



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I811901 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：110147582

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 17 日

(51)Int. Cl.：

*C07D491/10 (2006.01)**C07D403/06 (2006.01)**A61K31/506 (2006.01)**A61P29/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)**A61P1/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/12/17 中國大陸

202011499721.3

2021/12/13 中國大陸

202111521781.5

(71)申請人：大陸商上海美悅生物科技發展有限公司(中國大陸) SHANGHAI MEIYUE BIOTECH DEVELOPMENT CO. LTD (CN)

中國大陸

(72)發明人：姚元山 YAO, YUAN SHAN (CN)；栾林波 LUAN, LIN BO (CN)；陳永凱 CHEN, YONG KAI (CN)；王朝東 WANG, CHAO DONG (CN)

(74)代理人：劉法正；尹重君

(56)參考文獻：

WO 2018/011681A1

WO 2020/114947A1

審查人員：方冠岳

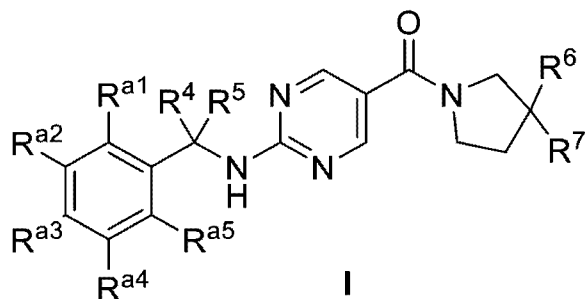
申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 82 頁

(54)名稱

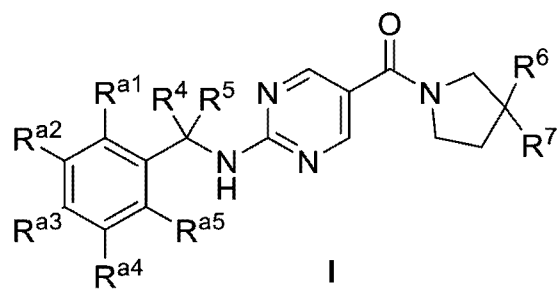
一種嘧啶甲醯胺類化合物及其應用

(57)摘要

本發明公開了一種嘧啶甲醯胺類化合物及其應用。本發明提供了一種如式 I 所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽；其可以用作 Vanin 酶抑制劑；其可用於製備用於治療多種病狀，包括克隆氏病及潰瘍性結腸炎等的藥物。



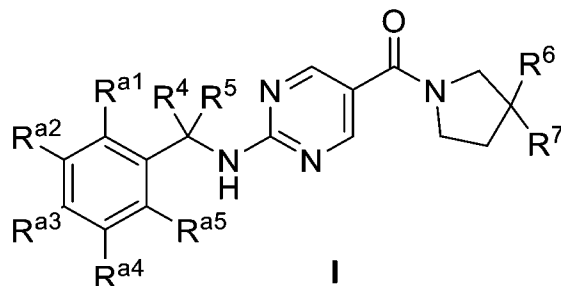
特徵化學式：



【發明摘要】

【中文】

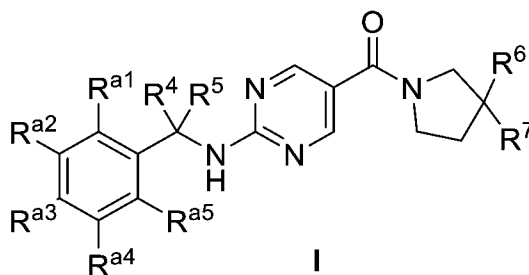
本發明公開了一種嘧啶甲醯胺類化合物及其應用。本發明提供了一種如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽；其可以用作Vanin酶抑制劑；其可用於製備用於治療多種病狀，包括克隆氏病及潰瘍性結腸炎等的藥物。



【指定代表圖】：無。

【代表圖之符號簡單說明】 無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 一種嘧啶甲醯胺類化合物及其應用

【技術領域】

【0001】本申請要求申請日為 2020/12/17 的中國專利申請 2020114997213 的優先權；要求申請日為 2021/12/13 的中國專利申請 2021115217815 的優先權。本申請引用上述中國專利申請的全文。

【0002】本發明涉及一種嘧啶甲醯胺類化合物及其應用。

【先前技術】

【0003】Vanin-1(血管非發炎性分子-1)是一種具有泛肽酶活性的外切酶，主要催化泛醯巯基乙胺的水解而產生泛酸(pantothenic acid, VB5)和巯基乙胺。由 VB5 合成而來的輔酶 A (CoA) 調節脂肪酸合成和氧化以及能力代謝等生物轉化，而巯基乙胺和胱胺之間的可逆反應是氧化應激的重要感測器。越來越多的研究發現，巯基乙胺的缺乏或位準降低導致 γ -GCS(麩胺醯半胱胺酸合成酶) 活性增強，引起組織中內源性 GSH(麩胱甘肽) 儲備升高，從而可以預防或消除組織炎症。研究發現，Vanin-1 的 mRNA 在人結腸、十二指腸、子宮內膜、肝、腎、膽囊和小腸中高度表現。在 UC(潰瘍性結腸炎) 患者中，Vanin-1 高度表現且彌漫，而且僅限於筆刷邊界。另外，在 UC 的臨床靜止期，結腸中 Vanin-1 的表現位準仍

顯著高於對照品。在 TNBS 模型實驗中，小鼠 Vanin-1 剔除 (Vanin-1^{-/-}) 後生存率明顯高於模型對照組，並且未表現明顯體重降低。而且，90% 經胱胺處理的 Vanin-1^{-/-} 小鼠在 5 天內死亡，說明胱胺完全逆轉 Vanin-1 的缺乏對結腸炎的保護作用。此外，對小鼠組織病理學分析發現，對 Vanin-1 的抑制或剔除能顯著改善小鼠結腸的病變 (Berruyer C 等人, Vanin-1^{-/-} mice exhibit a glutathione mediated tissue resistance to oxidative stress. Mol. Cell Biol. 2004;24: 7214-7224; Berruyer C 等人, Vanin-1 licenses inflammatory mediator production by gut epithelial cells and controls colitis by antagonizing peroxisome proliferator-activated receptor activity. J. Exp. Med. 2006; 203: 2817- 2827)。

【0004】另外，Vanin-1 也被認為在心血管疾病和腫瘤疾病中起調節作用。有研究證明，Vanin-1 在體外調節平滑肌細胞的活化，並在體內調節回應於頸動脈結紮的新內膜增生的發生。VNN1 基因的多態性與血壓和 HDL 位準相關。在 SF-1 基因轉殖小鼠中，Vanin-1 缺失防止小鼠發展為腎上腺皮質的瘤形成，表明了 Vanin-1 在某些癌症中的作用。在炎症性疾病方面的研究發現，與正常個體相比，在牛皮癬的皮膚損傷中，Vanin-1 高度向上調控。在患有兒童免疫血小板減少症 (ITP) 的患者的全血中，VNN1 的基因表現也向上調控，其中 VNN1 的過度表現與慢性 ITP 的進展相關。另外，在患有多種腎臟病症的患者尿液中已檢測到 Vanin-1 升高，所述腎臟病症包括系統性紅斑狼瘡、腎臟毒物 (nephrotoxicant)-誘導的腎損傷和 2 型糖尿病 (Rommelaere S 等

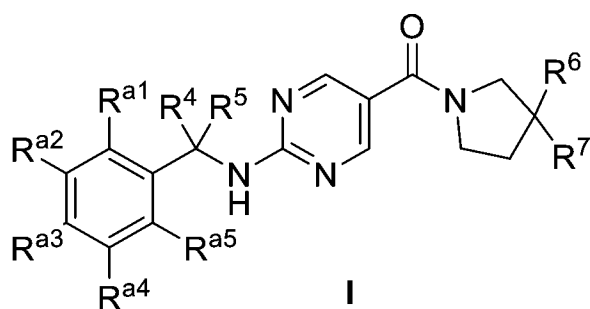
人，PPARalpha regulates the production of serum Vanin-1 by liver. FEBS Lett. 2013 Nov 15 ; 587(22): 3742-8)。

【發明內容】

【0005】本發明所要解決的技術問題是為了克服現有技術中基於Vanin酶的治療劑缺乏的問題；而提供了一種嘧啶甲醯胺類化合物及其應用。本發明提供的嘧啶甲醯胺類化合物為具有Vanin酶抑制活性的化合物；具有較強的Vanin-1抑制劑活性；其可以用於治療多種病狀，包括克隆氏病及潰瘍性結腸炎。

【0006】本發明是通過下述技術方案來解決上述技術問題的。

【0007】本發明提供了一種如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽；



其中， R^{a1} 、 R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為H、鹵素、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1 - C_6 烷基-O-；

R^{a2} 和 R^{a4} 獨立地為H、鹵素；

R^4 和 R^5 獨立地為H、 C_1 - C_6 烷基、被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_6 烷基；或者， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；

R^6 和 R^7 獨立地為H、鹵素、 C_1-C_6 烷基、被一個或多個 R^{1c} 取代的 C_1-C_6 烷基、 $-N(R^{2a}R^{2b})$ 或 $-N(R^{3a})-(C=O)-R^{3b}$ ；

或者， R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；環B為4-7元環烷基、4-7元雜環烷基、被一個或多個 R^{1d} 取代的4-7元環烷基或被一個或多個 R^{1e} 取代的4-7元雜環烷基；所述的4-7元雜環烷基和被一個或多個 R^{1e} 取代的4-7元雜環烷基裡的4-7元雜環烷基中，雜原子為N、O或S，雜原子個數為1或2個；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 獨立地為鹵素、 C_1-C_4 烷基或被一個或多個鹵素取代的 C_1-C_4 烷基；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地為H或 C_1-C_4 烷基。

【0008】在本發明某些優選實施方案中，所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽中的某些基團如下定義，未提及的基團同本申請任一方案所述（以下簡稱為“在某一方案中”），

R^{a1} 、 R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為H、鹵素、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-；

例如H、鹵素、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-；

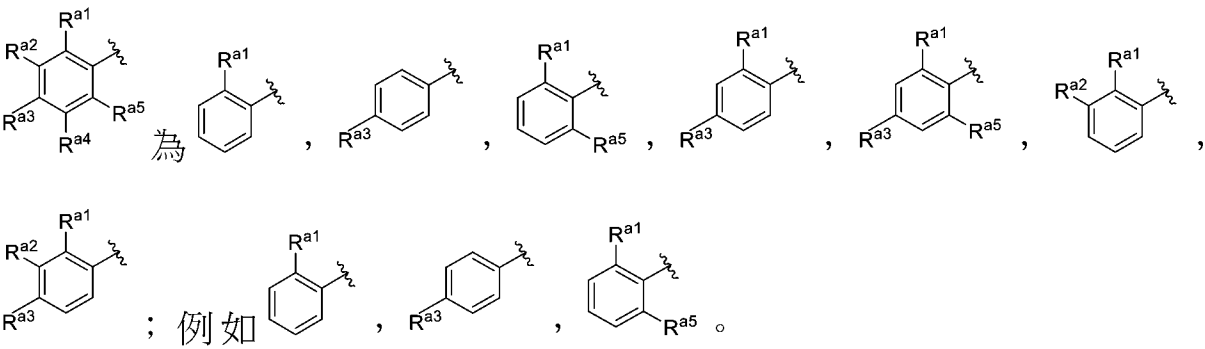
又例如H、鹵素或被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基；

再例如鹵素或被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基；

還例如鹵素。

【0009】在某一方案中，

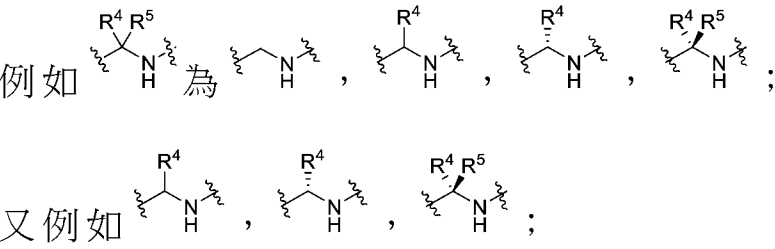
第4頁，共66頁(發明說明書)

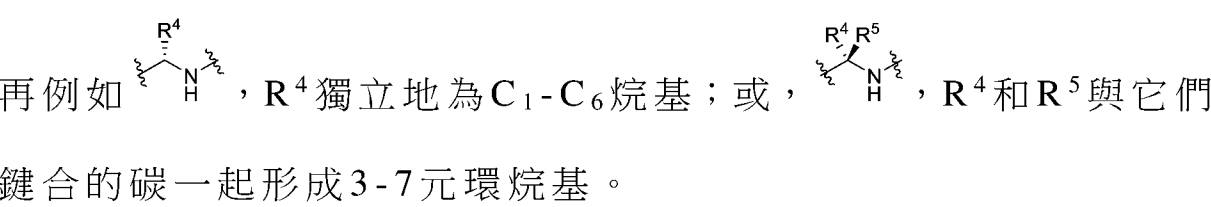
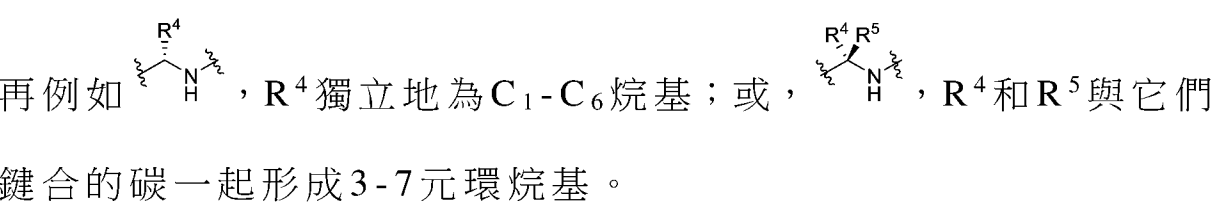


【0010】在某一方案中，
 R^{1a} 和 R^{1b} 獨立地為鹵素，例如F或Cl，又例如F。

【0011】在某一方案中，
 R^{1a} 和 R^{1b} 的個數為1、2、3、4或5個，例如2或3。

【0012】在某一方案中，
 R^4 和 R^5 獨立地為 C_1-C_6 烷基；或， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；



再例如 ， R^4 獨立地為 C_1-C_6 烷基；或，， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基。

【0013】在某一方案中，
 R^6 和 R^7 獨立地為H、 $N(R^{2a}R^{2b})$ 或 $-N(R^{3a})-(C=O)-R^{3b}$ ；或， R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；

例如 R^6 為 H， R^7 為 $N(R^{2a}R^{2b})$ 或 $-N(R^{3a})-(C=O)-R^{3b}$ 。

【0014】在某一方案中，

R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環 B；環 B 為 4-7 元雜環烷基。

【0015】在某一方案中，

R^{2a} 和 R^{2b} 獨立地為 H 或 C_1-C_4 烷基；例如 C_1-C_4 烷基。

【0016】在某一方案中，

R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地為 H 或 C_1-C_4 烷基；例如 C_1-C_4 烷基。

【0017】在某一方案中，

R^{a1} 、 R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為 H、鹵素、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-；

R^{a2} 和 R^{a4} 獨立地為 H、鹵素；

R^4 和 R^5 獨立地為 H、 C_1-C_6 烷基；或者， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成 3-7 元環烷基；

R^6 和 R^7 獨立地為 H、 $-N(R^{2a}R^{2b})$ 或 $-N(R^{3a})-(C=O)-R^{3b}$ ；

或者， R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環 B；環 B 為 4-7 元雜環烷基；

R^{1a} 獨立地為鹵素；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地為 H 或 C_1-C_4 烷基。

【0018】在某一方案中，

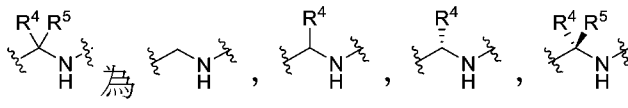
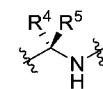
R^{a1} 、 R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為 H、鹵素、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-；

R^{a2} 和 R^{a4} 獨立地為 H、鹵素；

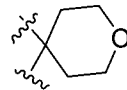
R^4 和 R^5 獨立地為H、 C_1-C_6 烷基；或者， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；
 R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；環B為4-7元雜環烷基；
 R^{1a} 獨立地為鹵素。

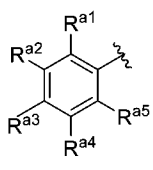
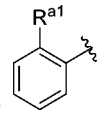
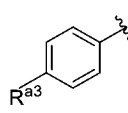
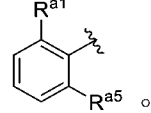
【0019】在某一方案中，

R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 和 R^{a5} 獨立地為H或鹵素；

為 , , , ； R^4 和 R^5 獨立地為 C_1-C_6 烷基；

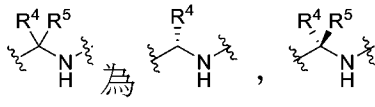
或， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；
 R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；環B為4-7元雜環烷基；

例如環B為四氫吡喃基（例如 ）；

為 , , 。

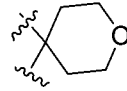
【0020】在某一方案中，

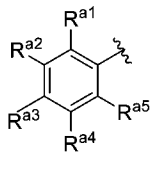
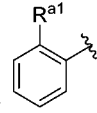
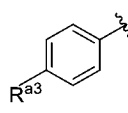
R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 和 R^{a5} 獨立地為H或鹵素；

為 , ； R^4 和 R^5 獨立地為 C_1-C_6 烷基；或， R^4 和 R^5

與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；

R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；環B為4-7元雜環烷基；

例如環B為四氫吡喃基（例如 ）；

為 , 。

【0021】在某一方案中，

當 R^{a1} 、 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 和 R^{a5} 獨立地為鹵素時，所述的鹵素為氟、氯或溴；例如氟或氯；又例如氟。

【0022】在某一方案中，

當 R^{a1} 、 R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-O-、或被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1 - C_6 烷基-O-時，所述的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基和被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1 - C_6 烷基-O-裡的 C_1 - C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）獨立地為 C_1 ~ C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基）；例如甲基或異丙基。

【0023】在某一方案中，

當 R^{a1} 、 R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1 - C_6 烷基-O-時，所述的取代基的個數為1、2、3、4或5個；例如1、2或3個；例如三氟甲基、三氟甲基-O-。

【0024】在某一方案中，

當 R^4 和 R^5 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_6 烷基時，所述的 C_1 - C_6 烷基和被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_6 烷基裡的 C_1 - C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）獨立地為 C_1 ~ C_4 烷基（例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基）；例如甲基。

【0025】在某一方案中，

當 R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基時，所述的3-7

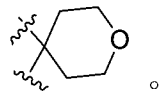
元環烷基獨立地為環丁基、環戊基、環己基或環庚基；又例如環丙基。

【0026】在某一方案中，
當 R^6 和 R^7 獨立地為鹵素時，所述的鹵素為氟、氯或溴；例如氟或氯。

【0027】在某一方案中，
當 R^6 和 R^7 獨立地為 C_1 - C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1c} 取代的 C_1 - C_6 烷基時，所述的 C_1 - C_6 烷基、和被一個或多個 R^{1c} 取代的 C_1 - C_6 烷基裡的 C_1 - C_6 烷基（例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基或己基）獨立地為 C_1 ~ C_4 烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。

【0028】在某一方案中，
當環B為4-7元環烷基、或被一個或多個 R^{1d} 取代的4-7元環烷基時，所述的4-7元環烷基、和被一個或多個 R^{1d} 取代的4-7元環烷基裡的4-7元環烷基獨立地為環丁基、環戊基、環己基或環庚基。

【0029】在某一方案中，
當環B為4-7元雜環烷基、或被一個或多個 R^{1e} 取代的4-7元雜環烷基時，所述的4-7元雜環烷基、和被一個或多個 R^{1e} 取代的4-7元雜環烷基裡的4-7元雜環烷基中，雜原子為N或O，雜原子個數

為1個；例如四氫吡喃基，又例如 。

【0030】在某一方案中，
當 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 獨立地為鹵素、或被一個或多個鹵

素取代的C₁-C₄烷基時，所述的鹵素、和被一個或多個鹵素取代的C₁-C₄烷基裡的鹵素獨立地為氟、氯或溴；例如氟或氯；又例如氟。

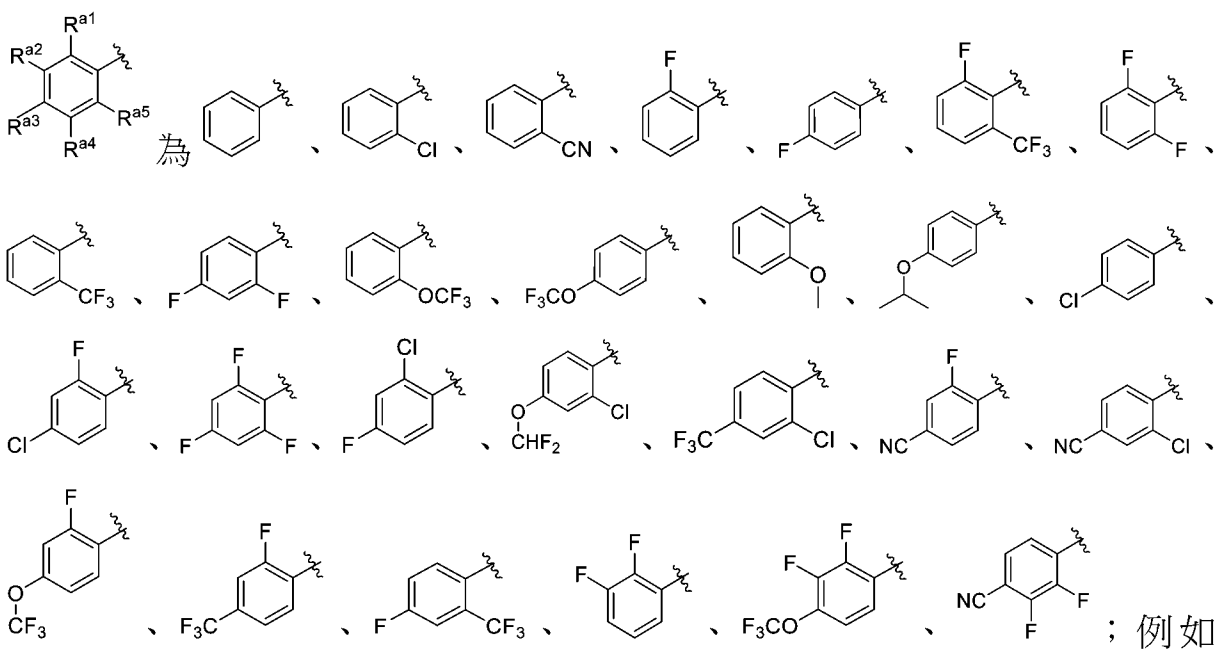
【0031】在某一方案中，

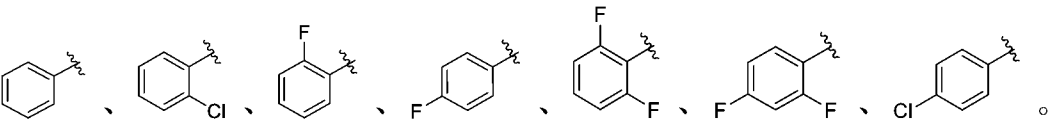
當R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}獨立地為C₁-C₄烷基、或被一個或多個鹵素取代的C₁-C₄烷基時，所述的C₁-C₄烷基、和被一個或多個鹵素取代的C₁-C₄烷基裡的C₁~C₄烷基獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，例如甲基。

