地,本发明还提供包装的药物组合物,其含有包含本申请描述的至少一种化学实体的药物组合物和包含一种或多种用于治疗亨廷顿病的其它药物的另一种组合物,所述其它药物为例如但不限于阿米替林、丙咪嗪、地昔帕明、去甲替林、帕罗西汀、氟西汀、舍曲林、丁苯那嗪、氟哌啶醇、氯丙嗪、硫利达嗪、舒必利、喹硫平、氯氮平和利

培酮。

[0388] 本发明还提供治疗帕金森病的方法,包括治疗与帕金森病相关的记忆和/或认知缺损的方法,所述方法包括向受试者同时或先后给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗帕金森病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于左旋多巴(Levodopa)、溴隐亭(Parlodel)、培高利特(Permax)、普拉克索(Mirapex)、托卡朋(Tasmar)、Contan、丙环定(Kemadin)、苯海索(Artane)和苯扎托品(Cogentin)。在使用同时给药的方法中,所述药物可存在于组合的组合物中或可分开给药。因此,本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗帕金森病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、托卡朋、Contan、丙环定、苯海索和苯扎托品。本发明还提供包装的药物组合物,其含有包含本申请描述的至少一种化学实体的药物组合物和包含一种或多种用于治疗帕金森病的其它药物的另一种组合物,所述其它药物为例如但不限于左旋多巴、溴隐亭、培高利特、普拉克索、托卡朋、Contan、丙环定、苯海索和苯扎托品。

[0389] 本发明还提供治疗与阿尔茨海默病相关的记忆和/或认知缺损的方法,所述方法包括向受试者同时或先后给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗阿尔茨海默病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于加兰他敏(Reminy1)、他克林(Cognex)、多奈哌齐(Aricept)、利凡斯的明(Exelon)、美金刚(Akatinol)、新托平(Neotropin)、司来吉兰(Eldepryl)、雌激素(Estrogen)和氯碘喹啉(Cliquinol)。在使用同时给药的方法中,所述药物可存在于组合的组合物中或可分开给药。本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗阿尔茨海默病的其它药物,所述其它药物为例如但不限于加兰他敏、他克林、多奈哌齐、利凡斯的明、美金刚、新托平、司来吉兰、雌激素和氯碘喹啉。类似地,本发明还提供包装的药物组合物,其含有包含本申请描述的至少一种化学实体的药物组合物和包含一种或多种用于治疗阿尔茨海默病的其它药物的另一种组合物,所述其它药物为例如但不限于加兰他敏、他克林、多奈哌齐、利凡斯的明、美金刚、新托平、司来吉兰、雌激素和氯碘喹啉。

[0390] 本发明还提供治疗与痴呆或认知缺损相关的记忆和/或认知缺损的方法,所述方法包括向受试者同时或先后给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗痴呆的其它药物,所述其它药物为例如但不限于硫利达嗪、氟哌啶醇、利培酮、他克林、多奈哌齐和利凡斯的明。在使用同时给药的方法中,所述药物可存在于组合的组合物中或可分开给药。本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗痴呆的其它药物,所述其它药物为例如但不限于硫利达嗪、氟哌啶醇、利培酮、他克林、多奈哌齐和利凡斯的明。本发明还提供包装的药物组合物,其含有包含本申请描述的至少一种化学实体的药物组合物和包含一种或多种用于治疗痴呆的其它药物的另一种组合物,所述其它药物为例如但不限于硫利达嗪、氟哌啶醇、利培酮、他克林、多奈哌齐和利凡斯的明。

[0391] 本发明还提供治疗与癫痫相关的记忆和/或认知缺损的方法,所述方法包括向受试者同时或先后给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗癫痫的其它药物,所述其它药物为例如但不限于苯妥英、鲁米诺、卡马西平、双丙戊酸钠、双丙乙酸钠、乙琥胺、加巴喷丁、巴比妥、苯巴比妥和非尔氨酯。在使用同时给药的方法中,所述药物可存

在于组合的组合物中或可分开给药。本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗癫痫的其它药物,所述其它药物为例如但不限于苯妥英、鲁米诺、卡马西平、双丙戊酸钠、双丙乙酸钠、乙琥胺、加巴喷丁、巴比妥、苯巴比妥和非尔氨酯。本发明还提供包装的药物组合物,其含有包含本申请描述的至少一种化学实体的药物组合物和包含一种或多种用于治疗癫痫的其它药物的另一种组合物,所述其它药物为例如但不限于苯妥英、鲁米诺、卡马西平、双丙戊酸钠、双丙乙酸钠、乙琥胺、加巴喷丁、巴比妥、苯巴比妥和非尔氨酯。

[0392] 本发明还提供治疗与多发性硬化相关的记忆和/或认知缺损的方法,所述方法包括向受试者同时或先后给药本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗多发性硬化的其它药物,所述其它药物为例如但不限于托特罗定、奥昔布宁、羟考酮、重组干扰素 $\beta$ -1b、干扰素 $\beta$ -1a、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和Copaxone。在使用同时给药的方法中,所述药物可存在于组合的组合物中或可分开给药。本发明还提供药物组合物,其包含本申请描述的至少一种化学实体和一种或多种用于治疗多发性硬化的其它药物,所述其它药物为例如但不限于托特罗定、奥昔布宁、羟考酮、重组干扰素 $\beta$ -1b、干扰素 $\beta$ -1a、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和Copaxone。本发明还提供包装的药物组合物,其含有包含本申请描述的至少一种化学实体的药物组合物和包含一种或多种用于治疗多发性硬化的其它药物的另一种组合物,所述其它药物为例如但不限于托特罗定、奥昔布宁、羟考酮、重组干扰素 $\beta$ -1b、干扰素 $\beta$ -1a、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和Copaxone。

[0393] 当与一种或多种其它药物联用时,本申请描述的化合物可在给药其它药物前给药、在给药其它药物后给药或与其它药物同时给药。

[0394] 本申请描述的化合物的剂量取决于多种因素,包括待治疗的具体症状、症状的严重程度、给药途径、剂量间隔频率、所使用的具体化合物、化合物的效力、毒理学分布和药代动力学分布及是否存在任意不良副作用等。

[0395] 本申请描述的化学实体通常以就KMO抑制剂而言常用的剂量水平和方式来给药。例如,所述化学实体可按一次或多次剂量来口服给药,其中剂量水平通常为0.001-100mg/kg/日,例如0.01-100mg/kg/日,例如0.1-70mg/kg/日,例如0.5-10mg/kg/日。单位剂量形式通常可含有0.01-1000mg本申请描述的至少一种化学实体,例如0.1-50mg本申请描述的至少一种化学实体。所述化合物可按一次或多次剂量来静脉内给药,其中剂量水平为例如0.001-50mg/kg/日,例如0.001-10mg/kg/日,例如0.01-1mg/kg/日。单位剂量形式可含有例如0.1-10mg本申请描述的至少一种化学实体。

[0396] 呈标记形式的本申请描述的化学实体可用作诊断剂以鉴别和/或得到具有本申请所述功能即调节KMO活性的化合物。本申请描述的化学实体还可用于对生物学测定进行验证、优化和归一化。

[0397] 本申请使用的“标记”是指化合物用能够提供可检测的信号标记物进行直接或间接标记,所述标记物为例如放射性同位素、荧光标签、酶、抗体、粒子例如磁性粒子、化学发光标签或特异性结合分子等。特异性结合分子包括配对体,例如生物素和链霉抗生物素、地高辛和抗地高辛等。对于特异性结合成员,互补成员通常可按照已知的方法用上述用于检测的分子进行标记。标记物可直接或间接提供可检测的信号。

[0398] 在实施本申请所述方法的过程中,应当理解的是,当提及具体的缓冲剂、介质、试

剂、细胞、培养条件等时,不是旨在进行限制,而是使其能够被阅读以包括所有相关物质,本领域技术人员可认识到的是,这些相关物质在进行上述讨论的具体背景下是重要的或是有价值的。例如,一种缓冲剂系统或培养基通常可用另一种缓冲剂系统或培养基代替并仍实现类似(若不相同)的结果。本领域技术人员将具有就上述系统和方法学而言足够的知识以在不进行过度实验的情况下就能够进行上述代替,在使用本申请描述的方法和操作中,这样的代替将最佳地用于其目的。

## 实施例

- [0399] 本申请描述的化学实体、组合物和方法通过以下非限制性实施例来进一步说明。
- [0400] 本申请使用的以下缩写具有以下含义。若缩写未定义,则其具有其公认的含义。
- [0401] CDI=羰基二咪唑
- [0402] DCM=二氯甲烷
- [0403] DME=甲醚
- [0404] DMEM=达尔伯克改良伊格尔培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium)
- [0405] DMF=N,N-二甲基甲酰胺
- [0406] DMSO=二甲基亚砷
- [0407] EDC·HCl=1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
- [0408] EtOH=乙醇
- [0409] Et<sub>2</sub>O=乙醚
- [0410] EtOAc=乙酸乙酯
- [0411] g=克
- [0412] hr=小时
- [0413] HOBt=1-羟基苯并三唑
- [0414] LiHMDS=二(三甲基甲硅烷基)氨基锂
- [0415] LC/MS=液相色谱/质谱
- [0416] mg=毫克
- [0417] min=分钟
- [0418] mL=毫升
- [0419] mmol=毫摩尔
- [0420] mM=毫摩尔浓度
- [0421] ng=纳克
- [0422] nm=纳米
- [0423] nM=纳摩尔浓度
- [0424] PBS=磷酸盐缓冲盐水
- [0425] rt=室温
- [0426] TBME=叔丁基甲基醚
- [0427] THF=四氢呋喃
- [0428] TMOF=原甲酸三甲酯
- [0429]  $\mu$ L=微升

[0430]  $\mu\text{M}$  = 微摩尔浓度

[0431]  $1\text{g}/1\text{ml}$  = 1体积

[0432] 实验

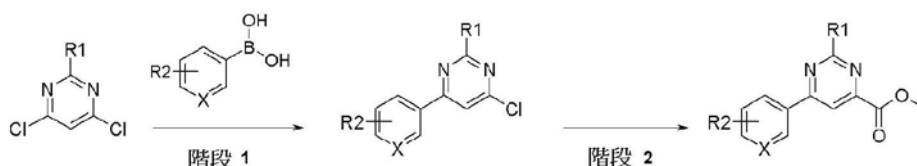
[0433] 商购试剂和溶剂 (HPLC级) 不经进一步纯化即使用。

[0434] 薄层色谱 (TLC) 分析用Kieselgel 60F<sub>254</sub> (Merck) 板进行并使用UV光来显影。微波反应使用CEM聚焦微波来进行。

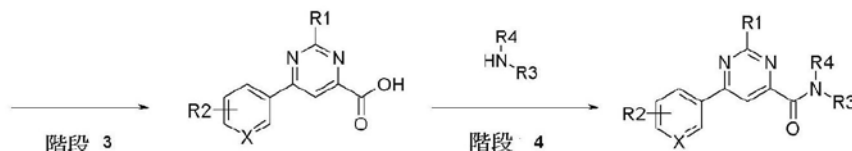
[0435] 分析性HPLC-MS用Agilent HP1100和Shimadzu 2010系统进行,其中使用反相Atlantis dC18柱 ( $5\mu\text{m}$ ,  $2.1 \times 50\text{mm}$ ), 梯度为历时3分钟5-100%B (A = 水/0.1%甲酸且B = 乙腈/0.1%甲酸), 注射体积为 $3\mu\text{l}$ , 流速 =  $1.0\text{ml}/\text{min}$ 。UV光谱以215nm记录, 其中使用Waters 2487双波长UV检测器或Shimadzu 2010系统。通过Shimadzu 2010LC-MS系统使用Waters ZMD在m/z为150至850的范围内以2次扫描/秒的采样速率和使用电喷雾离子化在m/z为100至1000的范围内以2Hz的采样速率得到质谱, 或分析性HPLC-MS用Agilent HP1100和Shimadzu 2010系统进行, 其中使用反相Water Atlantis dC18柱 ( $3\mu\text{m}$ ,  $2.1 \times 100\text{mm}$ ), 梯度为历时7分钟5-100%B (A = 水/0.1%甲酸且B = 乙腈/0.1%甲酸), 注射体积为 $3\mu\text{l}$ , 流速 =  $0.6\text{ml}/\text{min}$ 。UV光谱使用Waters 2996光敏二极管阵列或Shimadzu 2010系统以215nm来记录。通过Shimadzu 2010LC-MS系统使用Waters ZQ在m/z为150至850的范围内以2次扫描/秒的采样速率和使用电喷雾离子化在m/z为100至1000的范围内以2Hz的采样速率得到质谱。使用OpenLynx和OpenLynx Browser软件或Shimadzu PsiPort软件对数据进行积分和报告。

[0436] 实施例1

[0437] 反应方案1



[0438]



[0439] 参照反应方案1阶段1, 向搅拌的二氯嘧啶 (1当量) 于1,4-二噁烷 (15体积) 中的混悬液中加入硼酸 (0.7当量) 和Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (四(三苯基膦)钯) (0.025当量)。向所得混合物中加入2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液 (7.5体积), 将其在氮气下在90°C加热过夜。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解在EtOAc:水 (1:1) (100体积) 中且所得溶液用硅藻土过滤。分离有机层且水层再用EtOAc (50体积) 萃取。合并的有机层用饱和NaCl水溶液 (20体积) 洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并真空除去溶剂。所得残余物通过快速柱色谱 (洗脱剂为[0:1至1:19] EtOAc:庚烷) 来纯化, 得到所需目标化合物。

[0440] 参照反应方案1阶段2, 在配备有磁力搅拌子的瓶中将4-氯-6-取代的-苯基-嘧啶 (1当量)、PdCl<sub>2</sub>(dppf) · 2 · DCM ([1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 · 二氯甲烷) (0.05当量) 和三乙胺 (2当量) 混悬在经脱气的MeOH (50体积) 中。反应容器中的气氛如下用氮气置换: 连续排空并充入氮气 (将该过程重复三次)。然后瓶如下用CO吹洗: 连续充入CO并排空。

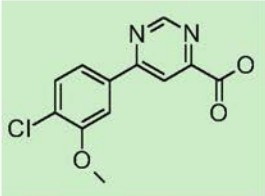
将容器加压至5巴CO并在搅拌下在50℃加热5小时。将反应容器冷却至室温,然后放出CO并用氮气吹洗。将反应混合物真空浓缩且将所得残余物溶解在EtOAc (30体积) 和水 (30体积) 中。溶液用脱脂棉过滤并分离有机层,用饱和NaCl水溶液 (15体积) 洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱 (洗脱剂为[0:1至1:9]EtOAc:庚烷) 来纯化,得到目标化合物。

[0441] 参照反应方案1阶段3,将6-取代的-苯基-嘧啶-4-羧酸甲酯 (1当量) 混悬在MeOH (20体积) 和1M NaOH溶液 (20体积) 中并在室温搅拌4小时。反应混合物用2M HCl酸化。可溶性产物用DCM (2×20体积) 萃取且合并的有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩,得到目标化合物。过滤不溶性产物,用水 (3×10体积) 和庚烷 (3×10体积) 洗涤,然后真空干燥,得到目标化合物。

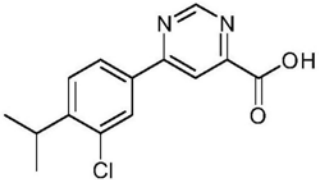
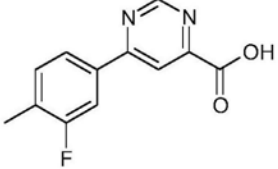
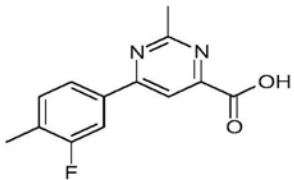
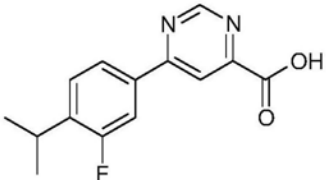
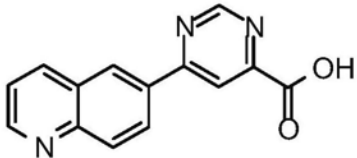
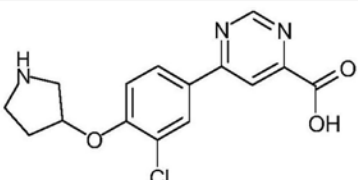
[0442] 参照反应方案1阶段4,所需酰胺类似物按照方法A、B、C或D中描述的操作来制备。

[0443] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0444]

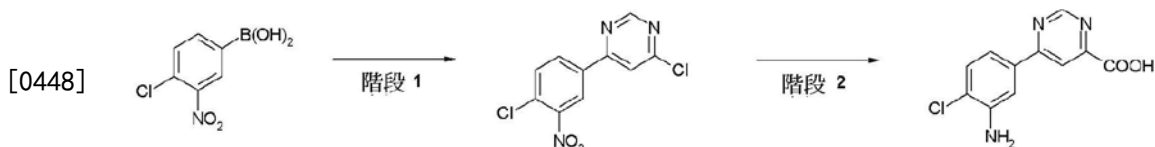
结构	分子量	质谱结果
	264.67	[M+H] <sup>+</sup> =265/267, 100%@rt=3.53 和 3.70min

[0445]

	276.72	$[M+H]^+ = 277/279$ , 99.9% @rt=4.32min
	232.22	$[M+H]^+ = 232$ , 100% @rt=3.52min
	246.24	$[M+H]^+ = 247$ , 100% @rt=3.66min
	260.27	$[M+H]^+ = 261.4$ , 100% @rt=4.13min
	251.25	$[M+H]^+ = 252$ , 99% @rt=2.32min
	319.75	$[M+H]^+ = 320$ , 97% @rt=2.29min

[0446] 实施例2

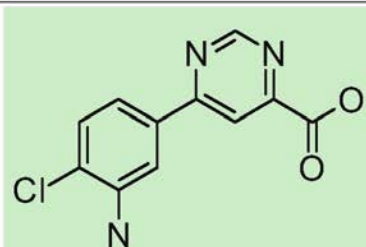
[0447] 反应方案2



[0449] 参照反应方案2阶段1,向经脱气的4-氯-3-硝基-苯硼酸(1当量)和4,6-二氯嘧啶(1.44当量)于1,4-二噁烷(16体积)和2N  $K_2CO_3$ (8体积)中的搅拌溶液中加入Pd( $PPh_3$ )<sub>4</sub>(0.06当量)且将混合物在氮气下加热至90℃且保持3.75小时。将冷却的反应混合物中的溶剂减压除去。然后加入DCM(25体积)和水(25体积)且未溶解的物质通过用硅藻土过滤来除去。减压浓缩来自滤液的有机相同时吸附到硅胶(8.2g)上。残余物使用干法快速色谱(梯度最高为10%EtOAc:庚烷)来纯化,得到目标化合物。

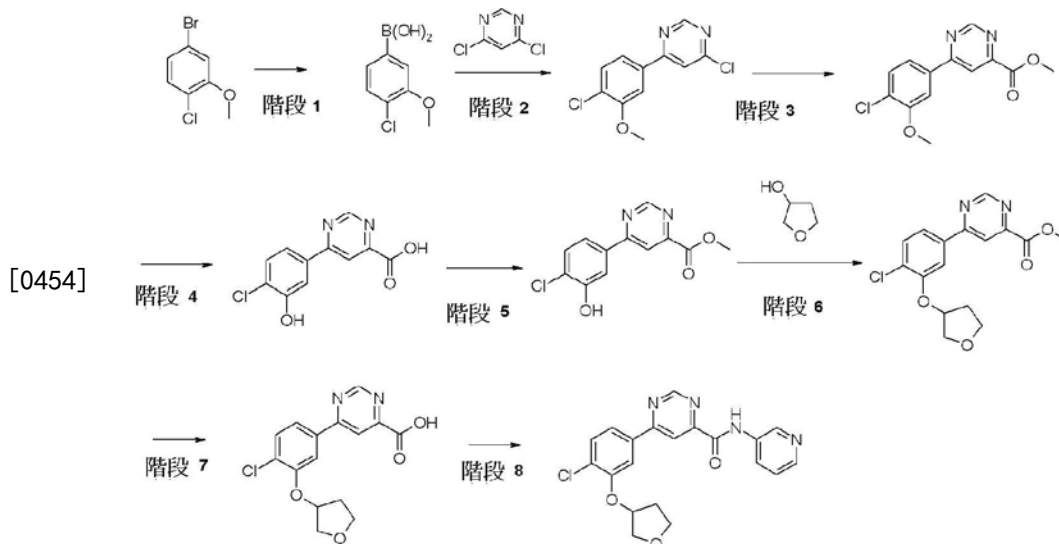
[0450] 参照反应方案2阶段2,在用于进行高压反应的金属容器中对经脱气的4-氯-6-(4-氯-3-硝基-苯基)-嘧啶(1当量)于MeOH(62体积)中的混悬液进行搅拌。然后加入三乙胺(2当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.05当量)且将容器密封。然后向容器中充入一氧化碳气体至压力为5巴并加热至50℃且保持18小时。放出过量的一氧化碳气体后,减压浓缩有机溶剂。向残余物中加入DCM(26体积)且滤出未溶解的物质并用DCM(10体积)洗涤。滤液用2N HCl(10体积)及水和盐水的1:1混合物(10体积)洗涤,然后减压浓缩同时吸附到硅胶(3.2g)上。残余物通过干法快速柱色谱(梯度最高为60%EtOAc:庚烷)来纯化,得到产物的混合物,其中主要产物经鉴定为甲酯。然后将固体溶解在2N HCl(30体积)中并用TBME(1×30体积和1×20体积)洗涤。将水层调整至pH 7并滤出所形成的析出物,用水(2×5体积)洗涤并风干,得到目标化合物。

