

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 03805873.1

[51] Int. Cl.

C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 409/04 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008 年 2 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 100369899C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)

[22] 申请日 2003.3.7 [21] 申请号 03805873.1

[30] 优先权

[32] 2002.3.11 [33] FR [31] 02/02996

[86] 国际申请 PCT/FR2003/000751 2003.3.7

[87] 国际公布 WO2003/078402 法 2003.9.25

[85] 进入国家阶段日期 2004.9.13

[73] 专利权人 安万特医药股份有限公司

地址 法国安东尼

[72] 发明人 D·达穆尔 J-C·卡里

P·内梅切克 C·泰里耶

F·纳尔迪 B·菲洛什

M-P·谢里耶 D·贝扎尔

[56] 参考文献

WO9805315A1 1998.2.12

WO9964004A1 1999.12.16

WO0073264A1 2000.12.7

WO0210137A2 2002.2.7

JP62-25747A 1987.2.3

审查员 彭晓琦

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 安佩东

权利要求书 15 页 说明书 182 页

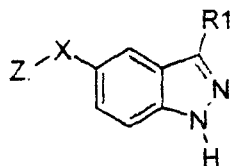
[54] 发明名称

具有抗癌活性的取代的吡啶

[57] 摘要

本发明公开了取代的吡啶、包含其的组合物、其制备方法和应用。本发明特别涉及具有激酶抑制活性和治疗活性、特别是在肿瘤学中具有治疗活性的新的取代的吡啶。

1. 式(I)的化合物:



式(I)

其中:

- h) R1 选自 H、卤素、烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的链烯基、取代的链炔基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的环烷基、取代的杂环基、CN、O(R2)、N(R2)(R3)、N(R2)C(O)(R3)、N(R2)C(O)O(R3)、N(R4)C(O)N(R2)(R3)、N(R4)C(S)N(R2)(R3)、N(R2)S(O₂)(R3)、C(O)(R2)、C(O)O(R2)、C(O)N(R2)(R3)、C(=N(R3))(R2)、C(=N(OR3))(R2)、S(R2)、S(O)(R2)、S(O₂)(R2)、S(O₂)N(R2)(R3), 其中 R2、R3 和 R4 彼此独立地选自 H、烷基、芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的芳基、取代的环烷基、取代的杂环基、链烯基、取代的链烯基;
- i) X 选自 S(O₂)-NH; S(O₂)-O; NH-S(O₂); O-S(O₂);
- j) Z 选自烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的环烷基、取代的杂环基;

其中, 所述“取代的”是指被选自下列的取代基所取代: 卤素、烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、链烯基、链炔基、OH、O-烷基、O-烯基、O-芳基、O-杂芳基、NH₂、NH-烷基、NH-芳基、NH-杂芳基、SH、S-烷基、S-芳基、S(O₂)H、S(O₂)-烷基、S(O₂)-芳基、SO₃H、SO₃-烷基、SO₃-芳基、CHO、C(O)-烷基、C(O)-芳基、C(O)OH、C(O)O-烷基、C(O)O-芳基; OC(O)-烷基、OC(O)-芳基、C(O)NH₂; C(O)NH-烷基、C(O)NH-芳基、NHCHO、NHC(O)-烷基、NHC(O)-芳基、NH-环烷基和 NH-杂环基, 并且其中

“烷基”指的是具有 1 至 12 个碳原子的饱和的直链或支链的烃取代基；

“链烯基”指的是具有一或多个不饱和度和 2 至 12 个碳原子的直链或支链的烃取代基；

“链炔基”指的是具有至少两个被一对相邻碳原子所携带的不饱和度和 2 至 12 个碳原子的直链或支链的烃取代基；

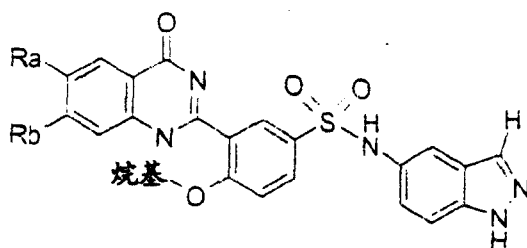
“芳基”指的是具有 6 至 14 个碳原子的单-或多环的芳族取代基；

“杂芳基”指的是具有 1 至 13 个碳原子和 1 至 4 个杂原子的单-或多环的杂芳族取代基；

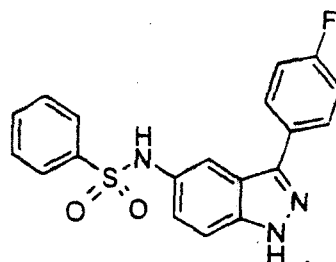
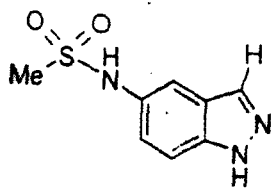
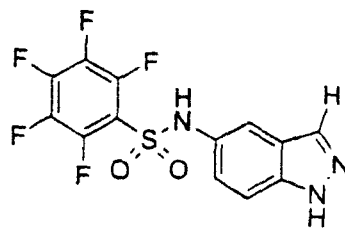
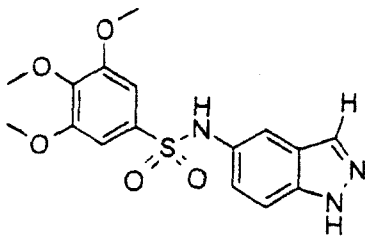
“环烷基”指的是具有 3 至 12 个碳原子的饱和或部分不饱和的环状烃基取代基；

“杂环基”指的是具有 1 至 13 个碳原子和 1 至 4 个杂原子的饱和或部分不饱和的环状烃基取代基；

条件是式(I)的化合物不是下列化合物之一：



其中烷基是正丙基，并且其中 Ra 和 Rb 彼此独立地选自 NH₂、NO₂ 和 Cl，
或 Ra 和 Rb 形成环-NH-CH=N-；



2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 X 选自 $S(O_2)-NH$ 和 $S(O_2)-O$.

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其中 R1 不是 H.

4. 如权利要求 1 所述的化合物, 其中 Z 是被权利要求 1 中所定义的取代基取代的芳基。

5. 如权利要求 4 所述的化合物, 其中 Z 是被一至三个权利要求 1 中所定义的取代基取代的苯基。

6. 如权利要求 5 所述的化合物, 其中 Z 是被选自下列的取代基取代的苯基: 3-氟; 3,4-二氟; 3,4-二氯; 2-甲基磺酰基。

7. 如权利要求 1、2 和 4 至 6 中任意一项所述的化合物, 其中 R1 选自 H、 CH_3 、 C_2-C_6 烷基、Cl、Br、I、CN、 $C(O)NH(R_2)$ 、 $NHC(O)(R_2)$ 、芳基、被权利要求 1 中所定义的取代基取代的芳基、链烯基和被权利要求 1 中所定义的取代基取代的链烯基。

8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其选自:

N-(3-氟-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;

N-(3-氟-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氟苯磺酰胺;

N-(3-氟-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺;

N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺;

N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;

3-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

2-甲基磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

3,4-二氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

3-氟-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

2-甲基磺酰基-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

N-(3-氟苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺;

3-氟-N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

2-甲基磺酰基-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

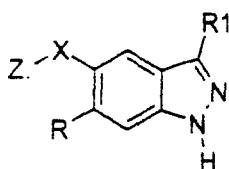
3,4-二氟-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

3-氟-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

3-氟-N-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯;
 N-苯基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
 N-甲基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
 5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
 5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
 N-苯基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
 N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]-苯甲酰胺。

9. 下式(I)的化合物:



式(I)

其中:

- k) R1 选自 H、卤素、烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的链烯基、取代的链炔基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的环烷基、取代的杂环基、CN、O(R2)、N(R2)(R3)、N(R2)C(O)(R3)、N(R2)C(O)O(R3)、N(R4)C(O)N(R2)(R3)、N(R4)C(S)N(R2)(R3)、N(R2)S(O₂)(R3)、C(O)(R2)、C(O)O(R2)、C(O)N(R2)(R3)、C(=N(R3))(R2)、C(=N(OR3))(R2)、S(R2)、S(O)(R2)、S(O₂)(R2)、S(O₂)N(R2)(R3), 其中 R2、R3 和 R4 彼此独立地选自 H、烷基、芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的芳基、取代的环烷基、取代的杂环基、链烯基、取代的链烯基;
- l) X 选自 S(O₂)-NH; S(O₂)-O; NH-S(O₂); O-S(O₂);
- m) Z 选自烷基、链烯基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的链烯基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的环烷基、取代的杂环基;
- n) R 选自 H 和 C₁-C₃ 烷基;

其中, 所述“取代的”是指被选自下列的取代基所取代: 卤素、烷基、芳

基、杂芳基、环烷基、杂环基、链烯基、链炔基、OH、O-烷基、O-烯基、O-芳基、O-杂芳基、NH₂、NH-烷基、NH-芳基、NH-杂芳基、SH、S-烷基、S-芳基、S(O₂)H、S(O₂)-烷基、S(O₂)-芳基、SO₃H、SO₃-烷基、SO₃-芳基、CHO、C(O)-烷基、C(O)-芳基、C(O)OH、C(O)O-烷基、C(O)O-芳基；OC(O)-烷基、OC(O)-芳基、C(O)NH₂；C(O)NH-烷基、C(O)NH-芳基、NHCHO、NHC(O)-烷基、NHC(O)-芳基、NH-环烷基和NH-杂环基，并且其中

“烷基”指的是具有1至12个碳原子的饱和的直链或支链的烃取代基；

“链烯基”指的是具有一或多个不饱和度和2至12个碳原子的直链或支链的烃取代基；

“链炔基”指的是具有至少两个被一对相邻碳原子所携带的不饱和度和2至12个碳原子的直链或支链的烃取代基；

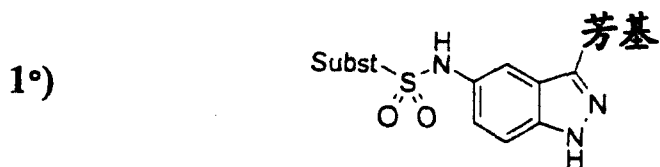
“芳基”指的是具有6至14个碳原子的单-或多环的芳族取代基；

“杂芳基”指的是具有1至13个碳原子和1至4个杂原子的单-或多环的杂芳族取代基；

“环烷基”指的是具有3至12个碳原子的饱和或部分不饱和的环状烃基取代基；

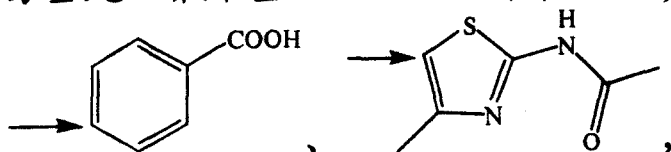
“杂环基”指的是具有1至13个碳原子和1至4个杂原子的饱和或部分不饱和的环状烃基取代基；

条件是式(I)的化合物不是下面化合物中的一种：



其中

(ix) 芳基是3-氟苯基且 Subst 选自甲基、2,2,2-三氟甲基、4-甲基苯基、

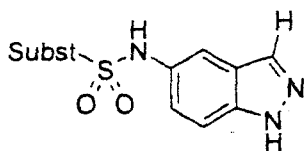


(x) 芳基选自 6-(2-二甲基氨基甲基-5-甲基咪啉-4-基)-1H-苯并咪唑-2-

基、6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基、6-(1,4'-联哌啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基和6-(N,N-二烷基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基,且Subst彼此独立地选自甲基、乙基、三氟甲基、苯基、4-甲氧基苯基和噻吩-2-基,

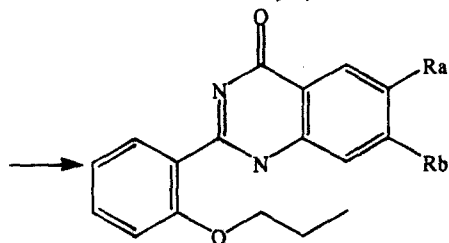
- (xi) 芳基是4-氟苯基并且Subst是苯基,
- (xii) 芳基是4-三氟甲基苯基并且Subst是N,N-二甲基氨基,
- (xiii) 芳基是噻吩-2-基并且Subst是3,5-二(三氟甲基)苯基,
- (xiv) 芳基是3,4-亚甲二氧基苯基并且Subst是1-甲基乙基,
- (xv) 芳基是3,5-二(三氟甲基)苯基并且Subst是5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基,
- (xvii) 芳基是4-甲氧基苯基并且Subst是4-苯基磺酰基噻吩-2-基,

2°)



其中

Subst 选自 3,4,5-三甲氧基苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、甲基和



, 其中 Ra 和 Rb 彼此独立地选自 NH_2 、 NO_2 和 Cl, 或 Ra 和 Rb 形成环-NH-CH=N-。

10. 如权利要求 9 所述的化合物, 其中 Z-X 选自 Z-S(O_2)-NH 和 Z-S(O_2)-O。

11. 如权利要求 9 所述的化合物, 其中 R 是 H。

12. 如权利要求 9 或 10 所述的化合物, 其中 Z 选自 2-甲基磺酰基苯基、3-氟苯基和 3,5-二氟苯基。

13. 如权利要求 9 所述的化合物, 其中 R1 选自 NH_2 、 NHCOPh 、 NHCOMe 、 CONH_2 、 CONHPh 、苯基、3-氟基苯基、3- CO_2MePh 、3-($\text{Me}_3\text{SiC}\equiv\text{C}$)-Ph、3-硝基苯基、3-氨基苯基、3-甲基苯基、3-氟苯基、3-氟苯基、

3-溴苯基、4-羧基苯基、4-甲氧基苯基、4-氨基苯基、4-羟基苯基、4-二甲基氨基苯基、噻吩-2-基、5-甲氧基-1H-吡啶-2-基、苯并咪唑-2-基、1H-吡啶-2-基、吡咯-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、吡啶-4-基和吡啶-3-基。

14. 如权利要求 9 或 10 所述的化合物，其中 Z 选自 2-甲基磺酰基苯基、3-氟苯基、2-三氟甲氧基苯基、噻吩-2-基、噻啉-8-基和苯基。

15. 如权利要求 9 所述的化合物，其中 R1 选自 4-羧基苯基、4-羟基苯基、4-二甲基氨基苯基、5-甲氧基-1H-吡啶-2-基、1H-吡啶-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、苯并噻吩-2-基、苯乙烯基、4-氟苯基乙烯-2-基和 4-氟苯基乙烯-2-基。

16. 如权利要求 9 所述的化合物，其特征在于其选自：

N-(1H-吡啶-5-基)苯磺酰胺；

3,4-二氟-N-(3-甲基-1H-吡啶-5-基)苯磺酰胺；

N-(3-氨基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯磺酰胺；

3-氟-N-(3-甲基磺酰基氨基-1H-吡啶-5-基)苯磺酰胺；

N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡啶-3-基]乙酰胺；

N-环己基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡啶-3-甲酰胺；

N-[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；

N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺；

N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；

N-[3-(4-氟苯基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；

N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺；

N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；

N-(3-苄基氨基-1H-吡啶-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；

N-(3-甲基氨基-1H-吡啶-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；

N-(3-溴-1H-吡啶-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；

N-(3-氨基-1H-吡啶-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；

N-(3-氨基-1H-吡啶-5-基)-2,6-二氟苯磺酰胺；

N-(3-氨基-1H-吡啶-5-基)-2,6-二氟苯磺酰胺；

N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3,5-二氟苯磺酰胺;
N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺;
N-[5-(3,5-二氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺;
N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺;
N-[5-(3,5-二氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺;
N-{2-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}乙酰胺;
N-{2-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}乙酰胺;
N-[3-(2-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-3-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-(3-呋喃-3-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-(3-呋喃-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-吡啶-4-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯;
3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸;
2-甲基磺酰基-N-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-[3-(5-甲氧基-1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-吡啶-3-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-[3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-二甲基氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-(3-苯并[b]噻吩-3-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-(3-苯并[b]噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-8-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯;
4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸;