【0032】在某一方案中，

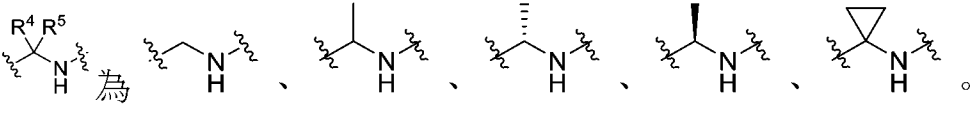
當R^{2a}、R^{2b}、R^{3a}和R^{3b}獨立地為C₁-C₄烷基時，所述的C₁~C₄烷基獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基，例如甲基。

【0033】在某一方案中，

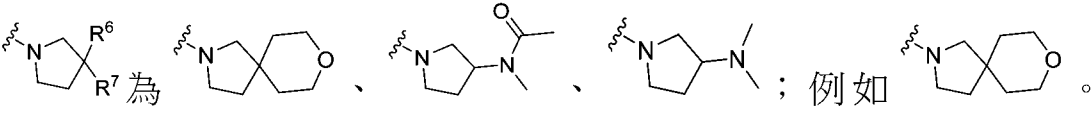




【0034】 在某一方案中，

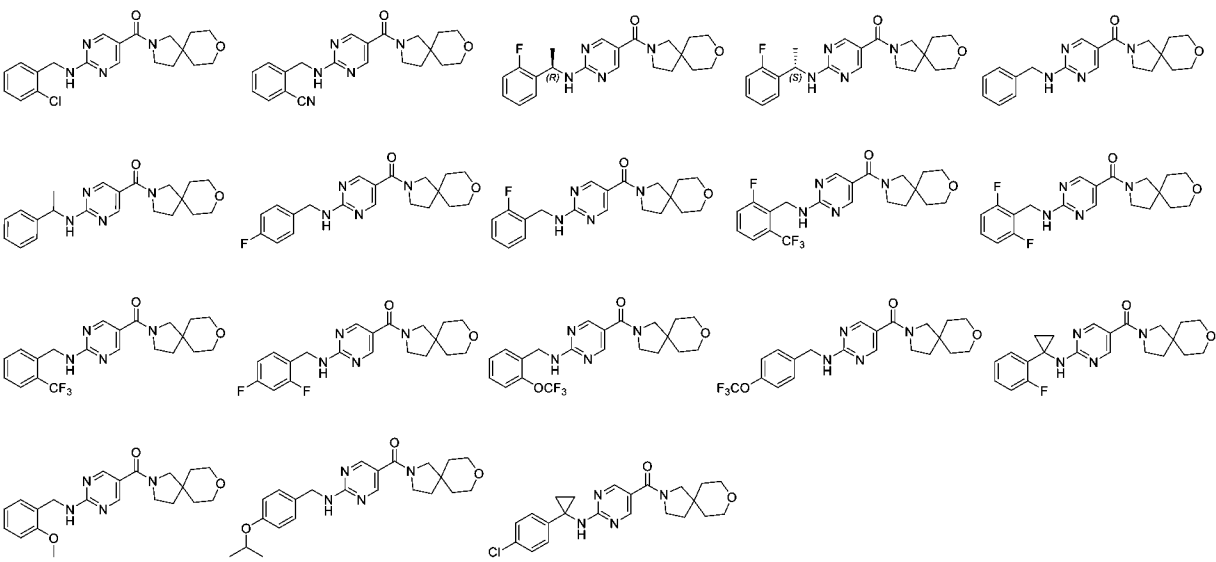


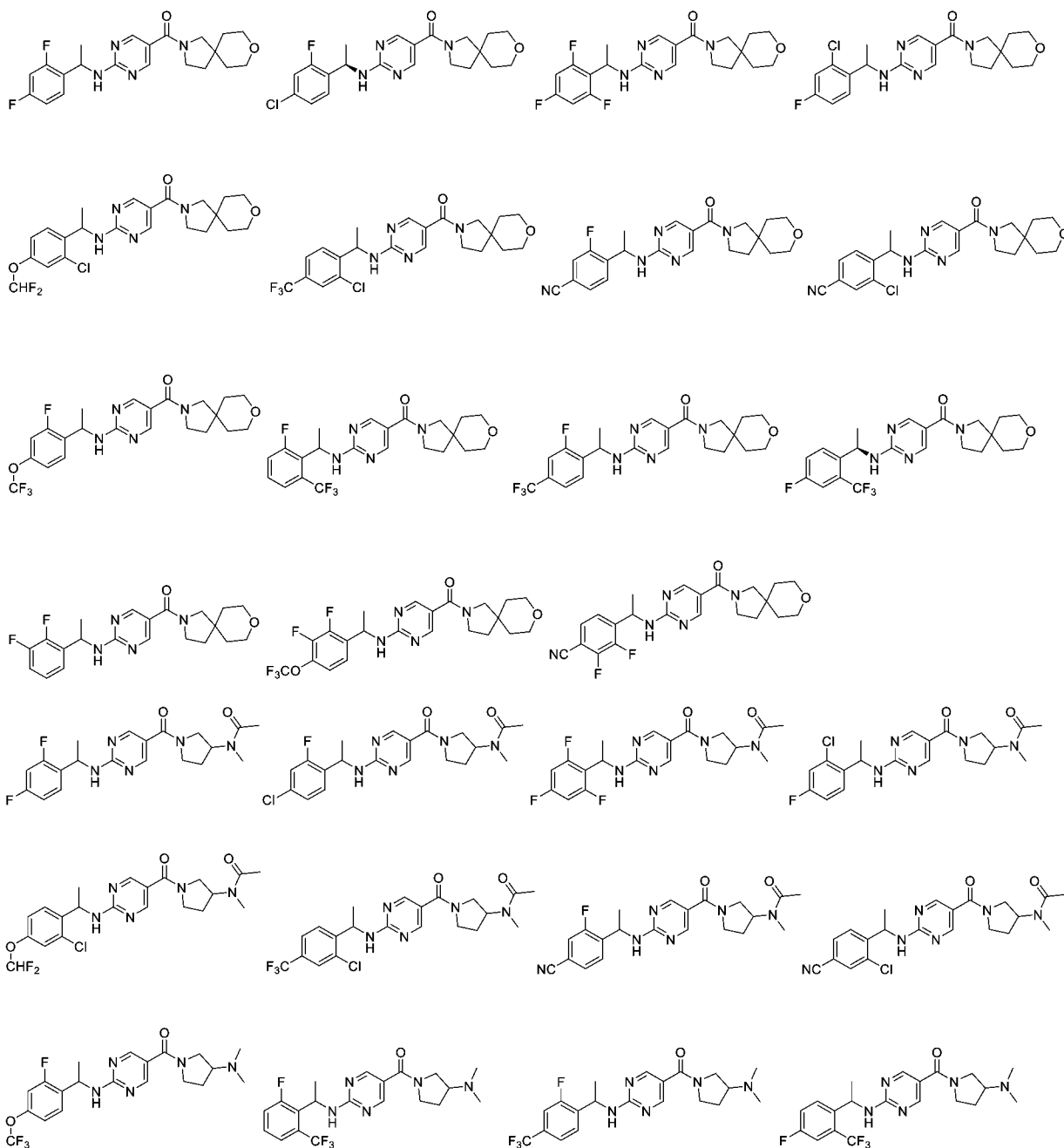
【0035】 在某一方案中，

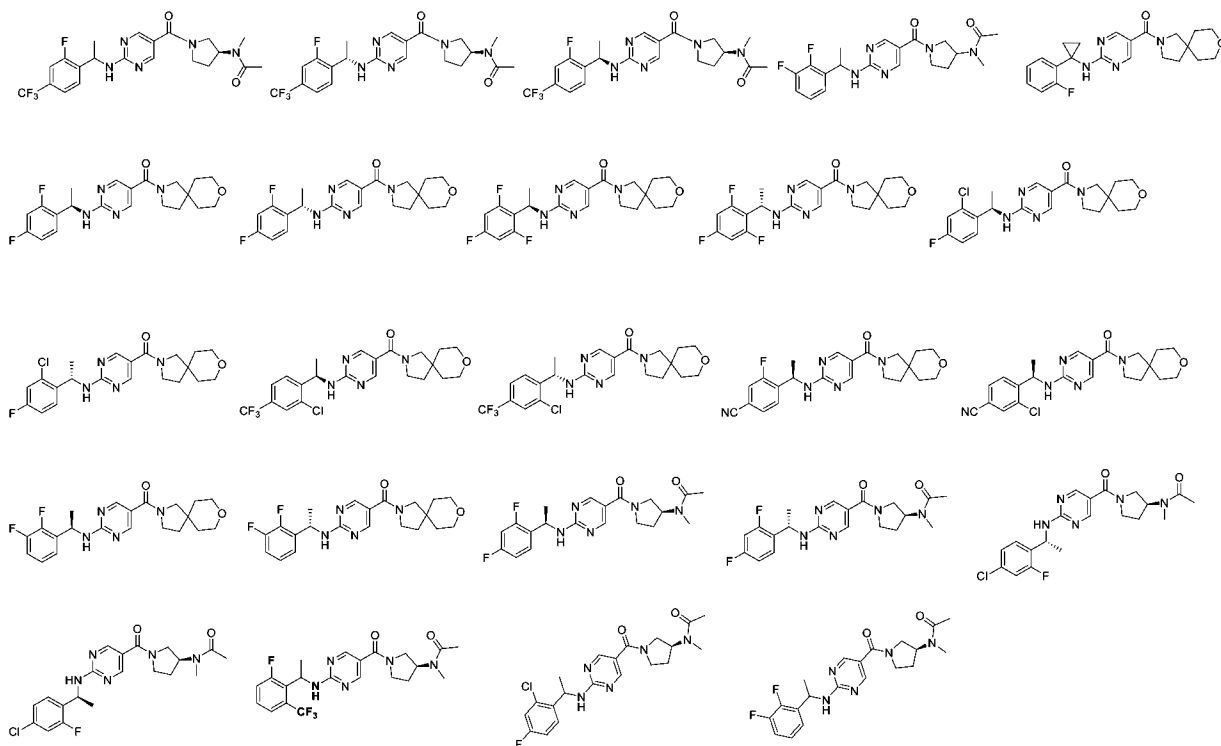


【0036】 在某一方案中，

所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物選自如下任意結構，







【0037】本發明中，所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物或其藥學上可接受的鹽可具有一個或多個掌性碳原子，因此可以分離得到光學純度異構體，例如純的鏡像異構體，或者外消旋體，或者混合異構體。可以通過本領域的分離方法來獲得純的單一異構體，如掌性結晶成鹽，或者掌性製備柱分離得到。

【0038】本發明中，所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物或其藥學上可接受的鹽如存在立體異構體，則可以以單一的立體異構體或它們的混合物（例如外消旋體）的形式存在。術語“立體異構體”是指順反異構體或旋光異構體。這些立體異構體可以通過不對稱合成方法或掌性分離法（包括但不限於薄層色譜、旋轉色譜、柱色譜、氣相色譜、高壓液相色譜等）分離、純化及富集，還可以通過與其它掌性化合物成鍵（化學結合等）或成鹽（物理結合等）等方式進行掌性拆分獲得。術語“單一的立體異構體”是指本發明化合物的一種立體異構體相對於該化合物的所有立體異構體的質量含量不低

於95%。

【0039】由此，在本說明書全文中，本領域技術人員可對所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽中所述基團及其取代基進行選擇，以提供穩定的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或藥學上可接受的鹽，包括但不限於本發明的實施例中所述的化合物。

【0040】本發明所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽可通過包括與化學領域公知方法相似的方法合成，其步驟和條件可參考本領域類似反應的步驟和條件，特別是根據本文說明進行合成。起始原料通常是來自商業來源，例如Aldrich或可使用本領域技術人員公知的方法（通過SciFinder、Reaxys連線資料庫得到）容易地製備。

【0041】本發明中，所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽，也可以通過已製備得到的所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽，採用本領域常規方法，經外周修飾進而得到其他所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽。

【0042】一般地，本發明的化合物可以通過本發明所描述的方法製備得到，除非有進一步的說明，其中取代基的定義如式I所示。下面的反應方案和實施例用於進一步舉例說明本發明的內容。

【0043】用於製備如式I中化合物的必要原料或試劑可以商購獲得，或者通過本領域已知的合成方法製備。如下實驗部分所描述的方法，可以製備游離鹼或者其加酸所成鹽的本發明的化合物。術語藥學上可接受的鹽指的是本文所定義的藥學上可接受的鹽，並且具有母體化合物所有的藥學活性。藥學上可接受的鹽可以通過在有機鹼的合適的有機溶劑中加入相應的酸，根據常規方法處理來製備藥學上可接受的鹽。

【0044】成鹽實例包括：與無機酸成鹽，如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸；和有機酸所形成的鹽，如醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙磺酸、富馬酸、葡庚糖酸、麩胺酸、乙醇酸、羥基萘甲酸、2-羥基乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、黏糠酸、2-萘磺酸、丙酸、水楊酸、琥珀酸、酒石酸、對甲苯磺酸或三甲基乙酸。

【0045】如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物可能具有一個或多個掌性碳原子，因此可以分離得到光學純度異構體，例如純的鏡像異構體，或者外消旋體，或者混合異構體。可以通過本領域的分離方法來獲得純的單一異構體，如掌性結晶成鹽，或者掌性製備柱分離得到。

【0046】本專利所述的合成路線中所用的化學品，包括溶劑，試劑，催化劑，保護基團，以及脫保護基團，保護基團包括第三丁氧基羰基（Boc）。上述方法還可以另外包括在本文具體描述的步驟

之前或之後的步驟，可以添加或除去合適的保護基團，以得到目標化合物。另外，各種合成步驟可以交替或順次的進行以得到最終的目標產物。

【0047】本發明提供了一種藥物組合物，其包含如上所述的式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽，和，（一種或多種）藥用輔料（例如可藥用載體、稀釋劑、媒介物或其它賦形劑）。所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽的用量可為治療有效量。

【0048】本發明還提供了一種所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽在製備Vanin-1抑制劑中的應用。在所述的應用中，所述的Vanin-1抑制劑可用於哺乳動物生物體內；也可用於生物體外，主要作為實驗用途，例如：作為標準樣或對照樣提供比對，或按照本領域常規方法製成套組，為Vanin-1的抑制效果提供快速檢測。如本文使用的術語“Vanin-1(酶)的抑制劑”指結合Vanin-1(酶)和降低產生的酶活性的化合物。

【0049】本發明還提供了一種所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽在製備藥物中的應用；所述的藥物可為用於預防和/或治療與Vanin-1有關的疾病，或者，所述的藥物可為用於預防和/或治療自身免疫疾病、發炎

性疾病、變態反應性疾病、代謝疾病、基於感染的疾病、纖維變性疾病、心血管疾病、呼吸系統疾病、腎疾病、皮膚病學疾病、肝臟疾病、胃腸疾病、口腔疾病和造血疾病中的一種或多種；又例如克隆氏病、發炎性腸病及潰瘍性結腸炎的藥物。所述的與Vanin-1有關的疾病可包括自身免疫疾病、發炎性疾病、變態反應性疾病、代謝疾病、基於感染的疾病、纖維變性疾病、心血管疾病、呼吸系統疾病、腎疾病、皮膚病學疾病、肝臟疾病、胃腸疾病、口腔疾病和造血疾病中的一種或多種；又例如發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、結腸直腸癌和胃炎。

【0050】本發明的另一方面涉及一種預防和/或治療Vanin-1有關的疾病的方法，其包括向患者施用治療有效劑量的所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽或包含其的藥物組合物。例如治療Vanin-1酶的抑制介導的或另外地與Vanin-1酶的抑制相關的疾病或病症。例如自身免疫疾病、發炎性疾病、變態反應性疾病、代謝疾病、基於感染的疾病、纖維變性疾病、心血管疾病、呼吸系統疾病、腎疾病、皮膚病學疾病、肝臟疾病、胃腸疾病、口腔疾病和造血疾病中的一種或多種；又例如發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、結腸直腸癌和胃炎。

【0051】本發明的另一方面涉及一種治療預防和/或治療自身免疫疾病、發炎性疾病、變態反應性疾病、代謝疾病、基於感染的疾病、纖維變性疾病、心血管疾病、呼吸系統疾病、腎疾病、皮膚病學疾病、肝臟疾病、胃腸疾病、口腔疾病和造血疾病中的一種或多種（例如發炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克隆氏病、結腸直腸癌和胃

炎)的方法，其包括向患者施用治療有效劑量的所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽或包含其的藥物組合物。

【0052】本發明的另一方面涉及一種用於抑制Vanin-1的藥物，其包括所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽或包含其的藥物組合物。

【0053】本發明的化合物可以用局部或全身投藥，例如，用於腸內投藥，比如直腸或口服用藥，或用於腸胃外投藥至哺乳動物（尤其指人）。本發明的化合物也可在腸胃外投藥，例如，通過吸入式、注射或輸液、如通過靜脈內、動脈內、骨內、肌內、大腦內、腦室外、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內、顱內、腫瘤內、皮內和皮下注射或輸入。

【0054】本發明所述化合物、藥物組合物或藥物的有效量取決於哺乳動物的種類、體重、年齡、個體狀況、個體藥代動力學參數、待治療的疾病和投藥方式。

【0055】本發明所述化合物、藥物組合物或藥物的有效量可通過常規實驗容易的測定，最有效和方便的投藥途徑以及最適當的製劑也可通過常規實驗測定。

【0056】所述的藥用輔料可為藥物生產領域中廣泛採用的那些輔料。輔料主要用於提供一個安全、穩定和功能性的藥物組合物，還可以提供方法，使受試者接受投藥後活性成分以所期望速率溶出，或促進受試者接受組合物投藥後活性成分得到有效吸收。所述的藥

用輔料可以是惰性填充劑，或者提供某種功能，例如穩定該組合物的整體pH值或防止組合物活性成分的降解。所述的藥用輔料可以包括下列輔料中的一種或多種：粘合劑、助懸劑、乳化劑、稀釋劑、填充劑、成粒劑、膠粘劑、崩解劑、潤滑劑、抗粘著劑、助流劑、潤濕劑、膠凝劑、吸收延遲劑、溶解抑制劑、增強劑、吸附劑、緩衝劑、螯合劑、防腐劑、著色劑、矯味劑和甜味劑。

【0057】可作為藥學上可接受輔料的物質包括，但並不限於，離子交換劑，鋁，硬脂酸鋁，卵磷脂，血清蛋白，如人血清蛋白，緩衝物質如磷酸鹽，甘胺酸，山梨酸，山梨酸鉀，飽和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，鹽或電解質，如硫酸魚精蛋白，磷酸氫二鈉，磷酸氫鉀，氯化鈉，鋅鹽，膠體矽，三矽酸鎂，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸脂，蠟，聚乙烯-聚氧丙烯-阻斷聚合體，羊毛脂，糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；澱粉如玉米澱粉和土豆澱粉；纖維素和它的衍生物如羧甲基纖維素鈉，乙基纖維素和乙酸纖維素；樹膠粉；麥芽；明膠；滑石粉；輔料如可可豆脂和栓劑蠟狀物；油如花生油，棉子油，紅花油，麻油，橄欖油，玉米油和豆油；二醇類化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯類如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；瓊脂；緩衝劑如氫氧化鎂和氫氧化鋁；海藻酸；無熱原的水；等滲鹽；林格(氏)溶液；乙醇，磷酸緩衝溶液，和其他無毒的合適的潤滑劑如月桂硫酸鈉和硬脂酸鎂，著色劑，釋放劑，包衣衣料，甜味劑，調味劑和香料，防腐劑和抗氧化劑。

【0058】本發明的藥物組合物可根據公開的內容使用本領域技術人員已知的任何方法來製備。例如，常規混合、溶解、造粒、乳化、磨細、包封、包埋或凍乾工藝。

【0059】 本發明的化合物的醫藥劑型可以以速釋、控釋、緩釋或標的藥物釋放系統形式提供。例如，常用劑型包括溶液和懸浮液、（微）乳液、軟膏、凝膠和貼片、脂質體、片劑、糖衣藥丸、軟殼或硬殼膠囊、栓劑、胚珠、植入物、非晶形或結晶粉末、氣溶膠和凍乾製劑。視所用的投藥途徑而定，可能需要特殊裝置來施用或給予藥物，例如注射器和針、吸入器、泵、注射筆、塗藥器或專用瓶（Specialflask）。藥物劑型常常由藥物、賦形劑和容器/密封系統組成。可將一種或多種賦形劑（又稱為非活性成分）添加到本發明的化合物中來改善或促進藥物的製造、穩定性、投藥和安全性，並且可提供獲得所需藥物釋放曲線的方法。因此，添加到藥物中的賦形劑類型可視各種因素而定，例如藥物的物理和化學特性、投藥途徑和製備步驟。在該領域中存在藥用賦形劑並且包括各種藥典中所列的那些。（參見美國藥典(U.S. Pharmacopeia, USP)、日本藥典(Japanese Pharmacopoeia, JP)、歐洲藥典(European Pharmacopoeia, EP)和英國藥典(British pharmacopoeia, BP)；美國食品與藥品管理局(the U.S. Food and Drug Administration, www.fda.gov)藥物評價與研究中心(Center for Drug Evaluation and Research, CEDR)出版物，例如《非活性組分指南》(Inactive Ingredient Guide, 1996)；Ash和Ash編寫的《藥物添加劑手冊》(Hand book of Pharmaceutical Additives, 2002, 聯合資訊資源公司(Synapse Information Resources, Inc., Endicott NY；etc.)。

【0060】 本發明化合物的藥物劑型可通過本領域中熟知的任一種方法來製造，例如通過常規混合、篩分、溶解、熔化、造粒、製造

糖衣藥丸、壓片、懸浮、擠壓、噴霧乾燥、研磨、乳化、(奈米/微米級)囊封、包埋或凍乾工藝。

【0061】 本發明的藥物組合物可以用局部或全身投藥，例如，用於腸內投藥，比如直腸或口服用藥，或用於腸胃外投藥至哺乳動物（尤其指人），並且包括根據本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽作為活性成分的治療有效量，連同藥學上可接受的賦形劑，如藥學上可接受的載體。活性成份的治療有效量如上下文所定義，並且取決於哺乳動物的種類、體重、年齡、個體狀況、個體藥代動力學參數、待治療的疾病和投藥方式對於腸內投藥，如口服藥，本發明化合物可以配製成廣泛的多種劑型。