[0451]

结构	分子量	质谱结果
	249.66	[M+H] <sup>+</sup> =250/252, 96%@rt=3.43min

[0452] 实施例3

[0453] 反应方案3



[0455] 参照反应方案3阶段1,在-78℃向5-溴-2-氯苯甲醚(1当量)/甲苯(8体积)和THF(3体积)中滴加n-BuLi(正丁基锂)(1.5当量)。将所得混合物在氮气下在-78℃搅拌30分钟。然后将硼酸三甲酯(2当量)加到反应混合物中并将其温热至室温且搅拌16小时。反应混合物用1M HCl淬灭并分离有机层。有机层用饱和NaCl水溶液(20体积)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空除去溶剂。所得残余物通过快速柱色谱(洗脱剂为[1:1]EtOAc:庚烷)来纯化,得到所需目标化合物(1.15g,31%)。

[0456] 参照反应方案3阶段2,向搅拌的二氯嘧啶(1当量)于1,4-二噁烷(20体积)中的混

悬液中加入硼酸(0.7当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.05当量)。向所得混合物中加入2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(10体积),将其在氮气下在90℃加热3小时。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解在EtOAc:水(1:1)(100体积)中且所得溶液用硅藻土过滤。分离有机层且水层再用EtOAc(50体积)萃取。合并的有机层用饱和NaCl水溶液(20体积)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空除去溶剂。所得残余物通过快速柱色谱(洗脱剂为[1:8]EtOAc:庚烷)来纯化,得到所需目标化合物(1.14g,73%)。

[0457] 参照反应方案3阶段3,在配备有磁力搅拌子的瓶中将4-氯-6-取代的-苯基-嘧啶(1当量)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>·DCM(0.05当量)和三乙胺(2当量)混悬在经脱气的MeOH(50体积)中。反应容器中的气氛如下用氮气置换:连续排空并充入氮气(将该过程重复三次)。然后瓶如下用CO吹洗:连续充入CO并排空。将容器加压至5巴CO并在搅拌下在50℃加热16小时。将反应容器冷却至室温,然后放出CO并用氮气吹洗。真空浓缩反应混合物且将所得残余物溶解在EtOAc(30体积)和水(30体积)中。分离有机层,用饱和NaCl水溶液(15体积)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。通过快速柱色谱(洗脱剂为[2:3]EtOAc:庚烷)来纯化,得到目标化合物(1.15g,96%)。

[0458] 参照反应方案3阶段4,在氮气下在-78℃向6-取代的-苯基-嘧啶-4-羧酸甲酯(1当量)于DCM(80体积)中的溶液中加入BBr<sub>3</sub>(3当量)。将反应混合物温热至0℃并搅拌1小时,然后将其在室温搅拌16小时。将反应混合物倒入冰(100体积)中并用EtOAc(150体积)萃取。分离有机层,用饱和NaCl水溶液(15体积)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。粗混合物(0.45g)不经进一步纯化即用于下一步。

[0459] 参照反应方案3阶段5,向6-取代的-苯基-嘧啶-4-羧酸(1当量)于MeOH(100体积)中的溶液中加入浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(2滴)。将反应混合物回流4小时。将反应混合物真空浓缩且将所得残余物溶解在EtOAc(30体积)和水(30体积)中。分离有机层,用饱和NaCl水溶液(15体积)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。粗混合物(0.48g)不经进一步纯化即用于下一步。

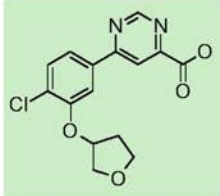
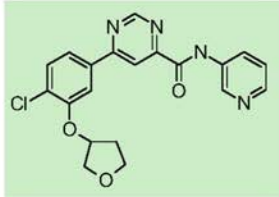
[0460] 参照反应方案3阶段6,在氮气下向6-取代的-苯基-嘧啶-4-羧酸甲酯(1.05当量)于THF(10体积)中的溶液中加入3-羟基咪唑(1当量)和PPh<sub>3</sub>(三苯基膦)(1.5当量)。将反应混合物冷却至0℃并缓慢加入DIAD(1.5当量)。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时。真空浓缩反应混合物且所得残余物用EtOAc和庚烷(1:2)研磨且过滤固体,得到所需化合物(0.42g,70%)。

[0461] 参照反应方案3阶段7,将6-取代的-苯基-嘧啶-4-羧酸甲酯(1当量)混悬在THF(20体积)和2M NaOH(3.14ml,6.28mmol,5当量)中并在室温搅拌4小时。真空除去THF,加入MeCN(乙腈)(10体积)且反应混合物用6M HCl酸化。过滤所得固体并用水和MeCN:水的混合物(1:1)洗涤,得到所需产物(0.335g,83%)。

[0462] 参照反应方案3阶段8,所需酰胺类似物按照方法B中描述的操作来制备。

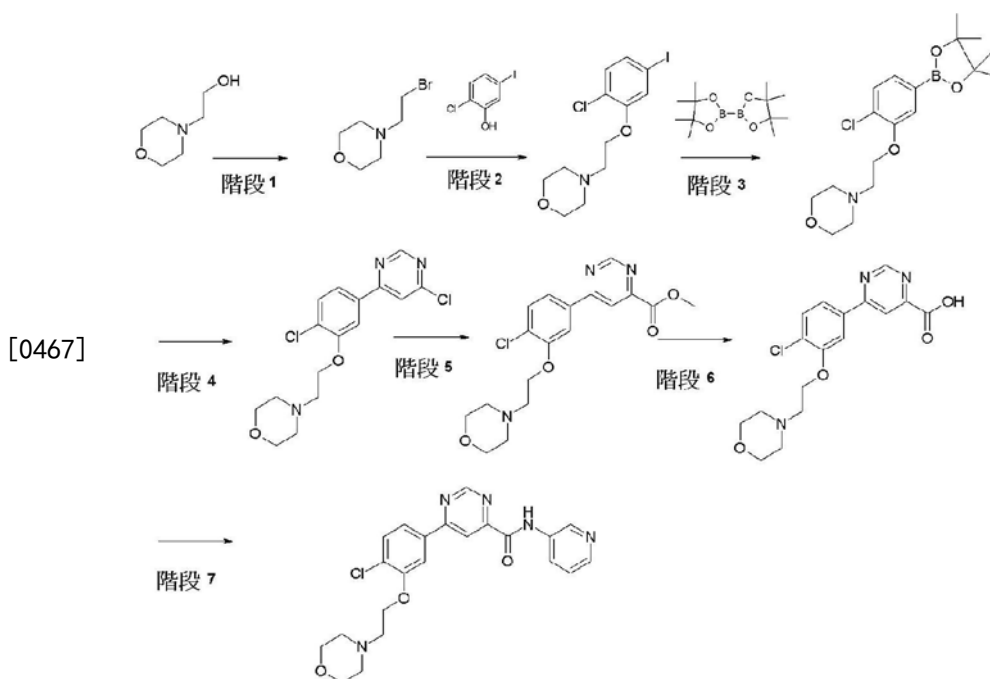
[0463] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0464]

结构	分子量	质谱结果
	320.73	$[M+H]^+ = 321/323$ , 100% @rt=3.55-3.82min
	396.84	$[M+H]^+ = 397/399$ , 98% @rt=3.7min

[0465] 实施例4

[0466] 反应方案4



[0468] 参照反应方案4阶段1,在0℃向N-(2-羟基乙基)吗啉(1当量)/DCM(70体积)中加入二溴三苯基膦烷(1.2当量)。将反应混合物温热至室温并搅拌16小时。真空除去溶剂。向反应混合物中加入DCM(10体积)。过滤析出物,得到目标化合物。粗混合物不经进一步纯化即用于下一步。

[0469] 参照反应方案4阶段2,向N-(2-溴乙基)吗啉(1.1当量)/DMF(15体积)中加入2-氯-5-碘苯酚(1当量)和 $CS_2CO_3$ (2.5当量)。将反应混合物在氮气下回流3小时。将反应混合物冷却至室温并加入EtOAc(40体积)和氨水(40体积)。分离有机层且水层再用EtOAc(50体积)萃取。合并的有机层用饱和NaCl水溶液(20体积)洗涤,用 $Na_2CO_3$ 干燥,过滤并真空除去溶剂。所得残余物通过快速柱色谱(洗脱剂为[3:1]EtOAc:庚烷)来纯化,得到所需目标化合物。

[0470] 参照反应方案4阶段3,向搅拌的3-取代的-4-氯-碘苯(1当量)于经脱气的DMF(15体积)中的混悬液中加入联硼酸二频哪醇酯(1.05当量)、 $Pd(OAc)_2$ (二乙酸钯)(0.04当量)

和KOAc (乙酸钾) (3.0当量)。将反应混合物在氮气下在90℃加热5小时。将反应混合物冷却至室温并用硅藻土过滤,然后真空浓缩,得到粗产物。粗品不经进一步纯化即用于下一步。

[0471] 参照反应方案4阶段4,向搅拌的二氯嘧啶(1当量)于1,4-二噁烷(90体积)中的混悬液中加入硼酸酯(1.0当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.03当量)。向所得混合物中加入2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3当量)溶液,将其在氮气下在90℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。将残余物溶解在EtOAc:水(1:1)(100体积)中且所得溶液用硅藻土过滤。分离有机层且水层再用EtOAc(50体积)萃取。合并的有机层用饱和NaCl水溶液(20体积)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空除去溶剂。所得残余物通过快速柱色谱(洗脱剂为[3:1]EtOAc:庚烷)来纯化,得到所需目标化合物。

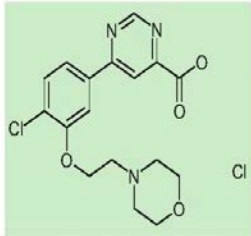
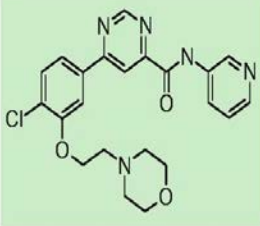
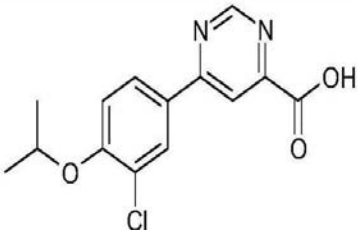
[0472] 参照反应方案4阶段5,在配备有磁力搅拌子的瓶中将4-氯-6-取代的-苯基-嘧啶(1当量)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>·DCM(0.05当量)和三乙胺(2当量)混悬在经脱气的MeOH(50体积)中。反应容器中的气氛如下用氮气置换:连续排空并充入氮气(将该过程重复三次)。然后瓶如下用CO吹洗:连续充入CO并排空。将容器加压至5巴CO并在搅拌下在50℃加热16小时。将反应容器冷却至室温,然后放出CO并用氮气吹洗。真空浓缩反应混合物且将所得残余物溶解在EtOAc(30体积)和水(30体积)中。分离有机层,用饱和NaCl水溶液(15体积)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。通过使用MeOH进行重结晶来纯化,得到目标化合物。

[0473] 参照反应方案4阶段6,将6-取代的-苯基-嘧啶-4-羧酸甲酯(1当量)混悬在THF(20体积)和2M NaOH(2.5当量)中并在室温搅拌4小时。除去溶剂(THF)且反应混合物用2M HCl酸化。过滤所得固体并用水洗涤,得到所需产物。

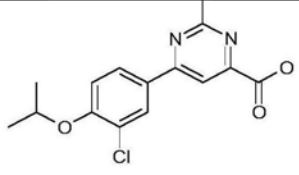
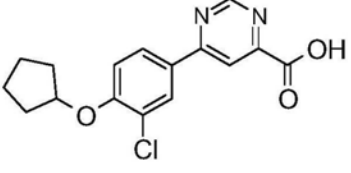
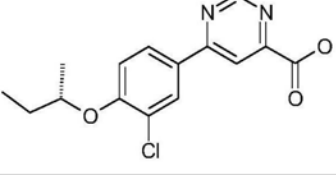
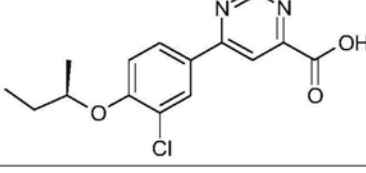
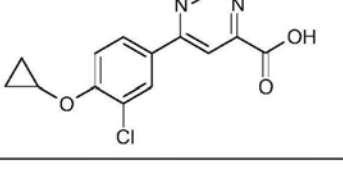
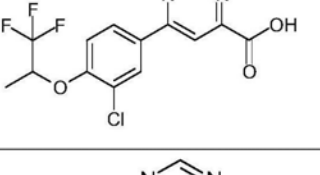
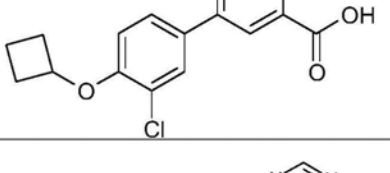
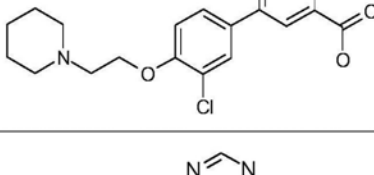
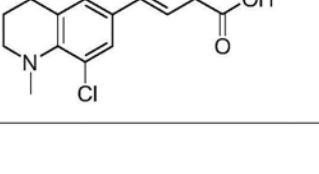
[0474] 参照反应方案4阶段7,所需酰胺类似物按照方法B中描述的操作来制备。

[0475] 以下化合物基本如上所述来制备。

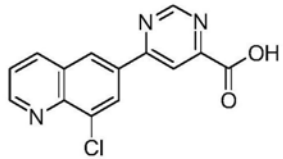
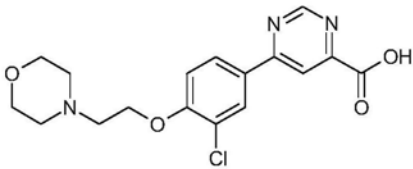
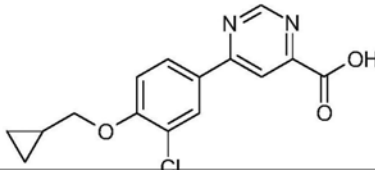
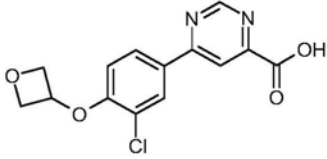
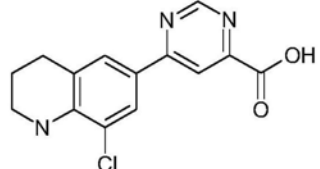
[0476]

结构	分子量	质谱结果
	400.26	[M+H] <sup>+</sup> =364, 98%@rt=2.41min
	439.91	[M+H] <sup>+</sup> =440, 99%@rt=2.54min
	292.72	[M+H] <sup>+</sup> =293/295, 100%@rt=4.18min

[0477]

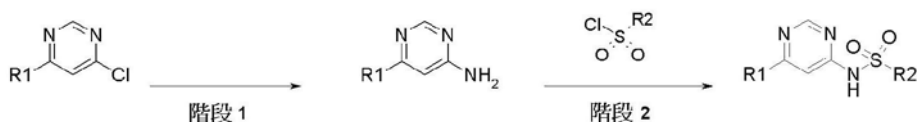
	306.75	$[M+H]^+=307/309$ , 100%@rt=4.10min
	318.76	$[M+H]^+=319$ , 100%@rt=4.61min
	306.75	$[M+H]^+=307/309$ , 100%@rt=4.37min
	306.75	$[M+H]^+=307/309$ , 100%@rt=4.37min
	290.71	$[M+H]^+=291/293$ , 100%@rt=3.93min
	346.69	$[M+H]^+=347/349$ , 92/8%@rt=4.22
	304.79	$[M+H]^+=305/307$ , 100%@rt=4.20min
	360.82	$[M+H]^+=362/364$ , 100%@rt=2.55min
	303.75	$[M+H]^+=304$ , 100%@rt=3.78min

[0478]

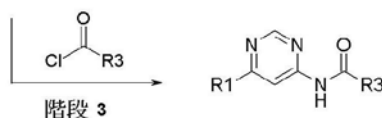
	307.67	$[M+H]^+=286/288$ , 99%@rt=3.26min
	363.8	$[M+H]^+=364/366$ 100%@rt=2.29min
	302.72	$[M-Na]^-=303/305$ 100%@rt=4.14min
	305.89	$[M+H]^+=307/309$ , 95%@rt=3.37min
	289.71	$[M+H]^+=290$ , 100%@rt=3.74min

[0479] 实施例5

[0480] 反应方案5



[0481]



[0482] 参照反应方案5阶段1,将4-氯-6-(取代的-苯基)-嘧啶(1当量)混悬在1,4-二噁烷(3体积)中且向混悬液中加入氢氧化铵(6体积)。将反应混合物在压力管中在搅拌下在95℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温且滤出析出物并用水洗涤,得到目标化合物。

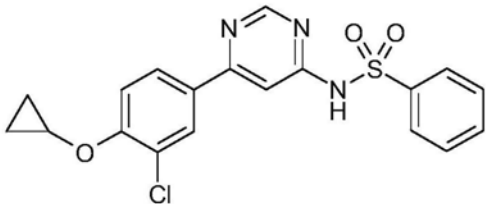
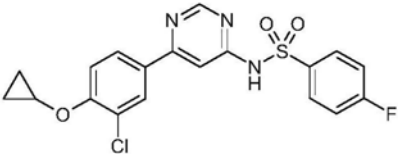
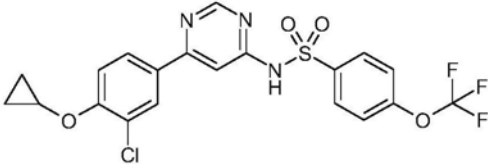
[0483] 参照反应方案5阶段2,将6-(取代的-苯基)-嘧啶-4-基胺(1当量)混悬在1,4-二噁烷(20体积)中。加入氢化钠(6当量)且将混悬液在环境温度搅拌1小时。加入吡啶-3-磺酰氯或苯磺酰氯(1.2当量)且将反应混合物在80℃搅拌24小时。对于吡啶磺酰氯衍生物,反应通过加入水来淬灭并真空除去溶剂。通过快速柱色谱(洗脱剂为[0:1至1:4]MeOH:EtOAc)来纯化,得到目标化合物。对于苯磺酰氯衍生物,加入乙腈/水并滤出固体。真空浓缩滤液且将残余物在EtOAc中研磨,得到钠盐,其为粉末。然后钠盐先后用枸橼酸水溶液和水洗涤且干燥,

得到所需化合物。

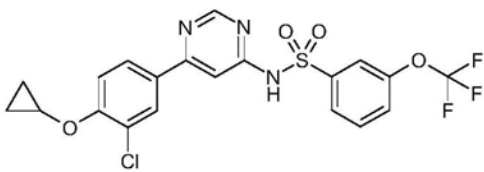
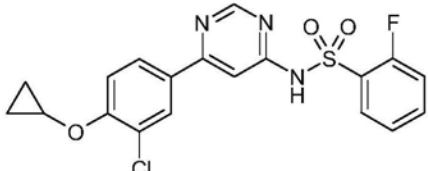
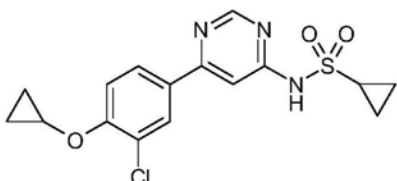
[0484] 参照反应方案5阶段3,将6-(取代的-苯基)-嘧啶-4-基胺(1当量)混悬在1,4-二噁烷或DMF(20体积)中。加入氢化钠(3当量)且将混悬液在室温搅拌10-60分钟。加入适当的酰氯(1.5当量)且将反应混合物在室温搅拌1小时。反应通过LCMS来监测。若反应未完成,则向反应混合物中加入氢化钠(1当量),然后将其在50°C加热16小时。完成后,反应用水淬灭。若发生析出,则过滤析出物并通过快速柱色谱(使用适当的洗脱剂)来进一步纯化;若未发生析出,则所需物质用EtOAc萃取。有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并真空除去溶剂。所需化合物按需通过研磨或制备性HPLC来进一步纯化。