N-[3-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-萘-1-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-萘-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-{3-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-{3-[2-(4-氟苯基)乙基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-{3-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-{3-[2-(4-氟苯基)乙基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-[3-((E)-苯乙烯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
(E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]丙烯酸甲酯;
(E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]丙烯酸;
N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-苯基氨基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[3-(1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-三氟甲氧基苯磺酰胺;
3-氟-N-[3-(1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
4-二甲基氨基-2,3,5,6-四氟-N-[3-(1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
{N-[3-(1H-咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]}噻吩-2-磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-苯硫基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-苯基乙炔基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-苯乙基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-[3-(3-三甲基硅烷基乙炔基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(6-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
5-氟-2-甲基磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-磺酰胺;
3-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

3-氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)环己烷磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)哌啶-4-磺酰胺;
N-[3-(3,5-二-三氟甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-[3-(2-甲硫基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-邻-甲苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)萘-1-磺酰胺;
5-二甲基氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)萘-1-磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)萘-2-磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-2-三氟甲基苯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)喹啉-8-磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2,4,6-三异丙基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2,4,6-三甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-溴-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺;
4-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-叔丁基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
1-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)乙磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲磺酰胺;
1-苯基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲磺酰胺;

(E)-2-苯基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)乙烯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)乙磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)丙磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)丁磺酰胺;
3-三氟甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2,5-二甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
3-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯甲酸;
2-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
5-氯-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺;
3-氯-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
3,5-二氯-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
3-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-溴-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[5-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)噻吩-2-基甲基]苯甲酰胺;
3-溴-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-2-三氟甲氧基苯磺酰胺;
4-氟基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-氟基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-丁氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[2-氯-4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺;
5-二丁基氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)萘-1-磺酰胺;
C-(7,7-二甲基-2-氧代二环[2.2.1]庚-1-基)-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-(5-异噁唑-3-基噻吩)-2-磺酰胺;
C-(2-硝基苯基)-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲磺酰胺;
3,4-二氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩)-2-磺酰胺;
3-氯基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-甲磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
3-甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)二苯基-3-磺酰胺;
3,5-二氯-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-氨基-4,6-二氯-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-三氟甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(3-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(3-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(3-间-甲苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-{3-[5-(2-甲磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-5-二甲基氨基苯-1-磺酰胺;
N-[3-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3,5-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-(3-(二苯并呋喃-4-基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-(3-联苯-4-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(4-苯氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(4-甲硫基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-(3-联苯-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(3-噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-三氟甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;

N-(3-苯并呋喃-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(5-氯噻吩-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(3-溴苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(4-乙烯基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(3-乙氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2-乙氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-乙氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-羟基甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-苄氧基-3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-叔丁基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-异丙基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-异丙基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氨基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-乙酰基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;

N-[3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-苄氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2-氟联苯-4-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3,5-二溴苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-溴-2-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-乙硫基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(2,3,4-三甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-氟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-碘苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-三氟甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(4-甲磺酰基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-苄氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2,5-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺。

17. 如权利要求 1 或 9 所述的化合物, 其是:

- 1) 非手性形式, 或
 - 2) 一种对映体异构体富集的形式;
- 并且其可任选地被成盐。

18. 包含如权利要求 1 至 17 中任意一项权利要求所述的化合物和可药用赋形剂的药物组合物。

19. 如权利要求 1 至 17 中任意一项所述的化合物在制备用作抑制由激酶所催化的反应的活性剂中的应用。

20. 如权利要求 19 所述的应用, 其中所说的激酶是 FAK。

21. 如权利要求 19 所述的应用, 其中所说的激酶是 Aurora2。

-
22. 如权利要求 19 所述的应用, 其中所说的激酶是 KDR.
23. 如权利要求 19 所述的应用, 其中所说的激酶选自 Src、Tie2、IGF1R、CDK2 和 CDK4.
24. 如权利要求 23 所述的应用, 其中所说的激酶选自 Src 和 Tie2.
25. 如权利要求 1 至 17 中任意一项所述的化合物在制备用于治疗由激酶介导的疾病的药品中的应用.
26. 如权利要求 25 所述的应用, 其中所说的疾病是癌症.

具有抗癌活性的取代的吡唑

本发明涉及新化合物，特别是新的取代的吡唑、包含其的组合物、以及其作为药品的应用。

更具体地讲，本发明涉及通过调节蛋白活性，特别是激酶活性而表现出抗癌活性的新的特定的吡唑化合物。

迄今为止，用于化疗的大多数商品化化合物都具有相当大的副作用和患者耐受性问题。只要所用的药品可选择性地作用于癌细胞而不作用于健康细胞，就可以限制这些作用。因此，对化疗的不利作用进行限制的一种解决方法是使用作用于主要出现在癌细胞中而很少出现在或根本不出现在正常细胞中的代谢途径或组成这些代谢途径的元素的药品。

蛋白激酶是一族可以催化特定蛋白质残基如酪氨酸、丝氨酸或苏氨酸残基的羟基的磷酸化作用的酶。该类磷酸化作用可以广泛改变蛋白的功能；因此，蛋白激酶在大量细胞过程的调节中起着重要的作用，所说的细胞过程特别包括代谢、细胞增殖、细胞分化、细胞移行或细胞存活。在其中涉及蛋白激酶活性的各种细胞功能中，某些过程是治疗与癌症相关的疾病以及其它一些疾病的有吸引力的靶点。

因此，本发明的一个目的是提供作用于激酶的具有抗癌活性的化合物。在寻求对其活性进行调节的激酶中，优选 FAK(粘着斑激酶)。

FAK 是一种在由整联蛋白——一种杂二聚体细胞粘着受体——发送的信号转导中起重要作用的细胞质酪氨酸激酶。FAK 和整联蛋白共同位于被称为细胞粘着斑的膜周围结构中。已经表明，在许多细胞类型中，FAK 的活化、以及其在酪氨酸残基上的磷酸化作用，特别是其在酪氨酸 397 上的自磷酸化依赖于整联蛋白与其细胞外配体的结合，因此在细胞粘着期间被诱导[L. Kornberg 等人, J. Biol. Chem. 267(33): 23439-442.(1992)]。FAK 在酪氨酸 397 上的自磷酸化代表了经其 SH2 结构域用于另一种酪氨酸激

酶——Src 的结合部位[Schaller 等人, *Mol. Cell. Biol.* 14: 1680-1688. 1994; Xing 等人, *Mol. Cell. Biol.* 5: 413-421. 1994]。然后, Src 可以在酪氨酸 925 上磷酸化 FAK, 从而补充 Grb2 连接蛋白并在某些细胞中诱导在细胞增殖的控制中所涉及的 ras 和 MAP 激酶途径的活化[Schlaepfer 等人, *Nature*; 372: 786-791. 1994; Schlaepfer 等人, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 71: 435-478. 1999; Schlaepfer 和 Hunter, *J. Biol. Chem.* 272: 13189-13195. 1997]。FAK 的活化还可以诱导 jun NH₂-末端激酶(JNK)信号途径, 从而使细胞的增殖从细胞周期的 G1 相开始进行[Oktay 等人, *J. Cell. Biol.* 145: 1461-1469. 1999]。磷脂酰肌醇-3-OH 激酶(PI3-激酶)也在酪氨酸 397 上与 FAK 结合, 这种相互作用对于 PI3-激酶的活化而言可能是必需的[Chen 和 Guan, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 91: 10148-10152. 1994; Ling 等人, *J. Cell. Biochem.* 73: 533-544. 1999]。FAK/Src 复合体磷酸化各种底物, 如成纤维细胞中的桩蛋白和 p130CAS [Vuori 等人, *Mol. Cell. Biol.* 16: 2606-2613. 1996]。

许多研究的结果支持 FAK 抑制剂可用于治疗癌症的假说。研究已经表明 FAK 在体外细胞增殖和/或存活中起着重要作用。例如, 在 CHO 细胞中, 一些作者已经证明 p125FAK 的过量表达加速了从 G1 到 S 的转变, 表明 p125FAK 促进了细胞增殖[J.-H Zhao 等人, *J. Cell Biol.* 143: 1997-2008. 1998]。其它作者已经证实用 FAK 反义寡核苷酸进行处理的肿瘤细胞丧失了其粘附性并进入编程性细胞死亡(Xu 等人, *Cell Growth Differ.* 4: 413-418. 1996)。已经证明 FAK 在体外促进了细胞移行。因此, FAK 表达不足的成纤维细胞(敲除了 FAK 的小鼠)表现出圆形的形态学和对趋化信号进行响应的细胞的移行不足, 并且这些缺陷可以通过 FAK 的重新表达被消除[D J. Sieg 等人, *J. Cell Science.* 112: 2677-91.1999]。FAK C-末端结构域(FRNC)的过量表达在体外试验中阻滞了粘着细胞的蔓延并降低了细胞移行[A. Richardson 和 J. T. Parsons, *Nature.* 380: 538-540. 1996]。FAK 在 CHO 或 COS 细胞中或在人星形细胞中的过量表达促进了细胞的迁移。在体外试验中, 在许多细胞类型中, 在促进细胞增殖和移行中涉及 FAK, 这表明了 FAK 在瘤形成过程中可能起作用。最近的研究已

经有效证明在人星形细胞中诱导了 FAK 表达后肿瘤细胞的体内增殖增加 [L. A. Cary L. A.等人, J. Cell Sci. 109: 1787-94. 1996; D. Wang 等人, J. Cell Sci. 113: 4221-4230. 2000]。此外, 人活组织检查的免疫组织化学研究已经证明 FAK 在前列腺癌、乳癌、甲状腺癌、结肠癌、黑素瘤、脑癌和肺癌中过量表达, FAK 的表达水平与表现出最具侵略性的表型的肿瘤直接相关 [T M Weiner 等人, Lancet. 342(8878): 1024-1025. 1993; Owens 等人, Cancer Research. 55: 2752-2755. 1995; K. Maung 等人, Oncogene. 18: 6824-6828. 1999; D Wang 等人, J. Cell Sci. 113: 4221-4230. 2000]。

吡唑类在市场上不是十分常见的药品。在 5 位上被取代的吡唑类物质中所包括的物质基本上是磺酸, 其被广泛用于光敏领域, 主要被用于照相领域。此外, JP 62025747 描述了一种磺酰胺, 它要求保护一种作为胶片防腐剂 and 阴影形成抑制剂的 N-(1H-吡唑-5-基)-甲磺酰胺。在其中既没有描述也没有考虑过治疗应用。

下面的文件提出了在 5 位上被取代的吡唑的治疗应用。

专利申请 WO 99/64004 公开了一些噻唑啉衍生物, 其中一些包含 N-(1H-吡唑-5-基)磺酰氨基取代基。据称这些化合物可用于抑制 cGMP 磷酸二酯酶和用于治疗心血管疾病。没有考虑这些化合物在肿瘤学中的应用。

US 5,880,151 要求保护用于治疗动脉粥样硬化的五氟苯基磺酰胺衍生物。这篇专利给出了被五氟苯基磺酰胺基团在 5 位上取代的吡唑的实例。在申请 WO 98/05315 中要求了用作抗增殖剂以及用于治疗炎症性疾病、心肌梗塞、肾小球性肾炎、移植排斥和感染性疾病如 HIV 感染和疟疾的相同系列的化合物。具体地讲, 在第 37 页中对其制备进行了描述的化合物 15 是出现在该专利申请中的唯一的吡唑。没有提及这些化合物作为激酶抑制剂的应用。相反, 这些化合物被用于抑制微管蛋白聚合, 其是与抑制细胞增殖不同的机理的结果。

专利申请 WO 00/73264 要求保护细胞增殖抑制剂, 特别是微管蛋白聚合抑制剂。该专利申请给出了包括单一一种吡唑(第 42 页, 实施例 34: N-(1H-吡唑-5-基)-3,4,5-三甲氧基苯磺酰胺)在内的许多化合物的制备。以

100 μ M 的浓度用 NCI-H460 细胞(18.5 % 生长抑制)和 HCT-15 细胞(47.6 % 生长抑制)对该化合物进行了试验(第 20 页)。与其它试验化合物所得结果相比, 该化合物的活性十分普通。此外, 应当注意的是, 其既没有描述也没有提出这些化合物作为激酶抑制剂的应用, 申请人将重点放在 3,4,5-三甲氧基苯磺酰胺基团上, 提出可以向其上添加大量取代基, 包括吡唑。

专利申请 WO 01/53268 要求保护作为 CDK 激酶抑制剂和用于抑制细胞增殖的 3,5-二取代的吡唑。其在 5 位上的取代基总是烃链或环状、芳族或杂芳族基团。

专利申请 WO 02/10137 要求保护在 3 位和 5 位上被许多不同基团所取代的吡唑。在所描述的 438 个吡唑的实施例中, 仅实施例 42 是在 5 位上被苯基磺酰基氨基取代的吡唑。其中所述的化合物是用于抑制 JNK 蛋白的。

在 2002 年 10 月 24 日公开的专利申请 WO 02/083648 要求保护可以抑制 JNK 蛋白的吡唑。在该申请中, 仅有化合物 I-18 至 I-20 和 I-64 至 I-71 是在 3 位上被芳基取代的 5-磺酰基氨基吡唑。

在 2003 年 1 月 16 日公开的专利申请 WO 03/004488 公开了用作酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂的 2-(3-苯并咪唑基)吡唑。这些化合物在吡唑和/或咪唑的 4 至 7 位上被无差别地取代。实施例 843 至 854 是在 3 位上被苯并咪唑-2-基取代基取代和在 5 位上被(烷基/芳基)磺酰氨基取代基取代的吡唑。所有这些苯并咪唑都在 6 位上被 N,N-二烷基氨基取代基所取代。没有给出对 FAK 的试验。没有讨论这些化合物的活性和它们结构之间的关系。

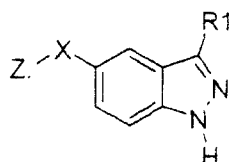
现在, 已经令人吃惊地发现, 在 5 位上被一系列如下所定义的取代基 Z-X-所取代且在 3 位上任选地被取代的吡唑表现出相当高的激酶抑制活性, 特别是对抗 FAK 的活性。

本发明的贡献还在于发现了, 即使当该吡唑在任何其它位置, 特别是 3 位上没有被取代时, 在 5 位用适宜基团进行取代的吡唑也可以很好的抑制 FAK 激酶。

本发明的贡献还在于发现了, 该吲唑环在除 5 位之外的位置上的取代导致了对抗这里所试验的激酶的活性的全面降低。因此, 当在该吲唑环的 1、4、6 或 7 位的一个位置上具有一系列取代基 Z-X 时, 其活性大大降低, 这使得该化合物不适宜用作激酶抑制剂, 特别是 FAK 抑制剂。此外, 只要该吲唑在 5 位上被所要求的适宜 Z-X-基团所取代, 则可以用小的取代基, 如 C₁-C₃ 烷基在 6 位上对该吲唑进行取代, 但这并不优选。