【0062】 所述藥物組合物和劑型可以包含一種或多種本發明的化合物或其一種或多種藥學上可接受的鹽作為活性組分。藥學上可接受的載體可以是固體或液體。固體的形式的製劑包括粉劑、片劑、丸劑、錠劑、膠囊劑、扁囊劑、栓劑和可分散的顆粒劑。固體載體可以還是作為稀釋劑、調味劑、增溶劑、潤滑劑、懸浮劑、粘合劑、防腐劑、片劑崩解劑或者包封材料的一種或多種物質。在粉劑中，載體通常是細碎的固體，其是與細碎的活性組分的混合物。在片劑中，活性組分通常與具有必要粘合能力的載體以合適的比例混合並按照所需的形狀和尺寸壓實。合適的載體包括但不限於碳酸鎂、硬脂酸鎂、滑石、糖、乳糖、果膠、糊精，澱粉、明膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、低熔點蠟，可可脂等。活性化合物的製劑可以包括作為載體的包封材料，提供膠囊，其中有或沒有載體的活性組分被與其結合的載體包圍。

【0063】 適於口服投藥的其它形式包括液體形式製劑，包括乳液、

糖漿劑、酏劑、水溶液、水性懸濁液、或意圖在使用前不久轉化成液體形式製劑的固體形式製劑。乳液可以在溶液中製備，例如丙二醇水溶液中，或者可以含有乳化劑，如卵磷脂、脫水山梨糖醇單油酸酯或阿拉伯膠。水溶液可以通過將活性組分溶解在水中並加入合適的著色劑、香料、穩定劑和增稠劑來製備。水性混懸液可以通過將細小顆粒的活性成分用粘合劑如天然或合成膠、樹脂、甲基纖維素、羧甲基纖維素和其它常用的懸浮劑分散在水中製備。固體形式的製劑包括溶液劑、混懸劑和乳液，除了活性組分外，還可以含有著色劑、香料、穩定劑、緩衝劑、人造和天然甜味劑、分散劑、增稠劑、增溶劑等。

【0064】 用於直腸投藥的示例性組合包括栓劑，其可以包含例如適合的非刺激性賦形劑，例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇，其在常溫下是固體，但是在直腸腔中融化和/或溶解以釋放藥物。

【0065】 治療有效劑量可首先使用本領域中熟知的各種方法來估算。用於動物研究的初始劑量可基於細胞培養測定中所確立的有效濃度。適合於人個體的劑量範圍例如可使用從動物研究和細胞培養測定所獲得的資料來確定。在某些實施方案中，可以將本發明的化合物製備為用於口服的藥劑。

【0066】 藥劑(例如本發明的化合物)的有效量或治療有效量或劑量指的是引起個體症狀改善或存活延長的藥劑或化合物的量。所述分子的毒性和治療功效可在細胞培養物或實驗動物中通過標準醫藥程式來測定，例如通過測 LD_{50} (使群體50%致死的劑量)和 ED_{50} (對群體的50%治療有效的劑量)。毒性作用與治療作用的劑量比是治療指數，可表示為 LD_{50}/ED_{50} 。優選顯示高治療指數的藥劑。

【0067】有效量或治療有效量是將會引發研究人員、獸醫、醫生或其它臨床醫生所探求的組織、系統、動物或人類的生物或醫學反應的化合物或醫藥組合物的量。劑量優選在包括極小毒性或無毒性的ED₅₀的循環濃度的範圍內。劑量可在這個範圍內變化，視所用的劑型和/或所用的投藥途徑而定。應根據本領域中已知的方法，考慮個體狀況的特殊性來選擇正確的製劑、投藥途徑、劑量和投藥間隔時間。

【0068】劑量和間隔時間可個別地加以調整以提供足以獲得所需效果的活性部分的血漿位準；即最小有效濃度(minimal effective concentration, MEC)。各化合物的MEC將有所不同，但可以例如從體外(invitro)資料和動物實驗估算。獲得MEC所必需的劑量將視個體特徵和投藥途徑而定。在局部投藥或選擇性攝取的情況下，藥物的有效局部濃度可能與血漿濃度無關。

【0069】所施予的藥劑或組合物的量可視各種因素而定，包括所治療個體的性別、年齡和體重、病痛的嚴重性、投藥方式和處方醫師的判斷。

【0070】在需要時，本發明的組合物可以用含有一個或一個以上單位劑型(含有活性成分)的包裝或分配裝置提供。舉例來說，所述包裝或裝置可包含金屬或塑膠箔(如發泡包裝)或玻璃和橡皮塞，如在小瓶中。所述包裝或分配裝置可附有用藥說明書。也可以製備包含在相容性醫藥載體中配製的本發明化合物的組合物，將其置於適當容器中，並且加上用於治療指定病狀的標籤。

【0071】除非另有規定，本文使用的所有技術術語和科學術語具有要求保護主題所屬領域的標準含義。倘若對於某術語存在多個定

義，則以本文定義為準。

【0072】基團定義

【0073】除非另外說明，應當應用本文所使用的下列定義。出於本發明的目的，化學元素與元素週期表CAS版，和《化學和物理手冊》，第75版，1994一致。此外，有機化學一般原理可參考"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito:1999, 和 "March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007中的描述，其全部內容通過引用併入本文。

【0074】在本說明書中，可由本領域技術人員選擇基團及其取代基以提供穩定的結構部分和化合物。當通過從左向右書寫的常規化學式描述取代基時，該取代基也同樣包括從右向左書寫結構式時所得到的在化學上等同的取代基。

【0075】在本文中定義的某些化學基團前面通過簡化符號來表示該基團中存在的碳原子總數。例如，C₁-C₆烷基是指具有總共1、2、3、4、5或6個碳原子的如下文所定義的烷基。簡化符號中的碳原子總數不包括可能存在於所述基團的取代基中的碳。

【0076】在本文中，取代基中定義的數值範圍如0至4、1-4、1至3等表明該範圍內的整數，如1-6為1、2、3、4、5、6。

【0077】除前述以外，當用於本申請的說明書及申請專利範圍中時，除非另外特別指明，否則以下術語具有如下所示的含義。

【0078】術語“包括”為開放式表達，即包括本發明所指明的內容，但並不排除其他方面的內容。

【0079】術語“被取代的”是指特定原子上的任意一個或多個氫原子被取代基取代，包括重氫和氫的變體，只要特定原子的價態是正常的並且取代後的化合物是穩定的。

【0080】一般而言，術語“取代的”表示所給結構中的一個或多個氫原子被具體取代基所取代。進一步地，當該基團被1個以上所述取代基取代時，所述取代基之間是相互獨立，即，所述的1個以上的取代基可以是互不相同的，也可以是相同的。除非其他方面表明，一個取代基團可以在被取代基團的各個可取代的位置進行取代。當所給出的結構式中不只一個位置能被選自具體基團的一個或多個取代基所取代，那麼取代基可以相同或不同地在各個位置取代。

【0081】在本說明書的各部分，本發明公開化合物的取代基按照基團種類或範圍公開。特別指出，本發明包括這些基團種類和範圍的各個成員的每一個獨立的次級組合。例如，術語“C₁~C₆烷基”或“C₁₋₆烷基”特別指獨立公開的甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基；“C₁₋₄烷基”特指獨立公開的甲基、乙基、C₃烷基（即丙基，包括正丙基和異丙基）、C₄烷基（即丁基，包括正丁基、異丁基、第二丁基和第三丁基）。

【0082】術語“鹵素”選自於F，Cl，Br或I，尤其指F或Cl。

【0083】在本申請中，作為基團或是其它基團的一部分，術語“烷基”是指飽和脂肪族烴基團，其為包含1至12個碳原子的直鏈或支鏈基團，優選含有1至6個碳原子的烷基直鏈或支鏈的。通式C_nH_{2n+1}。術語“C₁-C₆烷基”是指烷基部分包含1，2，3，4，5或6個碳原子。在某一實施方案中，所述的“烷基”是指C₁-C₆烷基。在某一實施方案中，所述的“烷基”是指C₁-C₄烷基。

第 25 頁，共 66 頁(發明說明書)

【0084】含有1至6個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。含有1至12個碳原子的非限制性實施例包括上述含有1至6個碳原子的低級烷基的實施例，以及2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。

【0085】在本申請中，作為基團或是其它基團的一部分，除非另有規定，術語“環烷基”意指僅由碳原子和氫原子組成的飽和的單環、多環或者橋接碳環取代基，且其可經由任何適宜的碳原子通過單鍵與分子的其餘部分連接；當為多環時，可為并環連接或螺環連接（即，碳原子上的兩個偕氫被亞烷基取代）的橋環體系或螺環體系。環烷基取代基可以經任何適宜的碳原子連接在中心分子上。在一些實施例中，具有3-10個碳原子的環可以表示為C₃-C₁₀環烷基。在一些實施例中，C₃~C₆的環烷基包括環丙基（C₃）、環丁基（C₄）、環戊基（C₅）及環己基（C₆）。在一些實施例中，C₃~C₁₀的環烷基

的實例包括上述C₃~C₆環烷基基團連同環庚基(C₇)、環辛基(C₈)、環壬基(C₉)及環癸基(C₁₀)。

【0086】 在本申請中，作為基團或是其它基團的一部分，術語“雜環烷基”意指由2-6個碳原子以及1-4個選自氮、氧和硫的雜原子組成的穩定的3元至7元飽和環狀基團。示例性3-元雜環基基團包括但不限於，氮雜環丙基、環氧乙烷基以及硫雜環丙烷基，或者其立體異構體；示例性4-元雜環基基團包括但不限於，氮雜環丁烷基，環氧丙烷基，硫雜環丁烷基，或者其同分異構體和立體異構體；示例性5-元雜環基基團包括但不限於，四氫呋喃基，四氫噻吩基，吡咯烷基，噻唑烷基，異噻唑烷基，噁唑烷基，異噁唑烷基，咪唑烷基，吡唑烷基，二氧戊環基，氧雜硫呋喃基，二硫呋喃基，或者其同分異構體和立體異構體。示例性6-元雜環基基團包括但不限於，哌啶基，四氫吡喃基，硫化環戊烷基，嗎啉基，硫代嗎啉基，二噻烷基，二噁烷基，哌嗪基，三嗪烷基，或者其同分異構體和立體異構體；示例性7-元雜環基基團包括但不限於，氮雜環庚烷基，氧雜環庚烷基，硫雜環庚烷基，以及二氮雜環庚基，或者其同分異構體和立體異構體。在某一方案中，“雜環烷基”為C₂~C₅雜環烷基，其中雜原子選自N、O和S中的一種或多種，雜原子數為1、2或3個。

【0087】 本文所用術語“部分”、“結構部分”、“化學部分”、“基團”、“化學基團”是指分子中的特定片段或官能團。化學部分通常被認為是嵌入或附加到分子上的化學實體。

【0088】 當所列舉的取代基中沒有指明其通過哪一個原子連接到化學結構通式中包括但未具體提及的化合物時，這種取代基可以通過其任何原子相鍵合。取代基和/或其變體的組合只有在這樣的組

合會產生穩定的化合物的情況下才是被允許的。

【0089】在本發明的各部分，描述了連接取代基。當該結構清楚地需要連接基團時，針對該基團所列舉的馬庫西變數應理解為連接基團。例如，如果該結構需要連接基團並且針對該變數的馬庫西基團定義列舉了“烷基”，則應該理解，該“烷基”代表連接的亞烷基基團。

【0090】在一些具體的結構中，當烷基基團清楚地表示為連接基團時，則該烷基基團代表連接的亞烷基基團，例如，基團“鹵代- $C_1 \sim C_6$ 烷基”中的 $C_1 \sim C_6$ 烷基應當理解為 $C_1 \sim C_6$ 亞烷基。

【0091】術語“亞烷基”表示從飽和的直鏈或支鏈烴基中去掉兩個氫原子所得到的飽和的二價烴基基團。亞烷基基團的實例包括亞甲基(- CH_2 -)，亞乙基{包括- CH_2CH_2 -或- $CH(CH_3)$ -}，亞異丙基{包括- $CH(CH_3)CH_2$ -或- $C(CH_3)_2$ -}等等。

【0092】除非另有規定，本文使用的所有技術術語和科學術語具有要求保護主題所屬領域的標準含義。倘若對於某術語存在多個定義，則以本文定義為準。

【0093】應該理解，在本發明中使用的單數形式，如“一種”，包括複數指代，除非另有規定。此外，術語“包括”是開放性限定並非封閉式，即包括本發明所指明的內容，但並不排除其他方面的內容。

【0094】除非另有說明，本發明採用質譜、元素分析的傳統方法，各步驟和條件可參照本領域常規的操作步驟和條件。

【0095】除非另有指明，本發明採用分析化學、有機合成化學和光學的標準命名及標準實驗室步驟和技術。在某些情況下，標準技術被用於化學合成、化學分析、發光器件性能檢測。

【0096】另外，需要說明的是，除非以其他方式明確指出，在本發明中所採用的描述方式“...獨立地為”應做廣義理解，是指所描述各個個體之間是相互獨立的，可以獨立地為相同或不同的具體基團。更詳細地，描述方式“...獨立地為”既可以是指在不同基團中，相同符號之間所表達的具體選項之間互相不影響；也可以表示在相同的基團中，相同符號之間所表達的具體選項之間互相不影響。

【0097】本領域技術人員可以理解，根據本領域中使用的慣例，本申請描述基團的結構式中所使用的“ $\frac{5}{3}$ ”是指，相應的基團通過該位點與化合物中的其它片段、基團進行連接。

【0098】“藥學上可接受的”是指可用於製備藥物組合的情形，通常是安全的和無毒的，且非生物學以及其它方面所不期望，並且包括對於獸用和用於人的藥物用途的可接受的情形。

【0099】術語“賦形劑”是指藥學上可接受的化學物質，例如藥學領域的普通技術人員已知的用於幫助給予藥用的試劑。它是可以用於製備藥物組分的化合物，通常是安全的、無毒的，且是生物學或者其它方面所不可期望的，其包括對於獸用和人用藥物可接受的賦形劑。通常的賦形劑包括粘合劑、表面活性劑、稀釋劑、崩解劑和潤滑劑。

【0100】術語“有效治理量”是指當給予受試者來治療疾病狀態時足以實現疾病狀態的這種治理的所用化合物的量。“有效治理量”將根據化合物、所治療的疾病狀態、所治療疾病的嚴重程度、受試者的年齡和相對健康、投藥途徑和方式、主治醫療或獸醫的判斷等而變化。

【0101】術語哺乳動物是指人或任何哺乳動物，如靈長類動物、農場動物、寵物動物或者實驗動物。這些動物的實例有猴、母牛、羊、馬、豬、狗、貓、兔、小鼠和大鼠等。哺乳動物優選於人。

【0102】在不違背本領域常識的基礎上，上述各優選條件，可任意組合，即得本發明各較佳實例。

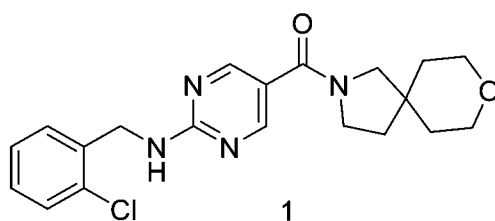
【0103】本發明所用試劑和原料均市售可得。

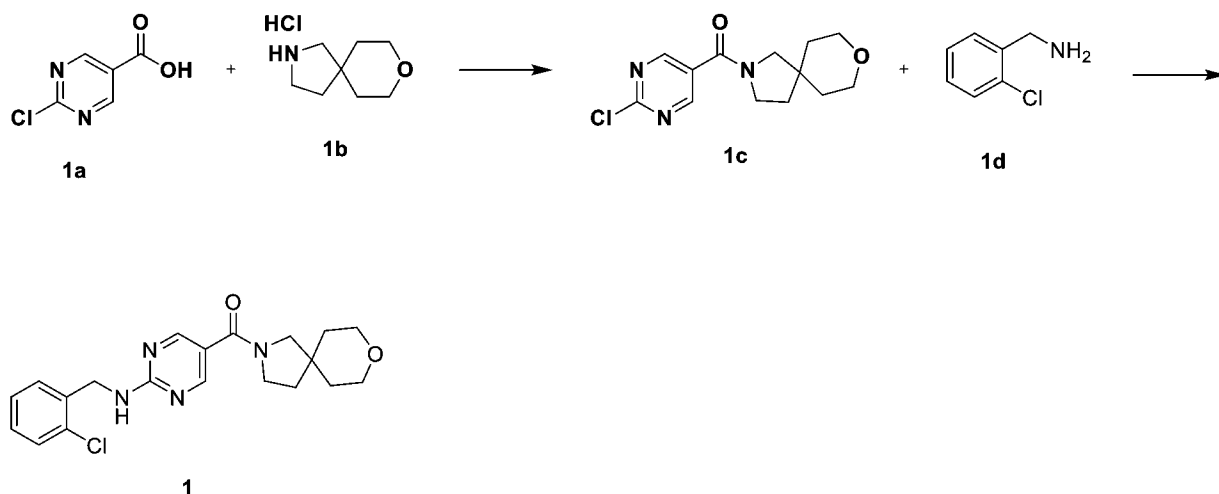
【0104】本發明的積極進步效果在於：提供了一種嘧啶甲醯胺類化合物，可以用作Vanin酶、特別是Vanin-1抑制劑；其可用於製備預防和/或治療克隆氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病。

【實施方式】

【0105】在下面通過實施例的方式進一步說明本發明，但並不因此將本發明限制在所述的實施例範圍之中。下列實施例中未註明具體條件的實驗方法，按照常規方法和條件，或按照商品說明書選擇。

【0106】實施例1





【0107】 第一步

【0108】 在 -10°C 和氮氣保護的條件下，向化合物**1a** (25.40 g)，化合物**1b** (31.00 g) 和三乙胺 (61.00 g) 的乙腈 (250 mL) 溶液中緩慢滴加 T_3P (丙基磷酸酐) (254.00 g)。滴加完畢後，維持體系在 -5°C 反應3 h。反應結束。向反應液中加入300 mL水淬滅反應，濃縮除去有機溶劑，殘留物在 5°C 攪拌1 h，有固體析出，過濾，濾餅用水 (100 mL x 1) 洗滌，乾燥，得化合物**1c** (42.00 g)，產率93%。

【0109】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.80 (s, 2H), 3.81-3.57 (m, 7H), 3.36 (s, 1H), 1.93 (td, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 2H), 1.66 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 1.58 (dd, $J = 11.1, 4.6$ Hz, 2H)。

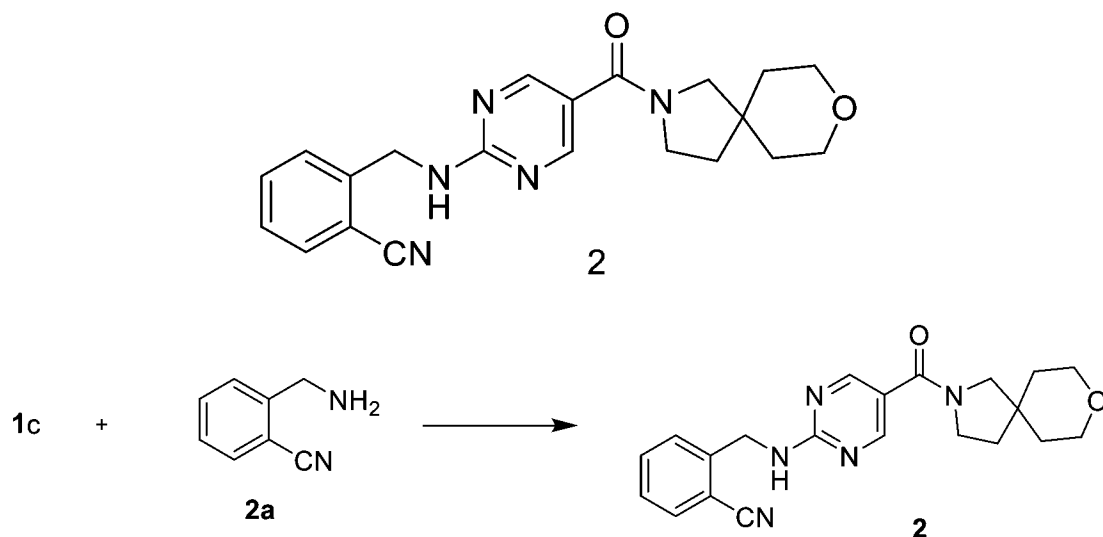
第二步

【0110】 將化合物**1d** (400 mg, 2.82 mmol)，**1c** (792.5 mg, 2.82 mmol) 和 N,N -二異丙基乙胺 (2 mL) 的1,4-二氧六環(30 mL)溶液加熱到 100°C 反應過夜。反應完畢，冷卻到室溫，減壓濃縮，得到殘留物進行矽膠柱 (甲醇/二氯甲烷=0-100%) 純化，得到灰白色固體化合物**1** (356 mg，產率：33%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 2H), 8.23 (brs, 1H), 7.29-7.47 (m, 4H), 4.67-4.61 (m, 2H), 3.53-3.64 (m, 8H), 1.80 (m, 2H), 1.45-1.55 (m, 4H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387.1$ 。

【0111】 實施例2



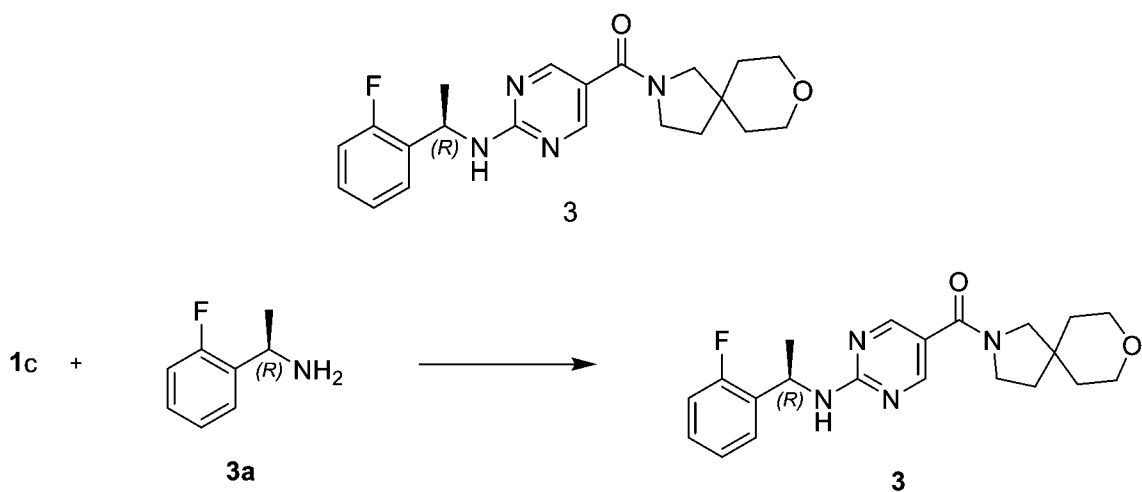
【0112】 第一步

【0113】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**2a**得到化合物**2** (10 mg，產率：4%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.7 (brs, 1H), 9.04-9.06 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.44-3.65 (m, 8H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.46-1.49 (m, 4H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378.1$ 。