[0485] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0486]

结构	分子量	质谱结果
	401.87	[M+H] <sup>+</sup> =402, 99%@rt=4.53min
	419.87	[M+H] <sup>+</sup> =420, 100%@rt=4.61min
	485.87	[M+H] <sup>+</sup> =486, 100%@rt=5.01min

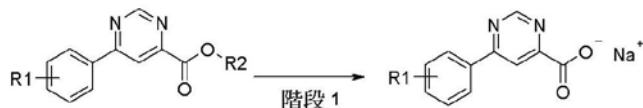
[0487]

	485.87	[M+H] <sup>+</sup> =487, 100%@rt=4.91min
	419.87	[M+H] <sup>+</sup> =420, 99.5%@rt=4.51min
	365.84	[M+H] <sup>+</sup> =366, 100%@rt=4.28min

[0488] 实施例6

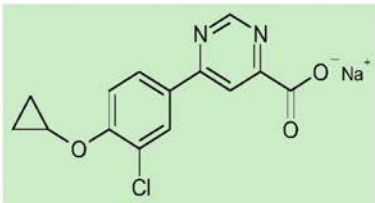
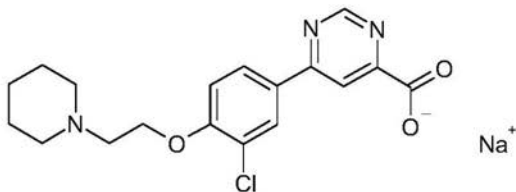
[0489] 反应方案6

[0490]

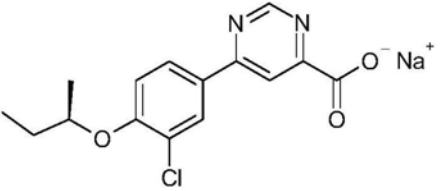
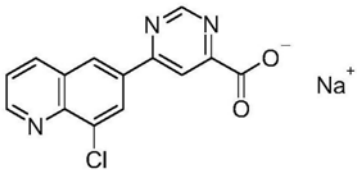
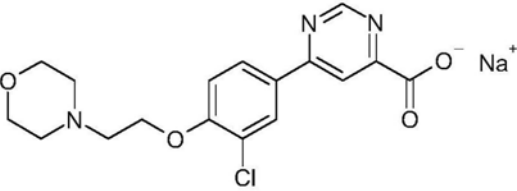
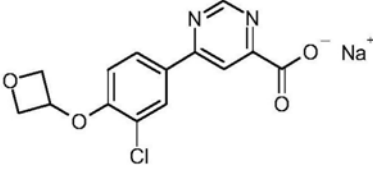


[0491] 参照反应方案6阶段1,向搅拌的6-(3-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸(1当量)或6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯于THF(20体积)中的溶液中滴加1M NaOH溶液。将混合物在环境温度搅拌并过滤所得析出物且用水/THF或先后用水和庚烷洗涤,得到所需盐。

[0492]

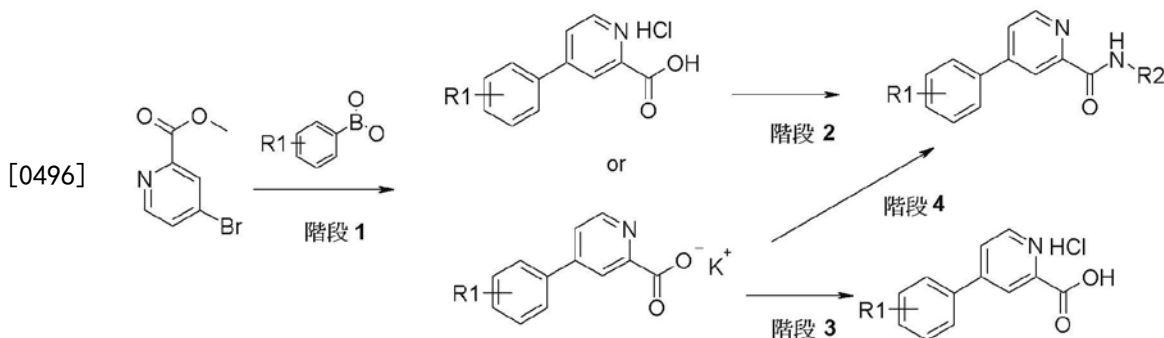
结构	分子量	质谱结果
	312.68	[M+H] <sup>+</sup> =291/293, 100%@rt=3.97min
	383.81	[M+H] <sup>+</sup> =362/364, 100%@rt=2.55min

[0493]

	328.73	$[M+H]^+ = 307/309$ , 100% @rt=4.35min
	307.67	$[M+H]^+ = 286/288$ , 99% @rt=3.26min
	385.8	$[M-Na+2H]^+ = 364/366$ , 100% @rt=2.29min
	328.69	$[M+H]^+ = 307/309$ , 87% @rt=3.37min

[0494] 实施例7

[0495] 反应方案7



[0497] 参照反应方案7阶段1,向搅拌的4-溴-吡啶-2-羧酸甲酯(1当量)于1,4-二噁烷(20体积)中的混悬液中加入适当的取代的苯基硼酸(1.1当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.05当量)。加入2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(7.5体积)且将反应混合物在氮气下在搅拌下在90℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温且过滤分离所得析出物,得到酸中间体,其为钾盐,所述钾盐不经进一步纯化即用于该阶段。对于3-氯苯基类似物,冷却后未形成析出物,因此真空除去溶剂。将所得残余物溶解在EtOAc和水中。分离两相。真空除去EtOAc且所得残余物通过快速柱色谱(洗脱剂为[5:95]甲醇:DCM)来纯化,得到所需4-(3-氯-苯基)-吡啶-2-羧酸甲酯。对水相进行酸化并过滤分离所得析出物且按原样用于阶段2,通过制备性HPLC来进一步纯化,得到所需4-(3-氯-苯基)-吡啶-2-羧酸。

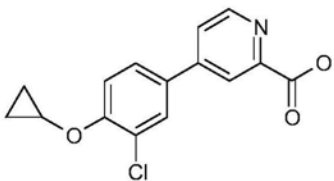
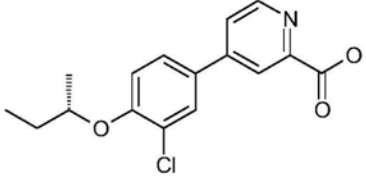
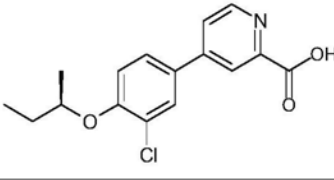
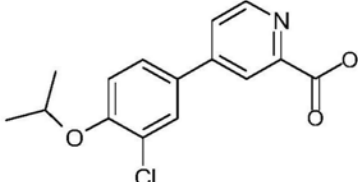
[0498] 参照反应方案7阶段2,所需酰胺类似物按照方法A中描述的操作由4-(3-氯-苯基)-吡啶-2-羧酸盐来制备且通过在乙腈/水(1/1)中或先后在水和庚烷中研磨来纯化。

[0499] 参照反应方案7阶段3,将阶段1中分离的钾盐混悬在HCl(2M)中并在环境温度搅拌2小时。过滤固体并用水洗涤,得到所需目标化合物。

[0500] 参照反应方案7阶段4,所需酰胺类似物按照方法A中描述的操作由4-(取代的-苯基)-吡啶-2-羧酸钾盐来制备且通过在乙腈/水(1/1)中或先后在水和庚烷中研磨来纯化。

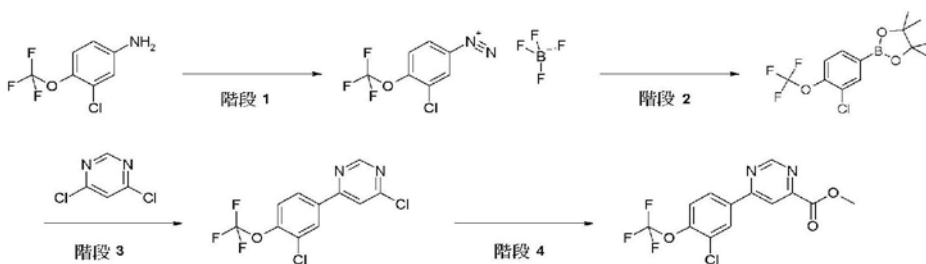
[0501] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0502]

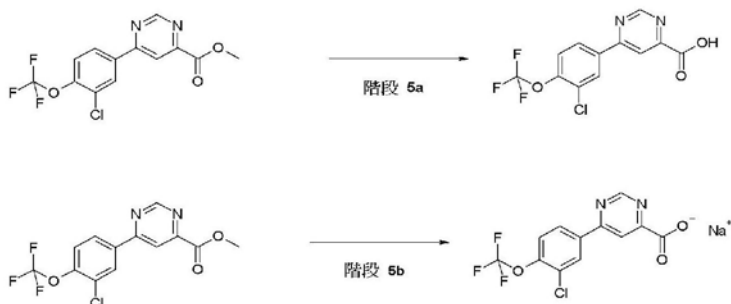
结构	分子量	质谱结果
	289.72	$[M+H]^+ = 290/292$ , 98% @rt=3.31min
	305.76	$[M+H]^+ = 306/308$ , 99% @rt=3.73min
	305.76	$[M+H]^+ = 306/308$ , 99% @rt=3.71min
	291.74	$[M+H]^+ = 292/294$ , 100% @rt=3.44min

[0503] 实施例8

[0504] 反应方案8



[0505]



[0506] 参照反应方案8阶段1,在 $-5^{\circ}\text{C}$ 历时30分钟将 $\text{NaNO}_2$  (2.4当量)于水(5体积)中的溶液缓慢加到[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]胺(1当量)于15% $\text{HCl}$  (7体积)中的混悬液中。过滤除去固体物质且将 $\text{NaBF}_4$  (1.6当量)于水(4体积)中的溶液与滤液混合。过滤收集所得固体,用最小量的水洗涤并在烧结漏斗上真空干燥1小时。然后将其在真空烘箱中在 $40^{\circ}\text{C}$ 干燥至恒重,得到所需产物。

[0507] 参照反应方案8阶段2,在用冰浴冷却的烧瓶中将3-氯-4-(三氟甲氧基)苯-1-重氮鎇四氟硼酸盐(1当量)与联硼酸二频哪醇酯(1.05当量)混合。加入 $\text{MeOH}$  (8体积)且混合物用氮气脱气10分钟,然后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{DCM}$  (0.025当量)。将混合物在室温搅拌过夜,然后通过LCMS来分析。蒸干反应混合物,重新溶解在 $\text{DCM}$ 中,干法负载到硅胶上并通过干法快速色谱(使用0-20% $\text{EtOAc}$ /庚烷的缓慢梯度)来纯化。合并纯馏分并蒸干,得到所需产物,其为油状物。

[0508] 参照反应方案8阶段3,在室温将4,6-二氯嘧啶(1当量)和2-[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.7当量)溶解在二噁烷(12体积)中且加入2M碳酸钾(2当量)。溶液用氮气脱气5分钟。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.05当量)且将反应混合物在 $90^{\circ}\text{C}$ 搅拌2小时,然后通过LCMS来分析。将反应混合物冷却至室温并蒸发溶剂。加入 $\text{DCM}$ 且有机层用水和盐水洗涤且用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。蒸干溶剂,得到油状物,其通过干法快速色谱(用0-6% $\text{EtOAc}$ /庚烷洗脱)来纯化。将所得油状物在真空烘箱中在 $40^{\circ}\text{C}$ 干燥,得到所需产物。

[0509] 参照反应方案8阶段4,将4-氯-6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶(1当量)和三乙胺(2当量)溶解在 $\text{MeOH}$ 中且用氮气脱气5分钟。加入 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$  (0.05当量)且将反应混合物密封在500ml瓶中。向瓶中充入 $\text{CO}$  (5巴)并在 $50^{\circ}\text{C}$ 加热过夜,然后通过LCMS来分析。将反应混合物冷却至室温并蒸发溶剂。将残余物重新溶解在 $\text{EtOAc}$ 中并用水和盐水洗涤且用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。蒸发溶剂且所得固体通过干法快速色谱(用30-40% $\text{EtOAc}$ /庚烷洗脱)来纯化,得到所需产物。

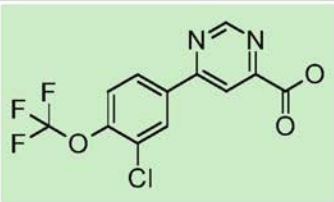
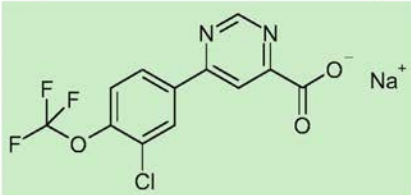
[0510] 参照反应方案8阶段5a,将6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯溶解在 $\text{THF}$  (16体积)中且加入2M  $\text{NaOH}$  (2当量)。将反应混合物在室温搅拌17小时。加入水(32体

积)且混合物用EtOAc (2×32体积)萃取。加入2M HCl (2当量)且溶液用EtOAc (3×32体积)萃取。合并的有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥且除去溶剂至干燥。粗化合物用乙腈 (20体积)重结晶,过滤并在真空烘箱中在40℃干燥,得到所需目标6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸。

[0511] 参照反应方案8阶段5b,将6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯溶解在THF中。加入2M NaOH (2当量)且将反应混合物在室温搅拌12小时,然后通过LCMS来分析。蒸干反应混合物且所得固体用水和乙醚洗涤。在真空烘箱中在40℃干燥固体,得到目标化合物6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸,其为钠盐。

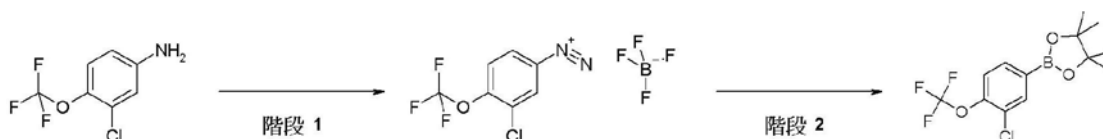
[0512] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0513]

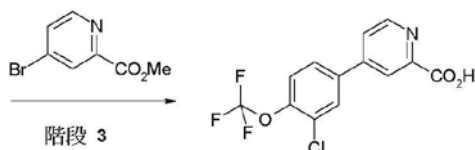
结构	分子量	质谱结果
	318.64	[M+H] <sup>+</sup> =319/321, 74%@rt=4.32min
	340.62	[M+H] <sup>+</sup> =319/321, 100%@rt=4.19min

[0514] 实施例9

[0515] 反应方案9



[0516]



[0517] 参照反应方案9阶段1,在-5℃历时30分钟将NaNO<sub>2</sub> (2.4当量)于水 (5体积)中的溶液缓慢加到[3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基]胺 (1当量)于15% HCl (7体积)中的混悬液中。过滤除去固体物质且将NaBF<sub>4</sub> (1.6当量)于水 (4体积)中的溶液与滤液混合。过滤收集所得固体,用最小量的水洗涤并在烧结漏斗上真空干燥1小时。然后将其在真空烘箱中在40℃干燥至恒重,得到所需产物。

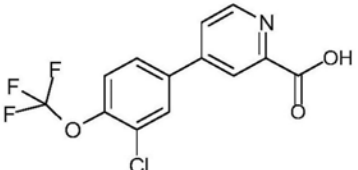
[0518] 参照反应方案9阶段2,在用冰浴冷却的烧瓶中将3-氯-4-(三氟甲氧基)苯-1-重氮𬝓四氟硼酸盐 (1当量)与联硼酸二频哪醇酯 (1.05当量)混合。加入MeOH (8体积)且混合物用氮气脱气10分钟,然后加入PdCl<sub>2</sub> (dppf)<sub>2</sub> • DCM (0.025当量)。将混合物在室温搅拌过夜,然后通过LCMS来分析。蒸干反应混合物,重新溶解在DCM中,干法负载到硅胶上并通过干法快速色谱(使用0-20% EtOAc/庚烷的缓慢梯度)来纯化。合并纯馏分并蒸干,得到所需产物,其

为油状物。

[0519] 参照反应方案9阶段3,向搅拌的4-溴-吡啶-2-羧酸甲酯(1当量)于1,4-二噁烷(20体积)中的混悬液中加入适当的取代的苯基硼酸(1.1当量)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.05当量)。加入2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液(7.5体积)且将反应混合物在氮气下在搅拌下在90℃加热16小时。将反应混合物冷却至室温并过滤分离所得析出物,得到酸产物,其为钾盐,将所述钾盐混悬在HCl(2M)中并在环境温度搅拌2小时。过滤固体并用水洗涤,得到所需目标化合物。

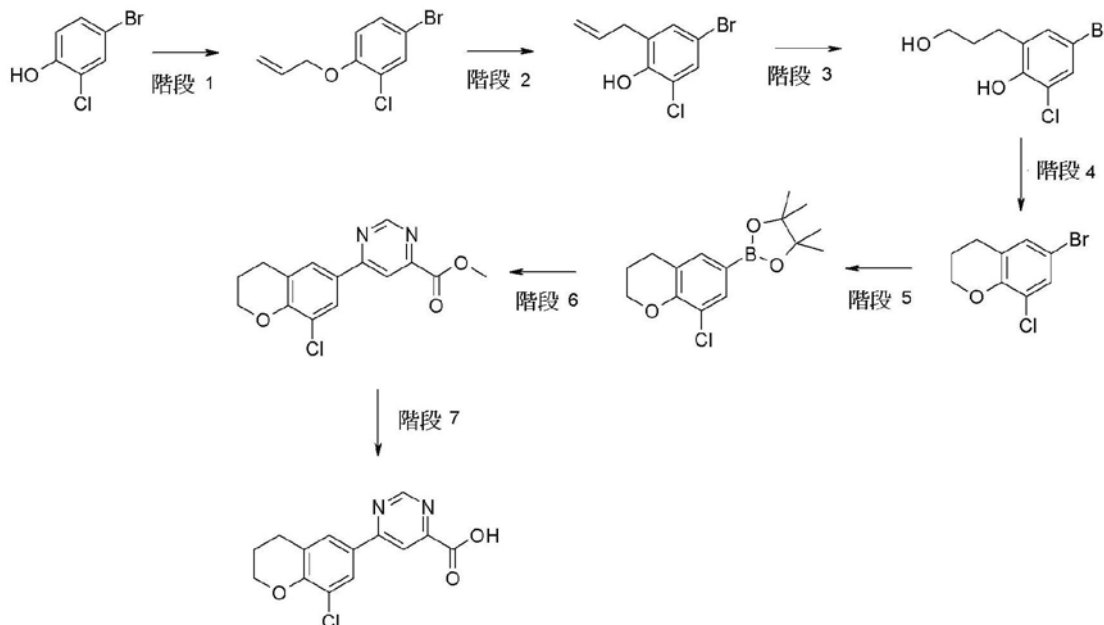
[0520] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0521]

结构	分子量	质谱结果
	317.65	[M+H] <sup>+</sup> =317, 100%@rt=3.76min

[0522] 实施例10

[0523] 反应方案10



[0524]

[0525] 参照反应方案10阶段1,将氢化钠(1.1当量)逐份加到冷的(0℃)搅拌的4-溴-2-氯苯酚(1.0当量)于DMF(6体积)中的溶液中且将混合物在氮气下在该温度搅拌30分钟。然后滴加3-溴丙-1-烯(1.1当量)并将反应混合物温热至室温,然后在该温度搅拌过夜。然后将反应混合物倒在冰-水(10体积)上,混合物用乙酸乙酯(3×)萃取,合并有机层,用盐水(5体积)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物通过快速柱色谱(洗脱:20%乙酸乙酯,80%庚烷)来纯化,得到所需化合物,其为黄色胶状物。

[0526] 参照反应方案10阶段2,将1-烯丙基氧基-4-溴-2-氯苯(1当量)混悬在均三甲苯(12体积)中且将混合物加热至160℃并在该温度搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。所得残余物使用Biotage Isolera(340g硅胶柱,用庚烷至100%DCM的梯度洗脱)来纯化,得到所需化合物,其为黄色油状物。

[0527] 参照反应方案10阶段3,将硼烷(1M于THF中的溶液,1当量)滴加到搅拌的2-烯丙基-4-溴-6-氯-苯酚(1当量)于THF(10体积)中的溶液中且将反应混合物在氮气下在室温搅拌4小时。然后反应混合物通过先后加入水(1当量)、NaOH(1当量)和过氧化氢(1当量)来淬灭,将混合物在室温再搅拌2小时。将所得混合物在乙醚(5体积)和水(5体积)之间分配。分离有机层,用盐水(2体积)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>)且过滤,得到所需化合物,其为无色胶状物。