此外, 本发明的贡献还在于证明了即使当该吲唑被适宜的基团正确取代时, 该吲唑环 1 位上的氮也必需是未被取代的, 以保留令人满意的抑制活性。

这些化合物与下面的式(I)相对应:

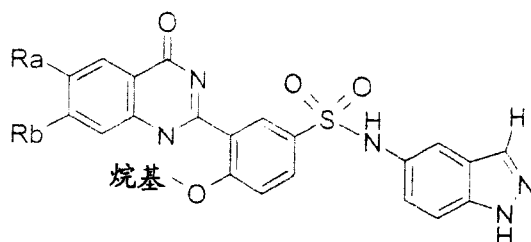


式(I)

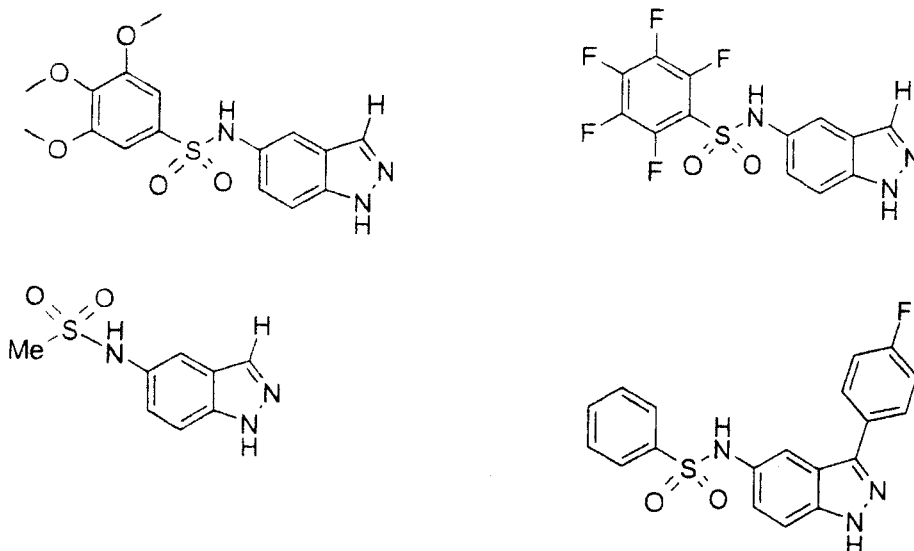
其中:

- a) R1 选自 H、卤素、烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的链烯基、取代的链炔基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的环烷基、取代的杂环基、CN、O(R2)、OC(O)(R2)、OC(O)N(R2)(R3)、OS(O₂)(R2)、N(R2)(R3)、N=C(R2)(R3)、N(R2)C(O)(R3)、N(R2)C(O)O(R3)、N(R4)C(O)N(R2)(R3)、N(R4)C(S)N(R2)(R3)、N(R2)S(O₂)(R3)、C(O)(R2)、C(O)O(R2)、C(O)N(R2)(R3)、C(=N(R3))(R2)、C(=N(OR3))(R2)、S(R2)、S(O)(R2)、S(O₂)(R2)、S(O₂)N(R2)(R3), 其中 R2、R3 和 R4 彼此独立地选自 H、烷基、芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的芳基、取代的环烷基、取代的杂环基、链烯基、取代的链烯基;
- b) X 选自 S(O₂)-NH; S(O₂)-O; NH-S(O₂); O-S(O₂);

- c) Z选自烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的环烷基、取代的杂环基；
条件是式(I)的化合物不是下面化合物中的一种：



其中烷基是正丙基，并且其中 Ra 和 Rb 彼此独立地选自 NH_2 、 NO_2 和 Cl ，
或 Ra 和 Rb 形成环- NH-CH=N- ；



X 优选是 $\text{S}(\text{O}_2)\text{-NH}$ 或 $\text{S}(\text{O}_2)\text{-O}$ 。

已经十分出乎意料地观察到，其中 Z-X-是 $\text{Z-SO}_2\text{O-}$ 的通式(I)的化合物表现出与当 Z-X-是 $\text{Z-SO}_2\text{NH-}$ 时所观测到的活性水平相似的活性水平。

优选地，R1 不是 H。

具体地讲，本发明的另一个贡献在于发现了用除 H 之外的基团 R1 在 3 位上对该吡唑进行取代显著改善了其对激酶的抑制性。

Z 优选是取代的芳基。更优选地，Z 是被 1 至 3 个取代基所取代的苯基。

根据十分优选的变型，Z 可以是被 1 个或多个选自下列的取代基所取代的苯基：3-氟；3,4-二氟；3,4-二氯；2-甲基磺酰基。

优选地，R1 选自 H、CH₃、C₂-C₆ 烷基、Cl、Br、I、CN、C(O)NH(R₂)、NHC(O)(R₂)、芳基、取代的芳基、链烯基和取代的链烯基。

本发明的化合物优选选自

N-(3-氟-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；
N-(3-氟-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氟苯磺酰胺；
N-(3-氟-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺；
N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺；
N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；
3-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
2-甲基磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
3,4-二氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
3-氟-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
2-甲基磺酰基-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
N-(3-氟苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺；
3-氟-N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
2-甲基磺酰基-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
3,4-二氟-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
3-氟-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
3-氟-N-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯；
N-苯基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；
N-甲基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；
5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；
5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；
N-苯基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；
N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]-苯甲酰胺。

更广泛地讲, 下面所列的化合物是本发明的代表:

N-(1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺
N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺
N-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺
N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺
N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺
N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺
N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺
N-苯基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-甲基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-(1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺
N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺
N-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺
N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺
N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺
N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺
N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺
N-苯基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-甲基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;
5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-(1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺
N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺
N-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺
N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺

N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺
N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺
N-[5-(3,4-二氯苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺
N-苯基-5-(3,4-二氯苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-甲基-5-(3,4-二氯苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
5-(3,4-二氯苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-(2-甲基磺酰基苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-氯-N-(2-甲基磺酰基苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-羟基-N-(2-甲基磺酰基苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-氟基-N-(2-甲基磺酰基苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
N-(2-甲基磺酰基苯基)-3-苯基-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
N-(2-甲基磺酰基苯基)-3-甲基-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-碘-N-(2-甲基磺酰基苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
N-[5-(2-甲基磺酰基苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺
N-苯基-5-(2-甲基磺酰基苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-甲基-5-(2-甲基磺酰基苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
5-(2-甲基磺酰基苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-(3-氟苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-氯-N-(3-氟苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-羟基-N-(3-氟苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-氟基-N-(3-氟苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
N-(3-氟苯基)-3-苯基-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
N-(3-氟苯基)-3-甲基-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-碘-N-(3-氟苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
N-[5-(3-氟苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺
N-苯基-5-(3-氟苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-甲基-5-(3-氟苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
5-(3-氟苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

N-(3,4-二氯苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-氯-N-(3,4-二氯苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-羟基-N-(3,4-二氯苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-氟基-N-(3,4-二氯苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
N-(3,4-二氯苯基)-3-苯基-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
N-(3,4-二氯苯基)-3-甲基-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
3-碘-N-(3,4-二氯苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺
N-[5-(3,4-二氯苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺
N-苯基-5-(3,4-二氯苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-甲基-5-(3,4-二氯苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
5-(3,4-二氯苯基氨基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
2-甲基磺酰基苯基 1H-吡唑-5-基磺酸酯
2-甲基磺酰基苯基 3-氯-1H-吡唑-5-基磺酸酯
2-甲基磺酰基苯基 3-羟基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
2-甲基磺酰基苯基 3-氟基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
2-甲基磺酰基苯基 3-苯基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
2-甲基磺酰基苯基 3-甲基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
2-甲基磺酰基苯基 3-碘-1H-吡唑-5-基磺酸酯
N-[5-(2-甲基磺酰基苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺
N-苯基-5-(2-甲基磺酰基苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-甲基-5-(2-甲基磺酰基苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
5-(2-甲基磺酰基苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
3-氟苯基 1H-吡唑-5-基磺酸酯
3-氟苯基 3-氯-1H-吡唑-5-基磺酸酯
3-氟苯基 3-羟基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
3-氟苯基 3-氟基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
3-氟苯基 3-苯基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
3-氟苯基 3-甲基-1H-吡唑-5-基磺酸酯

3-氟苯基 3-碘-1H-吡唑-5-基磺酸酯
N-[5-(3-氟苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺
N-苯基-5-(3-氟苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-甲基-5-(3-氟苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
5-(3-氟苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
3,4-二氯苯基 1H-吡唑-5-基磺酸酯
3,4-二氯苯基 3-氯-1H-吡唑-5-基磺酸酯
3,4-二氯苯基 3-羟基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
3,4-二氯苯基 3-氟基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
3,4-二氯苯基 3-苯基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
3,4-二氯苯基 3-甲基-1H-吡唑-5-基磺酸酯
3,4-二氯苯基 3-碘-1H-吡唑-5-基磺酸酯
N-[5-(3,4-二氯苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺
N-苯基-5-(3,4-二氯苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-甲基-5-(3,4-二氯苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
5-(3,4-二氯苯基氧基磺酰基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
1H-吡唑-5-基 2-甲基磺酰基苯磺酸酯
3-氯-1H-吡唑-5-基 2-甲基磺酰基苯磺酸酯
3-羟基-1H-吡唑-5-基 2-甲基磺酰基苯磺酸酯
3-氟基-1H-吡唑-5-基 2-甲基磺酰基苯磺酸酯
3-苯基-1H-吡唑-5-基 2-甲基磺酰基苯磺酸酯
3-甲基-1H-吡唑-5-基 2-甲基磺酰基苯磺酸酯
3-碘-1H-吡唑-5-基 2-甲基磺酰基苯磺酸酯
N-[5-(2-甲基磺酰基苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺
N-苯基-5-(2-甲基磺酰基苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
N-甲基-5-(2-甲基磺酰基苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
5-(2-甲基磺酰基苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺
1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯

3-氯-1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯

3-羟基-1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯

3-氟基-1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯

3-苯基-1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯

3-甲基-1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯

3-碘-1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯

N-[5-(3-氟苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺

N-苯基-5-(3-氟苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

N-甲基-5-(3-氟苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

5-(3-氟苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

1H-吡唑-5-基 3,4-二氯苯磺酸酯

3-氯-1H-吡唑-5-基 3,4-二氯苯磺酸酯

3-羟基-1H-吡唑-5-基 3,4-二氯苯磺酸酯

3-氟基-1H-吡唑-5-基 3,4-二氯苯磺酸酯

3-苯基-1H-吡唑-5-基 3,4-二氯苯磺酸酯

3-甲基-1H-吡唑-5-基 3,4-二氯苯磺酸酯

3-碘-1H-吡唑-5-基 3,4-二氯苯磺酸酯

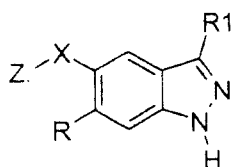
N-[5-(3,4-二氯苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺

N-苯基-5-(3,4-二氯苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

N-甲基-5-(3,4-二氯苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

5-(3,4-二氯苯基磺酰基氧基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。

根据第二个方面，本发明涉及下式(I)的化合物：

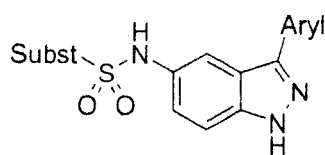


式(I)

其中：

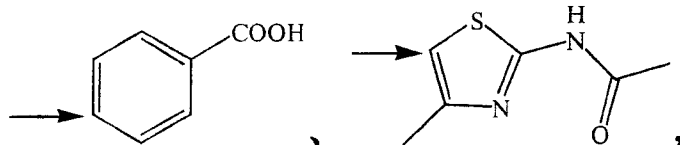
- d) R1 选自 H、卤素、烷基、链烯基、链炔基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的链烯基、取代的链炔基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的环烷基、取代的杂环基、CN、O(R2)、OC(O)(R2)、OC(O)N(R2)(R3)、OS(O₂)(R2)、N(R2)(R3)、N=C(R2)(R3)、N(R2)C(O)(R3)、N(R2)C(O)O(R3)、N(R4)C(O)N(R2)(R3)、N(R4)C(S)N(R2)(R3)、N(R2)S(O₂)(R3)、C(O)(R2)、C(O)O(R2)、C(O)N(R2)(R3)、C(=N(R3))(R2)、C(=N(OR3))(R2)、S(R2)、S(O)(R2)、S(O₂)(R2)、S(O₂)N(R2)(R3)，其中 R2、R3 和 R4 彼此独立地选自 H、烷基、芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的芳基、取代的环烷基、取代的杂环基、链烯基、取代的链烯基；
- e) X 选自 S(O₂)-NH; S(O₂)-O; NH-S(O₂); O-S(O₂);
- f) Z 选自烷基、链烯基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的链烯基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的环烷基、取代的杂环基；
- g) R 选自 H 和 C₁-C₃ 烷基
- 条件是式(I)的化合物不是下面化合物中的一种：

1°)



其中

- (i) 芳基是 3-氟苯基且 Subst 选自甲基、2,2,2-三氟甲基、4-甲基苯基、

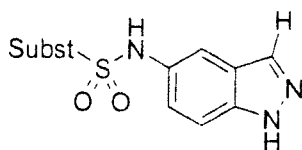


- (ii) 芳基选自 6-(2-二甲基氨基甲基-5-甲基咪唑-4-基)-1H-苯并咪唑-2-基、6-(4-甲基哌嗪-1-基)-1H-苯并咪唑-2-基、6-(1,4'-联哌啶-1'-基)-1H-苯并咪唑-2-基和 6-(N,N-二烷基氨基)-1H-苯并咪唑-2-基，且 Subst 彼此独立地选自甲基、乙基、三氟甲基、苯基、4-甲氧基苯基

和噻吩-2-基,

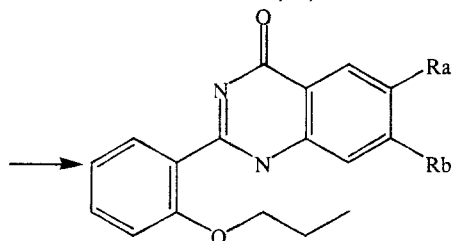
- (iii) 芳基是 4-氟苯基并且 Subst 是苯基,
- (iv) 芳基是 4-三氟甲基苯基并且 Subst 是 N,N-二甲基氨基,
- (v) 芳基是噻吩-2-基并且 Subst 是 3,5-二(三氟甲基)苯基,
- (vi) 芳基是 3,4-亚甲二氧基苯基并且 Subst 是 1-甲基乙基,
- (vii) 芳基是 3,5-二(三氟甲基)苯基并且 Subst 是 5-(吡啶-2-基)-噻吩-2-基,
- (viii) 芳基是 4-甲氧基苯基并且 Subst 是 4-苯基磺酰基噻吩-2-基,

2°)



其中

Subst 选自 3,4,5-三甲氧基苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、甲基和



, 其中 Ra 和 Rb 彼此独立地选自 NH₂、NO₂ 和 Cl, 或 Ra 和 Rb 形成环-NH-CH=N-。

根据其第二个方面,本发明的化合物优选是其中 Z-X 选自 Z-S(O₂)-NH 和 Z-S(O₂)-O 的式(I)的化合物。

根据其第二个方面, R 优选是氢原子。

根据其第二个方面, 本发明涉及其中 Z 是取代的芳基, 优选被 1 至 3 个取代基所取代的苯基的式(I)的化合物。Z 特别优选选自 2-甲基磺酰基苯基、3-氟苯基和 3,5-二氟苯基。该化合物尤其可用于抑制 FAK。