【0114】 實施例3



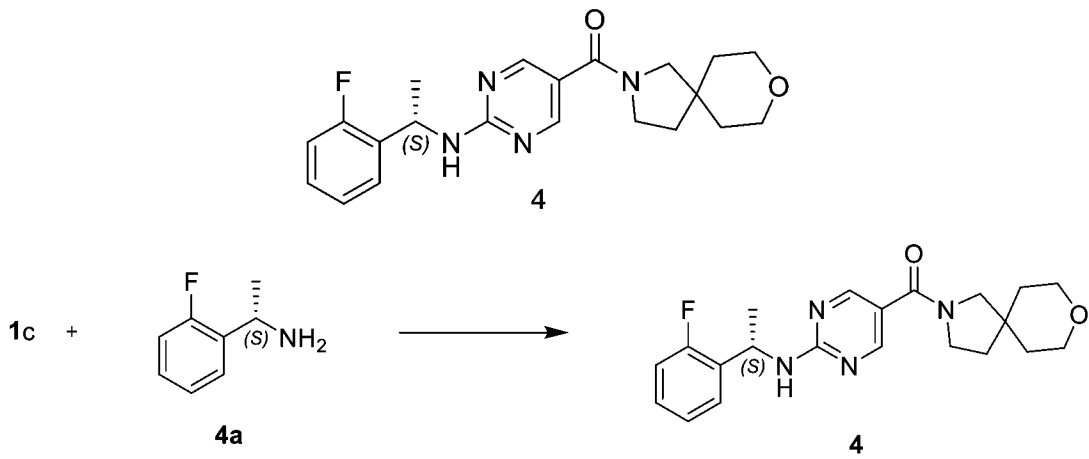
【0115】 第一步

【0116】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**3a**得到化合物**3**(150 mg，產率：36%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 2H), 8.27-8.29(m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 3.51-3.59(m, 6H), 3.42 (m, 2H), 1.76-1.78(m, 2H), 1.44-1.52 (m, 7H)。

LCMS (ESI), [M+H]⁺ = 385.2。

【0117】 實施例4



【0118】 第一步

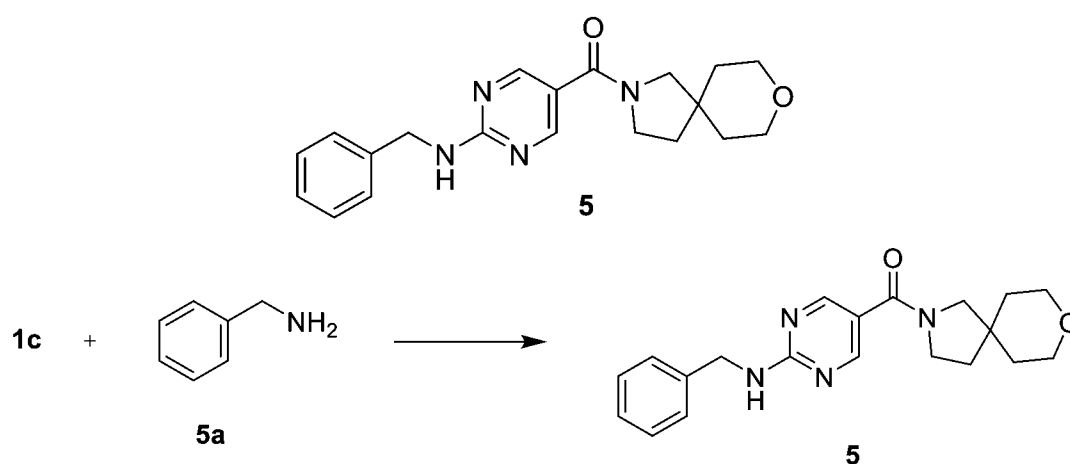
【0119】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**4a**得到化合物**4**(105

mg，產率：25%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 2H), 8.27-8.29(m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.11-7.16 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 3.40-3.59(m, 8H), 1.76-1.78(m, 2H), 1.23-1.52 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 385.2$ 。

【0120】實施例5



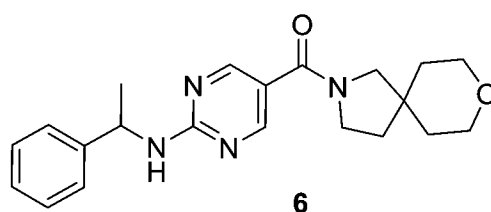
【0121】第一步

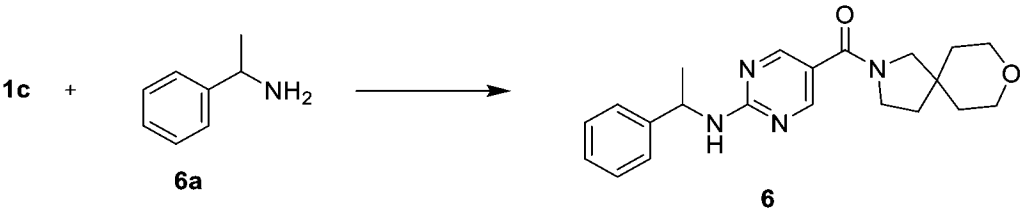
【0122】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**5a**得到化合物**5**（57 mg，產率：45%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.26-7.17 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.68-3.35 (m, 8H), 1.78 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 4H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 353.2$ 。

【0123】實施例6





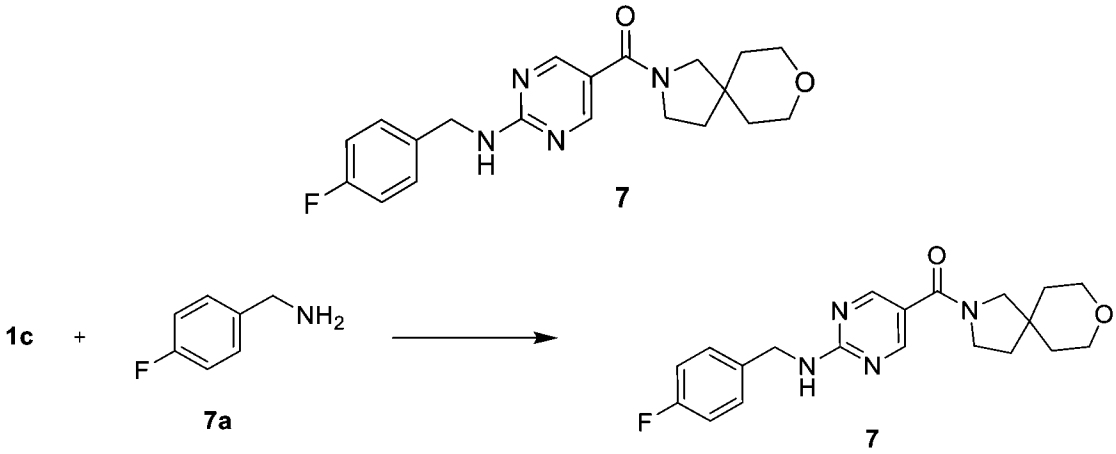
【0124】 第一步

【0125】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**6a**得到化合物**6**（27 mg，產率：30%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.48 (s, 2H), 8.22 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 3.66-3.34 (m, 8H), 1.77 (m, 2H), 1.52 (s, 1H), 1.45 (m, 5H), 1.24 (s, 1H)。

LCMS (ESI), [M+H]⁺ = 367.2。

【0126】 實施例7



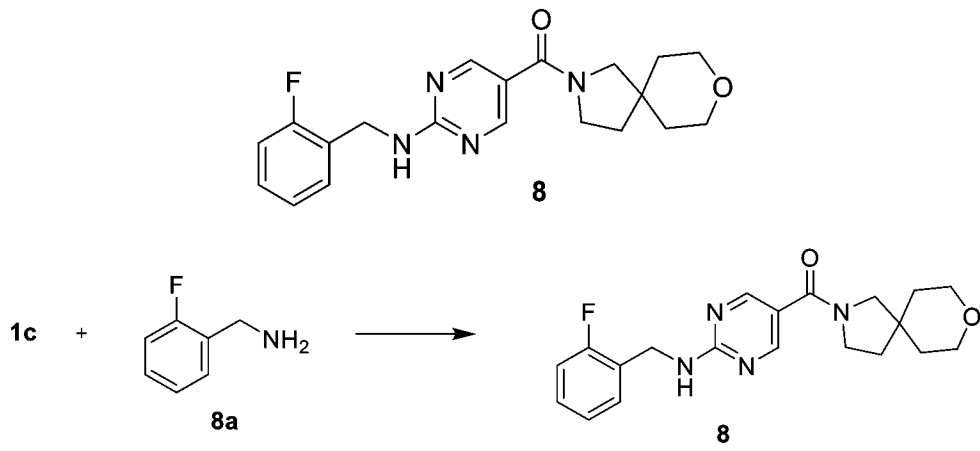
【0127】 第一步

【0128】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**7a**得到化合物**7**（37 mg，產率：28%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.45-7.27 (m, 2H), 7.21-6.95 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.70-3.34 (m, 8H), 1.78 (m, 2H), 1.49 (m, 4H)。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 371.1$ 。

【0129】 實施例8



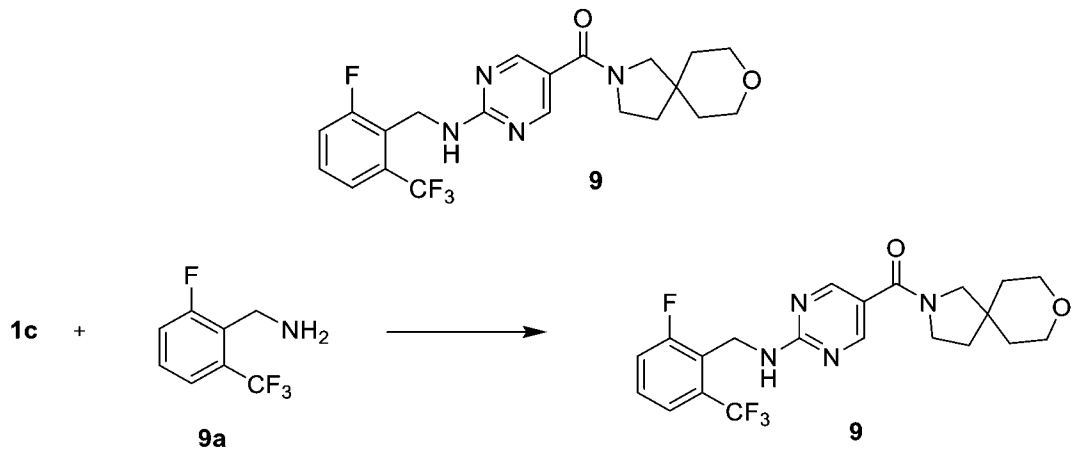
【0130】 第一步

【0131】 按照實施例1的方法，由化合物1c和8a得到化合物8（29 mg，產率：30%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (m, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.44-7.23 (m, 2H), 7.23-7.07 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 3.69-3.35 (m, 8H), 1.78 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 4H)。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 371.1$ 。

【0132】 實施例9



【0133】 第一步

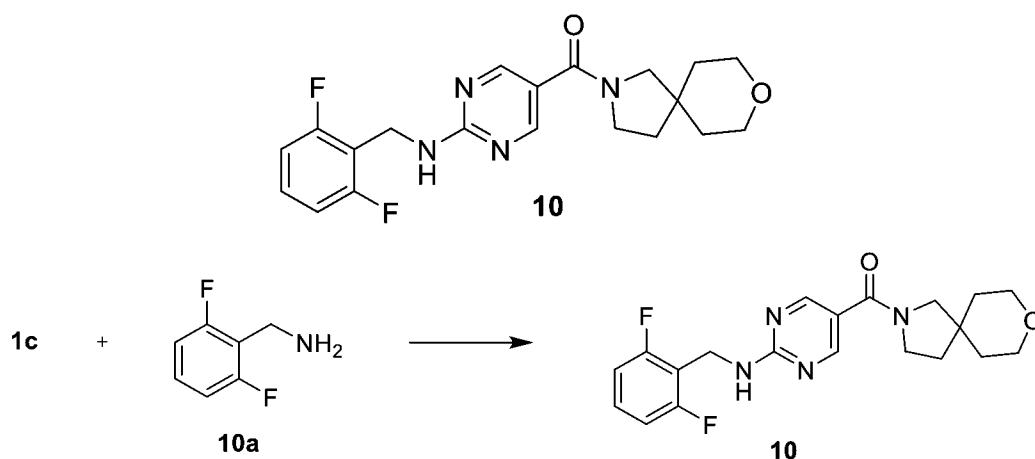
【0134】 按照實施例1的方法，由化合物1c和9a得到化合物9（43

mg，產率：47%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.56 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 4.65 (m, 2H), 3.72-3.41 (m, 7H), 1.80 (s, 2H), 1.50 (m, 4H), 1.24 (s, 1H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439.1$ 。

【0135】實施例10



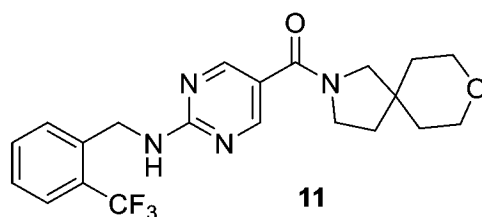
【0136】第一步

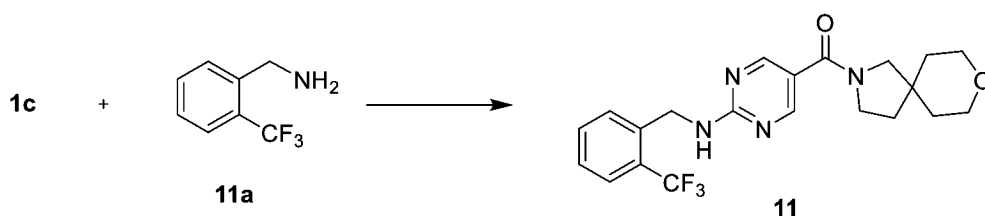
【0137】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**10a**得到化合物**10** (53 mg，產率：64%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 3.81-3.38 (m, 7H), 1.79 (s, 2H), 1.49 (m, 4H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 389.2$ 。

【0138】實施例11





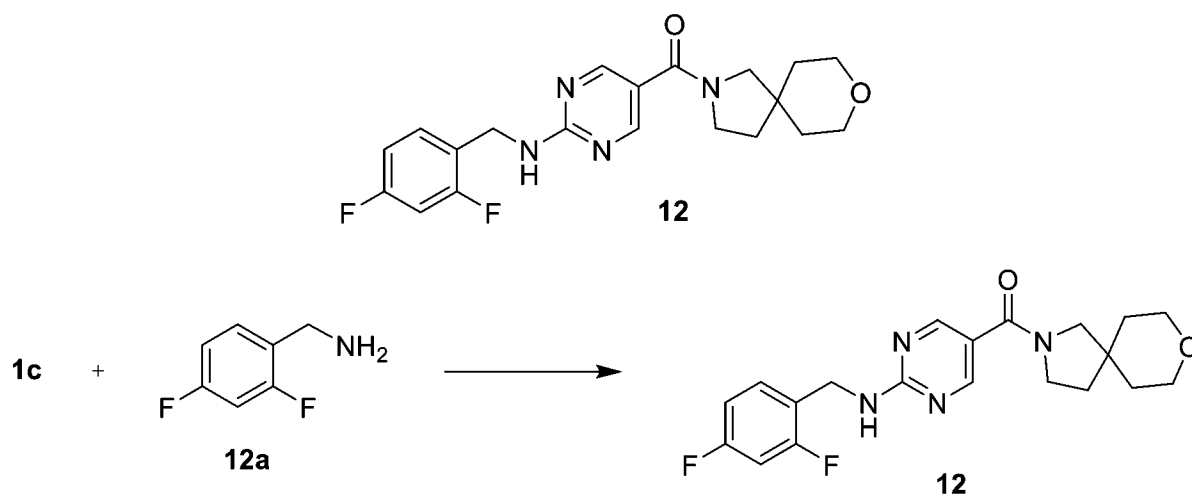
【0139】 第一步

【0140】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**11a**得到化合物**11** (51 mg，產率：56%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.45-7.27 (m, 2H), 7.21-6.95 (m, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.70-3.34 (m, 7H), 1.78 (m, 2H), 1.49 (m, 4H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.2$ 。

【0141】 實施例12



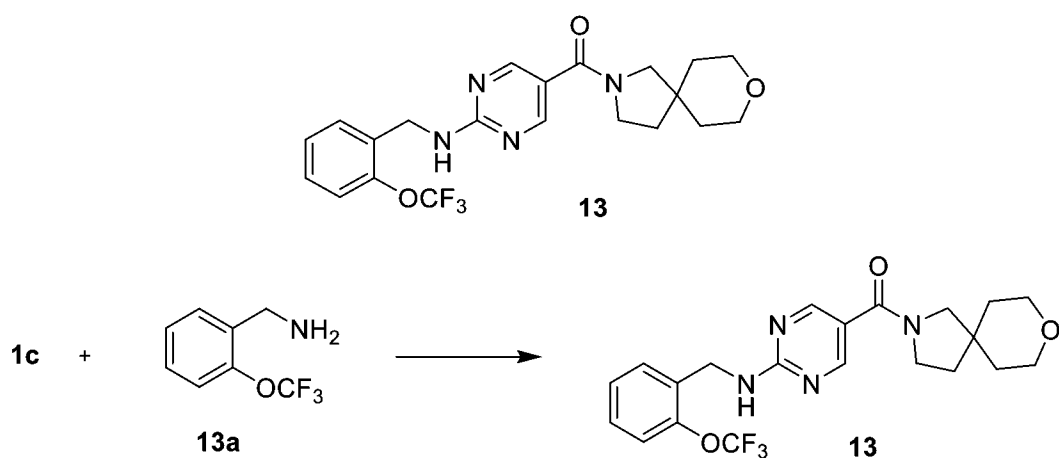
【0142】 第一步

【0143】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**12a**得到化合物**12** (55 mg，產率：66%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (s, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.67 – 3.35 (m, 8H), 1.78 (m, 2H), 1.49 (m, 4H)。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 389.1$ 。

【0144】 實施例 13



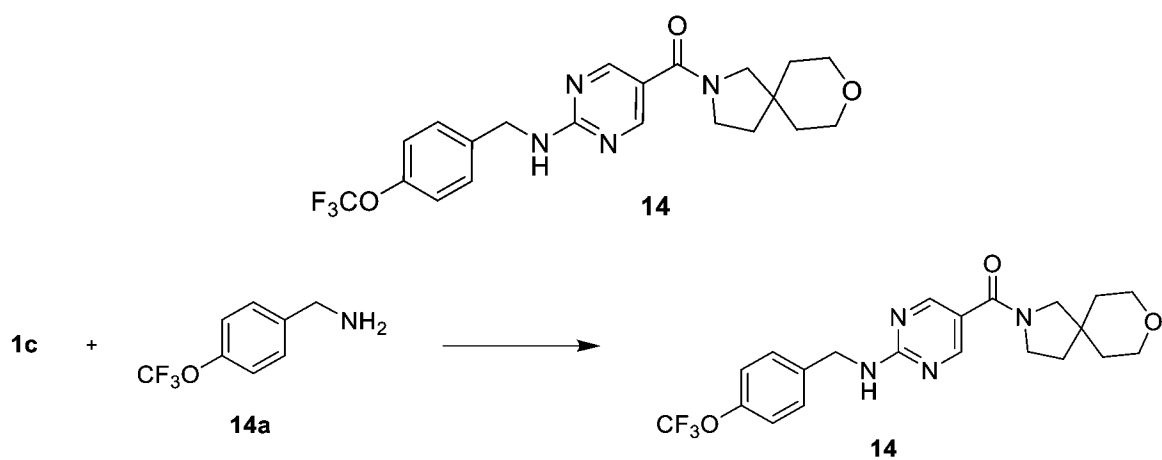
【0145】 第一步

【0146】 按照實施例 1 的方法，由化合物 **1c** 和 **13a** 得到化合物 **13** (58 mg, 產率：62%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.54 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.53-7.28 (m, 4H), 4.64 (m, 2H), 3.73 -3.39 (m, 8H), 1.80 (s, 2H), 1.50 (m, 4H)。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 437.1$ 。

【0147】 實施例 14



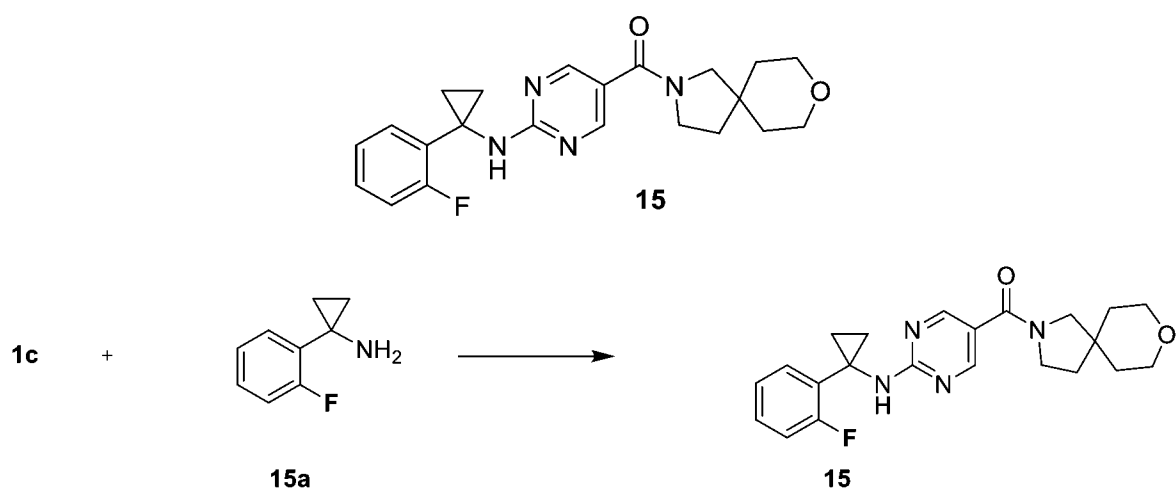
【0148】 第一步

【0149】按照實施例1的方法，由化合物1c和14a得到化合物14 (29 mg，產率：31%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.52 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 8H), 1.78 (s, 2H), 1.55-1.43 (m, 4H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437.1$ 。