[0528] 参照反应方案10阶段4,将二氮烯-1,2-二羧酸二乙酯(1当量)滴加到搅拌的三苯基膦(1当量)和4-溴-2-氯-6-(3-羟基-丙基)-苯酚(1当量)的溶液中且将反应混合物在氮气下在室温搅拌过夜。然后浓缩反应混合物并使用Biotage Isolera(50g硅胶柱,用0%庚烷至20%乙酸乙酯/80%庚烷的梯度洗脱)来纯化,得到所需化合物,其为浅黄色油状物。

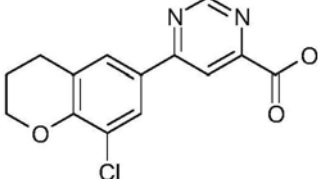
[0529] 参照反应方案10阶段5,将联硼酸二频哪醇酯(1.5当量)一次性加到冷的(0℃)搅拌的6-溴-8-氯-色满(1.0当量)和乙酸钾(3.5当量)于DMSO(5体积)中的溶液中。混合物用氮气脱气5分钟,然后一次性加入Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.1当量),将混合物温热至室温并在氮气下在该温度搅拌1小时。然后过滤除去无机析出物并浓缩滤液。所得残余物使用Biotage Isolera(50g硅胶柱,用0%庚烷至40%DCM/60%庚烷的梯度洗脱)来纯化,得到所需化合物,其为浅黄色油状物。

[0530] 参照反应方案10阶段6,将磷酸钾(2当量)一次性加到搅拌的8-氯-6-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-色满(1当量)和4-溴吡啶-2-羧酸甲酯(2当量)于DMF(10体积)中的溶液中。混合物用氮气脱气5分钟,然后一次性加入Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.2当量),然后将混合物加热至60℃并在氮气下在该温度搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(5体积)和水(5体积)之间分配。分离有机层,先后用水(5体积)和盐水(5体积)洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物使用Biotage Isolera(100g硅胶柱,用0%庚烷至80%DCM/20%庚烷的梯度洗脱)来纯化,得到所需化合物,其为白色固体。

[0531] 参照反应方案10阶段7,将2M NaOH(4当量)一次性加到搅拌的6-(8-氯-色满-6-基)-嘧啶-4-羧酸甲酯(1当量)于乙醇(1体积)中的溶液中且将混合物在室温搅拌2小时。然后反应混合物用水稀释并减压除去乙醇。剩余溶液用1M HCl酸化至pH 1且过滤收集所得析出物,用水(5体积)和TBME(5体积)洗涤并在真空烘箱中在40℃干燥过夜,得到所需化合物,其为白色固体。

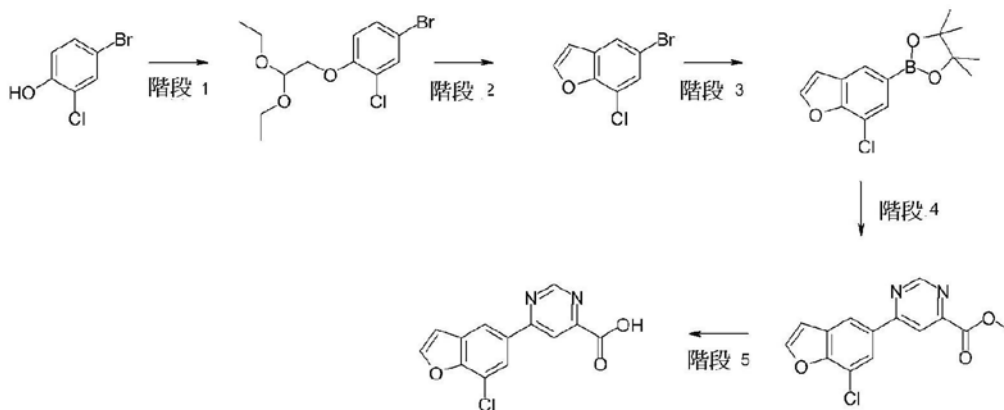
[0532] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0533]

结构	分子量	质谱结果
	290.71	[M+H] <sup>+</sup> =291, 100%@rt=3.71min

[0534] 实施例11

[0535] 反应方案11



[0536]

[0537] 参照反应方案11阶段1,将碳酸钾(2当量)逐份加到搅拌的4-溴-2-氯苯酚(1当量)和溴乙醛缩二乙醇(1.5当量)于DMF(6体积)中的溶液中且将混合物加热至140℃并在氮气下在该温度加热3小时。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。将所得残余物在乙酸乙酯(20体积)和水(5体积)之间分配,分离有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物使用Biotage Isolera(340g硅胶柱,用0%DCM至60%DCM/40%庚烷的梯度洗脱)来纯化,得到所需化合物,其为无色油状物。

[0538] 参照反应方案11阶段2,在0℃将4-溴-2-氯-1-(2,2-二乙氧基-乙氧基)-苯(1当量)于甲苯(5体积)中的溶液逐份加到聚磷酸(8当量)中。将所得混悬液温热至室温,然后加热至回流并搅拌1小时。然后将混合物冷却至室温并在水(10体积)和乙酸乙酯(30体积)之间分配。将所得残余物在乙酸乙酯(30体积)和水(5体积)之间分配,分离有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物使用Biotage Isolera(340g硅胶柱,用100%庚烷洗脱)来纯化,得到所需化合物,其为白色固体。

[0539] 参照反应方案11阶段3,将乙酸钾(3当量)一次性加到搅拌的5-溴-7-氯-苯并咪唑(1当量)和联硼酸二频哪醇酯(1.1当量)于DMF(3体积)中的溶液中。混合物用氮气脱气5分钟,然后一次性加入Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.3当量),然后将混合物加热至80℃并在氮气下在该温度搅拌18小时。然后将反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(20体积)和水(10体积)之间分配。两相混悬液用玻璃纤维滤纸过滤并分离有机层,用水(3×)连续洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物使用Biotage Isolera(100g硅胶柱,用100%庚烷至50%DCM/50%庚烷洗脱)来纯化,得到所需化合物,其为白色固体。

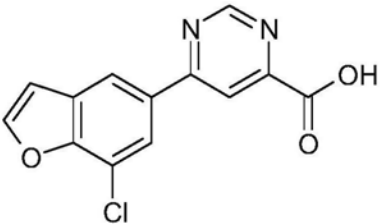
[0540] 参照反应方案11阶段4。将磷酸钾(1.4当量)一次性加到搅拌的7-氯-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-苯并咪唑(1当量)和6-氯嘧啶-4-羧酸甲酯(2当量)于DMF(4体积)中的溶液中。混合物用氮气脱气5分钟,然后一次性加入Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.2当量),然后将混合物加热至60℃并在氮气下在该温度搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(20体积)和水(10体积)之间分配。分离有机层,先后用水(10体积)和盐水(10体积)洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物使用Biotage Isolera(50g硅胶柱,用100%庚烷至20%乙酸乙酯/50%庚烷洗脱)来纯化,得到所需化合物,其为白色固体。

[0541] 参照反应方案11阶段5,将NaOH(1.5当量)一次性加到搅拌的6-(7-氯-苯并咪唑-5-基)-嘧啶-4-羧酸甲酯(1.0当量)于THF(8体积)中的溶液中且将混合物在室温搅拌16小时。然后过滤收集所得析出物,用水(1体积)和DCM(2体积)洗涤,然后真空干燥。然后将该固

体混悬在HCl (2M溶液, 6体积) 和乙腈 (6体积) 中, 加热至80℃直到完全溶解, 然后冷却至室温。减压除去乙腈并过滤收集固体析出物, 用水 (1体积) 洗涤, 然后在真空烘箱中干燥过夜, 得到所需化合物的盐酸盐, 其为白色固体。

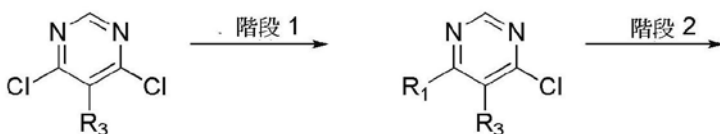
[0542] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0543]

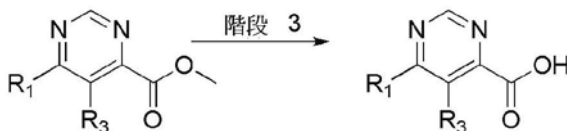
结构	分子量	质谱结果
	274.67	$[M+H]^+ = 275/277$ , 98% @rt=3.70min

[0544] 实施例12

[0545] 反应方案12



[0546]



[0547] 参照反应方案12阶段1, 将碳酸钾 (2M溶液, 52.0ml, 104.0mmol) 一次性加到搅拌的 3,4-二氯苯基硼酸 (6.9g, 37.0mmol) 和 4,6-二氯-5-甲基咪唑 (8.5g, 52.0mmol) 于二噁烷 (150ml) 中的溶液中。混合物用氮气脱气5分钟, 然后一次性加入四 (三苯基膦) 钯 (3.0g, 3.0mmol), 然后将混合物加热至90℃并在氮气下在该温度搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。将所得残余物溶解在DCM (500ml) 中, 先后用水 (500ml) 和盐水 (500ml) 洗涤, 然后干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。所得残余物通过快速柱色谱 (洗脱: 6% EtOAc, 94% 庚烷) 来纯化, 得到所需化合物 (6.05g, 42% 收率), 其为白色固体。δ<sub>H</sub> (500MHz, DMSO) 8.91-9.00 (1H, m) 7.88-7.96 (1H, m) 7.76-7.88 (1H, m) 7.58-7.69 (1H, m) 2.36 (3H, s)。Tr=2.30min m/z (ES<sup>+</sup>) (M+H<sup>+</sup>) 275, 277。

[0548] 参照反应方案12阶段2, 将三乙胺 (6.1ml, 44.0mmol) 一次性加到以下量热器中, 所述量热器装有搅拌的 4-氯-6-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-咪唑 (5.95g, 22.0mmol) 于甲醇 (80ml) 中的溶液。混合物用氮气脱气5分钟, 然后一次性加热 Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.9g, 1.0mmol), 将量热器密封, 用一氧化碳加压 (5巴) 并加热至50℃过夜。然后将反应混合物冷却至室温, 用甲醇稀释并浓缩。将所得残余物溶解在DCM (300ml) 中并先后用水 (250ml) 和盐水 (250ml) 洗涤。分离有机层, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 浓缩且所得残余物通过快速柱色谱 (洗脱: 40% EtOAc, 60% 庚烷) 来纯化, 得到所需化合物 (5.2g, 80% 收率), 其为白色固体。δ<sub>H</sub> (500MHz, DMSO) 9.19 (1H, s) 7.92-7.97 (1H, m) 7.79-7.85 (1H, m) 7.63-7.70 (1H, m) 3.95 (3H, s) 2.30-2.42 (3H, m)。Tr=2.10min m/z (ES<sup>+</sup>) (M+H<sup>+</sup>) 297, 299。

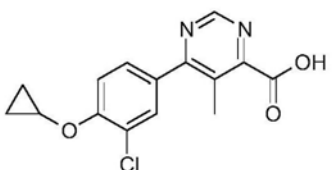
[0549] 参照反应方案12阶段3,将NaOH (2M溶液, 1.1ml, 2.0mmol) 一次性加到搅拌的6-(3,4-二氯-苯基)-5-甲基-嘧啶-4-羧酸甲酯 (0.32g, 1.0mmol) 于THF (10ml) 中的溶液中且将混合物在室温搅拌16小时。然后过滤收集所得析出物,用水 (1ml) 和DCM (20ml) 洗涤,然后真空干燥。然后将该固体混悬在HCl (2M溶液, 60ml) 和乙腈 (60ml) 中,加热至80℃直到完全溶解,然后冷却至室温。减压除去乙腈并过滤收集固体析出物,用水 (10ml) 洗涤,然后在真空烘箱中干燥过夜,得到所需化合物的盐酸盐 (0.22g, 75%收率),其为白色固体。

[0550] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0551]

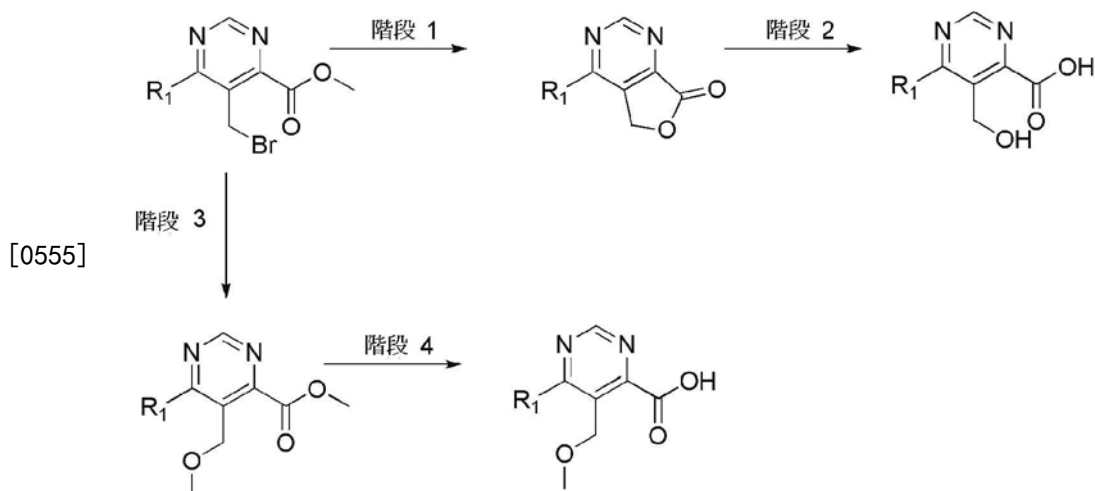
结构	分子量	质谱结果
----	-----	------

[0552]

	304.72	[M+H] <sup>+</sup> =305/307, 100%@rt=3.64min
---	--------	---

[0553] 实施例13

[0554] 反应方案13



[0556] 参照反应方案13阶段1,将碳酸氢钠 (0.46g, 5.0mmol) 一次性加到搅拌的5-溴甲基-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯 (0.24g, 0.64mmol) 于DMSO (5ml) 中的溶液中且将混合物在氮气下在室温搅拌20小时。然后将混合物在乙酸乙酯 (20ml) 和水 (20ml) 之间分配,分离有机层且水层用乙酸乙酯 (2×20ml) 萃取。合并有机层,干燥 (MgSO<sub>4</sub>),过滤,浓缩且所得残余物用乙醚研磨。过滤收集所得析出物并真空干燥,得到所需化合物 (0.08g, 45%收率),其为橙色固体。

[0557] 参照反应方案13阶段2,将甲醇钠 (0.02g, 0.36mmol) 一次性加到搅拌的4-(3,4-二氯-苯基)-5H-咪唑并[3,4-d]嘧啶-7-酮 (0.05g, 0.18mmol) 于甲醇 (5ml) 中的溶液中且将混合物在氮气下在室温搅拌20小时。然后加入氢氧化钠 (2M溶液, 0.05ml, 0.89mmol) 且将混合物加热至70℃且在该温度再搅拌4小时。然后将反应混合物冷却至室温且过滤收集所得析

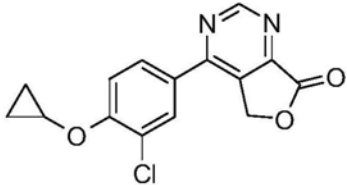
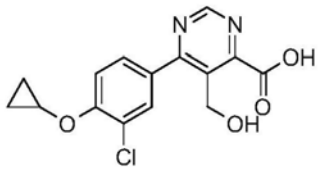
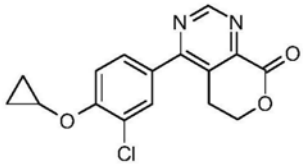
出物,用甲醇(5ml)洗涤并真空干燥,得到所需化合物(0.01g,5%收率),其为灰白色固体。

[0558] 参照反应方案13阶段3,将甲醇钠(0.03g,0.53mmol)一次性加到搅拌的5-溴甲基-6-(3,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸甲酯(0.1g,0.26mmol)于甲醇(5ml)中的溶液中且将混合物在氮气下在室温搅拌20小时。然后浓缩混合物且将所得残余物吸收在DCM(10ml)中。溶液先后用水(2×50ml)和盐水(2×50ml)洗涤,然后分离,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物通过快速柱色谱(洗脱:100%DCM至99%DCM:1%甲醇)来纯化,得到所需化合物(0.02g,20%收率),其为白色固体。Tr=2.11min m/z (ES<sup>+</sup>) (M+H<sup>+</sup>) 327,329。

[0559] 参照反应方案13阶段4。将氢氧化钠(0.05ml,0.1mmol)一次性加到搅拌的6-(3,4-二氯苯基)-5-(甲氧基甲基)嘧啶-4-羧酸甲酯(0.1g,0.26mmol)于THF(5ml)中的溶液中且将混合物在氮气下在室温搅拌20小时。然后过滤收集所得析出物,用水(1ml)洗涤并真空干燥,得到所需化合物(0.004g,15%收率),其为白色固体。

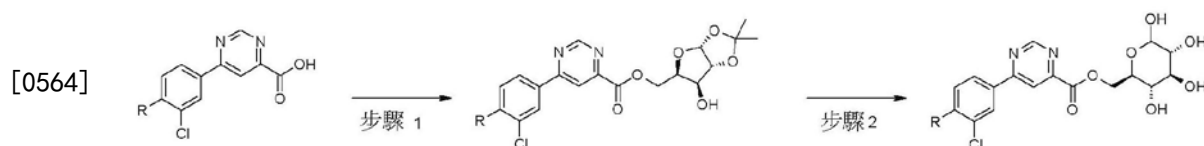
[0560] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0561]

结构	分子量	质谱结果
	302.72	[M+H] <sup>+</sup> =303/305, 100%@rt=4.20min
	320.72	[M+H] <sup>+</sup> =321/323, 100%@rt=3.29min
	316.75	[M+H] <sup>+</sup> =317/319, 100%@rt=3.89min

[0562] 实施例14

[0563] 反应方案14

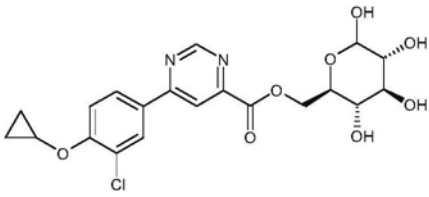


[0565] 参照反应方案14阶段1,将2,2-二甲基丙酰氯(0.07ml,0.53mmol)滴加到搅拌的6-(3-氯-4-环丙氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸(0.15g,0.48mmol)于THF(10ml)中的溶液中且将混合物在室温搅拌2小时。然后将混合物逐份加到(1R)-1-[(3aR,5R,6S,6aR)-6-羟基-2,2-二甲基-四氢-2H-咪唑并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基]乙烷-1,2-二醇(0.32g,1.44mmol)于吡啶(10ml)中的溶液中且将反应混合物在氮气下在室温搅拌18小时。将所得混合物浓缩且将残余物在DCM(50ml)和水(20ml)之间分配。分离有机层,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤

并浓缩。然后所得残余物通过快速柱色谱(洗脱:100%乙酸乙酯)来纯化,得到所需化合物(0.095g,34%收率),其为无色油状物。 $Tr=1.95min$   $m/z$  ( $ES^+$ ) ( $M+H^+$ ) 493。

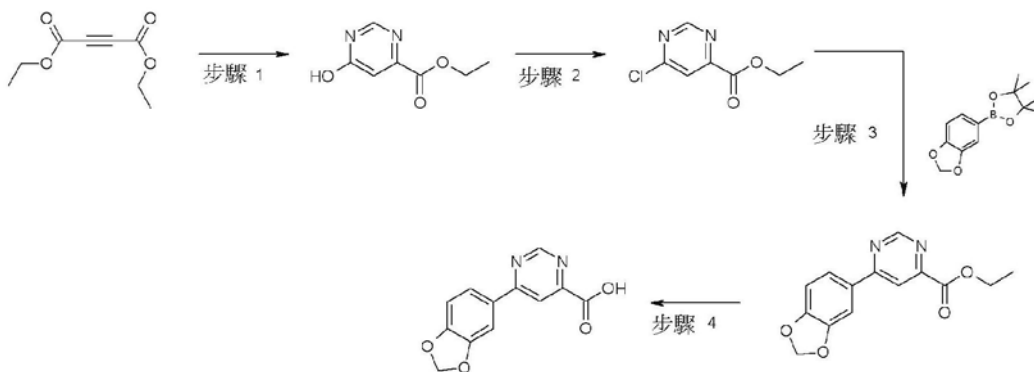
[0566] 参照反应方案14阶段2,将4M HCl的二噁烷溶液(5ml)一次性加到搅拌的6-(3-氯-4-环丙氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸6-羟基-2,2-二甲基-四氢-呋喃并[2,3-d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基甲基酯(0.095g,0.19mmol)于二噁烷(2ml)中的溶液中且将混合物在室温搅拌过夜。浓缩所得混合物,然后所得残余物通过制备性HPLC来纯化,得到标题化合物(0.01g,13%收率),其为无色玻璃状物。

[0567]