根据其第二个方面, R1 优选选自 NH₂、NHCOPh、NHCOMe、CONH₂、CONHPh、苯基、3-氟基苯基、3-CO₂MePh、3-(Me₃SiC≡C-)Ph、3-硝基苯基、3-氨基苯基、3-甲基苯基、3-氯苯基、3-氟苯基、3-溴苯基、4-羧基苯基、4-甲氧基苯基、4-氨基苯基、4-羟基苯基、4-二甲基氨基苯基、噻吩-2-基、5-甲氧基-1H-吡咯-2-基、苯并呋喃-2-基、1H-吡咯-2-基、吡咯-2-基、

1H-苯并咪唑-2-基、吡啶-4-基和吡啶-3-基。该化合物尤其可用于抑制 FAK。

根据其第二个方面，本发明涉及其中 Z 是取代的芳基，优选被 1 至 3 个取代基所取代的苯基的式(I)的化合物。Z 特别优选选自 2-甲基磺酰基苯基、3-氟苯基、2-三氟甲氧基苯基、噻吩-2-基、喹啉-8-基和苯基。该化合物尤其可用于抑制 Aurora2。

根据其第二个方面，R1 优选选自 4-羧基苯基、4-羟基苯基、4-二甲氨基苯基、5-甲氧基-1H-吡唑-2-基、1H-吡唑-2-基、1H-苯并咪唑-2-基、吡啶-4-基、吡啶-3-基、苯并噻吩-2-基、苯乙烯基、4-氟苯基乙烯-2-基和 4-氯苯基乙烯-2-基。该化合物尤其可用于抑制 Aurora2。

本发明的化合物优选选自：

N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
3,4-二氯-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺；
3-氟-N-(3-甲基磺酰基氨基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺；
N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺；
N-环己基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺；
N-[3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；
N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺；
N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；
N-[3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；
N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺；
N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；
N-(3-苄基氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；
N-(3-甲基氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；
N-(3-溴-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；
N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺；
N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二氟苯磺酰胺；
N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二氯苯磺酰胺；

N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3,5-二氟苯磺酰胺;
N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺;
N-[5-(3,5-二氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺;
N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺;
N-[5-(3,5-二氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺;
N-{2-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}乙酰胺;
N-{2-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}乙酰胺;
N-[3-(2-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-3-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-(3-呋喃-3-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-(3-呋喃-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-吡啶-4-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯;
3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸;
2-甲基磺酰基-N-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-[3-(5-甲氧基-1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-吡啶-3-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-[3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-二甲基氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-(3-苯并[b]噻吩-3-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-(3-苯并[b]噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-喹啉-8-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯;
4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸;

N-[3-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-萘-1-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-萘-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-{3-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-{3-[2-(4-氟苯基)乙基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-{3-[(E)-2-(4-氯苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-{3-[2-(4-氯苯基)乙基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-[3-((E)-苯乙烯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
(E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]丙烯酸甲酯;
(E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]丙烯酸;
N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-苯基氨基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[3-(1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-三氟甲氧基苯磺酰胺;
3-氟-N-[3-(1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
4-二甲基氨基-2,3,5,6-四氟-N-[3-(1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
{N-[3-(1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]}噻吩-2-磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-苯硫基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-苯基乙炔基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-苯乙基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-[3-(3-三甲基硅烷基乙炔基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(6-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
5-氟-2-甲基磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-磺酰胺;
3-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

3-氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)环己烷磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)哌啶-4-磺酰胺;
N-[3-(3,5-二-三氟甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-[3-(2-甲硫基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
2-甲基磺酰基-N-(3-邻-甲苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)萘-1-磺酰胺;
5-二甲基氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)萘-1-磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)萘-2-磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-2-三氟甲基苯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)喹啉-8-磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2,4,6-三异丙基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2,4,6-三甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-溴-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺;
4-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-叔丁基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
1-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)乙磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲磺酰胺;
1-苯基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲磺酰胺;

(E)-2-苯基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)乙烯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)乙磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)丙磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)丁磺酰胺;
3-三氟甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2,5-二甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
3-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯甲酸;
2-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
5-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)噻吩-2-磺酰胺;
3-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
3,5-二氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
3-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-溴-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[5-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)噻吩-2-基甲基]苯甲酰胺;
3-溴-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-2-三氟甲氧基苯磺酰胺;
4-氟基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-氟基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-丁氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[2-氟-4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺;
5-二丁基氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)萘-1-磺酰胺;
C-(7,7-二甲基-2-氧代二环[2.2.1]庚-1-基)-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-(5-异噁唑-3-基噻吩)-2-磺酰胺;
C-(2-硝基苯基)-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)甲磺酰胺;
3,4-二氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;

N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-(5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩)-2-磺酰胺;
3-氟基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-甲磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
3-甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)二苯基-3-磺酰胺;
3,5-二氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-氨基-4,6-二氯-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
4-三氟甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[3-(4-溴苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(3-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(3-对-甲苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(3-间-甲苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-{3-[5-(2-甲磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-5-二甲基氨基萘-1-磺酰胺;
N-[3-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3,5-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-(3-(二苯并呋喃-4-基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-(3-联苯-4-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(4-苯氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(4-甲硫基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-(3-联苯-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-(3-噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺;
N-[3-(3-三氟甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-三氟甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(3,5-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;

N-(3-苯并呋喃-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(5-氯噻吩-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(2-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(3-溴苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(4-乙烯基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(3-乙氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2-乙氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-乙氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-羟基甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-乙基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-苄氧基-3-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(3,4-二甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(苯并[1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-叔丁基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(3,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(2,4-二甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-异丙基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-异丙基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氨基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-乙酰基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;

N-[3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-苄氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2-氟联苯-4-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3,5-二溴苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-溴-2-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-乙硫基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(2,3,4-三甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(5-氯-2-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-氟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2,4-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-碘苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-三氟甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
2-甲磺酰基-N-[3-(4-甲磺酰基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
N-[3-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(4-氟-3-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-苄氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(3-氟-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺;
N-[3-(2,5-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基苯磺酰胺。

本发明的化合物可以以:

- 1) 非手性形式, 或
- 2) 外消旋形式, 或
- 3) 一种立体异构体富集的形式, 或
- 4) 一种对映体异构体富集的形式存在;

并且其可任选地被成盐。

本发明的化合物可用于制备治疗病理学情况, 特别是癌症的药品。

本发明还涉及包含本发明化合物以及视所选择的给药方法而定的可药用赋形剂的治疗组合物。该组合物可以是固体、液体或脂质体。

在固体组合物中，可提及的有粉剂、明胶胶囊或片剂。口服形式还包括可以对抗胃的酸性环境的固体形式。用于固体形式的载体尤其包括无机载体，如磷酸盐或碳酸盐，或有机载体，如乳糖、纤维素、淀粉或聚合物。液体形式包括溶液、混悬液或分散体。其包含作为分散载体的水或有机溶剂(乙醇、NMP 等等)或表面活性剂和溶剂的混合物或络合剂和溶剂的混合物。

液体形式优选是可注射的，因此，其将具有对于该类应用可接受的配方。

通过注射进行的可接受的给药途径包括静脉内、腹膜内、肌内和皮下注射，通常优选静脉内注射。

医师可以根据患者的给药途径和患者的情况来对本发明化合物的给药剂量进行调整。

本发明的化合物可以被单独给药或与其它抗癌剂一起联合给药。在可能的组合中，可提及的有：

- 烷化剂，特别是环磷酰胺、美法仑、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安、噻替派、泼尼莫司汀、卡莫司汀、罗氮芥、司莫司汀、链脲菌素、氮烯咪胺、替莫唑胺、丙卡巴肼和六甲蜜胺
- 铂衍生物，特别是如，卡铂或奥沙利铂
- 抗生素，特别是如，博莱霉素、丝裂霉素或更生霉素
- 抗微管剂，特别是如，长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨或紫杉烷类物质(紫杉醇和多西他赛)
- 蒽环类抗生素，特别是如，阿霉素、柔红霉素、伊达比星、表柔比星、米托蒽醌或洛索蒽醌
- I 和 II 族拓扑异构酶抑制剂，如依托泊苷、替尼泊苷、安吡啶、伊立替康、托泊塔替康和拓优得
- 氟嘧啶，如 5-氟尿嘧啶、UFT 或氟尿苷
- 胞苷类似物，如 5-氮杂胞苷、阿糖胞苷、吉西他滨、6-mercaptopurine 或 6-硫代鸟嘌呤

- 腺苷类似物，如喷司他丁、阿糖胞苷或磷酸氟达拉滨
- 甲氧蝶呤和甲酰四氢叶酸
- 各种酶和化合物，如 L-天冬酰胺酶、羟基脲、反-视黄酸、苏拉明、右雷佐生、氨磷汀、herceptine，以及还有雌激素和雄激素类物质
- 抗血管剂，如考布它汀或秋水仙碱的衍生物以及其前体药物。

还可以将本发明的化合物与放疗联用。这些治疗可以同时、单独或相继被使用。医师可以根据被治疗的患者对该治疗进行调整。

本发明的化合物可用作用于抑制激酶所催化的反应的物质。本发明化合物特别是可用作激酶 FAK 的抑制剂。本发明的化合物还可以用作 Aurora 和/或 KDR 激酶的抑制剂。更普遍地，本发明的化合物还可以用作 Src、Tie2、IGF1R、CDK2 和 CDK4 激酶的抑制剂，优选用作 Src 和 Tie2 激酶的抑制剂。

选择这些激酶的理由如下：

KDR

KDR(激酶插入结构域受体)，也被称为 VEGF-R2(血管内皮生长因子受体 2)，其仅在内皮细胞中被表达。这种受体结合于血管生长因子 VEGF，因此，其通过其细胞内激酶结构域的活化而作为信号转导的调节器。VEGF-R2 激酶活性的直接抑制使其可降低存在外源性 VEGF(血管内皮生长因子)时的血管生成现象(Strawn 等人, Cancer Research, 1996, 第 56 卷, 第 3540-3545 页)。这种过程特别是用 VEGF-R2 突变体得到了证实(Millauer 等人, Cancer Research, 1996, 第 56 卷, 第 1615-1620 页)。除涉及 VEGF 的血管生成活性外，VEGF-R2 受体在成人中似乎不具有任何功能。因此，VEGF-R2 激酶活性的选择性抑制剂应仅表现出轻微的毒性。

除在血管生成动态过程中的这种重要作用外，最近的结果表明 VEGF 的表达有助于化疗和放疗后肿瘤细胞的存活，表明 KDR 抑制剂与其它物质可能具有协同作用(Lee 等人, Cancer Research, 2000, 第 60 卷, 第 5565-5570 页)。

Aurora2

在酵母菌和果蝇属(*drosophila*)中已经证实在染色体分离和纺锤体组装中涉及许多蛋白。这些蛋白的破坏导致染色体不能分离和单极或无规的纺锤体。在这些蛋白中,某些激酶,包括分别得自 *S. cerevisiae* 和果蝇属的 Aurora 和 Ipl1 对于染色体分离和中心体分离而言是必需的。最近已经克隆出酵母菌 Ipl1 的人类似物,并由各实验室对其进行了定性。这种被称为 aurora2、STK15 或 BTAK 的激酶属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族。Bischoff 等人已经证实 Aurora2 是致癌的并且在人结肠直肠癌中被放大(EMBO J, 1998, 17, 3052-3065)。这也已经在涉及上皮肿瘤的癌如乳癌中得到证实。

Src

已经注意到在许多信号级联中涉及的 Src 激酶常常在许多癌症类型如结肠癌或乳癌中被活化或过量表达(MM Moasser 等人, Cancer Res. 1999. 59: 6245-6152; Wiener 等人, Clin. Cancer Res. 1999. 5: 2164-2170)。此外,因为在骨组织的形成中被涉及,所以 Src 似乎在骨转移瘤的发展中起着主要作用(P. Soriano 等人, Cell 1991. 64: 693-702; Nakagawa 等人, Int. J. Cancer 2000. 88: 384-391)。

Tie2

Tie-2 (TEK)是酪氨酸激酶受体家族的成员,其对内皮细胞具有特异性。Tie2 是第一种具有酪氨酸激酶活性的受体,对于其而言,可以刺激受体的自磷酸化和细胞信号发射的激动剂(血管生成素 1 或 Ang1) [S. Davis 等人(1996) Cell 87, 1161-1169]和拮抗剂(血管生成素 2 或 Ang2) [P. C. Maisonpierre 等人(1997) Science 277, 55-60]是已知的。血管生成素 1 在新血管形成的最后阶段中可以与 VEGF 协同作用[Asahara T. Circ. Res. (1998) 233-240]。敲除实验和 Tie2 或 Ang1 表达的转基因处理产生了表现出血管形成缺陷的动物[D. J. Dumont 等人(1994)Genes Dev. 8, 1897-1909 和 C. Suri (1996) Cell 87, 1171-1180]。Ang1 与其受体的结合导致了 Tie2

激酶结构域的自磷酸化, 其对于新血管形成和募集以及血管与周皮细胞和平滑肌细胞的相互作用而言是必需的; 这些现象有助于新形成的脉管的成熟和稳定[P. C. Maisonpierre 等人(1997) Science 277, 55-60]. Lin 等人(1997) J. Clin. Invest. 100, 8: 2072-2078 和 P. Lin (1998) PNAS 95, 8829-8834 已经证实, 在乳腺肿瘤和黑素瘤异种皮移植模型中, 在腺病毒感染期间或注射 Tie-2 (Tek) 的细胞外结构域的过程中, 肿瘤生长和血管形成被抑制, 并且还证实了肺转移瘤的减少。

Tie2 抑制剂可被用于不适当地发生新血管形成的情况(即被用于糖尿病性视网膜病、慢性炎症、牛皮癣、卡波济肉瘤、由于黄斑变性而产生的慢性新血管形成、类风湿性关节炎、婴儿性毛细血管瘤和癌)。

IGF1R

胰岛素样生长因子的 1 型受体(IGF-1-R)是具有酪氨酸激酶活性的跨膜受体, 其最初与 IGF1 结合, 但是也可以与 IGFII 结合并且对胰岛素具有较低的亲和力。IGF1 与其受体的结合导致了该受体的低聚反应、酪氨酸激酶的活化、分子间自磷酸化和细胞底物(主要底物: IRS1 和 Shc)的磷酸化作用。被其配体激活的受体诱导了正常细胞的有丝分裂活性。但是, IGF-I-R 在“异常”生长中起着重要的作用。

一些临床报告强调了 IGF-I 途径在人癌症发展中的重要作用:

-在许多肿瘤类型(乳癌、结肠癌、肺癌、肉瘤等等)中常常发现 IGF-I-R 表达过量并且其存在常常与更具侵略性的表型有关。

-循环的 IGF1 的高浓度与前列腺癌、肺癌和乳癌的风险密切相关。

此外, 已经广泛证明 IGF-I-R 对于确立和维持体内和体外被变形的表型而言是必需的[R Baserga, Exp. Cell. Res., 1999, 253, 第 1-6 页]。IGF-I-R 的激酶活性对于一些致癌基因: EGFR、PDGFR、SV40 病毒大 T 抗原、活化的 Ras、Raf、和 v-Src 的转化活性而言是必需的。IGF-I-R 在正常成纤维细胞中的表达诱导了瘤形成的表型, 其然后可导致体内的肿瘤形成。IGF-I-R 的表达在底物-依赖性生长中起着重要作用。还表明 IGF-I-R 在化