【0150】實施例15



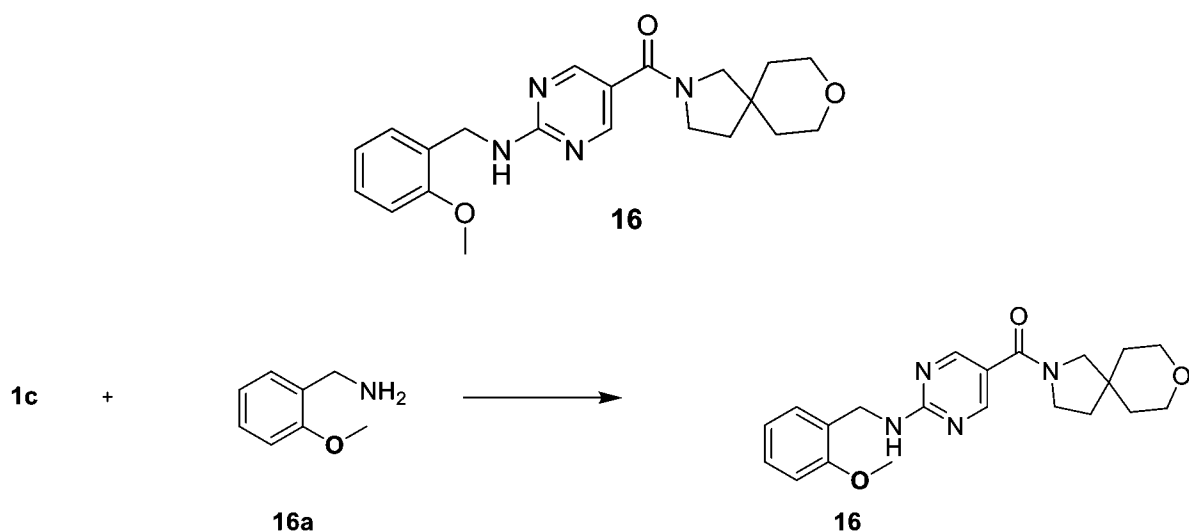
【0151】第一步

【0152】按照實施例1的方法，由化合物1c和15a得到化合物15 (83 mg，產率：98%)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 1H), 7.10 (m, 2H), 3.52 (m, 8H), 1.78 (s, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.18 (m, 2H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397.2$ 。

【0153】實施例16



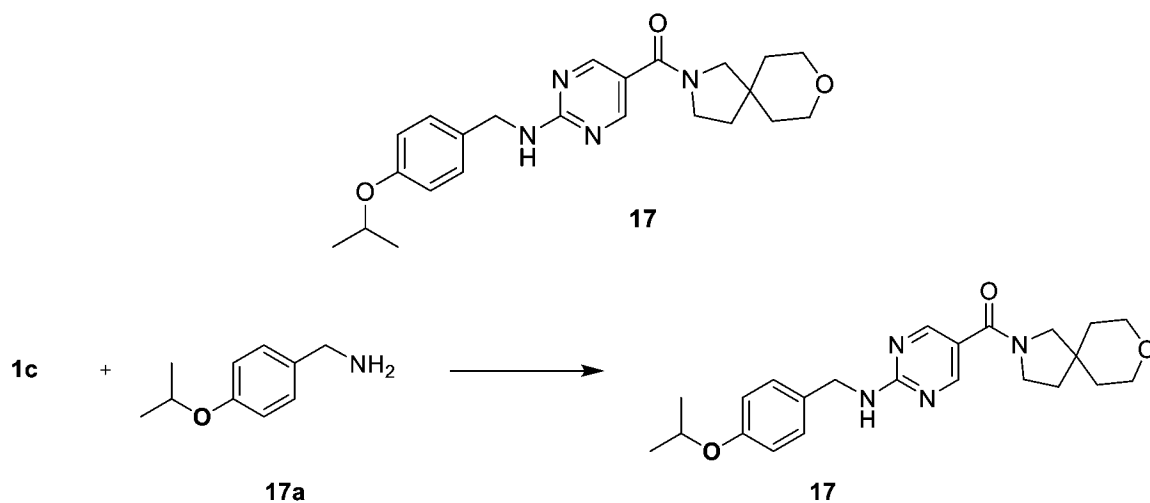
【0154】 第一步

【0155】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**16a**得到化合物**16**（57 mg，產率：71%）。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.29-7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.84 (m, 3H), 3.70-3.39 (m, 8H), 1.80 (s, 2H), 1.51 (m, 4H) °

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 383.2$ °

【0156】實施例17



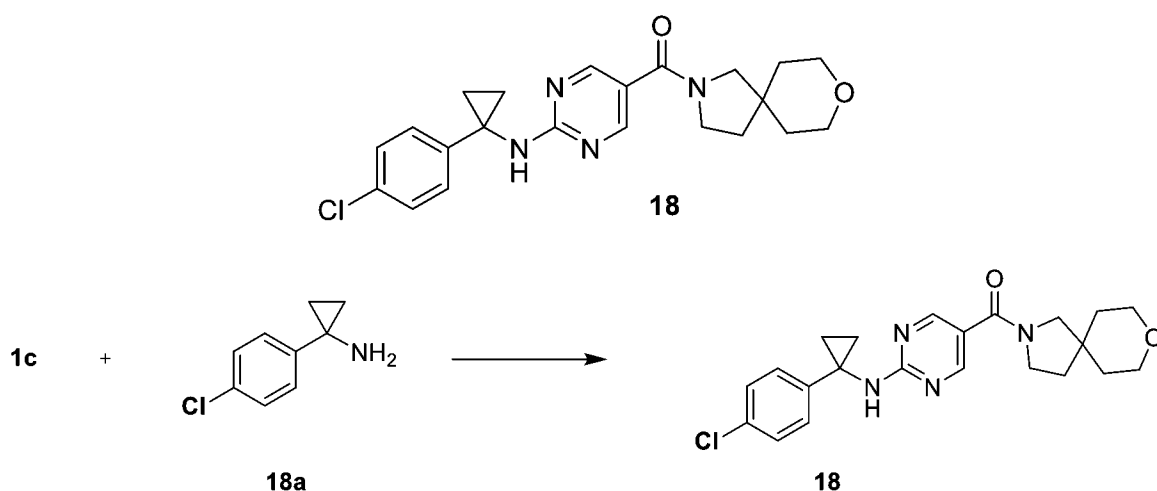
【0157】 第一步

【0158】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**17a**得到化合物**17**（61 mg，產率：70%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 6.87-6.79 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.66-3.43 (m, 8H), 1.79 (s, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.23 (m, 6H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 411.2$ 。

【0159】實施例18

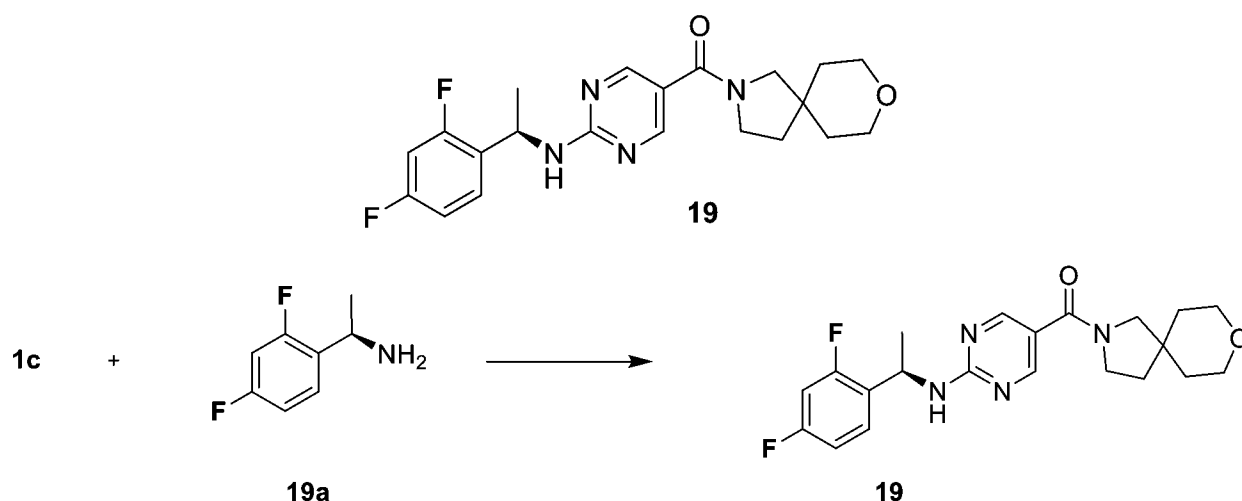


【0160】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**18a**得到化合物**18**（15 mg，產率：17%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (m, 3H), 7.34-7.09 (m, 4H), 3.68-3.48 (m, 8H), 1.78 (m, 2H), 1.49 (m, 4H), 1.30-1.24 (m, 3H), 1.19 (m, 1H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 413.1$ 。

【0161】實施例19

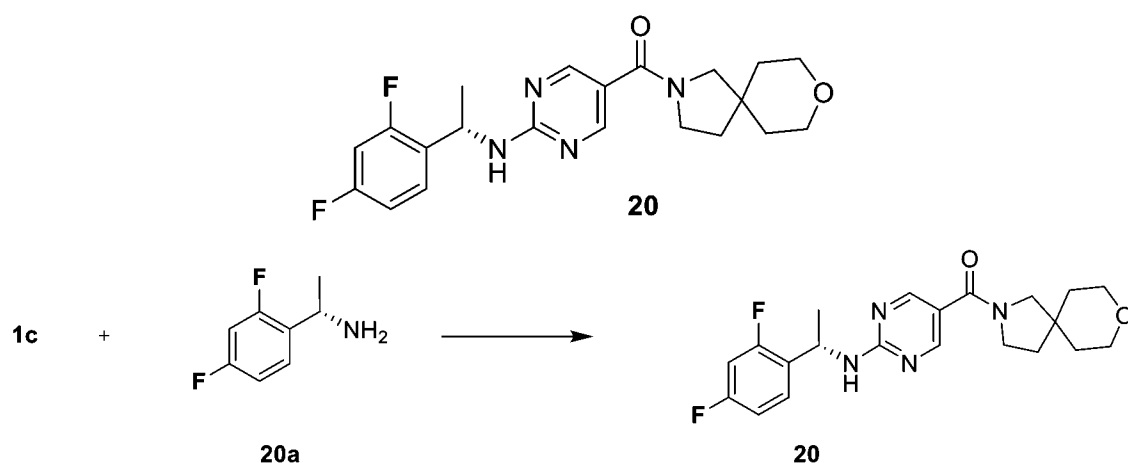


【0162】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**19a**得到化合物**19** (46 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 2H), 8.33-8.26 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 5.38 (brs, 1H), 3.66-3.40 (m, 8H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 403.2$ 。

【0163】實施例20



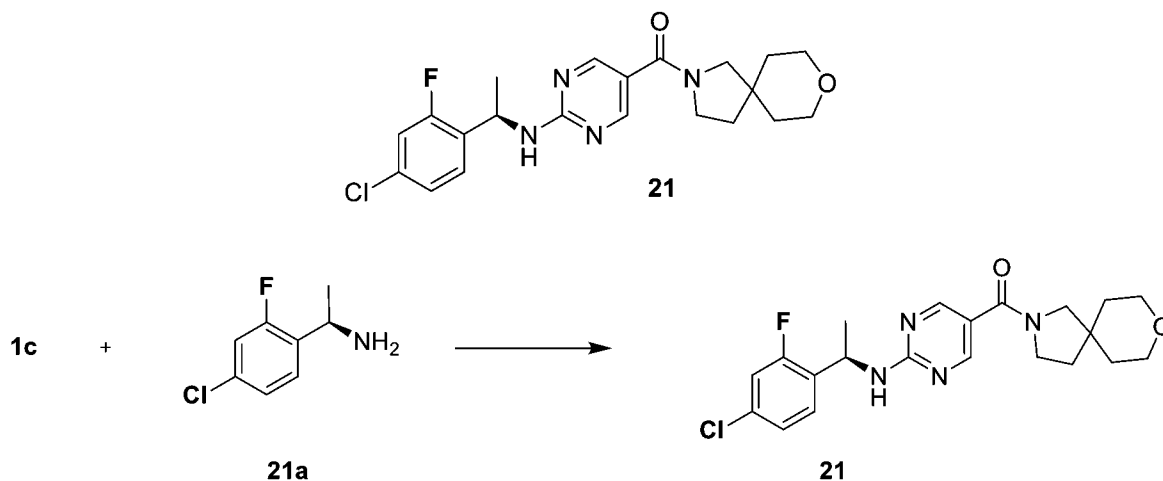
【0164】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**20a**得到化合物**20** (55 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 2H), 8.33-8.26

(m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 1H), 5.38 (brs, 1H), 3.66-3.40 (m, 8H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 403.2$ 。

【0165】 實施例21

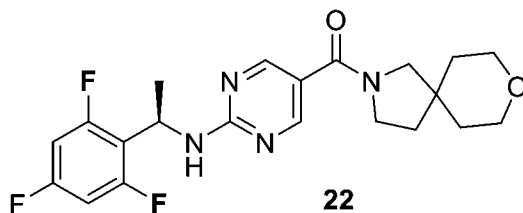


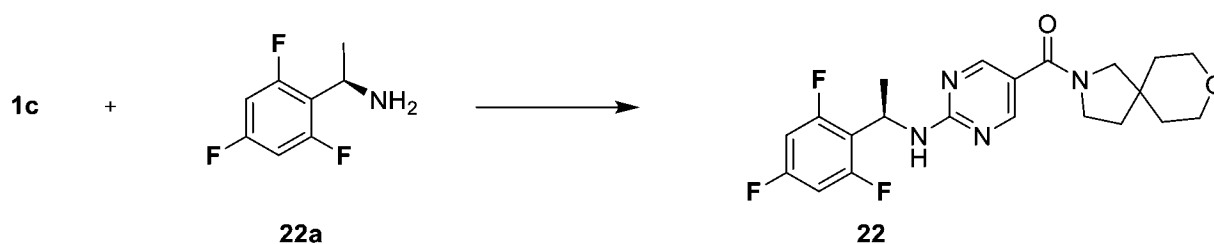
【0166】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**21a**得到化合物**21** (50 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 2H), 8.34-8.30 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.36 (brs, 1H), 3.66-3.40 (m, 8H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 419.1$ 。

【0167】 實施例22



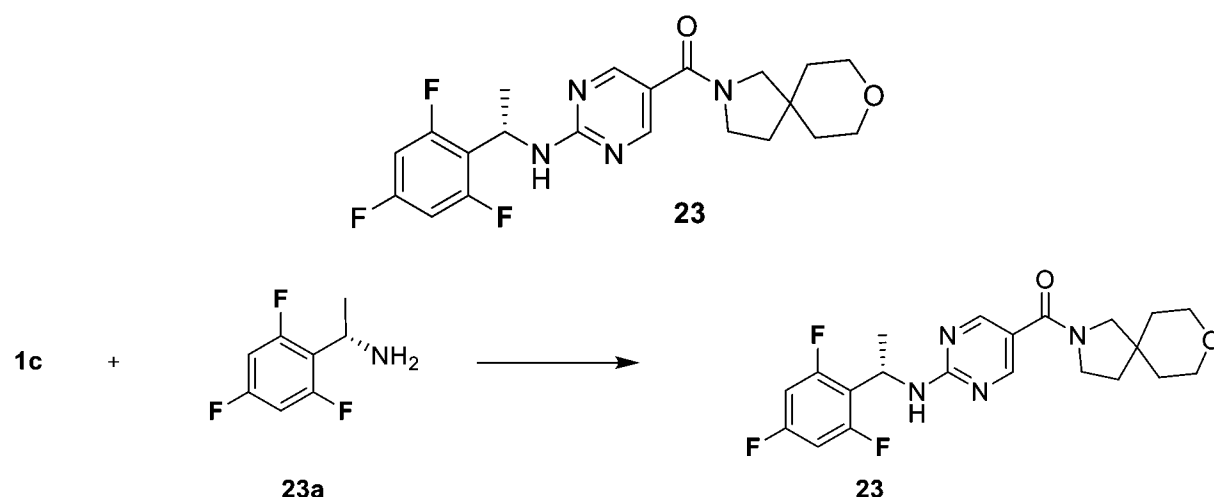


【0168】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**22a**得到化合物**22** (16 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 2H), 8.17-8.16 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.36-5.33 (m, 1H), 3.60-3.37 (m, 8H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.55-1.37 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.2$ 。

【0169】實施例23

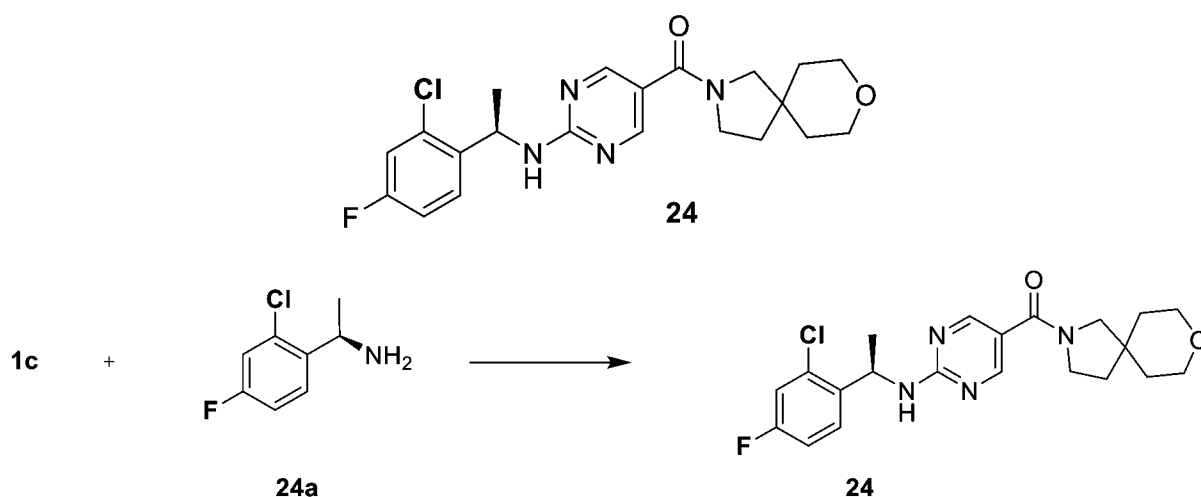


【0170】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**23a**得到化合物**23** (48 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48 (s, 2H), 8.17-8.16 (m, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 5.36-5.33 (m, 1H), 3.60-3.36 (m, 8H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.2$ 。

【0171】 實施例 24

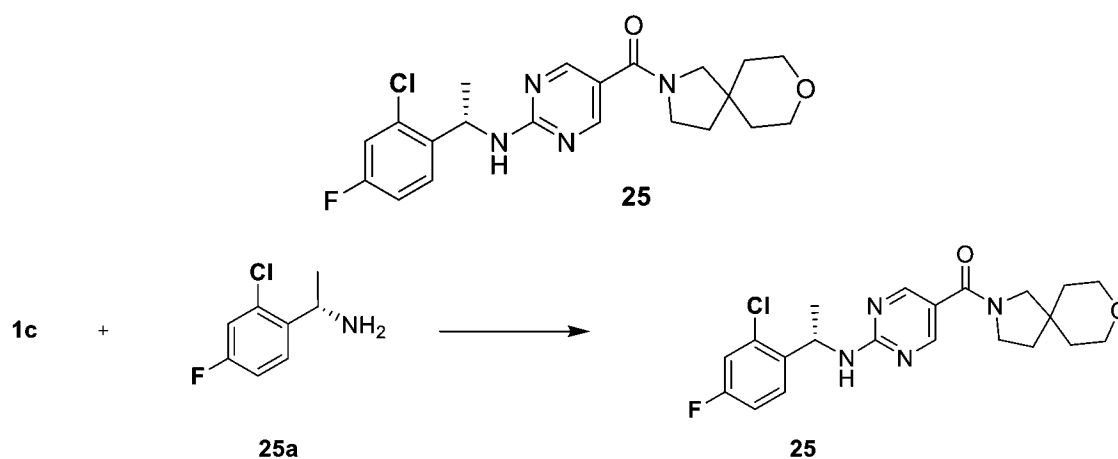


【0172】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**24a**得到化合物**24** (32 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 2H), 8.40-8.35 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.43-5.39 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 8H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419.1$ 。

【0173】 實施例 25

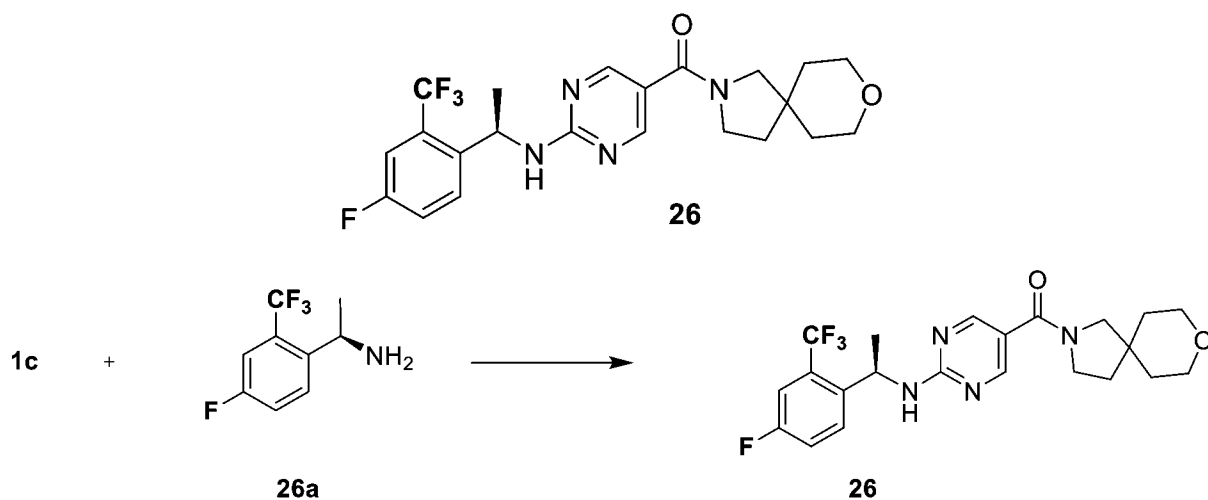


【0174】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**25a**得到化合物**25** (31 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 2H), 8.38-8.34 (m, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.39-7.37 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.41 (brs, 1H), 3.60-3.36 (m, 8H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419.1$ 。

【0175】 實施例26

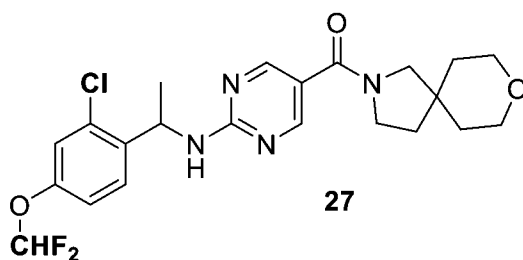


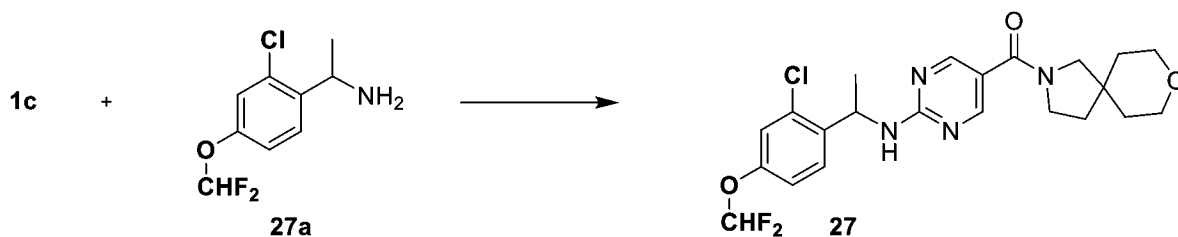
【0176】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**26a**得到化合物**26** (43 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50-8.35 (m, 3H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 5.50-5.39 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 8H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.2$ 。