结构	分子量	质谱结果
	452.85	$[M+Na]^+=475.0$ @rt=3.36+3.41min

[0568] 实施例15

[0569] 反应方案15



[0570]

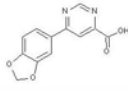
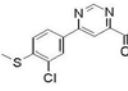
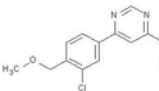
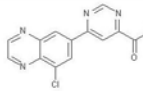
[0571] 参照反应方案15阶段1,将三乙胺(19.01ml,146.92mmol)滴加到丁-2-炔二酸二乙酯(25.0g,146.92mmol)和甲脒盐酸盐(11.83g,146.92mmol)于乙腈(500mL)中的溶液中。将所得红色溶液在80℃加热2.5小时。然后反应混合物使用饱和NaCl/冰浴来冷却至5℃且将反应混合物在该温度搅拌25分钟。然后抽吸收集所得固体析出物并在烧结漏斗上在室温真空干燥30分钟,然后在真空烘箱中在室温干燥3小时,得到所需化合物(21.3g,86%收率),其为浅棕色固体。 $Tr=0.85min$  (3.5分钟方法)  $m/z$  ( $ES^+$ ) ( $M+H^+$ ) 169。

[0572] 参照反应方案15阶段2,在两颈烧瓶中将6-羟基嘧啶-4-羧酸乙酯(21.3g,126.67mmol)溶解在无水DMF(100mL)中。烧瓶用氮气气流吹洗同时在冰浴中冷却10分钟。然后历时20分钟滴加亚硫酸氯(15.6mL,215.6mmol),然后温热至室温并在氮气下搅拌2小时。然后将反应混合物小心倒在~100mL冰水上。加入TBME(100mL),分离有机层且水层再用TBME(3×100mL)萃取。合并的有机层先后用水(2×100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后干燥( $MgSO_4$ ),过滤并浓缩,得到所需化合物(8.8g,37%收率),其为浅橙色粉末。 $\delta_H$  (500MHz, DMSO) 9.23 (d,  $J=0.95Hz$ , 1H), 8.16 (d,  $J=1.10Hz$ , 1H), 4.39 (q,  $J=7.09Hz$ , 2H), 1.34 (t,  $J=7.17Hz$ , 3H)。 $Tr=1.43min$  (3.5分钟方法)  $m/z$  ( $ES^+$ ) ( $M+H^+$ ) 187。

[0573] 参照反应方案15阶段3,将磷酸钾(1.12g,5.63mmol)一次性加到搅拌的2-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.93g,3.75mmol)和6-氯吡啶-4-羧酸乙酯(0.7g,3.75mmol)于DMF(20mL)中的溶液中。混合物用氮气脱气5分钟,然后一次性加入Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.14g,0.19mmol),然后将混合物加热至80℃并在氮气下在该温度搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(200mL)和水(100mL)之间分配。分离有机层,先后用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得棕色固体通过快速柱色谱(洗脱:40%EtOAc,60%庚烷)来纯化,得到所需化合物(0.31g,31%收率),其为白色固体。Tr=1.87min m/z(ES<sup>+</sup>)(M+H<sup>+</sup>)273。

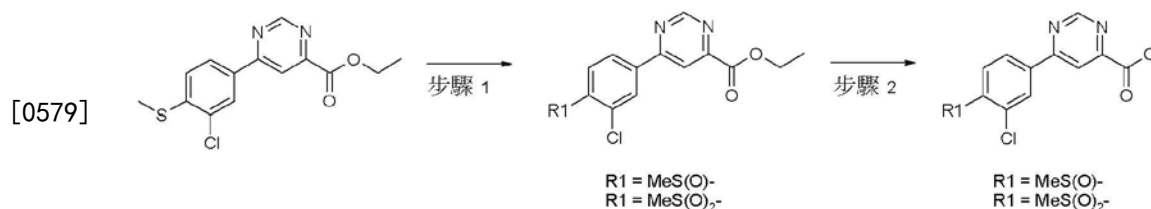
[0574] 参照反应方案15阶段4,将NaOH(2M溶液,0.63mL,1.27mmol)一次性加到搅拌的6-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)吡啶-4-羧酸乙酯(0.31g,1.15mmol)于THF(10mL)中的溶液中且将混合物在室温搅拌16小时,然后加热回流2小时。然后将反应混合物冷却至室温并过滤收集所得析出物,用THF(20mL)洗涤,然后真空干燥,得到所需化合物(0.17g,56%收率,>99%纯度),其为白色固体。

[0575] 以下化合物基本如上所述来制备。

	結構	分子量	質譜結果
		244.04	[M+H] <sup>+</sup> = 245/247, 99% @ rt = 3.08 min
[0576]		280.73	[M+H] <sup>+</sup> = 281/283, 99% @ rt = 2.61 min
		278.04	[M+H] <sup>+</sup> = 279/281, 100% @ rt = 3.65 min
		286.2	[M+H] <sup>+</sup> = 287/289, 100% @ rt = 3.03 min

[0577] 实施例16

[0578] 反应方案16



[0580] 参照反应方案16阶段1,历时15分钟将过硫酸氢钾制剂(oxone)(0.25g,0.40mmol)于水(12mL)中的溶液逐份加到搅拌的6-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]吡啶-4-羧酸乙酯(0.25g,81mmol)于丙酮(12mL)中的溶液中且将所得混合物在氮气下在室温搅拌18小时。然后将反应混合物在水(20mL)和乙酸乙酯(50mL)之间分配。分离有机层且水层再用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。然后干燥(MgSO<sub>4</sub>)合并的有机萃取物,过滤并浓缩。所得残余物用Biotage Isolera(15%乙酸乙酯,90%庚烷至100%乙酸乙酯)纯化,得到所需化合物(0.2g,76%收率),其为白色固体。 $\delta_H$ (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)9.48(d,J=1.20Hz,1H),8.66(d,J=1.22Hz,1H),

8.56 (dd,  $J=1.64, 8.22\text{Hz}$ , 1H), 8.48 (d,  $J=1.58\text{Hz}$ , 1H), 8.02 (d,  $J=8.21\text{Hz}$ , 1H), 4.43 (q,  $J=7.11\text{Hz}$ , 2H), 2.87 (s, 3H), 1.38 (t,  $J=7.11\text{Hz}$ , 3H)。Tr=1.64min  $m/z$  (ES<sup>+</sup>) (M+H<sup>+</sup>) 325, 327。

[0581] 参照反应方案16阶段2, 将NaOH (2M溶液, 0.33mL, 0.66mmol) 一次性加到搅拌的6-(3-氯-4-甲亚磺酰基苯基) 嘧啶-4-羧酸乙酯 (0.19g, 0.61mmol) 于THF (30mL) 中的溶液中且将混合物在室温搅拌7小时。然后过滤收集所得析出物, 用THF (10mL) 洗涤, 然后真空干燥, 得到所需化合物 (0.17g, 84%收率, >99%纯度), 其为白色固体。

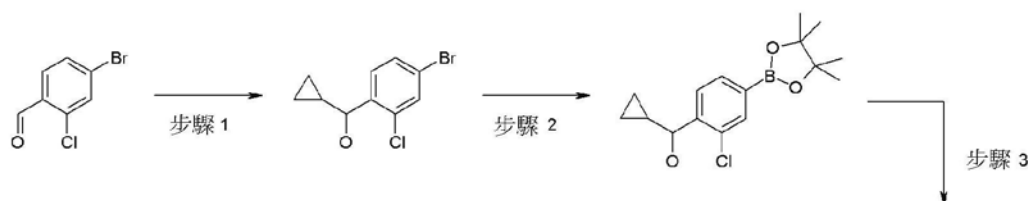
[0582] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0583]

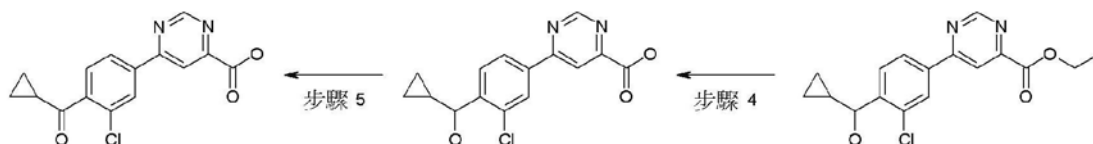
結構	分子量	質譜結果
	296.73	[M+H] <sup>+</sup> =297/299 98.9% @ rt = 2.83min
	312.73	[M+H] <sup>+</sup> = 313/315 100% @ rt = 2.92 min

[0584] 实施例17

[0585] 反应方案17



[0586]



[0587] 参照反应方案17阶段1, 历时1小时将环丙基溴化镁 (0.5M于THF中的溶液, 100.0mL, 50.0mmol) 逐份加到冷的 (-78°C) 搅拌的4-溴-2-氯苯甲醛 (5.5g, 25.0mmol) 于THF (100mL) 中的溶液中且将混合物搅拌1小时, 然后温热至室温并再搅拌18小时。然后反应通过加入饱和氯化铵 (100mL) 来淬灭且混合物用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取。合并的有机萃取物用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩。所得残余物通过快速柱色谱 (洗脱: 10%乙酸乙酯, 90%庚烷) 来纯化, 得到所需化合物 (5.05g, 77%收率), 其为浅黄色油状物。 $\delta_{\text{H}}$  (500MHz, DMSO) 7.66 (d,  $J=1.89\text{Hz}$ , 1H) 7.50-7.60 (m, 2H) 5.43 (宽单峰, 1H) 4.59 (d,  $J=5.20\text{Hz}$ , 1H) 1.04-1.15 (m, 1H) 0.29-0.46 (m, 4H)。

[0588] 参照反应方案17阶段2, 将乙酸钾 (3.72g, 40.0mmol) 一次性加到搅拌的 (4-溴-2-氯苯基) (环丙基) 甲醇 (3.3g, 1.3mmol) 和联硼酸二频哪醇酯 (3.85g, 1.5mmol) 于DMSO (35mL) 中的溶液中。混合物用氮气脱气5分钟, 然后一次性加入Pd (dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.46g,

0.6mmol),然后将混合物加热至80℃并在氮气下在该温度搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(100mL)和水(50mL)之间分配。两相混悬液用玻璃纤维滤纸过滤并分离有机层,用水(3×100mL)连续洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物通过快速柱色谱(洗脱:80%庚烷,20%DCM和2mL三乙胺)来纯化,得到所需化合物(3.5g,90%收率),其为无色油状物。 $\delta_{\text{H}}$ (500MHz,DMSO) 7.61(s,2H) 7.56(s,1H) 5.39(d,J=4.41Hz,1H) 4.66(t,J=5.20Hz,1H) 1.24-1.36(m,12H) 1.05-1.12(m,1H) 0.24-0.47(m,4H)。

[0589] 参照反应方案17阶段3,将磷酸钾(1.03g,4.8mmol)一次性加到搅拌的[2-氯-4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基](环丙基)甲醇(1.0g,3.2mmol)和6-氯嘧啶-4-羧酸乙酯(0.73g,3.89mmol)于DMF(20mL)中的溶液中。混合物用氮气脱气5分钟,然后一次性加入Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(0.13g,0.16mmol),然后将混合物加热至60℃并在氮气下在该温度搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(100mL)和水(50mL)之间分配。分离有机层,先后用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得红色胶状物通过快速柱色谱(洗脱:40%EtOAc,60%庚烷)来纯化,得到所需化合物(0.74g,65%收率),其为无色油状物。 $\delta_{\text{H}}$ (500MHz,DMSO) 9.42(d,J=1.10Hz,1H) 8.57(d,J=1.10Hz,1H) 8.22-8.36(m,2H) 7.79(d,J=8.20Hz,1H) 5.52(宽单峰,1H) 4.72(d,J=5.99Hz,1H) 4.43(q,J=7.09Hz,2H) 1.38(t,J=7.09Hz,3H) 1.15-1.22(m,1H) 0.29-0.53(m,4H)。Tr=2.27min/z(ES<sup>+</sup>)(M+H<sup>+</sup>) 321。

[0590] 参照反应方案17阶段4,将NaOH(2M溶液,0.24mL,0.48mmol)一次性加到搅拌的6-{3-氯-4-[环丙基(羟基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸乙酯(0.16g,0.48mmol)于THF(2mL)中的溶液中且将混合物在室温搅拌16小时。然后过滤收集所得析出物,用水(1mL)和DCM(20mL)洗涤,然后真空干燥,得到所需化合物(0.065g,41%收率),其为白色固体。

[0591] 参照反应方案17阶段5,将戴斯-马丁高碘剂(Dess-Martin Periodinane)(0.36g,1.08mmol)逐份加到冷的(0℃)搅拌的6-{3-氯-4-[环丙基(羟基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸(0.36g,1.08mmol)于DCM(3mL)中的溶液中且将混合物温热至室温并搅拌18小时。然后将混合物在DCM(20mL)和饱和碳酸氢钠(20mL)之间分配。分离有机层,用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物通过快速柱色谱(洗脱:20%乙酸乙酯,80%庚烷)来纯化,得到所需化合物(0.26g,74%收率),其为白色固体。

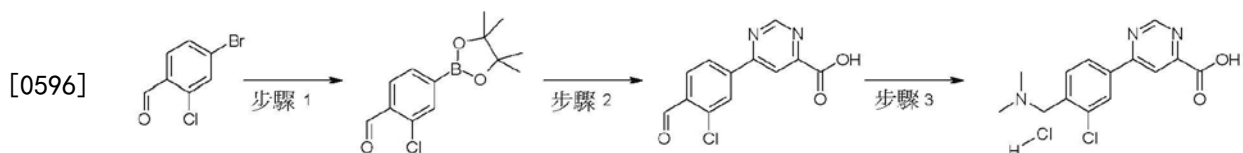
[0592] 以下化合物基本如上所述来制备。

[0593]

結構	分子量	質譜結果
	304.74	[M+H] <sup>+</sup> = 305/307, 98% @ rt = 3.25 min
	302.72	[M+H] <sup>+</sup> = 303/305, 100% @ rt = 3.54 min

[0594] 实施例18

## [0595] 反应方案18



[0597] 参照反应方案18阶段1,向搅拌的4-溴-2-氯苯甲醛(0.51g,2.32mmol)于无水二噁烷(2.5mL)和无水DMF(0.60mL)的混合物中的溶液中加入4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(0.64g,2.52mmol)和乙酸钾(0.7g,7.13mmol)。将混合物脱气,然后加入1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钡(1:1)(0.08g,0.11mmol)。再将混合物脱气,然后在氮气下加热至80℃且保持3小时。向冷却的反应混合物中加入水(30mL)和EtOAc(15mL);然后有机层用水和盐水的3:1混合物(2×40mL)和盐水(5mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。然后将所得残余物吸附到硅胶(1.6g)上并通过干法快速色谱(0-20%EtOAc/庚烷)来纯化,得到所需化合物(0.25g,37%收率@90%NMR纯度),其为白色部分固体。Tr=1.46min(63%)和2.45min(30%)m/z(ES<sup>+</sup>)(M+H<sup>+</sup>)无离子化。

[0598] 参照反应方案18阶段2,向经脱气的搅拌的6-氯嘧啶-4-羧酸乙酯(0.17g,0.9mmol)和2-氯-4-(四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯甲醛(0.22g,0.81mmol)于二噁烷(2.5mL)中的溶液中加入2M K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.25mL)。然后加入Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(57mg,0.05mmol)且再将反应混合物脱气,然后在氮气下加热至90℃且保持2小时。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。然后加入水(5mL)并过滤固体,用水(2mL)和丙酮(3×2mL)洗涤并真空干燥。将固体混悬在EtOAc(30mL)和1N HCl(10mL)的混合物中,然后加热以实现部分溶解。然后对冷却的两相系统进行超声波处理以实现完全溶解。水层用EtOAc(10mL)反萃取;合并的有机物用盐水(5mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到所需化合物(0.1g,42%收率@85%纯度),其为米色固体。Tr=1.58min m/z(ES<sup>+</sup>)(M+H<sup>+</sup>)263/265。

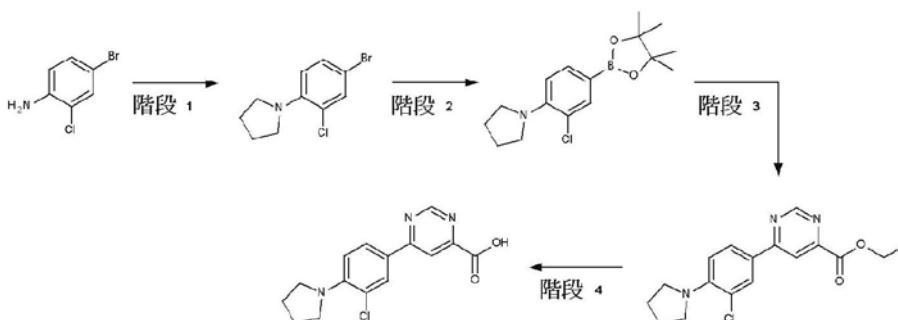
[0599] 参照反应方案18阶段3,在室温向搅拌的6-(3-氯-4-甲酰基苯基)嘧啶-4-羧酸(93mg,0.35mmol)于1,2-二氯乙烷(5mL)中的混悬液中加入二甲胺(2M于THF中的溶液,0.53mL),然后加入分子筛和三乙酰氧基硼氢化钠(125mg,0.59mmol)。1.5小时后,加入乙酸(31μl,0.54mmol)且将反应混合物在室温搅拌2.5天。再加入二甲胺(2M于THF中的溶液,1.0mL)和三乙酰氧基硼氢化钠(130mg)且将混合物搅拌6小时,然后再加入二甲胺(2M于THF中,1.0mL)、三乙酰氧基硼氢化钠(130mg)和AcOH(乙酸)(62μL)。然后将混合物搅拌18小时。过滤反应混合物并浓缩滤液。向所得残余物中加入1:1(v/v)MeCN:水的溶液(0.5mL),然后滴加浓HCl(0.5mL)。粗产物溶解且通过制备性HPLC(乙腈和水)来纯化,得到14mg灰白色固体。固体如下进一步纯化:在TBME(1mL)中进行超声波处理并过滤收集。固体用TBME(4×1mL)洗涤并干燥,得到所需化合物(7.8mg,7.9%收率@95%纯度),其为灰白色固体。

[0600] 以下化合物基本如上所述来制备。

	結構	分子量	質譜結果
[0601]		291.74	[M+H] <sup>+</sup> = 292/294, 100% @ rt = 2.00 min

[0602] 实施例19

[0603] 反应方案19



[0604]

[0605] 参照反应方案19阶段1,将4-溴-2-氯苯胺(2.0g,9.69mmol)、1,4-二溴丁烷(2.31ml,19.4mmol)、碳酸钾(2.68g,19.4mmol)、水(25mL)和二噁烷(10mL)在剧烈搅拌下加热至100℃过夜。将反应混合物冷却,然后用EtOAc(2×25mL)萃取。合并的有机物用盐水(15mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到橙色油状物。进行柱色谱(洗脱:0-20%EtOAc/庚烷),得到所需化合物(1.16g,45%收率),其为黄色油状物。 $\delta_{\text{H}}$ (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)7.48(d,J=2.36Hz,1H),7.33(dd,J=2.36,8.83Hz,1H),6.87(d,J=8.83Hz,1H),3.29-3.33(m,4H),1.87(td,J=3.43,6.38Hz,4H)。Tr(3min)=2.68min m/z(ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>260,262。

[0606] 参照反应方案19阶段2,将乙酸钾(1.31g,13.4mmol)、联硼酸二频哪醇酯(1.36g,5.32mmol)和1-(4-溴-2-氯苯基)吡咯烷(1.16g,4.45mmol)混悬在DMSO(15mL)中。溶液用氮气脱气5分钟。加入PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>(0.16g,0.22mmol)且将反应混合物加热至80℃且保持3小时。将反应混合物冷却至室温。向反应混合物中加入水(30mL)且水相用EtOAc(5×20mL)萃取。合并的有机层用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到黑色油状物。进行柱色谱(洗脱:8%EtOAc/庚烷),得到所需化合物(1.14g,83%收率),其为浅黄色油状物。Tr(3min)=2.70min m/z(ES<sup>+</sup>)(M+H)<sup>+</sup>307。

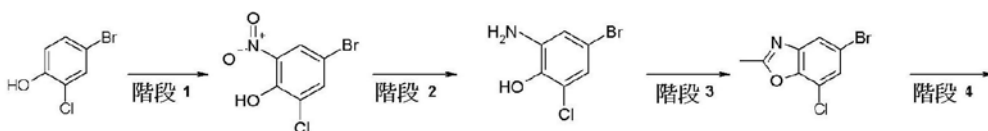
[0607] 参照反应方案19,阶段3和4如反应方案15中所述那样来进行。

[0608] 以下化合物基本如上所述来制备。

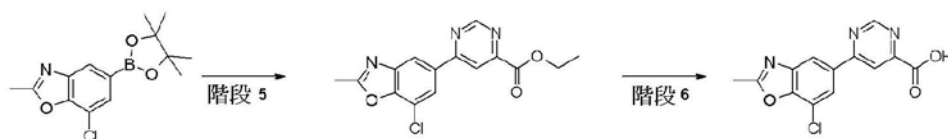
	結構	分子量	質譜結果
[0609]		303.74	[M+H] <sup>+</sup> = 304/306, 100% @ rt = 4.14 min