疗和辐射诱导的编程性细胞死亡中以及细胞因子诱导的编程性细胞死亡中是一种保护剂。此外，显性失活对内源性 IGF-I-R 的抑制、三螺旋的形成或反义物质的表达在体外造成了转化活性的抑制和动物模型中肿瘤生长的减少。

CDK2 和 CDK4

细胞周期蛋白-依赖性激酶(CDK)组成了主要在控制细胞周期各相之间的进程中被涉及的一族蛋白激酶。在 G1 相中，CDK4 与细胞周期蛋白 D 有关并磷酸化 Rb 蛋白，这导致了其灭活，并且诱导转录因子 E2F 和 DP1 的解离。然后，这些转录因子进入到核中，在那里控制 G1/S 转变和进行到 S 相所需的基因表达。CDK2-细胞周期蛋白 E 复合体也负责 G1/S 转变，此外，其还调节中心体复制。CDK 激酶的活性在许多肿瘤中均失调的现象刺激了对用于抗增殖目的抑制剂的大量研究(见,例如, TRENDS in Pharmacological Sciences 第 23 卷第 9 期, 2002 年 9 月)。

定义

术语“卤素”指的是选自 F、Cl、Br 和 I 的元素。

术语“烷基”指的是具有 1 至 12 个碳原子的饱和的直链或支链的烃取代基。甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基、丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、1,1-二甲基乙基、戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、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、己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、庚基、1-乙基戊基、辛基、壬基、癸基、十一烷基和十二烷基取代基是烷基取代基的实例。

术语“烯基”指的是具有一或多个不饱和度和 2 至 12 个碳原子的直链或支链的烃取代基。乙烯基、1-甲基乙烯基、丙-1-烯基、丙-2-烯基、Z-1-甲基丙-1-烯基、E-1-甲基丙-1-烯基、Z-1,2-二甲基丙-1-烯基、E-1,2-二甲基丙-1-烯基、丁-1,3-二烯基、1-亚甲基丙-2-烯基、Z-2-甲基丁-1,3-二烯基、

E-2-甲基丁-1,3-二烯基、2-甲基-1-亚甲基丙-2-烯基、十一碳-1-烯基和十一碳-10-烯基取代基是烯基取代基的实例。

术语“链炔基”指的是具有至少两个被一对相邻碳原子所携带的不饱和度和2至12个碳原子的直链或支链的炔取代基。乙炔基；丙-1-炔基；丙-2-炔基和丁-1-炔基取代基是链炔基取代基的实例。

术语“芳基”指的是具有6至14个碳原子的单-或多环的芳族取代基。苯基、萘-1-基；萘-2-基；1,2,3,4-四氢萘-5-基和1,2,3,4-四氢萘-6-基取代基是芳基取代基的实例。

术语“杂芳基”指的是具有1至13个碳原子和1至4个杂原子的单-或多环的杂芳族取代基。吡咯-1-基；吡咯-2-基；吡咯-3-基；呋喃基；噻吩基；咪唑基；噁唑基；噻唑基；异噁唑基；1,2,4-三唑基；噁二唑基；噻二唑基；四唑基；吡啶基；嘧啶基；1,3,5-三嗪基；引哚基；苯并[b]呋喃基；苯并[b]噻吩基；引唑基；苯并咪唑基；氮杂引哚基；喹啉基；异喹啉基和咔唑基取代基是杂芳基取代基的实例。

术语“杂原子”在这里指的是除碳原子外的至少二价的原子。N；O；S和Se是杂原子的实例。

术语“环烷基”指的是具有3至12个碳原子的饱和或部分不饱和的环状烃基取代基。环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环庚基、二环[2.2.1]庚基、环辛基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷基和全氢萘基取代基是环烷基取代基的实例。

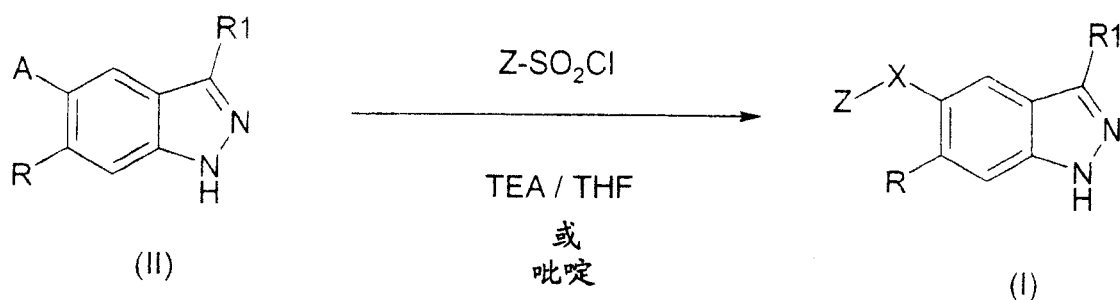
术语“杂环基”指的是具有1至13个碳原子和1至4个杂原子的饱和或部分不饱和的环状烃基取代基。饱和或部分不饱和的环状烃基取代基优选是单环并包含4或5个碳原子和1至3个杂原子。

术语“取代的”指的是除H之外的取代基，例如卤素、烷基、芳基、杂芳基、环烷基、杂环基、链烯基、链炔基、OH、O-烷基、O-烯基、O-芳基、O-杂芳基、NH₂、NH-烷基、NH-芳基、NH-杂芳基、SH、S-烷基、S-芳基、S(O₂)H、S(O₂)-烷基、S(O₂)-芳基、SO₃H、SO₃-烷基、SO₃-芳基、CHO、C(O)-烷基、C(O)-芳基、C(O)OH、C(O)O-烷基、C(O)O-芳基；OC(O)-

烷基、OC(O)-芳基、C(O)NH₂; C(O)NH-烷基、C(O)NH-芳基、NHCHO、NHC(O)-烷基、NHC(O)-芳基、NH-环烷基和 NH-杂环基。

本发明的主题还涉及制备式(I)的化合物的方法。

X 选自 S(O₂)-NH 和 S(O₂)-O 的式(I)的化合物可以通过其中 R 和 R₁ 具有式(I)中的相同含义且 A 表示羟基(OH)或胺(NH₂)官能团的式(II)的衍生物与其中 Z 具有式(I)中的相同含义的磺酰氯 Z-S(O₂)Cl 进行反应来制备:



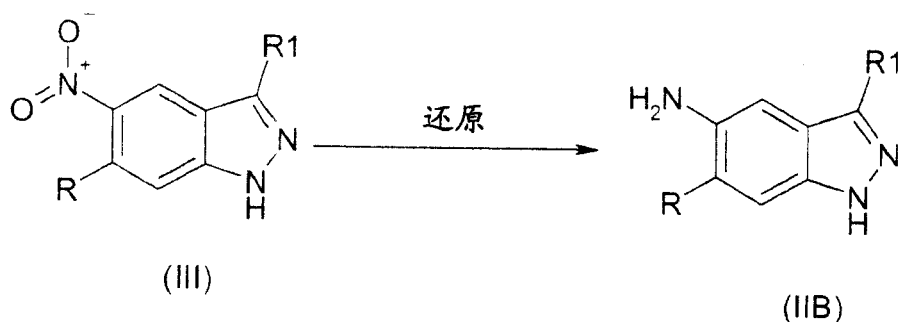
该反应优选在惰性溶剂(例如四氢呋喃、二氯甲烷、乙醚或二甲基甲酰胺)中在存在酸受体,如烷基胺(例如三乙胺、环己基胺)或在存在碱,如吡啶、氢氧化钠或氢化物(例如氢化钠)的情况下,在 0°C 和介质的沸点之间的温度下进行,或者可以使用 L. Z. FLORES-LOPEZ 等人, Synth. Comm. 2000, 30(1), 147, J. BOSCH 等人, Synthesis, 2000,(5), 721, G. THEODORIDIS 等人, Tetrahedron Lett., 1998, 39(51), 9365, T. COHEN 等人, Tetrahedron, 1997, 53(28), 9487 和 T. B. GRINDLEY 等人, Tetrahedron Lett., 1993, 34(33), 5231 所述的方法或对该方法进行改变来进行。

在一些情况中,必需引入氨基的保护基团以避免副反应。这些基团是可以在不影响分子的其余部分的情况下被除去的基团。可提及的胺官能团保护基团的实例有可以通过三甲基碘硅烷或在酸性介质(例如三氟乙酸或在溶剂如二噁烷中的盐酸)中被再生的氨基甲酸叔丁酯、可以在酸性介质(例如盐酸)中被再生的乙酰基、可以在酸性介质(例如盐酸)中被再生的苯甲酰基,或例如可以在存在氟化四丁铵的情况下或在酸性介质(例如盐酸)中被再生的 2-三甲基硅烷基乙氧基甲基。T. W. GREENE 等人在“有机合成

中的保护基团”，第3版，1999，Wiley-Interscience 中对可以使用的其它保护基团进行了描述。

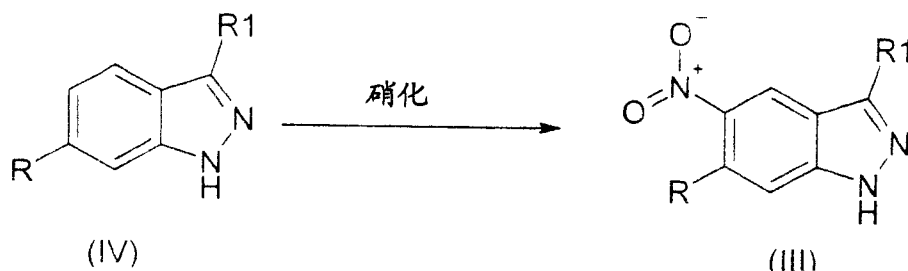


A 表示 NH_2 且 R 和 R1 具有式(I)中的相同含义的式(IIA)的化合物可以通过商业途径获得或者可以通过将式(III)的化合物还原来进行制备:



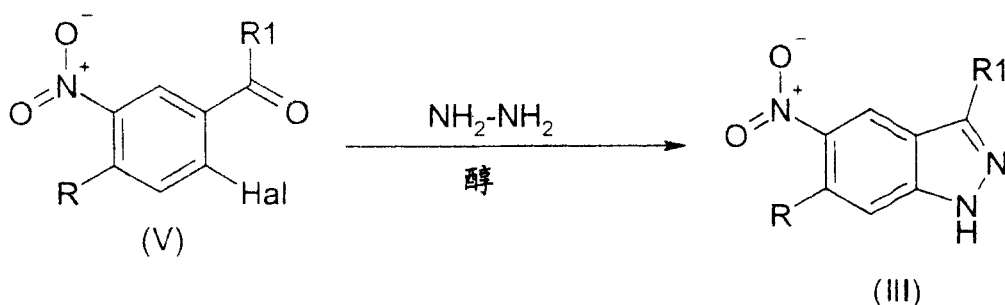
该还原反应可以根据本领域技术人员公知的常规方法来进行，例如，用甲酸铵在存在钨/炭的情况下进行(S. RAM 等人, *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 3415)或用硫酸亚铁(S. CASTELLANO 等人, *J. Heterocycl. Chem.*, 2000, 37(6), 949)在惰性溶剂如醇(例如甲醇)中进行，或在存在铁和盐酸的情况下在溶剂如醇和水的混合物(例如乙醇-水)中进行(S. A. MAHOOD 等人, *Org. Synth. Coll. Vol. 2*, 1943, 160)，或者使用氢在存在钨/炭或阮内镍的情况下在惰性溶剂如乙酸乙酯或乙醇中进行，反应温度为 0°C 至反应混合物的沸点间的温度。

R 和 R1 具有式(I)中的相同含义的式(III)的化合物可以通过商业途径获得或者可以通过式(IV)化合物的硝化来进行制备



该硝化反应可以根据本领域技术人员公知的方法来进行,例如,在 0℃ 至反应混合物的沸点温度之间的温度下用硝酸或碱金属(例如钾)硝酸盐在存在硫酸的情况下进行(G. A. OLAH 等人, 硝化: 方法和机理, VCH: NY, 1989)。

R 和 R1 具有式(I)中的相同含义的式(III)化合物还可以在存在水合肼或肼盐酸盐的情况下通过式(V)化合物的环化来进行制备或者可以通过使用或改变制备化合物(IV)时所述的方法来进行制备。

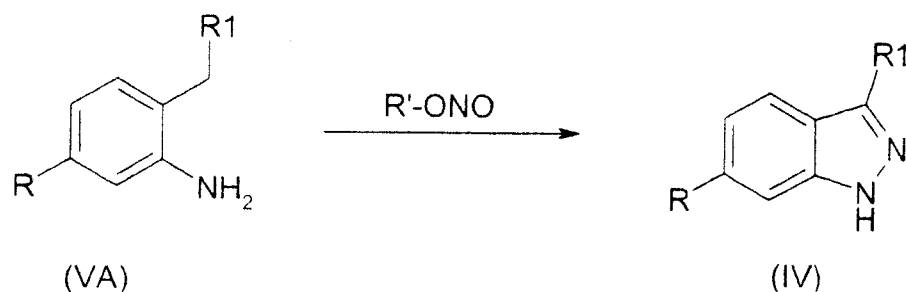


化合物(V)的环化反应是在惰性溶剂如醇(例如甲醇或乙醇)中,在 0℃ 至该反应介质的沸点温度之间的温度下进行的。

R 和 R1 具有式(I)中的相同含义的式(IV)的化合物可以通过商业途径获得或可以通过使用或改变 A. P. KRAPCHO 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, 10(3), 305 和 J. Heterocycl. Chem., 1997, 34(5), 1637, A. VARVARESOU 等人, J. Heterocycl. Chem., 1996, 33(3), 831, F. HALLEY 等人, Synth. Commun., 1997, 27(7), 1199, 和 R. F. KALTENBACH 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9(15), 2259 所述的方法来进行制备。

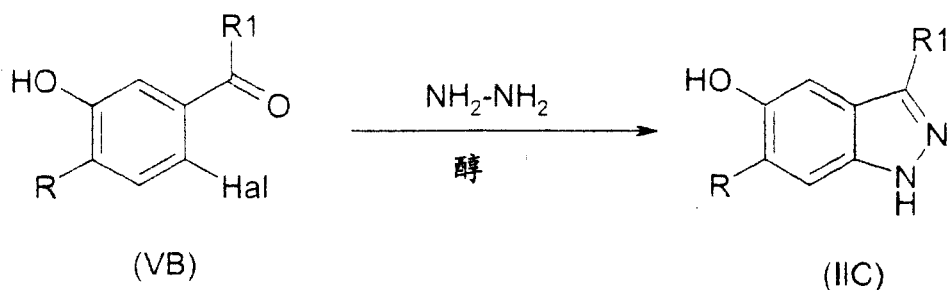
R 和 R1 具有式(I)中的相同含义的式(IV)的化合物还可以通过式(VA)的化合物在存在亚硝酸盐/酯 R'ONO(例如亚硝酸钠、亚硝酸叔丁酯或亚硝酸异戊酯)和酸(例如乙酸)或酸酐(例如乙酸酐)的情况下在 0℃ 至反应介质

的沸点的温度下进行环化来进行制备(C. RUECHARDT 等人, *Synthesis*, 1972, 375, *Ann. Chem.*, 1980, 6, 908)。