【0177】 實施例27



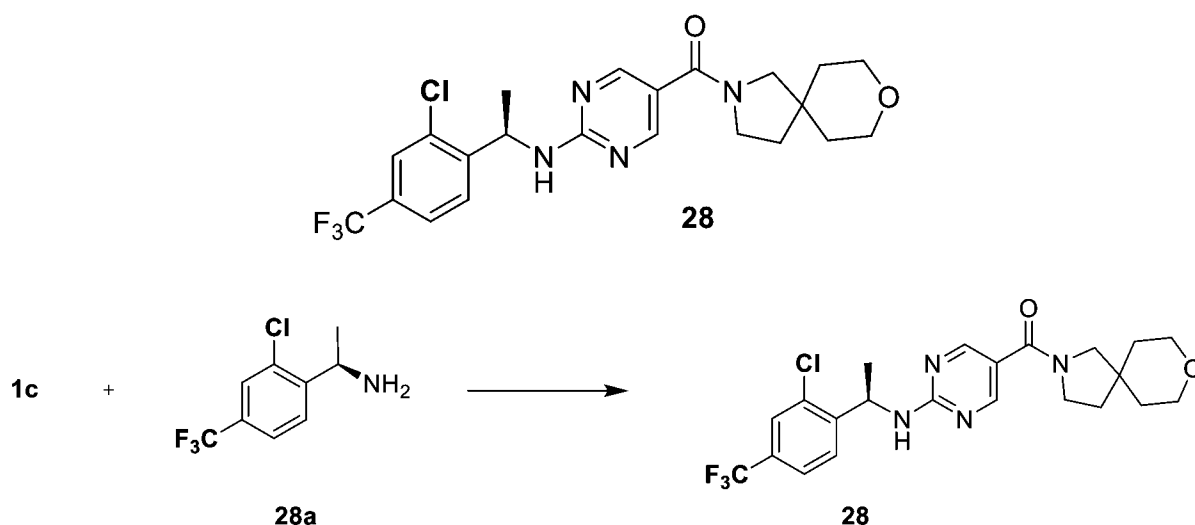


【0178】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**27a**得到化合物**27** (67 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50-8.35 (m, 3H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 5.50-5.39 (m, 1H), 3.63-3.40 (m, 8H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 467.1$ 。

【0179】實施例28

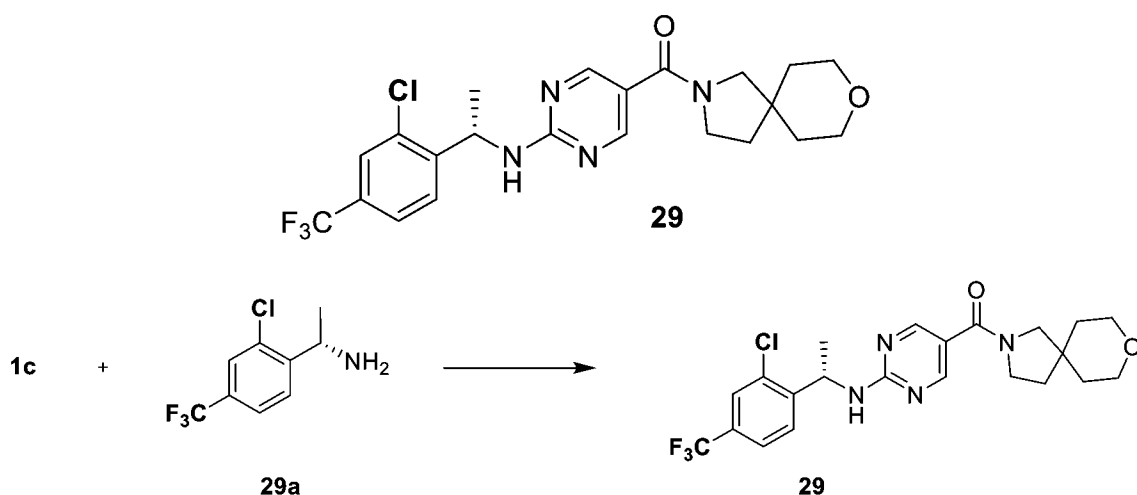


【0180】按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**28a**得到化合物**28** (41 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55-8.35 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (brs, 2H), 5.50-5.39 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 8H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.1$ 。

【0181】 實施例29

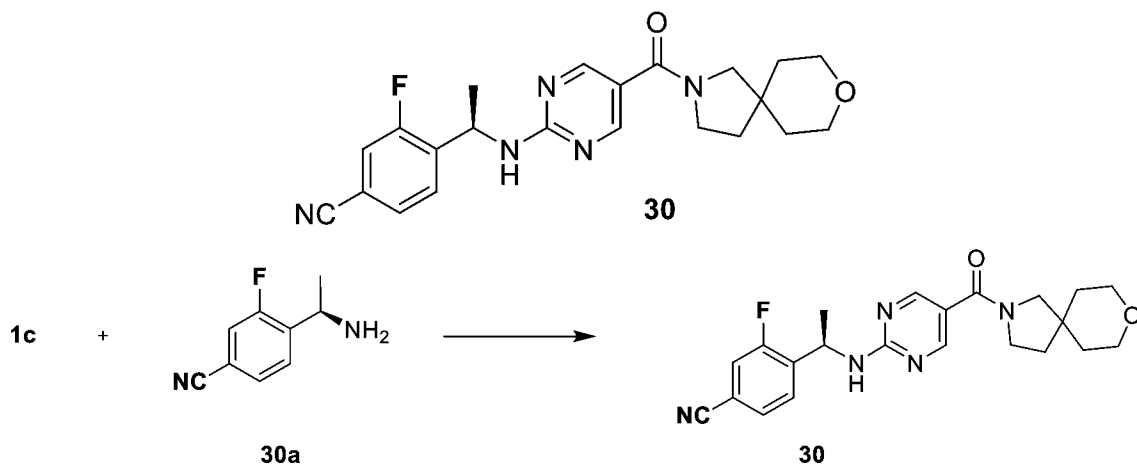


【0182】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**29a**得到化合物**29** (33 mg) 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55-8.35 (m, 3H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (brs, 2H), 5.50-5.39 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 8H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H) 。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469.1$ 。

【0183】 實施例30



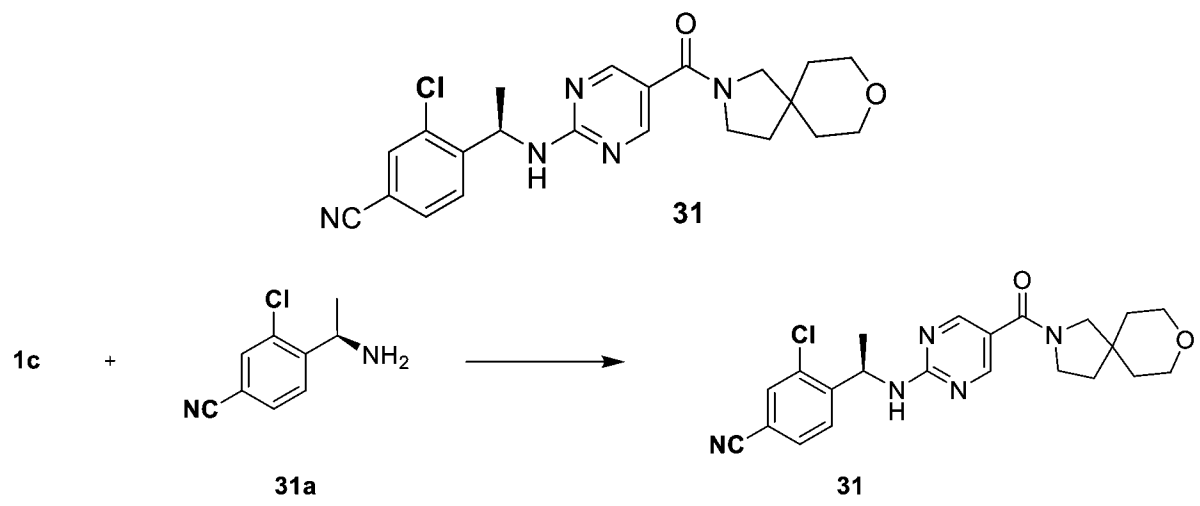
【0184】 按照實施例1的方法，由化合物**1c**和**30a**得到化合物**30** (16 mg) 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.43-8.32 (m, 3H), 7.75-

7.55 (m, 3H), 5.32 (brs, 1H), 5.55-5.30 (m, 8H), 1.69 (brs, 2H), 1.45-1.35 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 410.2$ 。

【0185】 實施例 31

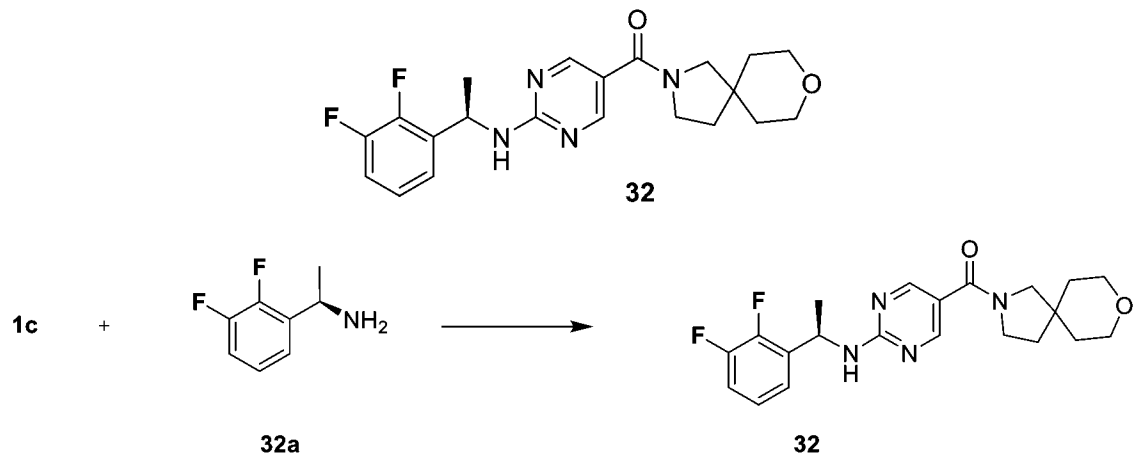


【0186】 按照實施例 1 的方法，由化合物 **1c** 和 **31a** 得到化合物 **31** (52 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.55-8.35 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (brs, 2H), 5.50-5.39 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 8H), 1.81-1.71 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H)。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 425.1$ 。

【0187】 實施例 32

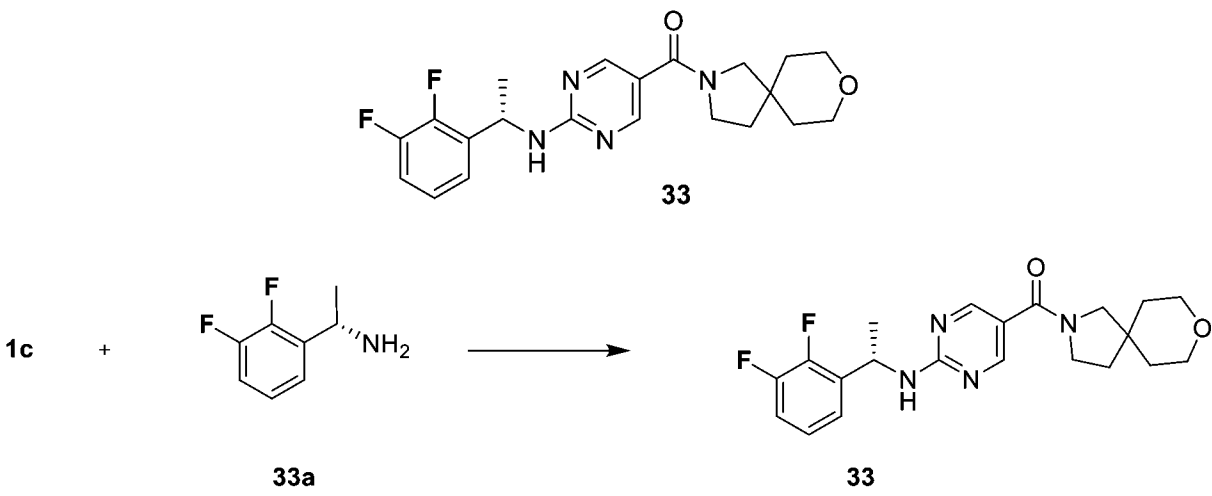


【0188】按照實施例1的方法，由化合物1c和32a得到化合物32 (52 mg) 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (brs, 2H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 5.43-5.40 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 8H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H) 。

LCMS (ESI), [M+H]⁺ =403.2 。

【0189】 實施例33

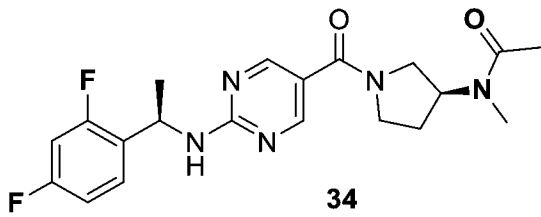


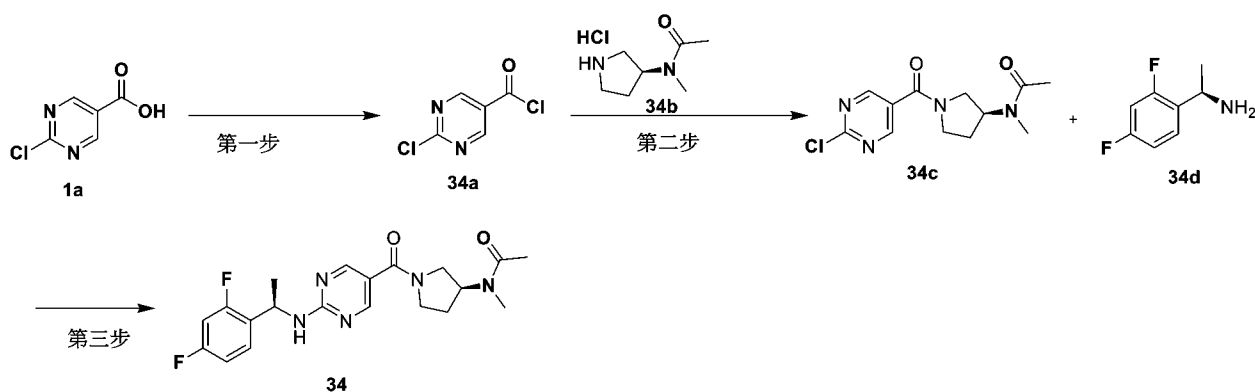
【0190】按照實施例1的方法，由化合物1c和33a得到化合物33 (28 mg) 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (brs, 2H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.28-7.16 (m, 3H), 5.43-5.40 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 8H), 1.78-1.76 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H) 。

LCMS (ESI), [M+H]⁺ =403.2 。

【0191】 實施例34





【0192】 第一步

【0193】 將化合物**1a** (2 g, 12.7 mmol) 溶於DCM(二氯甲烷) (25 mL) 中，冰浴下向其中滴入1.6 mL 草醯氯(2.42 g, 19 mmol) 和6滴DMF(二甲基甲醯胺)，撤去冰浴，自然升至室溫並繼續攪拌2 h。反應結束後，減壓除去溶劑得到粗產品**34a** (2.1 g)。

【0194】 第二步

【0195】 將化合物**34a** (2.1 g, 12 mmol)，化合物**34b** (1.9 g, 11 mmol) 溶於乙腈 (25 mL) 中，在冰浴下向其中滴入T₃P(丙基磷酸酐)(20 mL, 60% in EA(乙酸乙酯)，10 g, 31.25 mmol)。滴加完畢後，自然升至室溫並繼續攪拌2 h。反應結束後，將反應混合物用水 (50 mL) 淬滅，用二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取，無水硫酸鈉乾燥，真空濃縮，經矽膠柱 (MeOH(甲醇)/DCM(二氯甲烷)=0-100) 純化得到化合物**34c** (600 mg)。

【0196】 第三步

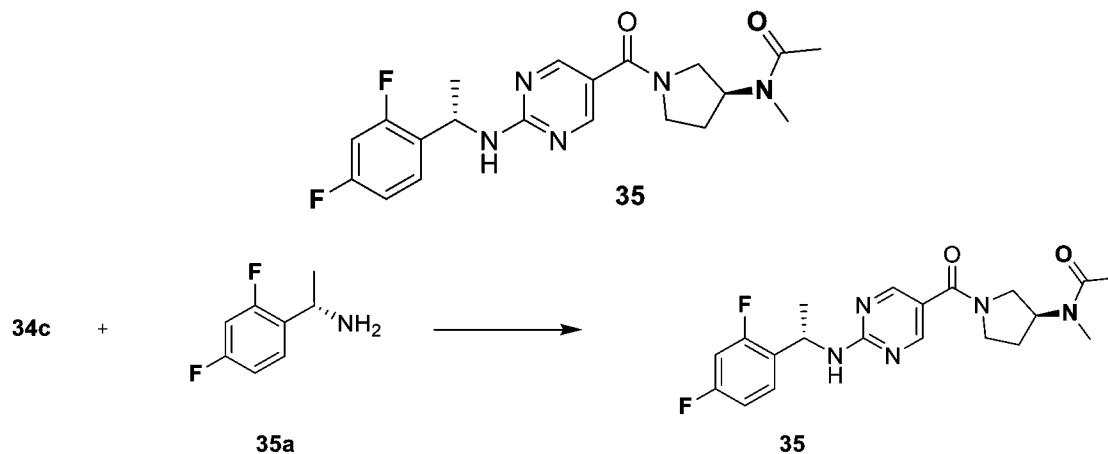
【0197】 按照實施例1的方法，由化合物**34c**和**34d**得到化合物**34** (134 mg)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (brs, 2H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.08-7.04

(m, 1H), 5.38 (brs, 1H), 5.03-4.48 (m, 1H), 3.68-3.35 (m, 4H), 2.86-2.71 (m, 3H), 2.15-1.91 (m, 5H), 1.46-1.44 (m, 3H)。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 404.1$ 。

【0198】 實施例35

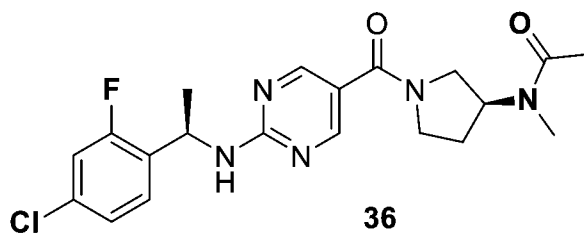


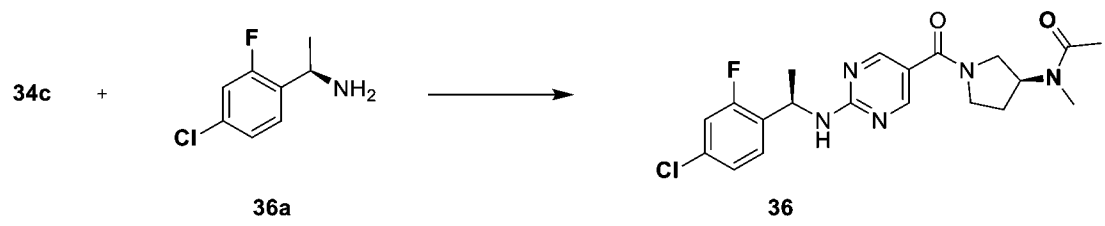
【0199】 按照實施例1的方法，由化合物**34c**和**35a**得到化合物**35** (134 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (brs, 2H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 1H), 5.38 (brs, 1H), 5.03-4.46 (m, 1H), 3.68-3.35 (m, 4H), 2.86-2.71 (m, 3H), 2.15-1.91 (m, 5H), 1.46-1.44 (m, 3H)。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 404.1$ 。

【0200】 實施例36



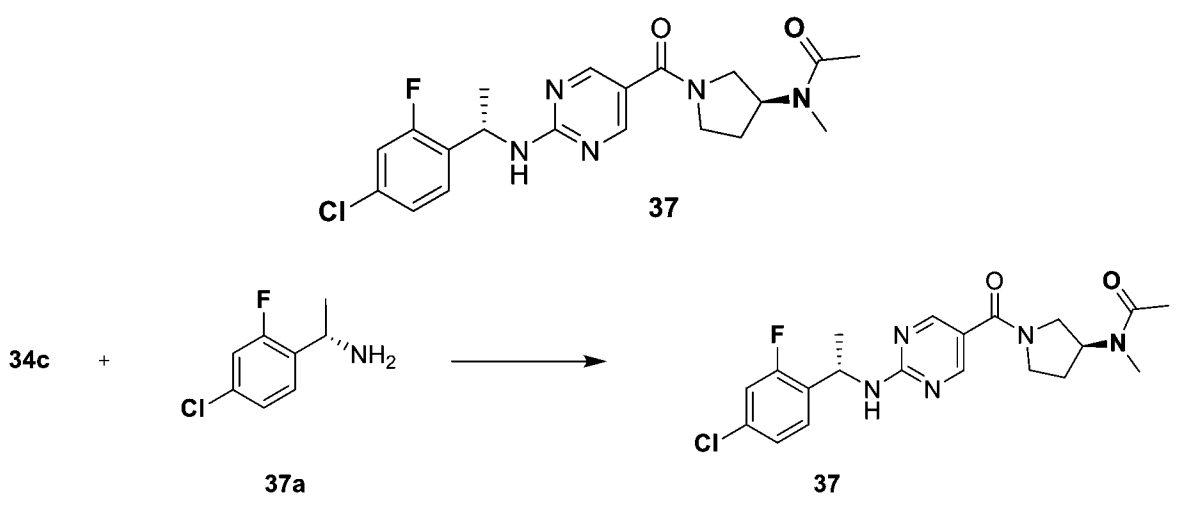


【0201】按照實施例1的方法，由化合物**34c**和**36a**得到化合物**36** (12 mg) 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (brs, 2H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.47-7.25 (m, 3H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.94-4.47 (m, 1H), 3.69-3.40 (m, 4H), 2.86-2.71 (m, 3H), 2.03-1.83 (m, 5H), 1.46-1.41 (m, 3H) 。