[0610] 实施例20

[0611] 反应方案20



[0612]



[0613] 参照反应方案20阶段1,在室温在带有滴液漏斗、温度计和氮气鼓泡器(无氮气输入)的三颈烧瓶中将4-溴-2-氯苯酚(5.0g,0.024mol)完全溶解在乙酸(25mL)中。历时约15分钟缓慢滴加硝酸(70%,2.9mL,0.048mol)且保持温度低于30℃。反应混合物变为橙色并伴有橙色析出物。将反应混合物在20℃再搅拌4小时。然后经由移液管将反应混合物小心转移到约50mL冰上。冰已融化后,过滤黄色析出物并用水(50mL)洗涤。将黄色固体真空风干1小时,然后溶解在DCM中并干法负载到5.5g硅胶上。化合物通过快速柱色谱(洗脱:100%庚烷至20%DCM/庚烷至40%DCM/庚烷至50%DCM/庚烷)来纯化,得到所需化合物(4.38g,72%收率@100%UV纯度),其为黄色固体。Tr=1.97min m/z (ES<sup>+</sup>) 无离子化。

[0614] 参照反应方案20阶段2,将4-溴-6-氯-2-硝基苯酚(4.38g,17.35mmol)溶解在乙醇(120mL)中。加入水(28mL)和饱和氯化铵水溶液(28mL),然后加入铁粉(7.75g,139mmol)。将反应混合物加热至50℃并搅拌1小时,然后将反应混合物冷却至室温并用硅藻土垫(约5cm在Jones管中)过滤,先后用50mL EtOH和过量的EtOAc洗涤直到液体变为澄清。有机层用水(50mL)洗涤。水相用EtOAc(2×200mL)反萃取。合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。将所得残余物干法负载到5g硅胶上并通过快速柱色谱(洗脱:0-30% EtOAc/庚烷)来纯化,得到所需化合物(2.76g,72%收率@100%UV纯度),其为浅棕色固体。Tr=1.65min m/z (ES<sup>+</sup>) (M+H<sup>+</sup>) 222/224/226。

[0615] 参照反应方案20阶段3,将2-氨基-4-溴-6-氯苯酚(2.66g,11.96mmol)溶解在原乙酸三乙酯(24mL)中。加入pTSA一水合物(0.068g,0.359mmol)且将反应混合物在140℃搅拌过夜。然后将反应混合物冷却至室温且过滤收集所得固体并在室温抽吸干燥2小时,得到标题化合物(1.58g,54%收率@100%UV纯度),其为白色固体。Tr=2.07min m/z (ES<sup>+</sup>) (M+H<sup>+</sup>) 246/248。

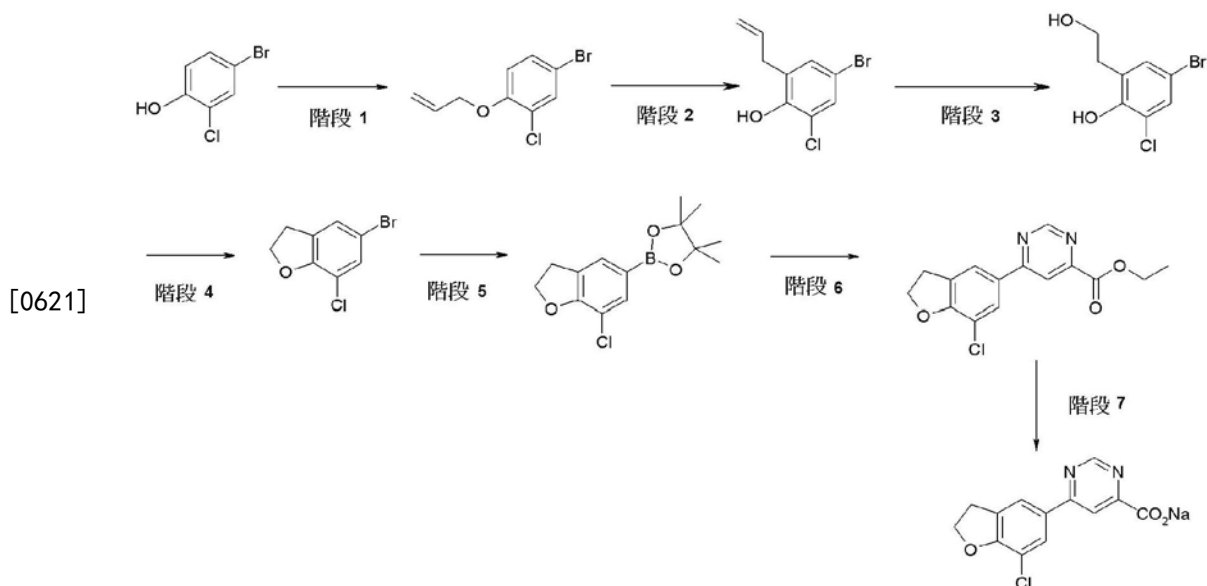
[0616] 参照反应方案20,阶段4、5和6如反应方案15中所述那样来进行。

[0617] 以下化合物基本如上所述来制备。

結構	分子量	質譜結果
	289.68	[M+H] <sup>+</sup> = 290/292, 100% @ rt = 3.42 min

[0619] 实施例21

[0620] 反应方案21



[0622] 参照反应方案21阶段1,在氮气下历时15分钟将4-溴-2-氯苯酚(10.0g, 48.0mmol)于无水DMF(30mL)中的溶液加到搅拌的冷却至0℃的氢化钠(2.31g, 58.0mmol)于DMF(20mL)中的混悬液中并继续搅拌30分钟。在0℃滴加3-溴丙-1-烯(7.00g, 58.0mmol)。1小时后,将混合物温热至室温,然后搅拌3小时。在用冰进行冷却的情况下历时10分钟加入饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(50mL)并浓缩混合物。残余物用水(100mL)处理且混合物用乙酸乙酯(3×120mL)萃取。将合并的经干燥的(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机萃取物浓缩,得到油状物,其含有DMF。油状物于乙酸乙酯(100mL)中的溶液用水(100mL)洗涤并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),浓缩有机层,得到所需化合物(11.6g, 87%收率),其为无色油状物。 $\delta_{\text{H}}$ (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.50 (d, J=2.40Hz, 1H), 7.30 (dd, J=2.40, 8.77Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.78Hz, 1H), 6.04 (ddt, J=5.10, 10.38, 17.14Hz, 1H), 5.45 (dd, J=1.44, 17.26Hz, 1H), 5.32 (dd, J=1.33, 10.57Hz, 1H), 4.59 (d, J=5.10Hz, 2H)。

[0623] 参照反应方案21阶段2,将1-烯丙基氧基-4-溴-2-氯-苯(90%, 11.6g, 42mmol)于均三甲苯(200mL)中的溶液在氮气下在搅拌下在190℃加热48小时。浓缩反应混合物并通过柱色谱(洗脱:0-10%EtOAc/庚烷)来纯化,得到所需化合物(4.66g, 36%收率),其为无色油状物。Tr(3min)=2.22min  $m/z$ (ES<sup>+</sup>)(M+H<sup>+</sup>) 245, 247。

[0624] 参照反应方案21阶段3,在室温将高碘酸钠(9.04g, 42.3mmol)加到搅拌的2-烯丙基-4-溴-6-氯-苯酚(5.23g, 21.1mmol)、THF(100mL)和水(100mL)的混合物中。5分钟后,加入四氧化锇(13.5ml浓度为0.157M的水溶液, 2.1mmol)并继续搅拌1.5小时。将混合物倒入盐水(100mL)中且用乙酸乙酯(2×100mL)萃取并合并,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),浓缩有机萃取物,得到深色油状物。将在氮气下搅拌的深色油状物于甲醇(100mL)中的溶液冷却至0℃且历时20分钟用硼氢化钠(2.40g, 63.4mmol)分小份处理且保持温度为0至10℃。搅拌16小时后,浓缩混合物,用1M盐酸水溶液(80mL)处理并用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。将合并的经干燥的(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机萃取物浓缩且残余物通过柱色谱(洗脱:5-40%EtOAc/庚烷)来纯化,得到所需化合物(1.60g, 27%收率),其为无色油状物。Tr(3min)=1.81min  $m/z$ (ES<sup>+</sup>)(M+H<sup>+</sup>) 249, 251。

[0625] 参照反应方案21阶段4,在氮气下在用冰进行冷却的情况下将DIAD(1.52ml, 7.70mmol)加到搅拌的4-溴-2-氯-6-(2-羟基-乙基)-苯酚(1.49g, 5.92mmol)和三苯基膦(2.02g, 7.70mmol)于无水THF(1.5mL)中的溶液中。在室温搅拌16小时后,蒸发溶液且残余

油状物通过柱色谱(洗脱:0-10%EtOAc/庚烷)来纯化,得到所需化合物(1.20g,68%收率),其为无色油状物。 $\text{Tr}(3\text{min}) = 2.27\text{min}$   $m/z(\text{ES}^+)$  无离子化。

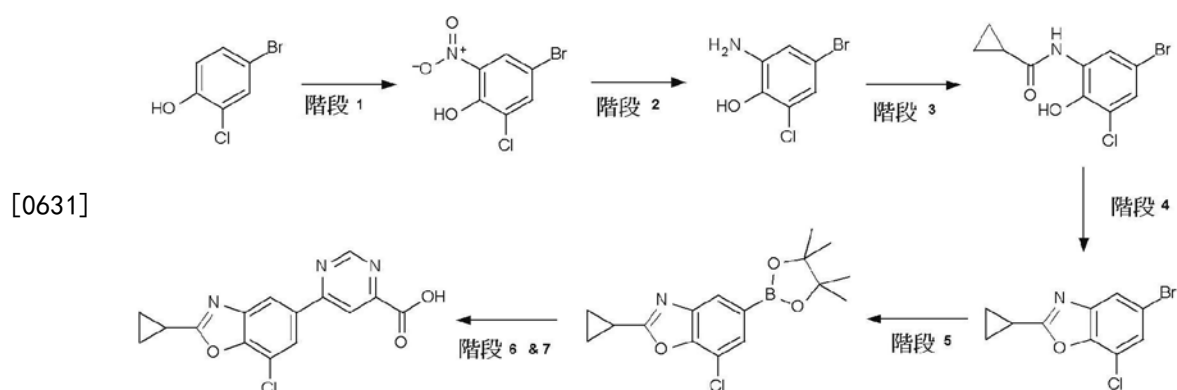
[0626] 参照反应方案21,阶段5、6和7如反应方案15中所述那样来进行。

[0627] 以下化合物基本如上所述来制备。

	結構	分子量	質譜結果
[0628]		276.03	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 277/279, 100\% @ \text{rt} = 3.53 \text{ min}$

[0629] 实施例22

[0630] 反应方案22



[0631] 参照反应方案22阶段1,在室温将4-溴-2-氯苯酚(14.0g,0.067mol)溶解在乙酸(75mL)中。历时约30分钟滴加硝酸(70%,8.00mL,0.145mol)且保持温度为约20-22℃。在室温保持1小时后,经由移液管将反应混合物小心转移到约100mL冰上。冰已融化后,过滤黄色析出物且用非常小体积的水洗涤。将黄色固体抽吸干燥。通过干法快速色谱(洗脱:0-50%DCM/庚烷)来纯化,得到所需化合物(12.0g,70%收率),其为黄色粉末。 $\delta_{\text{H}}(500\text{MHz}, \text{DMSO})$  11.35(宽单峰,1H) 8.09(d,  $J=2.52\text{Hz}$ , 1H) 8.07(d,  $J=2.52\text{Hz}$ , 1H)。 $\text{Tr}(3\text{min}) = 1.97\text{min}$   $m/z(\text{ES}^+)$  无离子化。

[0633] 参照反应方案22阶段2,将4-溴-2-氯-6-硝基苯酚(12.0g,47.5mmol)溶解在乙醇(350mL)中。加入水(80mL)和饱和氯化铵水溶液(80mL),然后加入铁粉(21.2g,380mmol)。将反应混合物加热至50℃并搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并用经预洗涤的硅藻土垫过滤且用100mL EtOH洗涤,然后用过量的EtOAc(约1.5l)洗涤直到液体变为澄清。浓缩滤液以除去有机溶剂。向含水残余物中加入EtOAc(约400mL)并分离各层。有机相用水(150mL)和盐水(100mL)洗涤。水层用EtOAc(2×150mL)反萃取。对合并的有机物进行过滤以除去浅棕色固体且蒸干,得到紫色固体。进行干法快速色谱(洗脱:0-30%EtOAc/庚烷),得到所需化合物(6.5g,61%收率),其为浅色固体。 $\delta_{\text{H}}(500\text{MHz}, \text{DMSO})$  9.01(宽单峰,1H) 6.71(d,  $J=2.36\text{Hz}$ , 1H) 6.66(d,  $J=2.36\text{Hz}$ , 1H) 5.23(宽单峰,2H)。 $\text{Tr}(3\text{min}) = 1.70\text{min}$   $m/z(\text{ES}^+)$  (M+H)<sup>+</sup> 222, 224, 226。

[0634] 参照反应方案22阶段3,将2-氨基-4-溴-6-氯苯酚(2.04g,9.18mmol)溶解在DCM

(无水, 30ml) 中。加入三乙胺 (1.6ml, 11.5mmol) 且将反应混合物在氮气下在室温搅拌1小时。将反应混合物在冰浴中冷却15分钟, 然后历时20分钟滴加环丙基甲酰氯 (0.700mL, 7.65mmol)。将反应混合物逐渐温热至室温并在室温搅拌2小时。将反应混合物在冰浴中冷却并再滴加0.2当量酰氯。将反应混合物温热至室温并在室温搅拌2小时。向反应混合物中先后加入DCM (20mL) 和水 (50mL)。分离有机层和水层。有机层用水 (3×50mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤并浓缩, 得到所需产物, 其不经进一步纯化即使用。

[0635] 参照反应方案22阶段4, 将N-(5-溴-3-氯-2-羟基苯基) 环丙基甲酰胺、环丙基羧酸2-氨基-4-溴-6-氯苯基酯和环丙基羧酸4-溴-2-氯-6-环丙基甲酰氨基苯基酯的粗4:1:1混合物 (2.77g) 溶解在甲苯 (30mL) 中。加入TsOH·H<sub>2</sub>O (2.54g, 13.4mmol) 且将反应混合物在115℃搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩, 得到棕色油状物。将残余物重新溶解在EtOAc (100mL) 中。溶液用饱和碳酸氢钠水溶液 (3×100mL)、水 (3×100mL) 和盐水 (50mL) 洗涤并干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。过滤并浓缩, 得到棕色油状物。进行柱色谱 (洗脱: 0-10% EtOAc/庚烷), 得到所需化合物 (1.18g, 42%), 其为橙色结晶固体。 $\delta_{\text{H}}$  (500MHz, DMSO) 7.85 (d, J=1.73Hz, 1H) 7.68 (d, J=1.58Hz, 1H) 2.27-2.40 (m, 1H) 1.08-1.38 (m, 4H)。Tr (3min) = 2.38min m/z (ES<sup>+</sup>) (M+H)<sup>+</sup> 272, 274。

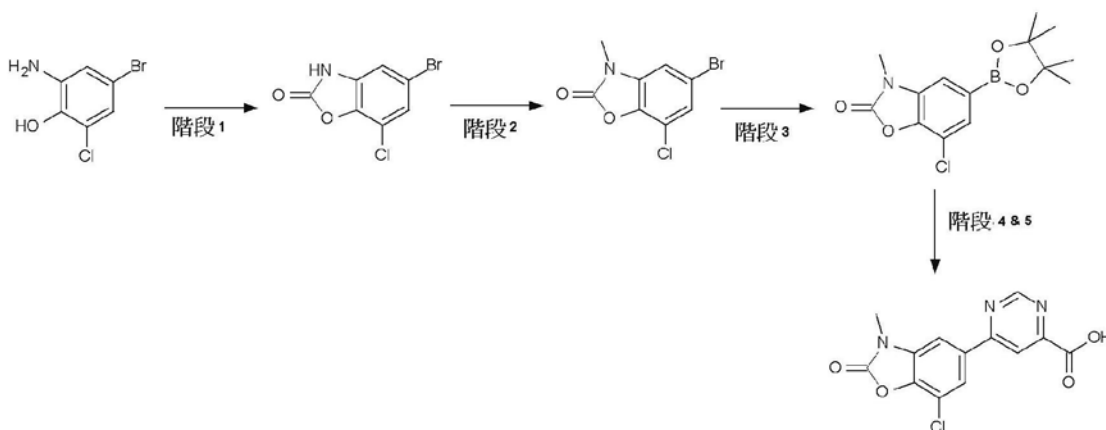
[0636] 参照反应方案22, 阶段5、6和7如反应方案15中所述那样来进行。

[0637] 以下化合物基本如上所述来制备。

	結構	分子量	質譜結果
[0638]		315.72	[M+H] <sup>+</sup> = 316/318, 100% @ rt = 3.84 min

[0639] 实施例23

[0640] 反应方案23



[0641]

[0642] 参照反应方案23阶段1, 将2-氨基-4-溴-6-氯苯酚 (2.50g, 11.2mmol) 溶解在THF (30ml) 中。加入CDI (2.73g, 16.9mmol) 且将反应混合物在65℃搅拌.2小时后, 将反应混合物冷却至室温并浓缩, 得到橙色固体。将残余物重新溶解在EtOAc (100mL) 中且有机相用水 (50mL)、2M HCl (3×50mL)、水 (100mL) 和盐水 (20mL) 洗涤且干燥 (MgSO<sub>4</sub>)。过滤并浓缩, 得到

所需化合物 (2.7g, 97% 收率), 其为白色固体。 $\delta_{\text{H}}$  (500MHz, DMSO- $d_6$ ) 12.01 (宽单峰, 1H) 7.44 (d,  $J=1.73\text{Hz}$ , 1H) 7.26 (d,  $J=1.73\text{Hz}$ , 1H)。Tr (3min) = 1.87min  $m/z$  (ES $^-$ ) (M-H) $^-$  246, 248。

[0643] 参照反应方案23阶段2, 将5-溴-7-氯-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-2-酮 (0.60g, 2.4mmol) 溶解在无水DMF (10mL) 中且将反应混合物在冰浴中冷却。逐份加入氢化钠 (60%于油中, 0.15g, 3.6mmol) 且将反应混合物在冰浴中搅拌1小时。加入碘甲烷 (0.18mL, 0.29mmol) 且将反应混合物在室温搅拌2小时。将反应混合物在冰水浴中冷却。先后小心加入水 (5mL) 和EtOAc (20mL)。分离各层。水层用EtOAc (2 $\times$ 15mL) 反萃取。合并的有机层用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤并干燥 (MgSO $_4$ )。过滤并浓缩, 得到无色油状物。进行柱色谱 (洗脱: 0-20% EtOAc/庚烷), 得到所需化合物 (540mg, 85% 收率), 其为粉色固体。 $\delta_{\text{H}}$  (500MHz, CDCl $_3$ ) 7.30 (d,  $J=1.73\text{Hz}$ , 1H) 7.03 (d,  $J=1.73\text{Hz}$ , 1H) 3.41 (s, 3H)。Tr (3min) = 1.97min  $m/z$  (ES $^+$ ) 无离子化。

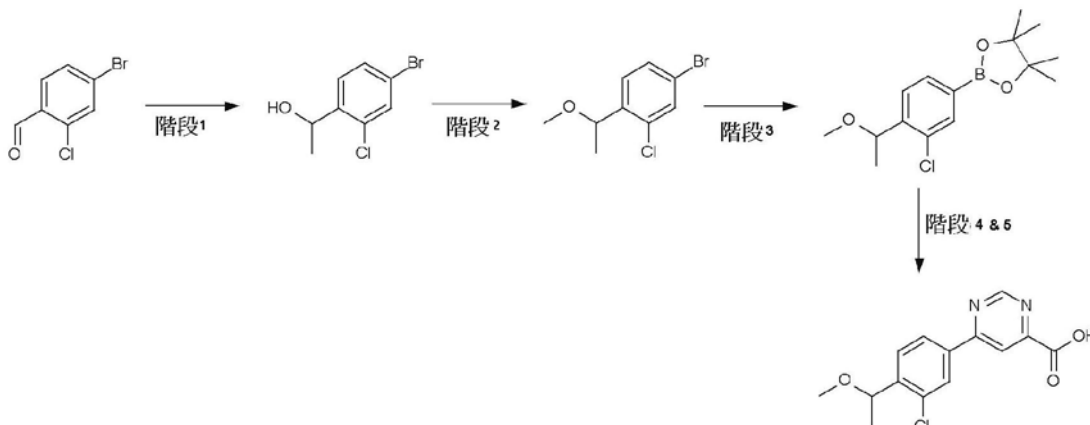
[0644] 参照反应方案23, 阶段3、4和5如反应方案15中所述那样来进行。