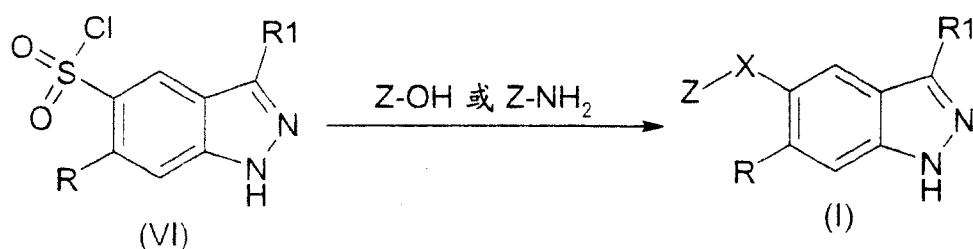


R 和 R1 具有式(I)中的相同含义的式(V)的化合物可以通过商业途径获得或可以通过使用或改变 E. KUMAZAWA 等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 1997, 45(9), 1470, F. D. BELLAMY 等人, *J. Med. Chem.*, 1991, 34(5), 1545, J. DEUTSCH 等人, *Synth. Commun.*, 1991, 21(4), 505, A. VARVARESOU 等人, *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, 33(3), 831, 专利 WO9322287 和 D. M. McKINNON 等人, *J. Heterocycl. Chem.*, 1991, 28(2), 347 所述的方法来进行制备。

A=OH 且 R 和 R1 具有式(I)中的相同含义的式(ICI)化合物可以按照化合物(III)那样通过化合物(VB)的环化或通过使用和改变 H. RAPOPORT 等人, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 2718 和 D. THANG 等人, *C. R. Acad. Sci., Ser. C*, 1971, 272, 1571 所述的方法来进行制备。

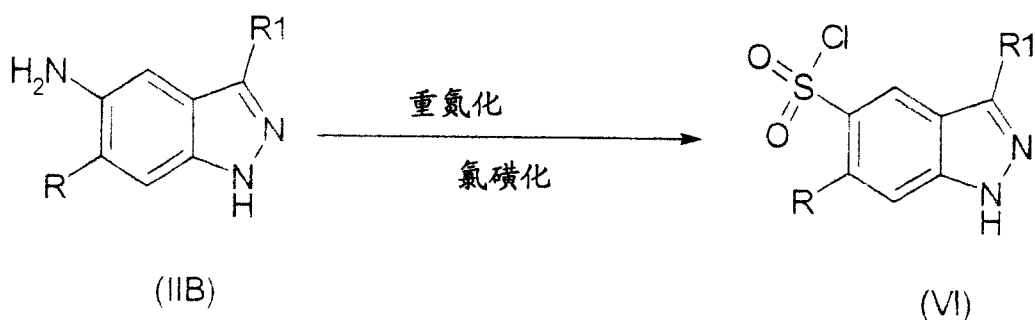


X 选自 NH-S(O₂)和 O-S(O₂)的式(I)的化合物可以通过其中 R 和 R1 具有式(I)中的相同含义的式(VI)的衍生物与 Z 具有式(I)中的相同含义的胺 Z-NH₂ 或醇 Z-OH 的反应来进行制备:



该反应是在与由式(II)的化合物制备式(I)的化合物时所用条件相同的条件下进行的。

式(VI)的化合物可以通过式(II B)衍生物的重氮化, 然后进行氯磺化反应来进行制备:



这些反应是根据本领域技术人员公知的方法来进行的。例如用亚硝酸钠在存在酸(例如盐酸和乙酸)的情况下在 0℃至反应介质的沸点之间的温度下来进行重氮化反应。氯磺化反应是用例如二氧化硫在存在铜盐(如 CuCl 或 CuCl₂)的情况下来进行的。这些化合物还可以通过使用或改变 A. E. WEBER 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, 9(9), 1251, E. F. ELSLAGER 等人, J. Med. Chem., 1984, 27(12), 1740, R. V. HOFFMAN 等人, Org. Synth., 1981, 60, 121 所述的方法来进行制备。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义并且 R1 表示 O(R2)的式(I)的化合物还可以通过烷化剂 R2-Hal 与 R1 表示 OH 的式(I)的化合物反应来进行制备。该反应通常是在存在碱(例如氢氧化钠或碳酸钾)的情况下在惰性溶剂(例如乙醚、二甲基甲酰胺或四氢呋喃)中在 0℃至反应介质的沸点之间的温度下进行的或通过使用或改变 V. J. FLORES 等人, Liebigs Ann., 1996, 5, 683 和 M. YAMAGUCHI 等人, Chem. Pharm. Bull., 1995, 43(2), 332 所述的方法来进行的。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义并且 R1 表示 OC(O)(R2) 的式(I)化合物还可以通过 R1 表示 OH 的式(I)化合物的酰化来进行制备。这些化合物可以通过酰基氯 $(\text{R2})\text{C(O)Cl}$ 在存在碱例如吡啶或三乙胺的情况下进行的反应(J. K. GAWRONSKI 等人, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 6726, J. B. LAMBERT 等人, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7838, 和 C. J. BLANKEY 等人, Org. Synth. Coll. Vol. 5, 1973, 258.), 通过酸酐 $(\text{R2})\text{C(O)}_2\text{O}$ 在存在酸(例如对-甲苯磺酸, A. C. COPE 等人, Org. Syn. Coll. Vol. 4, 1963, 304)或在存在碱(例如吡啶, J. B. LAMBERT 等人, J. Am. Chem. Soc., 1987, 109, 7838)的情况下进行的反应或通过根据公知的酯化方法与羧酸 $(\text{R2})\text{C(O)OH}$ 进行反应(E. HASLAM 等人, Tetrahedron, 1980, 36, 2409)来制备。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 R1 表示 OC(O)N(R2)(R3) 的式(I)的化合物还可以通过 R1 表示 OH 的式(I)化合物的酰化来进行制备。这些化合物可以通过在 0°C 至介质的沸点之间的温度下在存在碱, 如吡啶的情况下与氨基甲酰氯 $(\text{R2})(\text{R3})\text{NC(O)Cl}$ 进行反应来制备(A. BORIONI, Heterocycl. Chem., 2000, 37(4), 799)。X 具有式(I)中的相同含义且 R1 表示其中 R3 表示氮原子的 OC(O)N(R2)(R3) 的式(I)的化合物还可以通过异氰酸酯 $(\text{R2})\text{-N=C=O}$ 在存在碱如三乙胺或吡啶的情况下的反应来进行制备(R. C. REYNOLDS, J. Med. Chem., 200, 43(8), 1484)。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义并且 R1 表示 $\text{OS(O}_2\text{)(R2)}$ 的式(I)的化合物还可以通过其中 R1 表示 OH 的式(I)化合物的磺化来进行制备。这些化合物可以按照由式(ICI)的化合物制备式(I)的化合物所述的那样通过衍生物 $(\text{R2})\text{S(O}_2\text{)Cl}$ 的反应来制备。

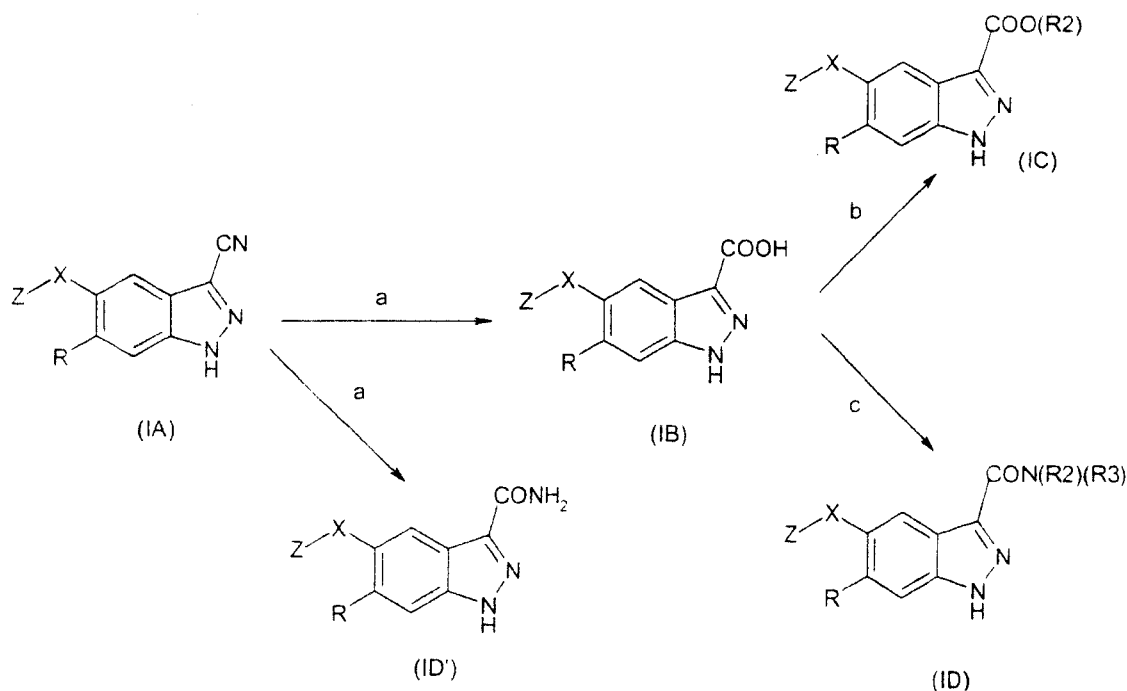
X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 R1 表示 C(O)(R2) 的式(I)的化合物还可以通过有机金属化合物(例如格氏试剂 R2MgX , M. B. SMITH 和 J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 第 5 版, 1217; A. ALBEROLA 等人, Tetrahedron 1999, 55, 13211, 或烷基锂试剂, M. KRATZEL 等人, J. Chem. Soc. PerkTrans. 1, 1997, 7, 1009; J. SINGH 等人, J. Prakt. Chem. 2000, 342(4), 340.)在 0°C 至介质的沸点之间的温度下进

行加成反应由 R1 表示 CN 或者 $(C=O)N(OMe)Me$ 的式(I)化合物来进行制备。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义并且 R1 表示 $C(=N(R3))(R2)$ 的式(I)的化合物还可以通过与胺 $(R3)NH_2$ (M. B. SMITH 和 J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 第 5 版, 1185)在 $0^\circ C$ 至介质的沸点之间的温度下进行加成反应由 R1 表示 $C(O)(R2)$ 的式(I)的化合物来进行制备。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义并且 R1 表示 $C(=N(OR3))(R2)$ 的式(I)的化合物还可以在 $0^\circ C$ 至介质的沸点之间的温度下由 R1 表示 $C(O)(R2)$ 的式(I)的化合物通过与羟基胺 $NH_2O(R3)$ 的加成反应来进行制备(M. B. SMITH 和 J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 第 5 版, 1194)。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 R1 选自 $C(O)O(R2)$ 和 $C(O)N(R2)(R3)$ 的式(I)的化合物可以根据下面的流程图由 R1 表示 CN 的式(I)的化合物来进行制备:



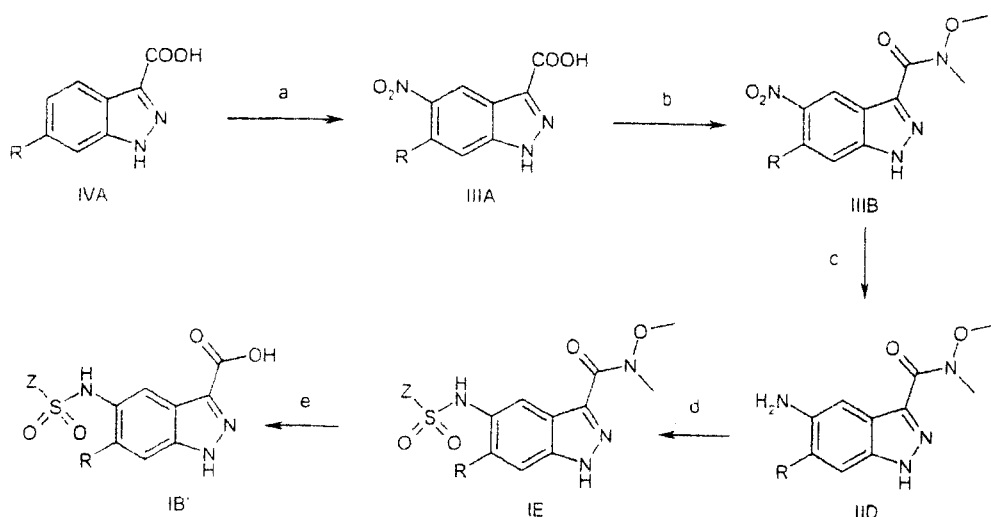
腈官能团的水解(步骤 a)可以用本领域技术人员公知的方法在酸性或碱性介质中进行。例如,该反应可以在存在氢氧化钠水溶液的条件下在 $0^\circ C$

至介质的沸点之间的温度下进行(P. L. COMPAGNON 等人, Ann. Chem. (Paris), 1970, 14(5), 11 和 23)。

酯化反应(步骤 b)可以用本领域技术人员公知的方法来进行,例如,可以在存在酸的情况下通过与醇(R2)OH 的反应来进行(E. HASLAM 等人, Tetrahedron, 1980, 36, 2409)。

式(ID)的化合物可以通过将胺(R2)(R3)NH 在 0℃至介质的沸点之间的温度下,在存在活化剂(例如 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU),或 1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)/1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺盐酸盐(EDCI))和碱(例如二异丙基乙基胺或三乙胺)的情况下,在惰性溶剂(例如二甲基甲酰胺或二甲基甲酰胺/二氯甲烷或二甲基甲酰胺/1-甲基-2-吡咯烷酮混合物)中反应(步骤 c)来制备,或可以根据众所周知的肽化学的偶联方法(M. BODANSZKY 等人, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, N.Y., 1984, 958)或众所周知的酰胺形成的方法来制备。

或者, X 表示 SO₂NH 的式(IB)的衍生物可以根据下面的流程图由 R1 表示(C=O)N(OMe)Me 的式(I)的化合物来进行制备:



硝化(步骤 a)可以如前所述的那样来进行。酰胺中间体 IIIB 的合成(步骤 b)可以在 0℃至介质的沸点之间的温度下用 N,O-二甲基羟基胺在存在活化剂(例如 1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)/1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺盐酸盐(EDCI))和碱(例如三乙胺)的情况下在惰性溶剂(例如二氯

甲烷)中来进行,或可以根据众所周知的肽化学偶联方法(M. BODANSZKY 等人, *Principles of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, New York, N.Y., 1984, 9-58)或众所周知的酰胺形成法来进行。还原步骤(步骤 c)和步骤 d 可以如前所述的那样来进行。酰胺官能团的水解(步骤 e)可以用本领域技术人员公知的方法在酸性或碱性介质中来进行。例如,该反应可以在存在氢氧化钠水溶液的情况下在 0°C 至介质的沸点之间的温度下来进行。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义并且 R1 表示 N(R2)(R3)的式(I)的化合物还可以由 R1 表示 NH₂ 的式(I)的化合物来进行制备。这些化合物可以通过使用或改变 H. KAWAKUBO 等人, *Chem. Pharm. Bull.*, 1987, 35(6), 2292 所述的方法,在 0°C 至介质的沸点之间的温度下,在存在碱的情况下由衍生物(R2)(R3)-Hal 的烷基化反应来制备。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 R1 表示其中 R2 表示氢原子和 R3 表示二取代的烷基的 N(R2)(R3)的式(I)的化合物还可以由 R1 表示 NH₂ 的式(I)的化合物来进行制备。这些化合物可以在 0°C 至介质的沸点之间的温度下,通过在存在还原剂的情况下与醛或酮反应来制备(M. B. SMITH 和 J. MARCH, *Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry*, 第 5 版, 1185)。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 R1 表示 N=C(R2)(R3)的式(I)的化合物还可以由 R1 表示 NH₂ 的式(I)的化合物来进行制备。这些化合物可以通过在 0°C 至介质的沸点之间的温度下进行的与衍生物(R2)(R3)C(O)的反应来制备(M. B. SMITH 和 J. MARCH, *Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry*, 第 5 版, 1185)。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 R1 表示其中 R2 表示氢原子的 N(R2)C(O)(R3)的式(I)的化合物还可以通过如下所示那样进行的 R1 表示 NH₂ 的式(I)化合物的酰化来进行制备:

用酰基氯(R3)C(O)Cl 在存在碱,如吡啶、三乙胺或二异丙基乙基胺的情况下,在惰性溶剂(例如二甲基甲酰胺或四氢呋喃)中,在 0°C 至介质的沸点之间的温度下进行(G. DAIDONE 等人, *Heterocycles*, 1996, 43(11),

2385),

用酸酐 $((R3)CO)_2O$ 在惰性溶剂(例如二甲基甲酰胺、四氢呋喃或二氯甲烷)中或在该酸酐本身中在 $0^{\circ}C$ 至介质的沸点之间的温度下进行(F. ALBERICIO, Synth. Commun., 2001, 31(2), 225, G. PROCTER, Tetrahedron, 1995, 51(47), 12837),

用酸 $(R3)C(O)OH$ 在存在活化剂(例如 1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)/1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺盐酸盐(EDCI)、或 O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU))和碱(例如二异丙基乙基胺或三乙胺)的情况下, 在惰性溶剂(例如二甲基甲酰胺)中在 $0^{\circ}C$ 至介质的沸点之间的温度下进行, 或根据众所周知的肽化学偶联方法(M. BODANSZKY 等人, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, N.Y., 1984, 9-58)或众所周知的酰胺形成法来进行。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 $R1$ 表示其中 $R2$ 表示氢原子的 $N(R2)C(O)O(R3)$ 的式(I)的化合物还可以通过其中 $R1$ 表示 NH_2 的式(I)的化合物的酰化来进行制备。这些化合物可以通过使用或改变 B. BARAGATTI 等人, Eur. J. Med. Chem. 2000, 35(10), 949 所述的方法, 在 $0^{\circ}C$ 至介质的沸点之间的温度下, 通过在存在碱的情况下进行的与氯甲酸酯 $(R3)(O)C(O)Cl$ 的反应来制备或通过使用或改变 T. ERKER 等人, Heterocycles 2001, 55(2), 255-264 所述的方法进行与二碳酸酯 $((R3(O)C(O))_2O$ 的反应来制备。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 $R1$ 表示其中 $R4$ 和 $R2$ 表示氢原子的 $N(R4)C(O)N(R2)(R3)$ 的式(I)的化合物还可以由 $R1$ 表示 NH_2 的式(I)的化合物来进行制备。这些化合物可以通过使用或改变 D. P. N. SATCHELL 等人, Chem. Soc. Rev., 1975, 4, 231 所引用的参考文献中所述的方法, 在 $0^{\circ}C$ 至介质的沸点之间的温度下进行的异氰酸酯 $(R3)-N=C=O$ 的反应来制备。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 $R1$ 表示其中 $R2$ 和 $R4$ 表示氢原子的 $N(R4)C(S)N(R2)(R3)$ 的式(I)的化合物还可以由 $R1$ 表示 NH_2 的式(I)的化合物来制备。这些化合物可以通过使用或改变 M. PALKO 等人, J. Heterocycl. Chem. 2000, 37(4), 779 所述的方法所进行的异硫氰酸酯 $(R3)-N=C=S$ 的反

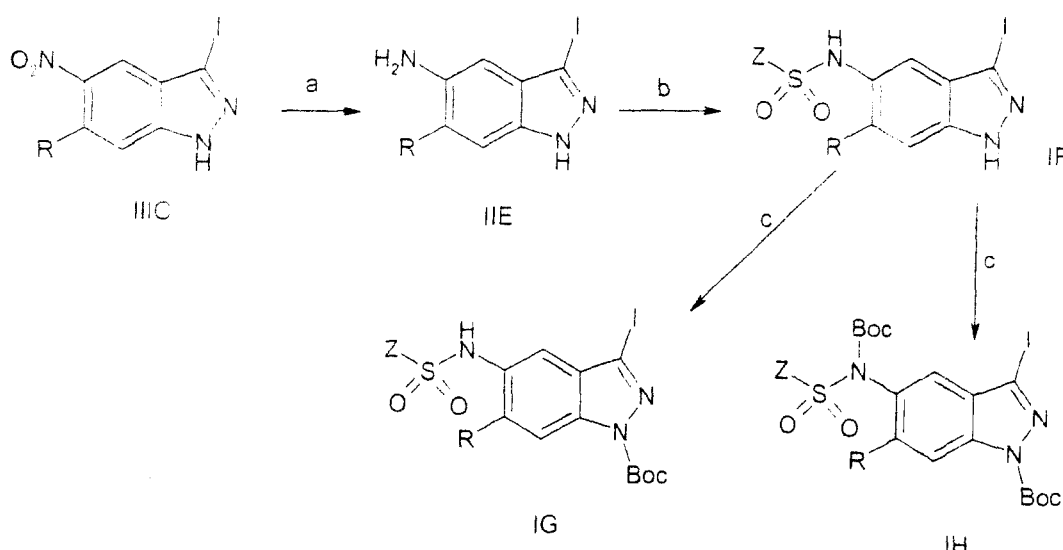
应来制备。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 R1 表示其中 R2 表示氢原子的 N(R2)S(O₂)(R3)的式(I)的化合物还可以由 R1 表示 NH₂ 的式(I)的化合物来制备。这些化合物可以按照由式(II)的化合物制备式(I)的化合物时所述的那样通过与衍生物(R3)S(O₂)Cl 的反应来制备。

X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 R1 选自 S(O)(R2)和 S(O₂)(R2)的式(I)的化合物还可以通过使用或改变(M. B. SMITH 和 J. MARCH, Wiley Interscience, Advanced Organic Chemistry, 第 5 版, 1541)所述的方法在 0℃至介质的沸点之间的温度下, 将 R1 表示 S(R2)的式(I)化合物的氧化来进行制备。

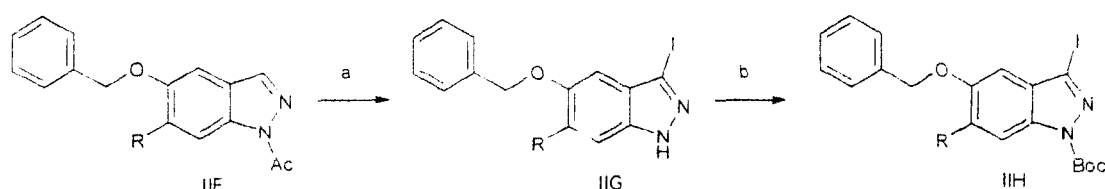
X 和 R 具有式(I)中的相同含义且 R1 表示 S(O₂)N(R2)(R3)的式(I)化合物还可以按照由化合物(IIB)来制备 X 表示 NH-S(O₂)的式(I)化合物时所述的那样由 R1 表示 NH₂ 的式(I)化合物来制备。

R1 表示烷基、链烯基、链炔基、芳基、环烷基、杂环基、取代的烷基、取代的链烯基、取代的链炔基、取代的芳基、取代的环烷基、取代的杂环基、CN、O(R2)、N(R2)(R3)、N(R2)S(O₂)(R3)、N(R2)C(O)(R3)、N(R2)C(O)O(R3)、S(R2)、C(O)(R2)、C(O)O(R2)或 C(O)N(R2)(R3)的化合物还可以通过涉及钯化学的反应: SUZUKI (A. SUZUKI, Pure Appl. Chem., 1991, 63, 419), STILLE (J. STILLE, Angew. Chem. Int. Ed., 1986, 25, 508), HECK (R. F. HECK, Org. React., 1982, 27, 345), SONOGASHIRA (K. SONOGASHIRA, Synthesis, 1977, 777), BUCHWALD (S. L. BUCHWALD, Acc. Chem. Res., 1998, 31, 805; S. L. BUCHWALD, J. Org. Chem., 2001, 66, 2560)或通过涉及铜化学的反应 (BUCHWALD, Organic Letters, 2002, 4(4), 581)由相应的卤化物、三氟甲磺酸酯和甲磺酸酯衍生物来制备。X 表示 SO₂NH、R1 表示碘且 R 和 Z 具有式(I)中的相同含义的衍生物(IG)和(IH), 可以根据例如下面的流程图由 R1 表示碘且 R 具有式(I)中的相同含义的式(IIIC)化合物来制备:



硝基的还原步骤(步骤 a)和步骤 b 可以如前所述的那样来进行。保护步骤(步骤 c 和 d)可以用二碳酸二叔丁酯在存在碱, 如三乙胺的情况下, 在惰性溶剂(例如二氯甲烷)中, 在 -10°C 至反应介质的沸点的温度下来进行, 或者可以根据众所周知的胺官能团的保护方法来进行(T. W. GREENE 等人, 有机合成中的保护基, 第三版, 1999, Wiley-Interscience)。S. RAULT (S. RAULT 等人, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2695)对 R 表示氢原子的式(IIIC)的衍生物进行了描述。R 具有式(I)中的相同含义且 R 表示不是氢的原子的式(IIIC)的衍生物可以通过使用或改变 S. RAULT (S. RAULT 等人, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2695)所述的方法由 R1 表示氢原子的式(III)的衍生物来进行制备。

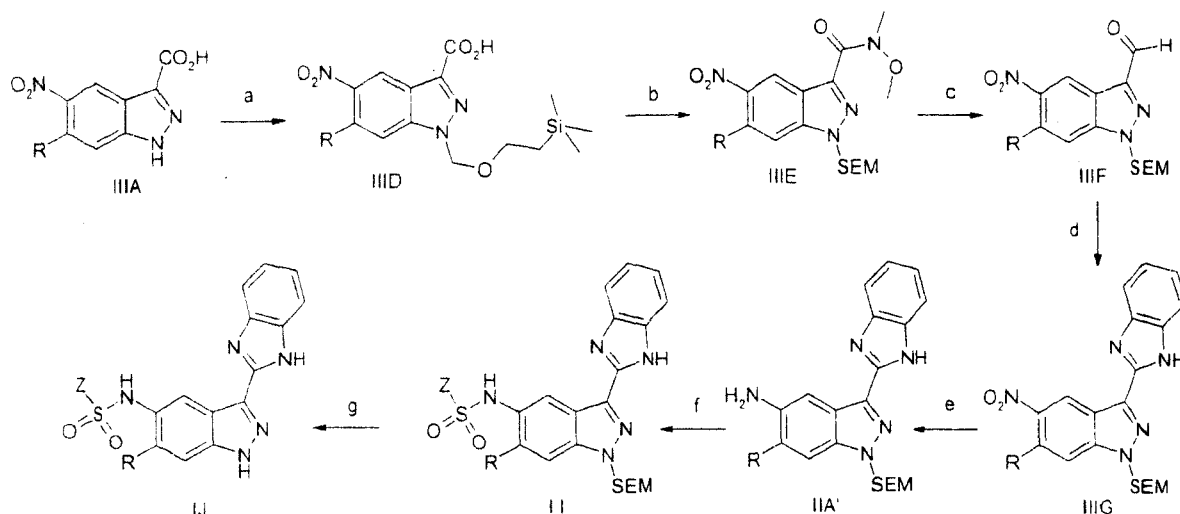
例如, R1 表示碘且 R 具有式(I)中的相同含义的式(IIH)的衍生物可以根据下面的流程图由 R 具有式(I)中的相同含义的式(IIF)的化合物来制备:



该碘化步骤(步骤 a)可以通过使用或改变 S. RAULT (S. RAULT 等人, *Tetrahedron Lett.*, 2002, 43, 2695)所述的方法, 用碘在存在碱如氢氧化钾的情况下, 在惰性溶剂(例如二甲基甲酰胺)中, 在 25°C 至反应介质的沸点之

间的温度下来进行。保护步骤 b 可以如前所述的那样来进行。R 具有式(I)中的相同含义的式(IIF)的衍生物可以如前所述的那样来制备。

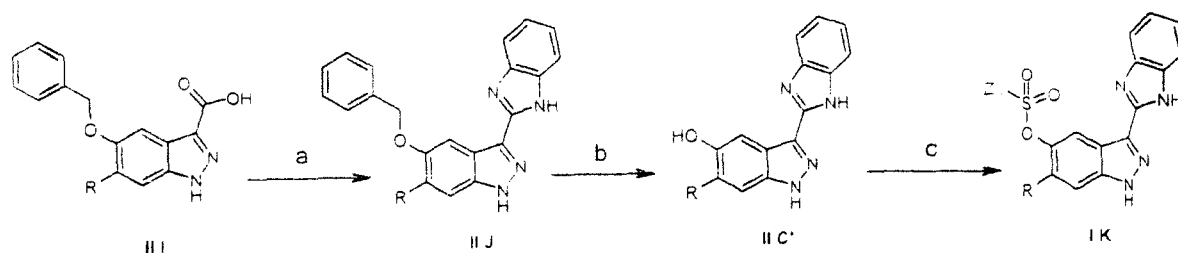
X 表示 SO_2NH 、R1 表示 1H-苯并咪唑-2-基且 R 具有式(I)中的相同含义的式(I)化合物可以根据下面的流程图由相应的式(IIIA)化合物来进行制备:



该保护(步骤 a)可以用 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯在存在碱,如氢氧化钠的情况下,在惰性溶剂(例如二甲基甲酰胺)中在 -10°C 至反应介质的沸点的温度下来进行,或根据众所周知的胺官能团的保护法来进行(T. W. GREENE 等人,有机合成中的保护基,第三版,1999, Wiley-Interscience)。酰胺中间体 IIIE 的合成(步骤 b)可以用 N,O-二甲基羟基胺在存在活化剂(例如 1-羟基苯并三唑水合物(HOBT)/1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺盐酸盐(EDCI))和碱(例如三乙胺)的情况下在惰性溶剂(例如二氯甲烷)中,在 0°C 至反应介质的沸点之间的温度下进行,或根据众所周知的肽化学偶联方法(M. BODANSZKY 等人, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, New York, N.Y., 1984, 9-58)或众所周知的酰胺形成法来进行。酰胺官能团的还原步骤(步骤 c)可以用二异丁基氢化铝在惰性溶剂如醚(例如四氢呋喃)中,在 -10°C 至反应介质的沸点之间的温度下进行,或根据众所周知的用于该官能团的还原方法来进行(J. SINGH 等人, J. Prakt. Chem., 2000, 342(4), 340)。步骤 d 可以用 1,2-二氨基苯在存在硫(0)的情况