LCMS (ESI), [M+H]⁺ =420.1 。

【0202】實施例37

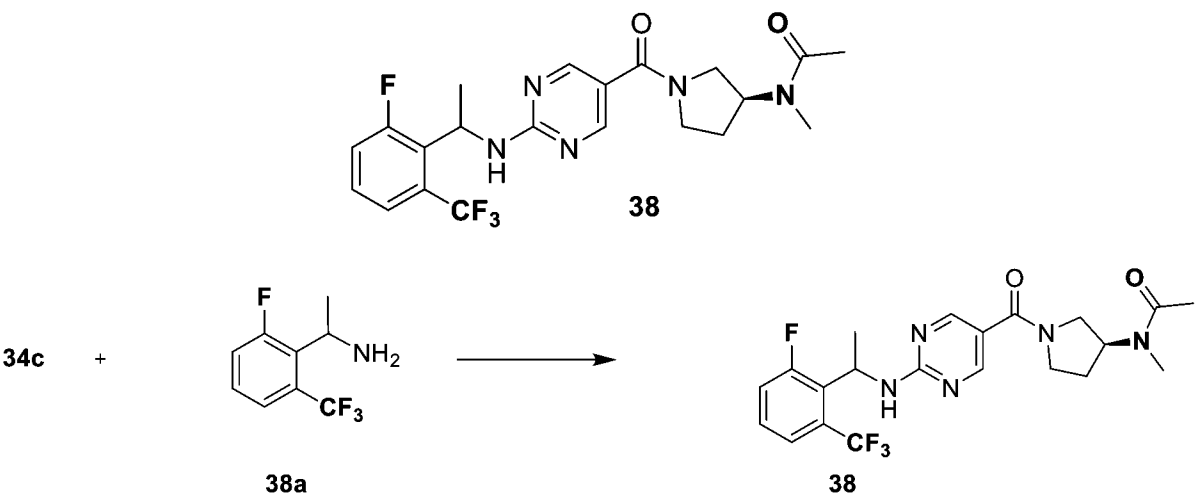


【0203】按照實施例1的方法，由化合物**34c**和**37a**得到化合物**37** (12 mg) 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.50 (brs, 2H), 8.36-8.32 (m, 1H), 7.47-7.24 (m, 3H), 5.36-5.32 (m, 1H), 4.94-4.47 (m, 1H), 3.69-3.40 (m, 4H), 2.86-2.71 (m, 3H), 2.03-1.83 (m, 5H), 1.46-1.41 (m, 3H) 。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 420.1$ 。

【0204】 實施例 38

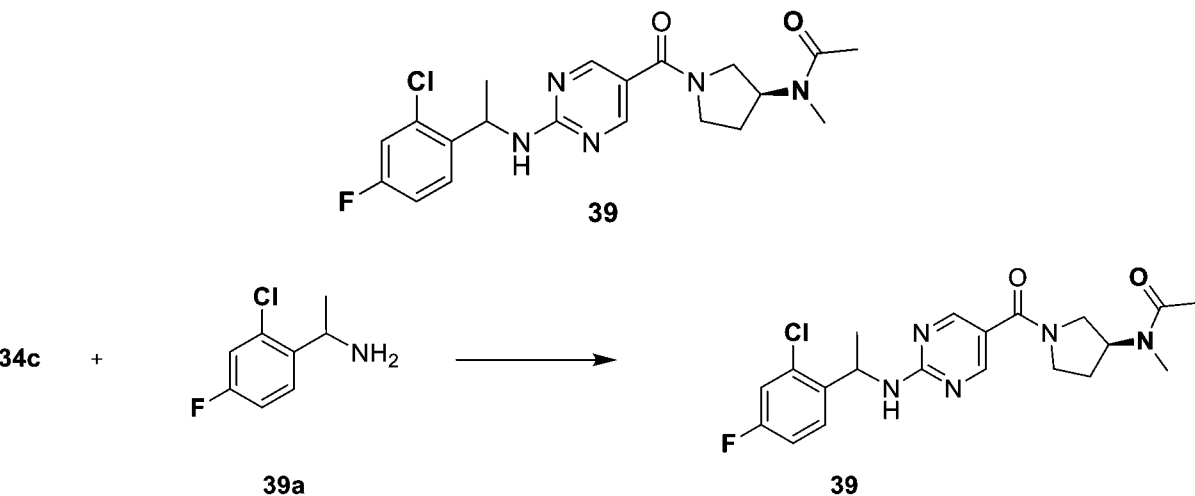


【0205】 按照實施例1的方法，由化合物34c和38a得到化合物38 (41 mg) 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (brs, 2H), 8.02-7.96 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 5.50-5.46 (m, 1H), 3.67-3.51 (m, 4H), 2.86-2.71 (m, 4H), 2.03-1.83 (m, 5H), 1.58-1.56 (m, 3H) 。

LCMS (ESI), $[M+H]^+ = 454.1$ 。

【0206】 實施例 39

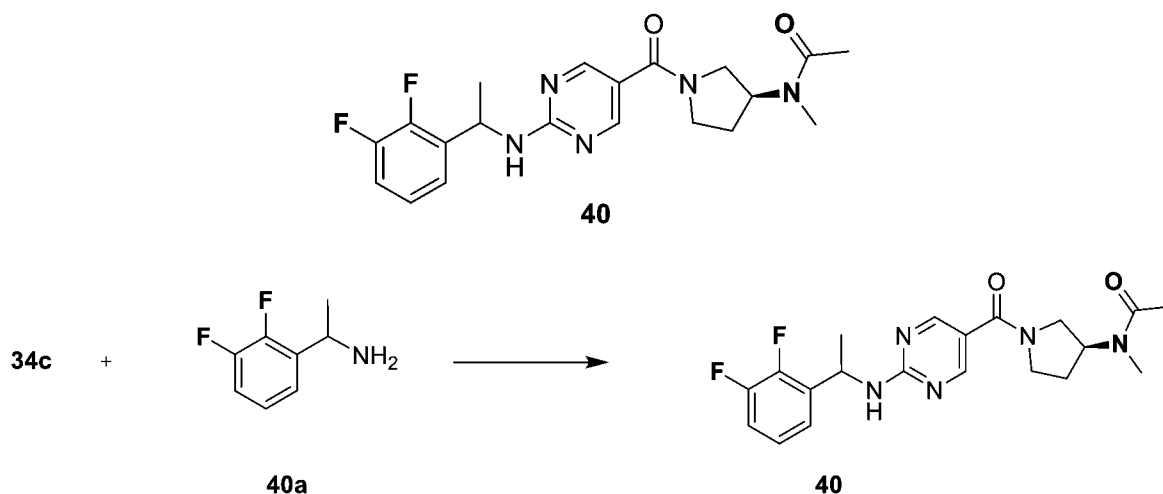


【0207】按照實施例1的方法，由化合物**34c**和**39a**得到化合物**39** (100 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.41-7.55 (m, 1H), 7.23-7.18 (m, 1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 3.66-3.59 (m, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.05-1.97 (m, 6H), 1.45-1.40 (m, 3H), 1.23 (s, 1H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420.1$ 。

【0208】實施例40

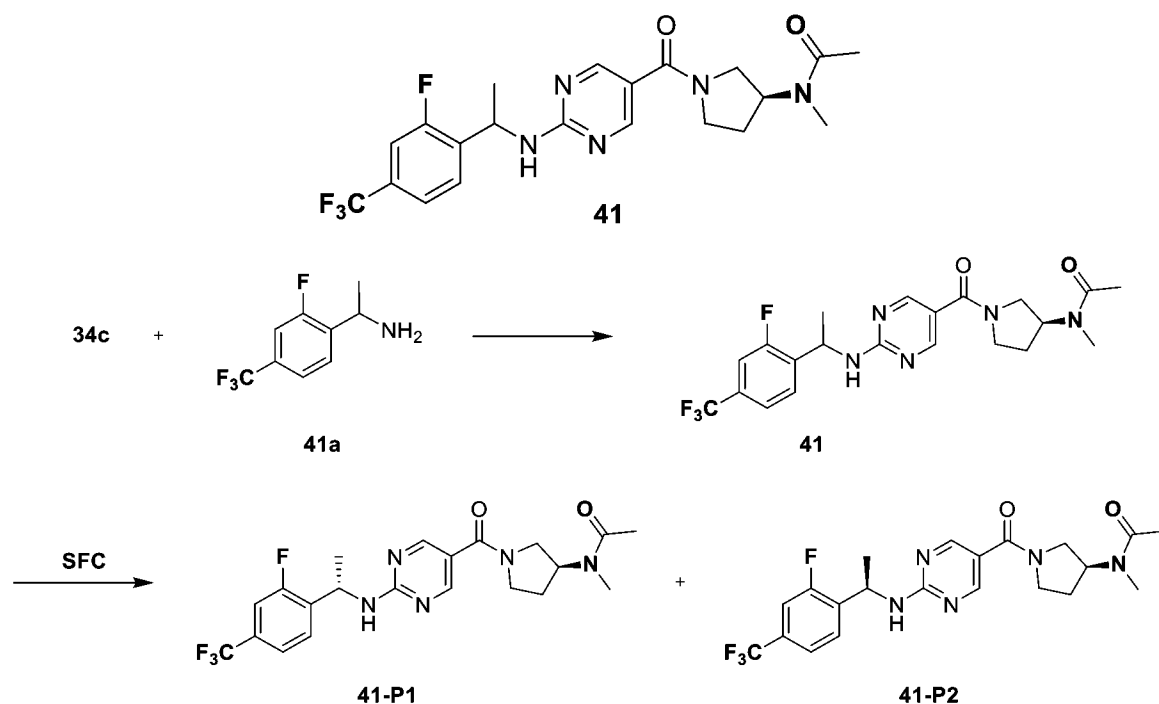


【0209】按照實施例1的方法，由化合物**34c**和**40a**得到化合物**40** (100 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (s, 2H), 8.39-8.35 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.20-7.12 (m, 1H), 5.43-5.40 (m, 1H), 3.64-3.46 (m, 4H), 2.85 (s, 1H), 2.71 (s, 1H), 2.05-1.94 (m, 6H), 1.50-1.45 (m, 3H), 1.24 (s, 1H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.2$ 。

【0210】實施例41



【0211】按照實施例1的方法，由化合物**34c**和**41a**得到化合物**41** (1800 mg)。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59-8.35 (m, 3H), 7.69-7.58 (m, 3H), 5.42-5.38 (m, 1H), 5.02-4.39 (m, 1H), 4.46 (brs, 1H), 3.69-3.44 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.03-1.85 (m, 4H), 1.48-1.42 (m, 3H)。

LCMS (ESI), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454.2$ 。

【0212】化合物**41**經掌性拆分得到兩個鏡像異構體**41-P1**和**41-P2**。

【0213】色譜條件如下：

色譜柱：CHIRALPAK IG (5 μm ，30*250mm I.D)

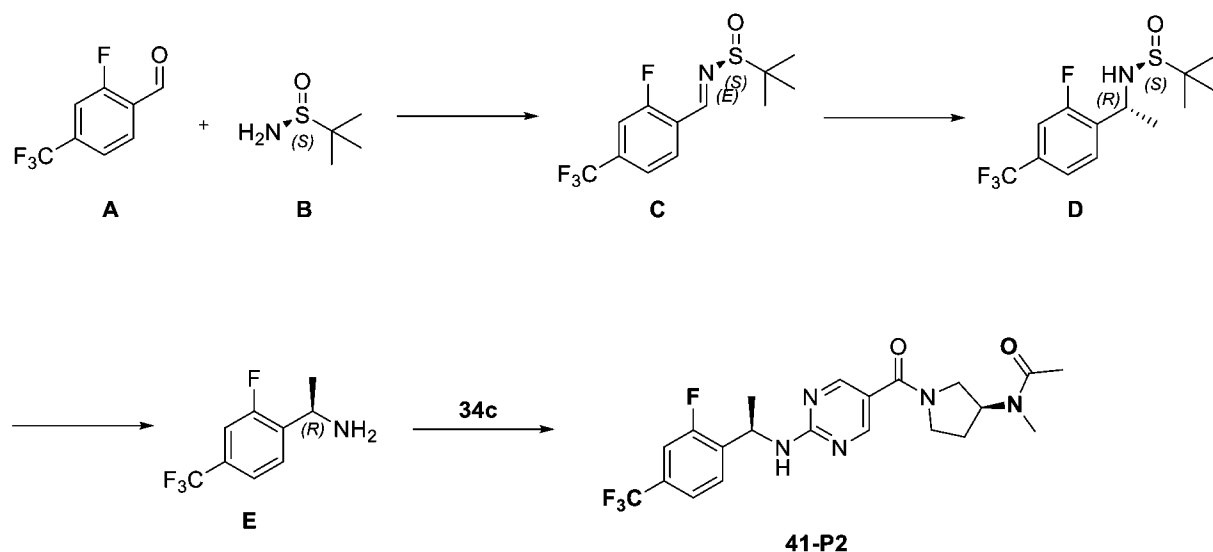
流速：80 mL/min

波長：220 nm

柱溫：38 $^{\circ}\text{C}$

流動相：A: CO_2 ，B: Methanol

【0214】 41-P2掌性合成



【0215】 第一步

【0216】 將化合物A (50 g, 0.26 mol)，化合物B (38 g, 0.31 mol) 和鈦酸四乙酯(120 g, 0.52 mol)的THF(四氫呋喃)(500 mL)溶液加熱至40℃並攪拌2 h。反應結束後，冷卻，向體系中加入300 mL水，劇烈攪拌0.5小時，過濾，濾餅依次用水(100 mLx1)和乙酸乙酯(100 mLx1)洗滌，濾液用乙酸乙酯萃取(300 mLx3)，合併有機相並乾燥，濃縮得粗產物C (72 g)。

【0217】 第二步

【0218】 將化合物C(72 g, 0.25 mol)溶於2-甲基四氫呋喃(750 mL)中，在-78℃下緩慢滴加甲基溴化鎂〔3 M in 2-Me-THF(2-甲基四氫呋喃), 420 mL〕。滴加完後，反應體系於-78℃繼續攪拌2h。反應結束，加入飽和氯化銨水溶液(300 mL)淬滅反應。將淬滅後的混合物減壓除去絕大部分2-甲基四氫呋喃，用乙酸乙酯萃取(500 mLx3)，合併有機相並乾燥，濃縮，得到粗產物D(78 g)。

【0219】 第三步

【0220】在0℃下，向化合物**D**（40 g, 0.129 mol）的乙酸乙酯（50 mL）溶液中緩慢加入鹽酸乙酸乙酯溶液（3 M, 400 mL）。滴加完畢後，反應液繼續室溫攪拌2h。反應結束，過濾，得到白色固體。將此白色固體分散到NaOH(氫氧化鈉)溶液（4 N, 100 mL）中，乙酸乙酯（300 mLx2）萃取，乾燥，濃縮得粗產物**E**〔16 g，Chiral HPLC(掌性色譜柱): 78% ee〕。該粗品經掌性拆分後得目標產物**E**〔9.6 g，Chiral HPLC(掌性色譜柱): 100% ee〕。

【0221】第四步

【0222】按照實施例41的合成方法，由化合物**E**（8.7 g，0.038 mol）和化合物**34c**（9.7 g，0.034 mol）得到目標產物**41-P2**（9.7 g）。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.50 (s, 2H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 5.54-5.40 (m, 1H), 5.19-4.95 (m, 1H), 3.82-3.45 (m, 4H), 3.01-2.96 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 5H), 1.57-1.55 (m, 3H)。

LCMS: [M+1]=454.2。

【0223】掌性HPLC的條件：

流動相：0.1%二乙胺+70%正己烷+30%異丙胺

流速：0.4mL/min

執行時間：30min

柱溫：30℃

檢測波長：254nm。

【0224】經掌性HPLC分析對比，該掌性合成方法得到的掌性化合物**41-P2**的滯留時間(14.088min)與化合物**41**經SFC拆分得到

的P2具有相同的滯留時間(14.018min)，因此確定**41-P2**的絕對構型如式所示。

【0225】 生物測試例

【0226】 1. **Vanin-1**重組酶活性抑制實驗

【0227】 精確秤取一定品質的化合物，用DMSO(二甲基亞砜)以及反應緩衝液〔50 mM Tris base(三羥甲基氨基甲烷)，50 mM KCl(氯化鉀)，1.6 mM 半胱胺，0.005% Brij35(月桂醇聚氧乙烯醚)，pH 8.0，現配現用〕配置化合物，使化合物的最高濃度為10000 nM，按4倍梯度稀釋，配製成10 個不同濃度的化合物工作液。

【0228】 對於重組人**Vanin-1**（百奧萊博，JN0618）活性抑制反應，先將2.5 μ L的化合物工作液和5 μ L重組人**Vanin-1**蛋白混合，室溫培育15 min後，加入2.5 μ L的Pantetheine 7-amino-4-trifluoromethylcoumarin(泛硫醇 7-胺基-4-(三氟甲基)香豆素)基質，使10 μ L反應體系中，重組人**Vanin-1**的終濃度為62.5 pM，基質Pantetheine 7-amino-4-trifluoromethylcoumarin的終濃度為45 μ M，反應在384孔盤（PerkinElmer，6007280）中進行，DMSO(二甲基亞砜)的終濃度為1%在酶素標示讀取儀上設定激發光為405nm、發射光為505 nm，25 $^{\circ}$ C動力學讀數1小時。收集第30分鐘的原始資料進行資料處理和分析，再用GraphPad Prism 8軟體擬合濃度-效應曲線，並計算化合物濃度的IC₅₀。數據如表-1所示。

【0229】 2. 人血漿**Vanin-1**酶活性抑制實驗

【0230】 對於人血漿活性抑制反應，先將2.5 μ L的化合物工作液和5 μ L稀釋100倍後的人血漿混合，室溫培育15 min後，加入2.5

μL的Pantetheine 7-amino-4-trifluoromethylcoumarin (內部合成)基質，使10 μL反應體系中，基質Pantetheine 7-amino-4-trifluoromethylcoumarin的終濃度為25 μM，反應在384孔盤 (PerkinElmer，6007280) 中進行，DMSO(二甲基亞砜)的終濃度為1%。在酶素標示讀取儀上設定激發光為405nm、發射光為505nm，25 °C動力學讀數1小時。收集第30分鐘的原始資料進行資料處理和分析，再用GraphPad Prism 8軟體擬合濃度-效應曲線，並計算化合物濃度的IC₅₀。數據如表-1和表-2所示。

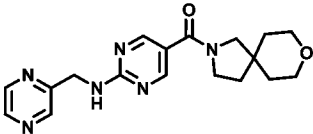
【0231】 表-1

實施例	Vanin-1 IC ₅₀ (nM)	實施例	Vanin-1 IC ₅₀ (nM)
化合物 1	13	化合物 23	1.2
化合物 2	411	化合物 24	30.8
化合物 3	323	化合物 25	1.3
化合物 4	1	化合物 26	14.5
化合物 5	65	化合物 27	0.4
化合物 6	6	化合物 28	0.8
化合物 7	46	化合物 29	0.4
化合物 8	18	化合物 30	2.1
化合物 9	36	化合物 32	6.8
化合物 10	8	化合物 33	1.1
化合物 11	40	化合物 34	10.7
化合物 12	17	化合物 35	0.5

化合物 13	74	化合物 36	23.4
化合物 14	38	化合物 37	0.4
化合物 15	0.4	化合物 38	0.1
化合物 16	211	化合物 39	1.8
化合物 17	82	化合物 41	0.2
化合物 18	1.4	化合物 41-P2	0.3
化合物 20	2.3	化合物 A	11.25
化合物 22	39.1		

【0232】 表-2

實施例	Plasma IC ₅₀ (nM)
化合物 4	0.5
化合物 6	1.6
化合物 10	5.7
化合物 12	7.9
化合物 14	28
化合物 15	0.1
化合物 18	0.5
化合物 A	6.6

【0233】 化合物 A 為 ，參考CN109476645 A 中實施例142的方法製備得到。

【0234】 3. 藥物-藥物相互作用（CYP酶抑制活性IC₅₀測試）

【0235】本實驗採用雞尾酒法進行待測化合物對CYP酶的1A2,2B6,2C8，2C19,2C9,2D6和3A4亞型酶活性抑制研究，以測得待測化合物對以上幾種CYP酶亞型活性抑制的IC₅₀值。其中實驗所用CYP酶探針基質為：Phenacetin(1A2)，Bupropion(2B6)，Amodiaquine(2C8)，Mephenytoin(2C19)，Diclofenac(2C9)，Dextromethorphan(2D6)和Testosterone(3A4/5)。微粒體在實驗體系中的終濃度為0.1mg/mL。PBS Buffer為50mM的K₂HPO₄緩衝液。待測化合物濃度分別為50μM，12.5μM，3.125μM，0.781μM，0.195μM和0.0488M。將相應探針基質和微粒體加入PBS(磷酸鹽緩衝生理鹽水)中，混合均勻，分裝至每個反應體系中，隨後分別在對應反應體系中加入對照化合物/待測化合物/DMSO(二甲基亞砷)溶液，將反應體系混合均勻，37℃水浴預培育5min，加入10 mM NADPH(還原態的菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)溶液並混合均勻，置於37℃水浴反應10min，反應結束後，加入內標乙腈溶液終止反應。4000rpm離心，取上清溶液加入等體積的純水混合均勻，LC-MS/MS(液相色譜與串聯質譜)(AB Triple Quad 5500)分別分析各探針基質反應生成物的量，並利用測得的產物生成量用GraphPad Prism 5進行IC₅₀的計算和圖表製作。所測部分發明化合物資料如表-3所示。

【0236】表-3

化合物編號	IC ₅₀ (μM)				
	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
41-P2	>50	45.6	>50	>50	>50

【0237】從表-3可知，化合物41-P2對所測CYP酶基本無抑制作

第 63 頁，共 66 頁(發明說明書)

用。

【0238】 4. 體外肝微粒體穩定性實驗

【0239】 本實驗微粒體在實驗體系中的終濃度為0.5mg/mL。PBS Buffer(磷酸鹽緩衝生理鹽水)為50mM的K₂HPO₄緩衝液。待測化合物濃度為1μM。將微粒體加入PBS中，混合均勻，分裝至每個反應體系中，分別在對應的反應體系中加入對照化合物/待測化合物，混合均勻後，置於37℃水浴預培育5min，加入20mM的NADPH(還原態的菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸)溶液，混合均勻，在37℃水浴條件下，激活反應。分別在反應時間點0min，10min，30min，60min和90min時，每個反應體系各取出30μL的反應樣品，立刻加入300μL的內標乙腈溶液終止反應。4000rpm離心後，取上清溶液加入等體積的純水混合均勻，LC-MS/MS(液相色譜與串聯質譜)(AB Triple Quard 5500)分別檢測每個時間點樣品中化合物量，並用Microsoft Excel 2010計算出T_{1/2}，In vitro CL_{int}(μL/min/mg protein)，CL_{hepatic}(mL/min/kg)等參數。所測部分發明化合物資料如表-4所示。

【0240】 表-4

化合物編號	T _{1/2} (min)		
	人	小鼠	大鼠
41-P2	>279.6	98.8	198.4

【0241】 從表-4可知，化合物41-P2的肝微粒體具有顯著的穩定性。

【0242】 5. 小鼠體內藥代動力學評價

【0243】 實驗使用溶媒為：DMSO(二甲基亞砷)：Solutol：

第 64 頁，共 66 頁(發明說明書)