[0645] 以下化合物基本如上所述来制备。

結構	分子量	質譜結果
	305.68	[M+H] $^+$ = 306/308, 98% @ rt = 3.35 min

[0647] 实施例24

[0648] 反应方案24



[0649]

[0650] 参照反应方案24阶段1, 历时1小时将甲基溴化镁 (1.4M于甲苯/THF中, 1.5mL, 0.046mol) 滴加到冷的 (-78 $^{\circ}\text{C}$ ) 搅拌的4-溴-2-氯苯甲醛 (5.0g, 0.023mol) 于THF (100mL) 中的溶液中且将混合物在氮气下在该温度搅拌1小时。然后历时1小时将反应混合物温热至室温, 然后再搅拌1.5小时。然后将反应混合物在冰浴中冷却至5 $^{\circ}\text{C}$ 并搅拌10分钟, 然后滴加饱和氯化铵 (40mL) 并在该温度再继续搅拌10分钟, 然后温热至室温。然后所得混合物用乙酸乙酯 (1 $\times$ 100mL) 萃取, 有机层先后用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后干燥 (MgSO $_4$ ), 过滤并浓缩。所得残余物通过快速柱色谱 (洗脱: 10% 乙酸乙酯, 90% 庚烷) 来纯化, 得到所需化合物 (4.33g, 81% 收率), 其为无色油状物。 $\delta_{\text{H}}$  (500MHz, DMSO) 7.64 (d,  $J=1.58\text{Hz}$ , 1H)

7.49–7.60 (m, 2H) 5.47 (d,  $J=3.00\text{Hz}$ , 1H) 4.96 (dd,  $J=6.07, 2.60\text{Hz}$ , 1H) 1.28 (d,  $J=6.31\text{Hz}$ , 3H)。

[0651] 参照反应方案24阶段2, 历时5分钟将氢化钠 (60%于油中, 0.38g, 9.6mmol) 逐份加到冷的 (0°C) 搅拌的1-(4-溴-2-氯苯基) 乙-1-醇 (1.5g, 6.4mmol) 于DMF (15mL) 中的溶液中且将反应混合物在氮气下在该温度搅拌20分钟。然后一次性加入碘甲烷 (0.48mL, 7.6mmol) 并将反应混合物温热至室温, 然后再搅拌18小时。反应通过历时10分钟逐滴加入水 (15mL) 来淬灭且所得溶液用乙酸乙酯 (2×30mL) 萃取。合并的有机萃取物先后用水 (100mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 然后干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩, 得到所需化合物 (1.5g, 99%收率), 其为黄色油状物。 $\delta_{\text{H}}$  (500MHz, DMSO) 7.71 (d,  $J=1.89\text{Hz}$ , 1H) 7.60 (dd,  $J=8.35, 1.89\text{Hz}$ , 1H) 7.39 (d,  $J=8.35\text{Hz}$ , 1H) 4.63 (q,  $J=6.46\text{Hz}$ , 1H) 3.16 (s, 3H) 1.26–1.38 (m, 3H)。

[0652] 参照反应方案24, 阶段3、4和5如反应方案15中所述那样来进行。

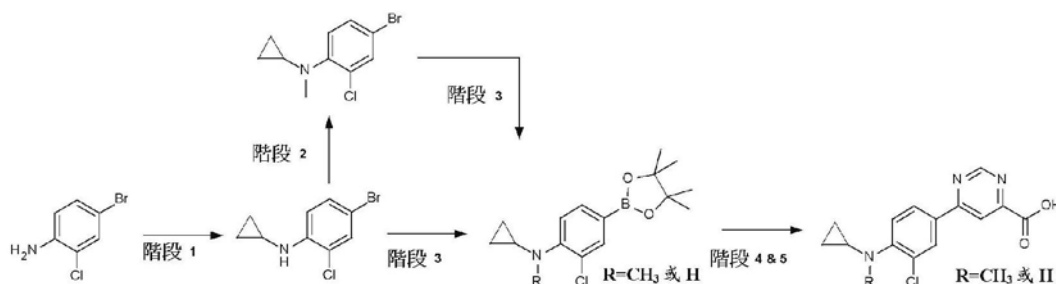
[0653] 以下化合物基本如上所述来制备。

	結構	分子量	質譜結果
[0654]		292.72	$[\text{M}+\text{H}]^+ = 293/295, 99\% @ \text{rt} = 3.72 \text{ min}$

[0655] 实施例25

[0656] 反应方案25

[0657]



[0658] 参照反应方案25阶段1, 历时10分钟将[(1-乙氧基环丙基)氧基](三甲基)甲硅烷 (5.6mL, 27.85mmol) 滴加到搅拌的4-溴-2-氯苯胺 (5.0g, 24.22mmol) 于甲醇 (50mL) 和乙酸 (95mL) 的混合物中的溶液中且将所得溶液加热至70°C并在该温度搅拌4小时。然后将反应混合物冷却至室温并浓缩。然后将所得残余物溶解在THF (25mL) 中并滴加到冷的 (0°C) 搅拌的硼氢化钠 (1.87g, 49.4mmol) 和(乙醚)(三氟)硼 (6.2mL, 48.9mmol) 于THF (50mL) 中的溶液中。然后将所得混合物加热至70°C并在该温度搅拌4小时, 然后冷却至室温并静置过夜。所得反应混合物通过加入水 (100mL) 来淬灭, 然后用乙酸乙酯 (3×30mL) 萃取。合并的有机萃取物先后用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 然后干燥 ( $\text{MgSO}_4$ ), 过滤并浓缩。所得残余物用 Biotage Isolera (5% 乙酸乙酯, 95% 庚烷) 纯化, 得到所需化合物 (4.8g, 76%收率), 其为无色油状物。 $\text{Tr} = 2.44\text{min}$   $m/z$  ( $\text{ES}^+$ ) ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) 246/248。

[0659] 参照反应方案25阶段2, 将氢化钠 (60%于油中的分散液, 0.29g, 7.28mmol) 一次性加到冷的 (0°C) 搅拌的4-溴-2-氯-N-环丙基苯胺 (1.4g, 5.68mmol) 于无水DMF (35mL) 中的溶液中且将所得溶液搅拌5分钟。然后加入碘甲烷 (0.35mL, 5.62mmol) 且将反应混合物搅拌10

分钟,然后温热至室温并在氮气下再搅拌6小时。所得反应混合物用乙酸乙酯(3×25mL)萃取且有机层先后用水(75mL)和盐水(75mL)洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物通过干法快速色谱(洗脱:100%庚烷)来纯化,得到所需化合物(1.44g,78%收率),其为无色油状物。 $\delta_{\text{H}}$ (500MHz,DMSO) 7.56(d,J=2.36Hz,1H),7.46(dd,J=8.67,2.36Hz,1H),7.31(d,J=8.67Hz,1H),2.81(s,3H),2.53–2.58(m,1H),0.63–0.69(m,2H),0.27–0.33(m,2H)。

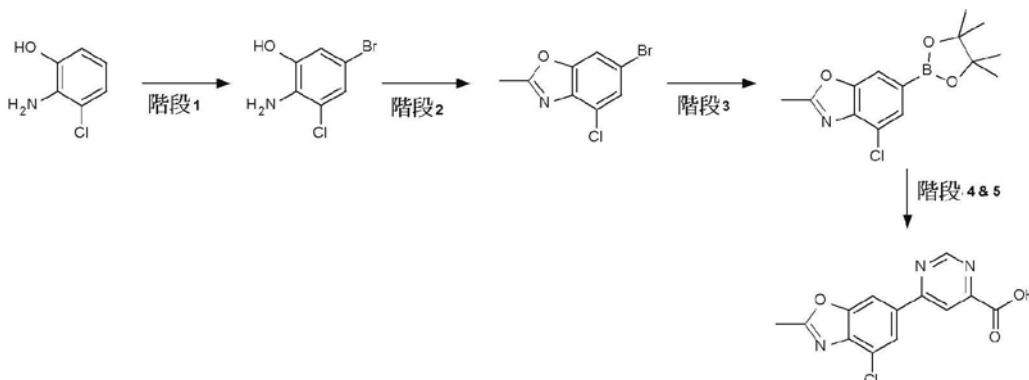
[0660] 参照反应方案25,阶段3、4和5如反应方案15中所述那样来进行。

[0661] 以下化合物基本如上所述来制备。

	結構	分子量	質譜結果
[0662]		289.72	[M+H] <sup>+</sup> = 290/292, 98% @ rt = 3.77 min
		303.75	[M+H] <sup>+</sup> = 304/306, 100% @ rt = 4.40 min

[0663] 实施例26

[0664] 反应方案26



[0665]

[0666] 参照反应方案26阶段1,将溴(0.54mL,10.4mmol)滴加到冷的(0°C)搅拌的2-氨基-3-氯苯酚(1.0g,6.97mmol)于DCM(50mL)中的溶液中且将所得溶液温热至室温并搅拌16小时。然后将反应混合物在冰浴中冷却并加入溴(0.11mL,2.09mmol),然后温热至室温并再搅拌1小时。过滤收集所得固体析出物,混悬在DCM(100mL)中并用饱和碳酸氢钠(50mL)洗涤。取出有机层,先后用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到所需化合物(1.0g,64%收率),其为红色固体。 $\delta_{\text{H}}$ (500MHz,DMSO) 10.13(宽单峰,1H),6.89(d,J=2.21Hz,1H),6.75(d,J=2.21Hz,1H),4.82(宽单峰,2H)。

[0667] 参照反应方案26阶段2,将对甲苯磺酸(0.02g,0.12mmol)一次性加到搅拌的2-氨基-5-溴-3-氯苯酚(0.9g,4.05mmol)于原乙酸三乙酯(10mL)中的溶液中且将所得反应混合物加热至140°C并在该温度搅拌18小时。然后将反应混合物冷却至室温并在水(10mL)和乙酸乙酯(20mL)之间分配。取出有机层,先后用水(10mL)、饱和碳酸氢钠(2×20mL)和盐水(10mL)洗涤,然后干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。所得残余物用Biotage Isolera(0%乙酸乙

酯,100%庚烷至40%乙酸乙酯,60%庚烷)纯化,得到所需化合物(0.68g,48%收率),其为红色固体。 $\delta_{\text{H}}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.58 (d,  $J=1.42\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J=1.58\text{Hz}$ , 1H), 2.61-2.73 (m, 3H)。

[0668] 参照反应方案26,阶段3、4和5如反应方案15中所述那样来进行。

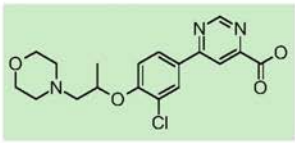
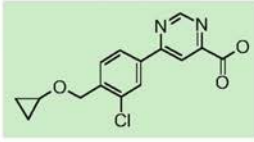
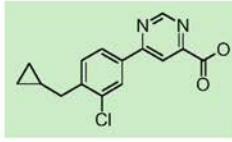
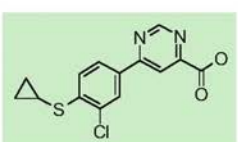
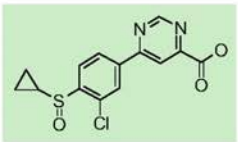
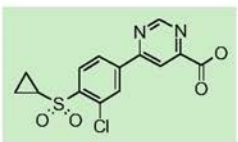
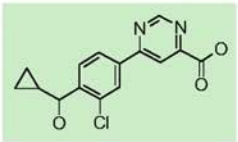
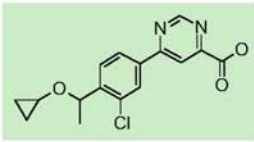
[0669] 以下化合物基本如上所述来制备。

結構	分子量	質譜結果
[0670] 	289.67	[M+H] <sup>+</sup> =290/292 100% @ rt = 3.26min

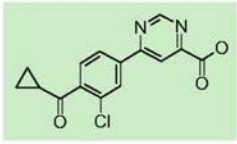
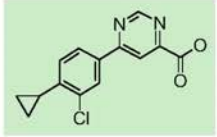
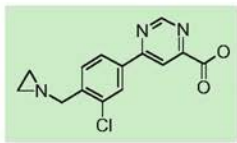
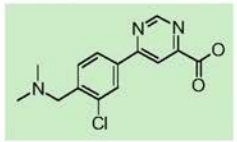
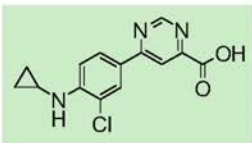
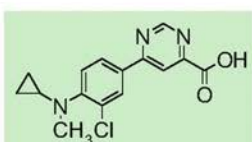
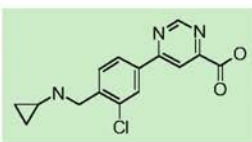
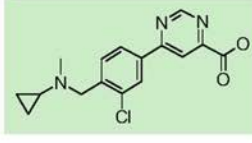
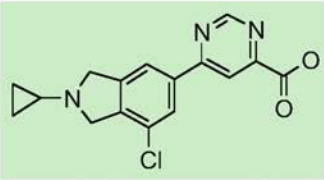
[0671] 实施例27

[0672] 以下化合物基本如上所述来制备。

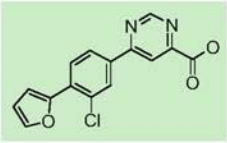
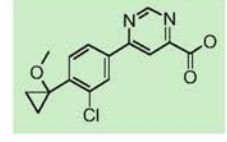
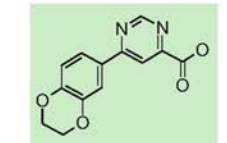
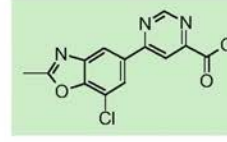
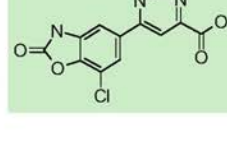
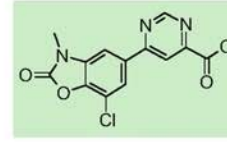
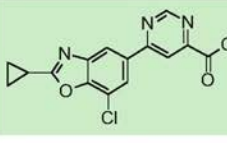
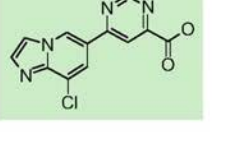
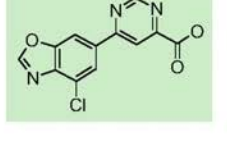
[0673]

	6-(3-氯-4-[[1-(吗啉-4-基)丙-2-基]氧基]苯基)咪唑-4-羧酸
	6-[3-氯-4-(环丙氧基甲基)苯基]咪唑-4-羧酸
	6-[3-氯-4-(环丙基甲基)苯基]咪唑-4-羧酸
	6-[3-氯-4-(环丙基硫基)苯基]咪唑-4-羧酸
	6-[3-氯-4-(环丙基亚磺酰基)苯基]咪唑-4-羧酸
	6-[3-氯-4-(环丙基磺酰基)苯基]咪唑-4-羧酸
	6-{3-氯-4-[环丙基(羟基)甲基]苯基}咪唑-4-羧酸
	6-[3-氯-4-(1-环丙氧基乙基)苯基]咪唑-4-羧酸

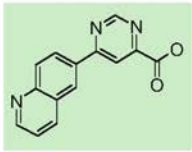
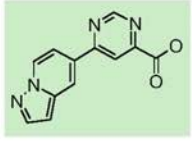
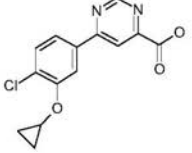
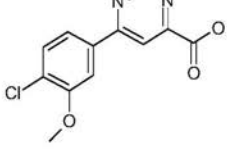
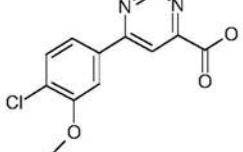
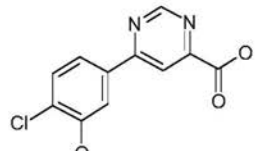
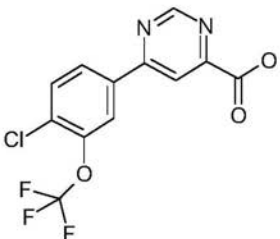
[0674]

	6-(3-氯-4-环丙基羰基苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-(3-氯-4-环丙基苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-[4-(氮丙啶-1-基甲基)-3-氯苯基]嘧啶-4-羧酸
	6-{3-氯-4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸
	6-[3-氯-4-(环丙基氨基)苯基]嘧啶-4-羧酸
	6-{3-氯-4-[环丙基(甲基)氨基]苯基}嘧啶-4-羧酸
	6-{3-氯-4-[(环丙基氨基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸
	6-(3-氯-4-[(环丙基(甲基)氨基)甲基]苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-(7-氯-2-环丙基-2,3-二氢-1H-异吲哚-5-基)嘧啶-4-羧酸

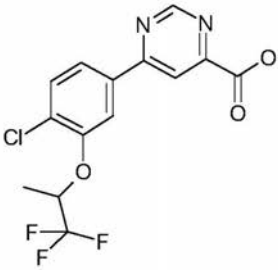
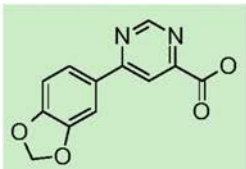
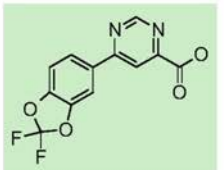
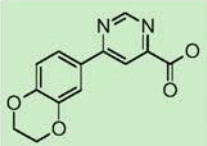
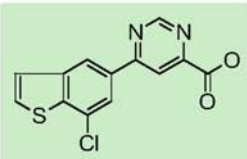
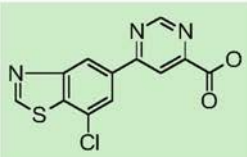
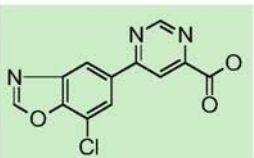
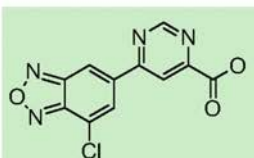
[0675]

	6-[3-氯-4-(呋喃-2-基)苯基]嘧啶-4-羧酸
	6-[3-氯-4-(1-甲氧基环丙基)苯基]嘧啶-4-羧酸
	6-(2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己烯-6-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(7-氯-2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(7-氯-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(7-氯-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(7-氯-2-环丙基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸
	6-{8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}嘧啶-4-羧酸
	6-(4-氯-1,3-苯并噁唑-6-基)嘧啶-4-羧酸

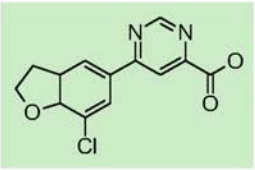
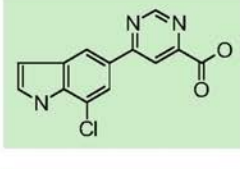
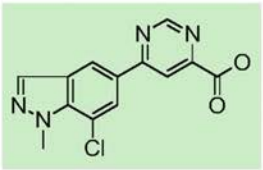
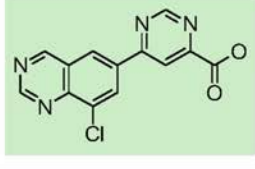
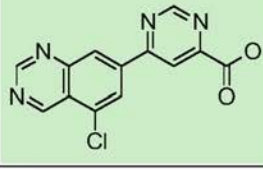
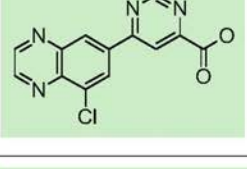
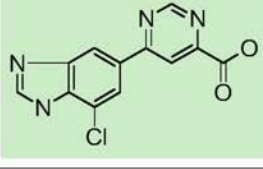
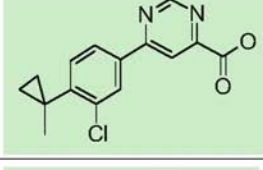
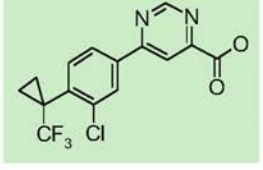
[0676]

	6-(喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸
	6-{吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基}嘧啶-4-羧酸
	6-(4-氯-3-环丙氧基苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-(4-氯-3-甲氧基苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-[4-氯-3-(丙-2-基氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸
	6-[4-氯-3-(2-甲基丙氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸
	6-[4-氯-3-(三氟甲氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸

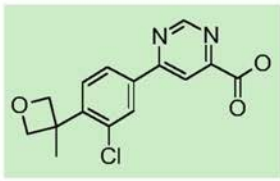
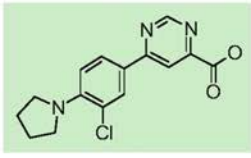
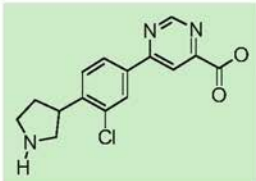
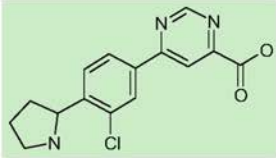
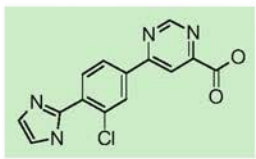
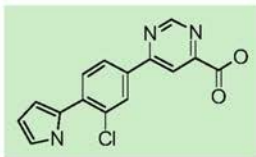
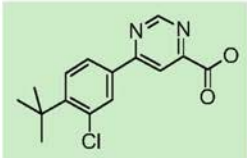
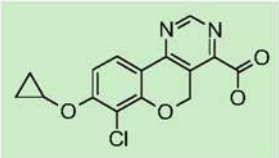
[0677]

	6-{4-氯-3-[(1,1,1-三氟丙-2-基)氧基]苯基}咪唑-4-羧酸
	6-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)咪唑-4-羧酸
	6-(2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)咪唑-4-羧酸
	6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)咪唑-4-羧酸
	6-(7-氯苯并[b]噻吩-5-基)咪唑-4-羧酸
	6-(7-氯苯并[d]噻唑-5-基)咪唑-4-羧酸
	6-(7-氯苯并[d]噁唑-5-基)咪唑-4-羧酸
	6-(7-氯苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)咪唑-4-羧酸

[0678]

	6-(7-氯-2,3,3a,7a-四氢苯并吡喃-5-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(7-氯-3a,7a-二氢-1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(7-氯-1-甲基-3a,7a-二氢-1H-吲哚-5-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(5-氯喹啉-7-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)嘧啶-4-羧酸
	6-(3-氯-4-(1-甲基环丙基)苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-(3-氯-4-(1-(三氟甲基)环丙基)苯基)嘧啶-4-羧酸

[0679]

	6-(3-氯-4-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-(3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-(3-氯-4-(吡咯烷-3-基)苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-(3-氯-4-(吡咯烷-2-基)苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-(3-氯-4-(1H-咪唑-2-基)苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-(3-氯-4-(1H-吡咯-2-基)苯基)嘧啶-4-羧酸
	6-(4-叔丁基-3-氯苯基)嘧啶-4-羧酸
	7-氯-8-环丙氧基-5H-色烯并[4,3-d]嘧啶-4-羧酸

[0680] 实施例28

[0681] 通过LC/MS来监测L-犬尿氨酸(KYN)被羟化以形成产物3-羟基-犬尿氨酸(3-OH-KYN)的一般操作如下所述。产物通过多反应监测(使用MS)来量化。

[0682] 重要试剂:

[0683] 化合物:储备液浓度为10mM于100%DMSO中

- [0684] 细胞系:CHO GST HIS KMO细胞系,1E4个细胞/孔/100 $\mu$ l于96孔细胞板中
- [0685] 底物:L-犬尿氨酸 (Sigma:目录号K3750,储备液浓度:10mM于100mM磷酸钾缓冲液 (pH 7.4) 中)
- [0686] 测定条件:
- [0687] 培养基:OptiMem (血清减少的培养基1 $\times$ ,+L-谷氨酰胺+HEPES-酚磺酞;GIBCO:目录号11058)
- [0688] 测定体积:200 $\mu$ l
- [0689] 板式:透明96孔板 (Corning)
- [0690] 读取:使用产物特异性MRM对产物 (3-OH-KYN) 进行量化
- [0691] 读数器:LC/MS/MS
- [0692] 测定方案:
- [0693] ○制备化合物于100%DMSO中的系列稀释液 (因子3) (最大浓度=6.67mM,100%DMSO)
- [0694] [8个点:6.67mM;2.22mM;0.74mM;0.247mM;0.082mM;0.027mM;0.009mM;0.003mM]
- [0695] ○在OptiMem培养基中制备每种化合物浓度的300倍浓溶液 (最大浓度为22.22 $\mu$ M,0.3%DMSO)
- [0696] [22.2 $\mu$ M;7.41 $\mu$ M;2.47 $\mu$ M;0.82 $\mu$ M;0.27 $\mu$ M;0.09 $\mu$ M;0.03 $\mu$ M;0.01 $\mu$ M]
- [0697] ○在培养基中制备浓度为1.1mM的底物 (10mM)
- [0698] ○抽出细胞板中的培养基
- [0699] ○细胞用OptiMem (100 $\mu$ l/孔) 洗涤并再次抽出
- [0700] ○测定混合物:90 $\mu$ lOptiMem/孔+90 $\mu$ l每种浓度的化合物/孔
- [0701] ○[最终化合物最大浓度:10 $\mu$ M;0.15%DMSO]
- [0702] ○[最终化合物最小浓度:0.004 $\mu$ M;0.15%DMSO]
- [0703] ○预孵育:在37 $^{\circ}$ C孵育30分钟
- [0704] ○加入20 $\mu$ l/孔浓度为1.1mM的底物溶液 (最终测定浓度:100 $\mu$ M)
- [0705] ○阳性对照:200 $\mu$ lOptiMem
- [0706] ○阴性对照:180 $\mu$ lOptiMem+20 $\mu$ l 1.1mM底物
- [0707] ○在37 $^{\circ}$ C孵育~24小时
- [0708] ○将每个孔中的100 $\mu$ l转移到透明96孔板 (Corning) 中
- [0709] ○以100 $\mu$ l/孔加入10%三氯乙酸 (TCA) /水
- [0710] ○以4000rpm将板离心3分钟
- [0711] ○产物通过LC/MS来检测 (注射50 $\mu$ l/孔;对20 $\mu$ l样品环进行2.5倍过充)
- [0712] 数据分析:IC<sub>50</sub>使用自动拟合算法 (A+分析) 来计算。
- [0713] 实施例29
- [0714] 通过LC/MS来监测L-犬尿氨酸 (KYN) 被羟化以形成产物3-羟基-犬尿氨酸 (3-OH-KYN) 的方法如下所述。产物通过多反应监测来量化。
- [0715] 重要试剂:
- [0716] 化合物:储备液浓度为10mM于100%DMSO中
- [0717] 酶:在Evotec通过从CHO-GST HIS KMO细胞中分离线粒体而制备的KMO酶

- [0718] 底物:L-犬尿氨酸(Sigma:目录号K3750)
- [0719] [储备液浓度:10mM于100mM磷酸钾缓冲液(pH 7.4)中]
- [0720] 测定条件:
- [0721] 缓冲液:100mM磷酸钾(pH 7.4),200 $\mu$ MNADPH,0.4U/ml G6P-DH(葡萄糖-6-磷酸脱氢酶),3mM G6P(D-葡萄糖-6-磷酸)
- [0722] 测定体积:40 $\mu$ l
- [0723] 板式:透明384孔板(Matrix)
- [0724] 读取:使用产物特异性MRM对产物(3-OH-KYN)进行量化
- [0725] 读数器:LC/MS/MS
- [0726] 测定方案:
- [0727] ○制备化合物于100%DMSO中的系列稀释液(因子3)(最大浓度=10mM,100%DMSO)
- [0728] [8个点:10mM;3.33mM;1.11mM;0.37mM;0.12mM;0.04mM;0.0137mM;0.0045mM;0.0015mM]
- [0729] ○在测定缓冲液中制备每种化合物浓度的3.33倍浓溶液(最大浓度为300 $\mu$ M,3%DMSO)
- [0730] [浓度:300 $\mu$ M;100 $\mu$ M;33.3 $\mu$ M;11.1 $\mu$ M;3.70 $\mu$ M;1.23 $\mu$ M;0.41 $\mu$ M;0.137 $\mu$ M]
- [0731] ○在测定缓冲液中制备浓度为1mM的底物(10mM)
- [0732] ○测定混合物:4 $\mu$ l每种浓度的化合物/孔+24 $\mu$ l测定缓冲液/孔+8 $\mu$ l人KMO酶+4 $\mu$ l浓度为1mM的底物(最终浓度=100 $\mu$ M)
- [0733] [最终化合物最大浓度:30 $\mu$ M;0.3%DMSO]
- [0734] [最终化合物最小浓度:0.0137 $\mu$ M;0.3%DMSO]
- [0735] ○阳性对照:4 $\mu$ l浓度为50 $\mu$ M的FCE28833于测定缓冲液[0.5%DMSO]中(最终测定浓度=5 $\mu$ M)+24 $\mu$ l测定缓冲液/孔+8 $\mu$ l人KMO酶+4 $\mu$ l浓度为1mM的底物(最终浓度=100 $\mu$ M)
- [0736] ○阴性对照:28 $\mu$ l测定缓冲液/孔+8 $\mu$ l人KMO酶+4 $\mu$ l浓度为1mM的底物(最终浓度=100 $\mu$ M)
- [0737] ○在室温孵育400min
- [0738] ○以40 $\mu$ l/孔加入10%三氯乙酸/水以终止测定且使蛋白质析出
- [0739] ○以4000rpm将板离心3分钟
- [0740] ○产物通过LC/MS来检测(注射50 $\mu$ l/孔;对20 $\mu$ l样品环进行2.5倍过充)
- [0741] 数据分析:IC<sub>50</sub>使用自动拟合算法(A+分析)来计算。
- [0742] 实施例30
- [0743] 通过LC/MS来监测L-犬尿氨酸(KYN)被羟化以形成产物3-羟基-犬尿氨酸(3-OH-KYN)的方法如下所述。产物通过多反应监测(MRM方法)来量化。
- [0744] 重要试剂:
- [0745] 化合物:储备液浓度为10mM于100%DMSO中
- [0746] 酶:在Evotec如文献中所述那样通过分离线粒体由小鼠(4-6周龄)肝脏制备的KMO酶
- [0747] 底物:L-犬尿氨酸(Sigma:目录号K3750,储备液浓度:10mM于100mM磷酸钾缓冲液

(pH 7.4) 中)

[0748] 测定条件:

[0749] 缓冲液:100mM磷酸钾 (pH 7.4), 200 $\mu$ M NADPH, 0.4U/ml G6P-DH (葡萄糖-6-磷酸脱氢酶), 3mM G6P (D-葡萄糖-6-磷酸)

[0750] 测定体积:40 $\mu$ l

[0751] 板式:透明384孔板 (Matrix)

[0752] 读取:使用产物特异性MRM对产物 (3-OH-KYN) 进行量化

[0753] 读数器:LC/MS/MS

[0754] 测定方案:

[0755] ○制备化合物于100%DMSO中的系列稀释液 (因子3) (最大浓度=10mM, 100%DMSO)

[0756] [8个点:10mM; 3.33mM; 1.11mM; 0.37mM; 0.12mM; 0.04mM; 0.0137mM; 0.0045mM; 0.0015mM]

[0757] ○在测定缓冲液中制备每种化合物浓度的3.33倍浓溶液 (最大浓度为300 $\mu$ M, 3%DMSO)

[0758] [浓度:300 $\mu$ M; 100 $\mu$ M; 33.3 $\mu$ M; 11.1 $\mu$ M; 3.70 $\mu$ M; 1.23 $\mu$ M; 0.41 $\mu$ M; 0.137 $\mu$ M]

[0759] ○在测定缓冲液中制备浓度为1mM的底物 (10mM)

[0760] ○测定混合物:4 $\mu$ l每种浓度的化合物/孔+24 $\mu$ l测定缓冲液/孔+8 $\mu$ l小鼠KMO酶+4 $\mu$ l浓度为1mM的底物 (最终浓度=100 $\mu$ M)

[0761] [最终化合物最大浓度:30 $\mu$ M; 0.3%DMSO]

[0762] [最终化合物最小浓度:0.0137 $\mu$ M; 0.3%DMSO]

[0763] ○阳性对照:4 $\mu$ l浓度为50 $\mu$ M的FCE28833于测定缓冲液 [0.5%DMSO] 中 [最终测定浓度=5 $\mu$ M] +24 $\mu$ l测定缓冲液/孔+8 $\mu$ l小鼠KMO酶+4 $\mu$ l浓度为1mM的底物 [最终浓度=100 $\mu$ M]

[0764] ○阴性对照:28 $\mu$ l测定缓冲液/孔+8 $\mu$ l小鼠KMO酶+4 $\mu$ l浓度为1mM的底物 [最终浓度=100 $\mu$ M]

[0765] ○在室温孵育40分钟

[0766] ○以40 $\mu$ l/孔加入10%三氯乙酸/水以终止测定且使蛋白质析出

[0767] ○以4000rpm将板离心3分钟

[0768] ○产物通过LC/MS来检测 (注射20 $\mu$ l/孔; 对10 $\mu$ l样品环进行2倍过充)

[0769] 数据分析:IC<sub>50</sub>使用自动拟合算法 (A+分析) 来计算。

[0770] 实施例31

[0771] 使用与本申请所述类似的操作来测定以下化合物的活性。

[0772]

IUPAC 名称	浓度为 10 $\mu$ M*时的抑制%
6-(4-氯-3-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸	99.62
6-(3-氨基-4-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸	101.01

[0773]

IUPAC 名称	浓度为 10 $\mu$ M*时的抑制%
6-[4-氯-3-(四氢-呋喃-3-基氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸吡啶-3-基酰胺	88.39
6-[4-氯-3-(2-(吗啉-4-基)-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸盐	61.41
6-(3-氯-4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-(3-氟-4-甲基-苯基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-2-甲基-嘧啶-4-羧酸	70
6-(3-氟-4-甲基-苯基)-2-甲基-嘧啶-4-羧酸	96
6-(3-氯-4-环戊基氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸	97
6-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-(3-氟-4-异丙基-苯基)-嘧啶-4-羧酸	85
6-(4(R)-仲丁氧基-3-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-(4(S)-仲丁氧基-3-氯-苯基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-(3-氯-4-环丙氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-[3-氯-4-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸	94
4-(3-氯-4-环丙氧基-苯基)-吡啶-2-羧酸	100
6-(4(R)-仲丁氧基-3-氯-苯基)-吡啶-4-羧酸	50
6-(4(S)-仲丁氧基-3-氯-苯基)-吡啶-4-羧酸	82
4-(3-氯-4-异丙氧基-苯基)-吡啶-2-羧酸	80
4-(3-氯-4-三氟甲氧基-苯基)-吡啶-2-羧酸	89
6-(3-氯-4-环丁氧基-苯基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-[3-氯-4-(2-(哌啶-1-基)-乙氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸	90
6-(喹啉-6-基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-(8-氯-喹啉-6-基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-(7-氯-苯并呋喃-5-基)-嘧啶-4-羧酸	100
6-[3-氯-4-(吡咯烷-3-基氧基)-苯基]-嘧啶-4-羧酸	80
6-(8-氯-1-甲基-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸	100
6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸	100
N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]苯磺酰胺	73
N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-4-氟苯-1-磺酰胺	98
N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-4-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰胺	88
N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-3-(三氟甲氧基)苯-1-磺酰胺	77

[0774]

IUPAC 名称	浓度为 10 $\mu$ M*时的抑制%
N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]-2-氟苯-1-磺酰胺	96
N-[6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-基]环丙烷磺酰胺	33
6-(8-氯-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸	100
6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-甲基嘧啶-4-羧酸	100
6-{3-氯-4-[2-(吗啉-4-基)乙氧基]苯基}嘧啶-4-羧酸	99
6-[3-氯-4-(环丙基甲氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸	101
6-[3-氯-4-(氧杂环丁烷-3-基氧基)苯基]嘧啶-4-羧酸	100
4-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5H,7H-咪唑并[3,4-d]嘧啶-7-酮	100
6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5-(羟基甲基)嘧啶-4-羧酸	100
4-(3-氯-4-环丙氧基苯基)-5H,6H,8H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-8-酮	100
6-(3-氯-4-环丙氧基苯基)嘧啶-4-羧酸	102
[(2R,3S,4S,5R)-3,4,5,6-四羟基氧杂环己烷-2-基]甲基酯	
6-[3-氯-4-(甲基硫基)苯基]嘧啶-4-羧酸	103
6-[3-氯-4-(甲基亚磺酰基)苯基]嘧啶-4-羧酸	100
6-[3-氯-4-(甲基磺酰基)苯基]嘧啶-4-羧酸	100
6-{3-氯-4-[环丙基(羟基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸	90
6-(3-氯-4-环丙基羰基苯基)嘧啶-4-羧酸	101
6-[3-氯-4-(甲氧基甲基)苯基]嘧啶-4-羧酸	105
6-[3-氯-4-(1-甲氧基乙基)苯基]嘧啶-4-羧酸	101
6-{3-氯-4-[(二甲基氨基)甲基]苯基}嘧啶-4-羧酸	65
6-[3-氯-4-(环丙基氨基)苯基]嘧啶-4-羧酸	101
6-{3-氯-4-[环丙基(甲基)氨基]苯基}嘧啶-4-羧酸	96
6-(3-氯-4-(吡咯烷-1-基)苯基)嘧啶-4-羧酸	100
6-(7-氯-2-甲基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸	102
6-(8-氯喹啉-6-基)嘧啶-4-羧酸	102
6-(7-氯-2,3-二氢-1-苯并咪唑-5-基)嘧啶-4-羧酸	102
6-(7-氯-2-环丙基-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸	100
6-(4-氯-2-甲基-1,3-苯并噁唑-6-基)嘧啶-4-羧酸	102
6-(7-氯-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑-5-基)嘧啶-4-羧酸	100
6-(2H-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)嘧啶-4-羧酸	101

[0775] \*酰胺的部分活性可能是由于酸前体的贡献。

[0776] 实施例32:一般操作

[0777] 方法A. 酰胺偶联. 向羧酸 (1当量) 于DMF中的溶液中加入EDC·HCl (1当量) 和HOBT (1至1.2当量) 或HATU (1至1.2当量)。将反应混合物在环境温度搅拌30分钟, 然后加入适当

的胺(1当量)。反应通过LCMS来监测至完成,然后将反应混合物倒入水中。过滤所得析出物,用水( $\times 2$ )和庚烷( $\times 2$ )洗涤并真空干燥,得到目标化合物。若未形成析出物,则反应混合物用EtOAc( $\times 3$ )萃取且合并的有机层用水( $\times 2$ )和饱和NaCl水溶液( $\times 2$ )洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 或 $\text{MgSO}_4$ )并真空除去溶剂,得到粗产物。通过快速柱色谱、制备性HPLC或这二者的组合来纯化。

[0778] 方法B. 酰胺偶联. 在氮气下向羧酸(1当量)于DCM(20体积)中的溶液中加入草酰氯(3当量)和1滴DMF(催化量)。将反应混合物在环境温度搅拌30分钟,然后真空除去溶剂。加入DCM(20体积)或THF(20体积),然后加入所需胺(1至3当量)和三乙胺(2当量)或DIPEA(1.5当量)。将反应混合物在环境温度搅拌。反应通过LCMS来监测至完成,然后加入水。然后反应混合物用DCM萃取且有机层用水和饱和NaCl水溶液洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 或 $\text{MgSO}_4$ 干燥并真空除去溶剂,得到粗产物。通过快速柱色谱、制备性HPLC或这二者的组合或用适当的溶剂进行研磨来纯化。

[0779] 方法C. 酰胺偶联. 向羧酸(1当量)于DMF中的溶液中加入EDC·HCl(1当量)和HOBT(1当量)。将反应混合物在环境温度搅拌30分钟,然后加入适当的胺。反应通过LCMS来监测。完成后,将反应混合物倒入水中,然后析出物从溶液中析出且过滤,用水和庚烷洗涤并真空干燥,得到目标化合物,或若未形成析出物,则反应混合物用EtOAc( $3\times$ )萃取且合并的有机层用水和饱和NaCl水溶液洗涤,干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 或 $\text{MgSO}_4$ )并真空除去溶剂,得到粗产物。通过快速柱色谱、制备性HPLC或这二者的组合来纯化。

[0780] 方法D. 酰胺偶联. 在氮气下向羧酸(1当量)于DCM(20体积)中的溶液中加入草酰氯(3当量)和DMF(催化量)。将反应混合物在环境温度搅拌30分钟,然后真空除去溶剂。加入DCM(20体积)或THF(20体积),然后加入所需胺(1至3当量)和三乙胺(2当量)且将反应混合物在环境温度搅拌。反应通过LCMS来监测至完成,然后加入水。然后反应混合物用DCM萃取且有机层用水和饱和NaCl水溶液洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 或 $\text{MgSO}_4$ 干燥并真空除去溶剂,得到粗产物。通过快速柱色谱、制备性HPLC或这二者的组合或用适当的溶剂进行研磨来纯化。

[0781] 尽管已显示和描述了一些实施方案,但可对这些实施方案进行各种修改和代替而不背离本发明主旨和范围。例如,出于构建权利要求的目的,本申请所述权利要求绝不能被理解为比其字面语言窄,因此说明书中的示例性实施方案不应当被阅读到权利要求中。因此,应当理解的是,已说明性地描述了本发明,但不限制权利要求的范围。