PBS(磷酸鹽緩衝生理鹽水)=5%：25%：70%(v/v/v)。配製方法：準確稱量所需化合物，按比例加入一定體積的DMSO，渦旋混勻完全溶解後，按上述比例依次加入Solutol和PBS，混勻即可。實驗中靜脈(iv)投藥組和口服(po)投藥組所使用的溶媒為相同溶媒。靜脈劑量為2 mpk，口服劑量為5 mpk。實驗採血時間點：IV組：0.083，0.25，0.5，1，2，4，7，24h。PO組：0.25，0.5，1，2，4，7，24h每個時間點頸靜脈採集全血200uL，EDTA-K2抗凝，立即在4000rpm*5min，4℃條件下離心，取上清，樣品凍存於-80℃冰箱。血漿樣品的處理：經含內標的ACN(乙腈)/MeOH(甲醇)(1:1，v/v)沉澱劑沉澱後，14000rpm離心5 min，取上清進LC-MS/MS(液相色譜與串聯質譜)(AB Triple Quad 5500)分析，獲得血藥濃度，並通過Winnolin 8.1版本的非房室模型進行參數計算。結果見表-5：

【0244】表-5

化合物	投藥方式	達峰濃度 C _{max} (ng/mL)	半衰期 T _{1/2} (hr)	曲線面積 AUC _{0-7h} (hr*ng/mL)	分佈溶劑 Vd (L/kg)	清除率 CL (mL/hr/kg)	生物利用度 F(%)
化合物 41-P2	靜脈注射	2145.0	2.80	4959.1	1.26	6.73	--
	灌胃投藥	1536.0	5.60	10656.5	--	--	86

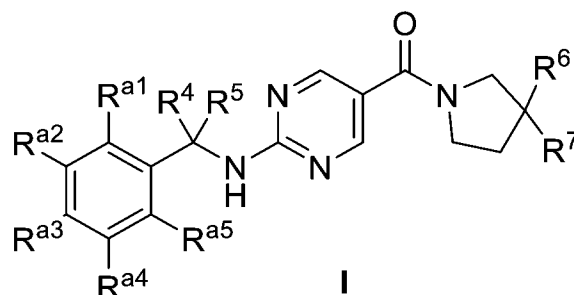
注：表格中“--”為不適用。

【0245】從表-5可知，在所給劑量下化合物41-P2暴露量為10656.5 hr*ng/mL，在小鼠體內表現出較高的生物利用度為86%，

顯示了本發明化合物具有優越的小鼠藥代動力學性質。雖然以上描述了本發明的具體實施方式，但是本領域的技術人員應當理解，這些僅是舉例說明，在不背離本發明的原理和實質的前提下，可以對這些實施方式做出多種變更或修改。因此，本發明的保護範圍由所附申請專利範圍限定。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽；



其中， R^{a1} 為氟或氯， R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為 H、鹵素、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1 - C_6 烷基-O-；

或， R^{a1} 為 H、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1 - C_6 烷基-O-， R^{a3} 為氟或氯， R^{a5} 為 H、鹵素、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1 - C_6 烷基-O-；

或， R^{a1} 和 R^{a3} 獨立地為 H、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1 - C_6 烷基-O-， R^{a5} 為氟或氯；

R^{a2} 和 R^{a4} 獨立地為 H、鹵素；

R^4 和 R^5 獨立地為 H、 C_1 - C_6 烷基、被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_6 烷基；或者， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成 3-7 元環烷基；

R^6 和 R^7 獨立地為H、鹵素、 C_1-C_6 烷基、被一個或多個 R^{1c} 取代的 C_1-C_6 烷基、 $-N(R^{2a}R^{2b})$ 或 $-N(R^{3a})-(C=O)-R^{3b}$ ；

或者， R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；環B為4-7元環烷基、4-7元雜環烷基、被一個或多個 R^{1d} 取代的4-7元環烷基或被一個或多個 R^{1e} 取代的4-7元雜環烷基；所述的4-7元雜環烷基和被一個或多個 R^{1e} 取代的4-7元雜環烷基裡的4-7元雜環烷基中，雜原子為N、O或S，雜原子個數為1或2個；

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 獨立地為鹵素、 C_1-C_4 烷基或被一個或多個鹵素取代的 C_1-C_4 烷基；

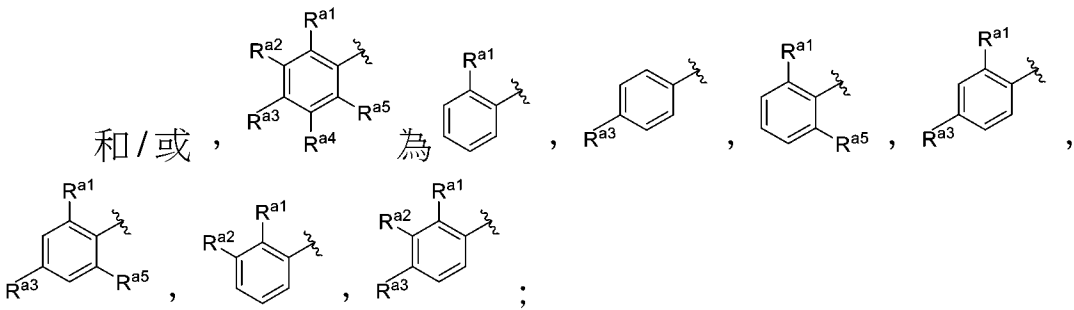
R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地為H或 C_1-C_4 烷基。

【請求項2】如請求項1所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽，其中，

當 R^{a1} 為氟或氯時， R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為H、鹵素、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-；

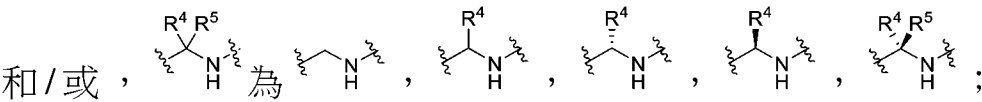
或，當 R^{a1} 為H、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-時， R^{a3} 為氟或氯， R^{a5} 為H、鹵素、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-；

或，當 R^{a1} 和 R^{a3} 獨立地為H、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-時， R^{a5} 為氟或氯；



和/或， R^{1a} 和 R^{1b} 獨立地為鹵素；

和/或， R^{1a} 和 R^{1b} 的個數為1、2、3、4或5個；



R^4 和 R^5 獨立地為 C_1-C_6 烷基；或， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；

和/或， R^6 和 R^7 獨立地為H、 $N(R^{2a}R^{2b})$ 或 $-N(R^{3a})-(C=O)-R^{3b}$ ；或， R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；

和/或，環B為4-7元雜環烷基；

和/或， R^{2a} 和 R^{2b} 獨立地為 C_1-C_4 烷基；

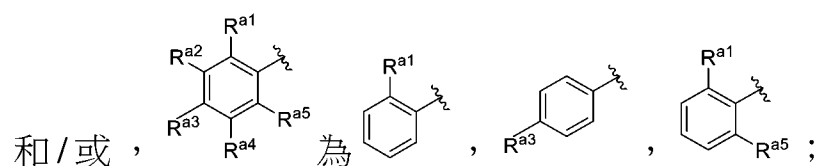
和/或， R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地為 C_1-C_4 烷基。

【請求項3】如請求項2所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽，其中，

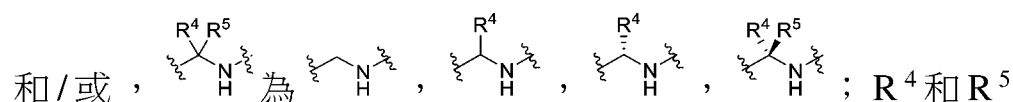
當 R^{a1} 為氟或氯時， R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為H、鹵素、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-；

或，當 R^{a1} 為H、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-時， R^{a3} 為氟或氯， R^{a5} 為H、鹵素、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-；

或，當 R^{a1} 和 R^{a3} 獨立地為H、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-時， R^{a5} 為氟或氯；



和/或， R^{1a} 和 R^{1b} 的個數為2或3個；



獨立地為 C_1-C_6 烷基；或， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；

和/或， R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；

和/或，當 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 和 R^{a5} 獨立地為鹵素時，所述的鹵素為氟、氯或溴；

和/或，當 R^{a1} 、 R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-O-、或被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-時，所述的 C_1-C_6 烷基、

C₁-C₆烷基-O-、被一個或多個R^{1a}取代的C₁-C₆烷基和被一個或多個R^{1b}取代的C₁-C₆烷基-O-裡的C₁-C₆烷基獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；

和/或，當R⁴和R⁵獨立地為C₁-C₆烷基、被一個或多個鹵素取代的C₁-C₆烷基時，所述的C₁-C₆烷基和被一個或多個鹵素取代的C₁-C₆烷基裡的C₁-C₆烷基獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；

和/或，當R⁴和R⁵獨立地為被一個或多個鹵素取代的C₁-C₆烷基時，所述的鹵素為氟、氯或溴；

和/或，當R⁴和R⁵與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基時，所述的3-7元環烷基獨立地為環丁基、環戊基、環己基或環庚基；

和/或，當R⁶和R⁷獨立地為鹵素時，所述的鹵素為氟、氯或溴；

和/或，當R⁶和R⁷獨立地為C₁-C₆烷基、或被一個或多個R^{1c}取代的C₁-C₆烷基時，所述的C₁-C₆烷基和被一個或多個R^{1c}取代的C₁-C₆烷基裡的C₁-C₆烷基獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；

和/或，當環B為4-7元環烷基、或被一個或多個R^{1d}取代的4-7元環烷基時，所述的4-7元環烷基、和被一個或多

個 R^{1d} 取代的4-7元環烷基裡的4-7元環烷基獨立地為環丁基、環戊基、環己基或環庚基；

和/或，當環B為4-7元雜環烷基、或被一個或多個 R^{1e} 取代的4-7元雜環烷基時，所述的4-7元雜環烷基、和被一個或多個 R^{1e} 取代的4-7元雜環烷基裡的4-7元雜環烷基中，雜原子為N或O，雜原子個數為1個；

和/或，當 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 獨立地為鹵素、或被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_4 烷基時，所述的鹵素、和被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_4 烷基裡的鹵素獨立地為氟、氯或溴；

和/或，當 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 獨立地為 C_1 - C_4 烷基、或被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_4 烷基時，所述的 C_1 - C_4 烷基、和被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_4 烷基裡的 C_1 ~ C_4 烷基獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基；

和/或，當 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地為 C_1 - C_4 烷基時，所述的 C_1 ~ C_4 烷基獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。

【請求項4】如請求項3所述的如式I所示的嘓啉甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽，其中，

當 R^{a1} 為氟或氯時， R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為H、鹵素或被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基；

或，當 R^{a1} 為H或被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基時， R^{a3} 為氟或氯， R^{a5} 為H、鹵素或被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基；

或，當 R^{a1} 和 R^{a3} 獨立地為H或被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基時， R^{a5} 為氟或氯；

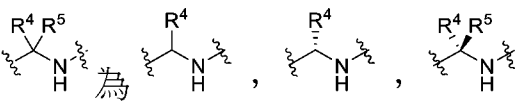
和/或，當 R^{a2} 、 R^{a3} 、 R^{a4} 和 R^{a5} 獨立地為鹵素時，所述的鹵素為氟或氯；

和/或，當 R^{a1} 、 R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-O-、或被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-時，所述的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基和被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-裡的 C_1-C_6 烷基獨立地為甲基或異丙基；

和/或，當 R^4 和 R^5 獨立地為 C_1-C_6 烷基、被一個或多個鹵素取代的 C_1-C_6 烷基時，所述的 C_1-C_6 烷基和被一個或多個鹵素取代的 C_1-C_6 烷基裡的 C_1-C_6 烷基獨立地為甲基；

和/或，當 R^4 和 R^5 獨立地為被一個或多個鹵素取代的 C_1-C_6 烷基時，所述的鹵素為氟或氯；

和/或，當 R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基時，所述的3-7元環烷基獨立地為環丙基；

和/或，為； R^4 和 R^5 獨立地為 C_1 - C_6 烷基；或， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；

和/或， R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；環B為4-7元雜環烷基；

和/或，當環B為4-7元雜環烷基、或被一個或多個 R^{1e} 取代的4-7元雜環烷基時，所述的4-7元雜環烷基、和被一個或多個 R^{1e} 取代的4-7元雜環烷基裡的4-7元雜環烷基為四氫吡喃基；

和/或，當 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 獨立地為鹵素、或被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_4 烷基時，所述的鹵素、和被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_4 烷基裡的鹵素獨立地為氟或氯；

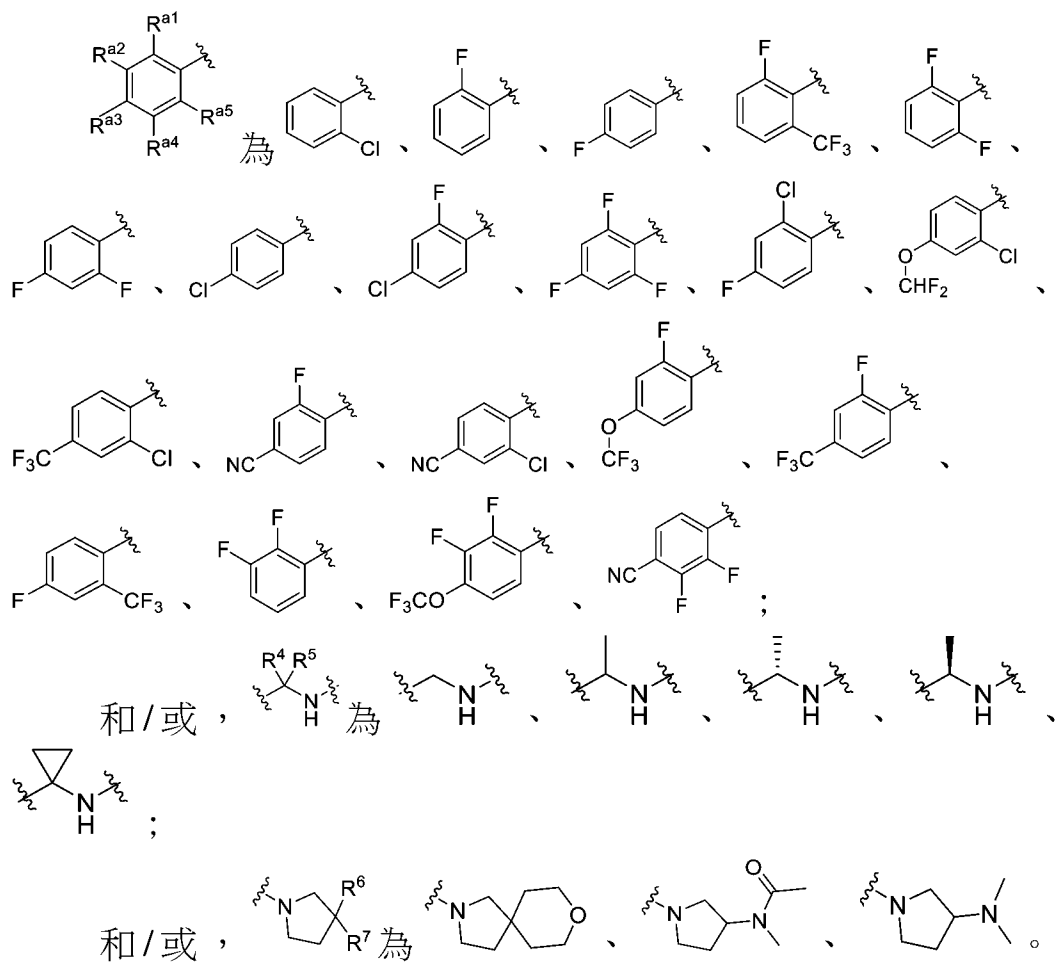
和/或，當 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 獨立地為 C_1 - C_4 烷基、或被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_4 烷基時，所述的 C_1 - C_4 烷基、和被一個或多個鹵素取代的 C_1 - C_4 烷基裡的 C_1 - C_4 烷基獨立地為甲基；

和/或，當 R^{a1} 、 R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1 - C_6 烷基-O-時，為三氟甲基、三氟甲基-O-；

和/或，當 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地為 C_1 - C_4 烷基時，所述的 C_1 - C_4 烷基獨立地為甲基。

【請求項5】如請求項1所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或

其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽，其中，



【請求項6】如請求項1所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽，其中，所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物為方案1、方案2、方案3、方案4，

方案1、

當 R^{a1} 為氟或氯時， R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為H、鹵素、CN、 C_1 - C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1 - C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1 - C_6 烷基-O-；

或，當 R^{a1} 為H、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-時， R^{a3} 為氟或氯， R^{a5} 為H、鹵素、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-；

或， R^{a1} 和 R^{a3} 獨立地為H、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-時， R^{a5} 為氟或氯；

R^{a2} 和 R^{a4} 獨立地為H、鹵素；

R^4 和 R^5 獨立地為H、 C_1-C_6 烷基；或者， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；

R^6 和 R^7 獨立地為H、 $-N(R^{2a}R^{2b})$ 或 $-N(R^{3a})-(C=O)-R^{3b}$ ；

或者， R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；環B為4-7元雜環烷基；

R^{1a} 獨立地為鹵素；

R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{3a} 和 R^{3b} 獨立地為H或 C_1-C_4 烷基；

方案2、

當 R^{a1} 為氟或氯時， R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為H、鹵素、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-；

或，當 R^{a1} 為H、CN、 C_1-C_6 烷基-O-、被一個或多個 R^{1a} 取代的 C_1-C_6 烷基、或被一個或多個 R^{1b} 取代的 C_1-C_6 烷基-O-時， R^{a3} 為氟或氯， R^{a5} 為H、鹵素、CN、 C_1-

C₆烷基-O-、被一個或多個R^{1a}取代的C₁-C₆烷基、或被一個或多個R^{1b}取代的C₁-C₆烷基-O-；

或，當R^{a1}和R^{a3}獨立地為H、CN、C₁-C₆烷基-O-、被一個或多個R^{1a}取代的C₁-C₆烷基、或被一個或多個R^{1b}取代的C₁-C₆烷基-O-時，R^{a5}為氟或氯；

R^{a2}和R^{a4}獨立地為H、鹵素；

R⁴和R⁵獨立地為H、C₁-C₆烷基；或者，R⁴和R⁵與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；

R⁶和R⁷與它們鍵合的碳一起形成環B；環B為4-7元雜環烷基；

R^{1a}獨立地為鹵素；

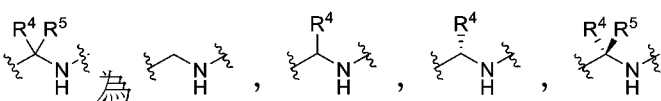
方案3、

R^{a2}和R^{a4}獨立地為H或鹵素；

當R^{a1}為氟或氯時，R^{a3}和R^{a5}獨立地為H或鹵素；

或，當R^{a1}為氫時，R^{a3}為氟或氯，R^{a5}為H或鹵素；

或，當R^{a1}和R^{a3}獨立地為氫時，R^{a5}為氟或氯；

為；R⁴和R⁵獨立地

為C₁-C₆烷基；

或，R⁴和R⁵與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；

R⁶和R⁷與它們鍵合的碳一起形成環B；環B為4-7元雜環烷基；

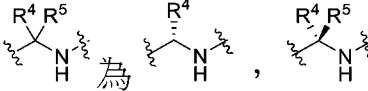
方案4、

R^{a2} 和 R^{a4} 獨立地為H或鹵素；

當 R^{a1} 為氟或氯時， R^{a3} 和 R^{a5} 獨立地為H或鹵素；

或，當 R^{a1} 為氫時， R^{a3} 為氟或氯， R^{a5} 為H或鹵素；

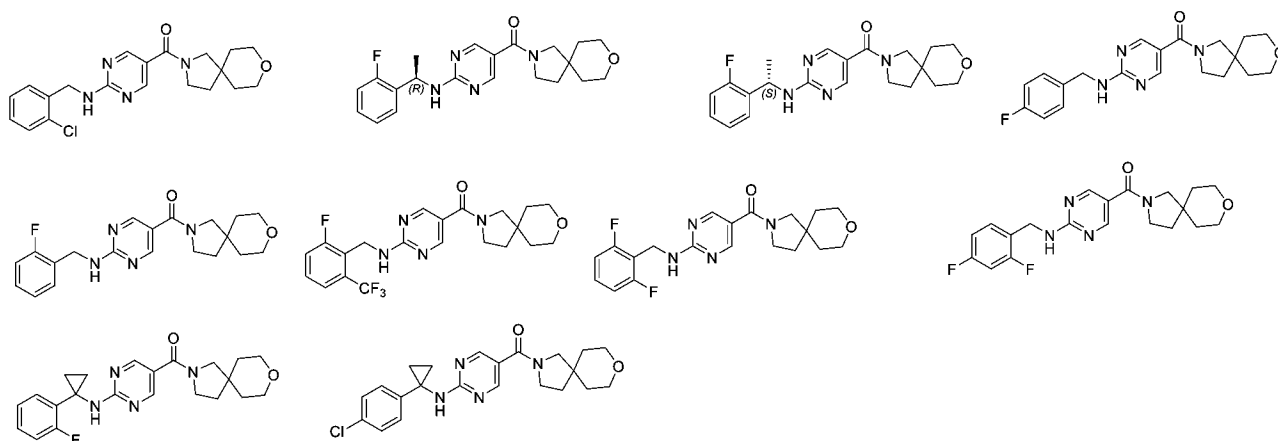
或，當 R^{a1} 和 R^{a3} 獨立地為氫時， R^{a5} 為氟或氯；

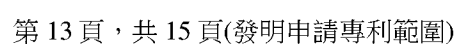
為 ； R^4 和 R^5 獨立地為 C_1-C_6 烷基；

或， R^4 和 R^5 與它們鍵合的碳一起形成3-7元環烷基；

R^6 和 R^7 與它們鍵合的碳一起形成環B；環B為4-7元雜環烷基。

【請求項7】如請求項1所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽，其中，所述的如式I所示的嘧啶甲醯胺類化合物選自如下任一種結構，







I所示的嘧啶甲醯胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽和藥用輔料。

胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非對鏡像構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽在製備 Vanin-1 抑制劑中的應用。

胺類化合物、或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、鏡像異構體、非鏡像異構體、或其混合物形式或其藥學上可接受的鹽在製備藥物中的應用；

所述的藥物為用於預防和/或治療與Vanin-1有關的疾病，或者，所述的藥物為用於預防和/或治療自身免疫

疾病、發炎性疾病、變態反應性疾病、代謝疾病、基於感染的疾病、纖維變性疾病、心血管疾病、呼吸系統疾病、腎疾病、皮膚病學疾病、肝臟疾病、胃腸疾病、口腔疾病和造血疾病中的一種或多種；例如克隆氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病、胃炎；

所述的與**Vanin-1**有關的疾病可包括自身免疫疾病、發炎性疾病、變態反應性疾病、代謝疾病、基於感染的疾病、纖維變性疾病、心血管疾病、呼吸系統疾病、腎疾病、皮膚病學疾病、肝臟疾病、胃腸疾病、口腔疾病和造血疾病中的一種或多種；例如克隆氏病、潰瘍性結腸炎及發炎性腸病、胃炎。