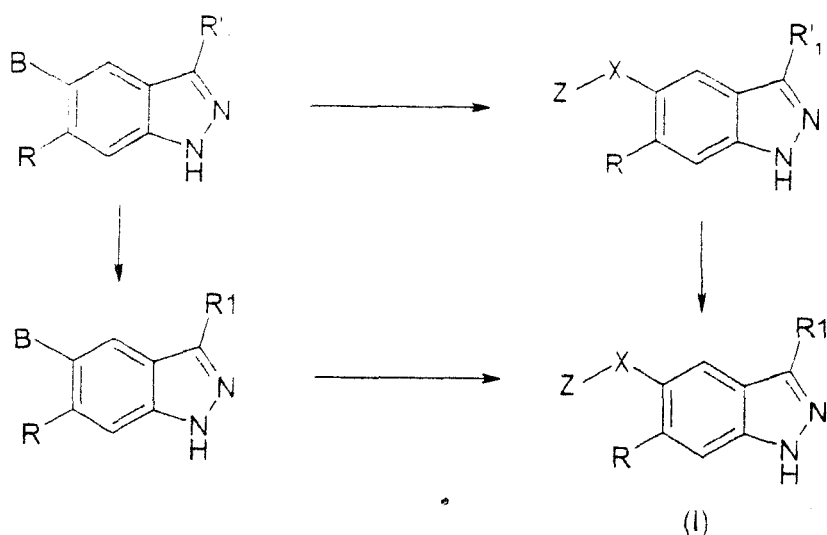
下,在惰性溶剂(例如二甲基甲酰胺)中,在0℃至介质的沸点之间的温度下进行,或根据众所周知的苯并咪唑合成法来进行(P. N. PRESTON, Chem. Rev., 1974, 74, 279; P. N. PRESTON 等人, Chem. Rev., 1972, 72, 627; J. B. WRIGHT, Chem. Rev., 1951, 48, 397)。硝基的还原步骤(步骤 e)和步骤 f 可以如前所述的那样来进行。去保护步骤(步骤 g)可以在溶于醇(例如乙醇)的酸性介质(例如盐酸)中,在0℃至介质的沸点之间的温度下来进行,或根据众所周知的胺官能团的去保护方法来进行(T. W. GREENE 等人,有机合成中的保护基,第三版,1999, Wiley-Interscience)。

X 表示 SO₂O、R1 表示 1H-苯并咪唑-2-基且 Z 和 R 具有式(I)中的相同含义的式(IIK)化合物可以根据下面的流程图由相应的式(II I)的化合物来进行制备:



其中 R=H 的化合物(II I)可以根据在 EP-A-708105, 第 13-15 页中所描述的方法来进行制备。同样,可以由适宜的前体来制备 R 具有式(I)中的相同含义的式(II I)的衍生物。步骤 a 可以用 1,2-二氨基苯,在存在活化剂(例如 N,N'-二异丙基碳二亚胺)的情况下,在惰性溶剂(例如二甲基甲酰胺)中,在0℃至介质的沸点之间的温度下来进行,或根据众所周知的肽化学偶联方法(M. BODANSZKY 等人, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verleg, New York, N.Y., 1984, 9-58)或众所周知的酰胺形成法来进行。去保护步骤 b 可以例如通过氢或氢供体,如环己烯,在存在催化剂(例如钯/炭)的情况下,在惰性溶剂如醇(例如甲醇)中,在25℃至反应介质的沸点之间的温度下来进行,或可以根据众所周知的醇官能团的去保护方法来进行(T. W. GREENE 等人,有机合成中的保护基,第三版,1999, Wiley-Interscience)。最后的步骤(步骤 c)可以如前所述的那样来进行。

本领域技术人员应当清楚的是，通常和为了易于合成，可以首先引入 R1 基团，然后将 Z-X 取代基系列引入到吲唑上，或者相反，可以首先将 Z=X 取代基引入到吲唑上，然后再引入 R1 (参见下面的流程图)，B 和 R'1 分别作为 Z-X 取代基系列和 R1 基团的适宜前体：



本领域技术人员应当清楚的是，对于上述本发明方法的实施而言，可能必需要引入胺、羧基和醇官能团的保护基以避免副反应。这些基团是可以在不影响该分子的其余部分的情况下被除去的基团。对于胺官能团保护基的实例而言，可以提及的有可以通过三甲基碘硅烷或在酸性介质(例如三氟乙酸或在溶剂如二噁烷中的盐酸)中被再生的氨基甲酸叔丁酯、可以在存在氢的情况下或在存在硫醇(例如苯硫醇)和路易斯酸(例如三氟化硼合乙醚)的混合物的情况下被再生的氨基甲酸苄酯、可以在酸性介质(例如盐酸)中被再生的乙酰基、可以在酸性介质(例如盐酸)中被再生的苯甲酰基、或可以在存在氟化四丁铵的情况下或在酸性介质(例如盐酸)中被再生的 2-三甲基硅烷基乙氧基甲基。可提及的用于羧基官能团的保护基有可以通过 T. W. GREENE 等人, 有机合成中的保护基, 第三版, 1999, Wiley-Interscience 所述的方法被再生的酯(例如甲氧基甲基酯、苄基酯、甲基酯)。可提及的用于醇官能团的保护基有可以在酸性介质或通过催化氢化被再生的酯(例如苯甲酰基酯)、或者可以在存在三溴化硼的情况下被再生的醚，如例如甲基

醚。T. W. GREENE 等人, 有机合成中的保护基, 第三版, 1999, Wiley-Interscience 对可以使用的其它保护基团进行了描述。

可以将式(I)的化合物分离出来并且可以用公知的方法对其进行纯化, 例如可以通过结晶、色谱法或萃取来进行纯化。

式(I)化合物的对映异构体和非对映异构体也是本发明的一部分。

可以任选地通过在有机溶剂如醇、酮、醚或氯化溶剂中与无机酸或有机酸反应将包含碱性残基的式(I)化合物转化成所述酸的加成盐。

可以根据公知的方法将包含酸性残基的式(I)化合物转化成金属盐或与含氮碱的加成盐。这些盐可以通过金属碱(例如碱金属或碱土金属碱)、氨、胺或胺盐对化合物(I)在溶剂中进行作用来制备。可以用常规方法将所形成的盐分离出来。

这些盐也是本发明的一部分。

当本发明的化合物显示至少一个游离的碱性官能团时, 可以通过所述化合物和无机或有机酸之间的反应来制备可药用的盐。可药用的盐包括氯化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、焦硫酸盐、重硫酸盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丙烯酸盐、4-羟基丁酸盐、辛酸盐、己酸盐、癸酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、戊二酸盐、己二酸盐、庚二酸盐、马来酸盐、延胡索酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、乳酸盐、苯乙酸盐、扁桃酸盐、癸二酸盐、辛二酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、甲磺酸盐、丙磺酸盐、二甲苯磺酸盐、水杨酸盐、桂皮酸盐、谷氨酸盐、门冬氨酸盐、葡萄糖醛酸盐和半乳糖醛酸盐。

当本发明的化合物显示至少一个游离的酸性官能团时, 可以通过所述化合物和无机或有机碱之间的反应来制备可药用的盐。可药用的碱包括碱金属或碱土金属阳离子如 Li、Na、K、Mg 或 Ca 的氢氧化物, 以及碱性胺化合物, 如氨、精氨酸、组氨酸、吡啶、吗啉、哌嗪或三乙胺。

还用以下说明性的实施例对本发明进行了进一步描述。

实施例 1: N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 0.36g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯和 3.6ml 四氢呋喃的溶液滴加到冷却至 0℃ 的 0.22g 5-氨基-3-氯-1H-吡唑在 15ml 四氢呋喃和 0.37ml 三乙胺的溶液中。在 0℃ 反应 30 分钟并在 20℃ 反应 18 小时后, 向该反应介质中加入 30ml 蒸馏水。将反应介质用 30ml 和 15ml 乙酸乙酯萃取。将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。将由此而获得的固体用 45ml 异丙醇重结晶。在减压下在 60℃ 干燥后, 得到 0.05g 熔点高于 260℃ 的白色固体形式的 N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{14}H_{12}ClN_3O_4S_2$: % 计算值 C, 43.58; H, 3.13; Cl, 9.19; N, 10.89; O, 16.59; S, 16.62。% 实测值 C, 43.72; H, 2.88; Cl, 7.94; N, 10.63; S, 16.80)。

5-氨基-3-氯-1H-吡唑可以按照 G. BOYER 等人, J. Chem. Res., Synop., (11), 350(1990)的描述来进行制备。

实施例 2: N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺

N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 1.1g 3,4-二氯苯磺酰氯的溶液滴加到冷却至 0℃ 的 0.75g 5-氨基-3-氯-1H-吡唑和 14ml 吡啶的溶液中。将其在 0℃ 反应 10 分钟并在 20℃ 下反应 2 小时 30 分钟后, 向该反应介质中加入 50ml 蒸馏水。将反应介质用 50ml 和 25ml 乙酸乙酯进行萃取。将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。将由此而获得的黄色油状物再次通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷作为洗脱剂。得到 0.08g 浓稠的白色油状物形式的 N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺(元素分析 $C_{13}H_8Cl_3N_3O_2S$: % 计算值 C, 41.46; H, 2.14; Cl, 28.24; N, 11.16; O, 8.50; S, 8.51。% 实测值 C, 41.43; H, 2.58; N, 10.81; S, 7.84)。

实施例 3: N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺

N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺可以如实施例 1 所述由 0.18g 5-氨基-3-氯-1H-吡唑、20ml 四氢呋喃、0.25ml 三乙胺和 0.23g 3-氟苯磺酰氯制得。由此得到 0.13g 黄色泡沫形式的 N-(3-氯-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺，其在约 80℃ 下分解。(元素分析 $C_{13}H_9ClFN_3O_2S$: %计算值: 47.93; H, 2.78; Cl, 10.88; F, 5.83; N, 12.90; O, 9.82; S, 9.84。%实测值 C, 48.11; H, 2.64; F, 5.14; N, 13.14; S, 8.22)。

实施例 4: N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺

N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 0.6g 5-氨基-3-氟基-1H-吡唑、12ml 吡啶和 0.73g 3-氟苯磺酰氯制得。由此得到 1g 熔点为 227℃ 的黄色固体形式的 N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺。(元素分析 $C_{14}H_9FN_4O_2S$: %计算值 C, 53.16; H, 2.87; F, 6.01; N, 17.71; O, 10.12; S, 10.14。%实测值 C, 52.86; H, 2.63; F, 5.67; N, 16.04)。

5-氨基-3-氟基-1H-吡唑可以通过下面的方式获得: 将 33g 硫酸亚铁和 52ml 蒸馏水的悬浮液滴加到 3.1g 3-氟基-5-硝基-1H-吡唑和 145ml 乙醇的悬浮液中。将该反应介质在 20℃ 的温度下搅拌 30 分钟, 然后在 10 分钟内向其中滴加 39ml 32% 氨水。将由此而得到的黑色悬浮液回流 2 小时, 然后使其再回到 20℃ 的温度下。向该反应介质中加入 300ml 蒸馏水, 用 300ml 和 150ml 乙酸乙酯进行萃取。用 clarcel 对有机相过滤, 用硫酸镁干燥并通过减压蒸发进行浓缩。将所得的褐色固体通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物进行洗脱。在减压干燥后, 得到 1.1 g 熔点为 211℃ 的褐色固体形式的 5-氨基-3-氟基-1H-吡唑。

3-氟基-5-硝基-1H-吡唑可以按照 N. V. SAVITSKAYA 等人, J. Gen. Chem. USSR, (31), 3037(1961)的描述进行制备。

实施例 5: N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 2 所述

由 0.55g 3-氟基-5-氨基-1H-吡唑、10ml 吡啶和 0.88g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯制得。由此得到 0.15g 熔点为 272℃ 的黄色粉末形式的 N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{15}H_{12}N_4O_4S_2 \cdot 0.85H_2O$: % 计算值 C, 47.87; H, 3.21; N, 14.88; S, 17.04。% 实测值 C, 47.88; H, 3.01; N, 14.75; S, 17.45)。

实施例 6: 3-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 0.4g N-(N-叔丁氧基羰基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺、3.5ml 氯仿和 0.127ml 三甲基碘硅烷的溶液在 20℃ 下搅拌 18 小时。向反应介质中加入 10ml 5% 氨水, 用 40ml 二氯甲烷萃取。将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物洗脱。在 3S 黑的存在下将该灰色的固体用 25ml 二氯甲烷重结晶。由此得到 0.1g 熔点为 200℃ 的白色固体形式的 3-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{19}H_{14}FN_3O_2S$: % 计算值 C, 62.11; H, 3.84; F, 5.17; N, 11.44。% 实测值 C, 62.09; H, 3.69; F, 4.88; N, 11.44)。

^1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , $[\delta]$ ppm): 7.15 (dd, $J=9$ 和 1.5 Hz: 1H); 从 7.40 至 7.70 (mt: 8H); 7.61 (宽 s: 1H); 7.78 (宽 d, $J=7.5$ Hz: 2H); 10.21 (未解析的峰: 1H); 13.27 (宽 s: 1H)。

N-(N-叔丁氧基羰基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺可以如实施例 1 所述由 0.4g 5-氨基-N-叔丁氧基羰基-3-苯基-1H-吡唑、15ml 四氢呋喃、0.36ml 三乙胺和 0.27g 3-氟苯磺酰氯制得。由此得到 0.45g 熔点为 100℃ 的赭色固体形式的 N-(N-叔丁氧基羰基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺。

5-氨基-N-叔丁氧基羰基-3-苯基-1H-吡唑可以通过下面的方式获得: 将 0.12g 10% 钨/炭和 0.68g 甲酸铵加入到 0.8g N-叔丁氧基羰基-5-硝基-3-苯基-1H-吡唑和 14ml 甲醇的溶液中。将该悬浮液在 20℃ 下搅拌 18 小时。向该反应介质中加入 50ml 蒸馏水, 用 50ml 和 25ml 乙酸乙酯进行萃取。

将有机相合并，用硫酸镁干燥，过滤，并通过减压蒸发进行浓缩。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷作为洗脱剂。由此得到 0.6g 熔点为 191℃ 的米色固体形式的 5-氨基-N-叔丁氧基羰基-3-苯基-1H-吡唑。

N-叔丁氧基羰基-5-硝基-3-苯基-1H-吡唑可以通过下面的方式获得：将 6.8g 二碳酸二叔丁酯在 70ml 二氯甲烷中的溶液在 30 分钟内滴加到冷却至 0℃ 的 5g 5-硝基-3-苯基-1H-吡唑、100ml 二氯甲烷、5.9ml 三乙胺和 0.6g 4-二甲基氨基吡啶的溶液中。将其在 20℃ 下搅拌 18 小时。向该反应介质中加入 200ml 蒸馏水，用 100ml 二氯甲烷进行萃取。将有机相用硫酸镁干燥，过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷作为洗脱剂。由此得到 6.9g 熔点为 110℃ 的白色固体形式的 N-叔丁氧基羰基-5-硝基-3-苯基-1H-吡唑。

5-硝基-3-苯基-1H-吡唑可以按照专利 WO 0153268 的描述进行制备。

实施例 7: 2-甲基磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 1 所述由 0.5g 5-氨基-3-苯基-1H-吡唑、26ml 四氢呋喃、0.67ml 三乙胺和 0.66g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯来制备。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。在 3S 黑的存在下用 35ml 异丙醇重结晶后，得到 0.6g 熔点为 223℃ 的褐色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析: C₂₀H₁₇N₃O₄S₂: %计算值 C, 56.19; H, 4.01; N, 9.83; O, 14.97; S, 15.00。%实测值 C, 56.22; H, 4.08; N, 9.72; S, 14.48)。

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, [δ] ppm): 3.53 (s, 3H); 7.13 (dd, J=9 和 1.5 Hz: 1H); 7.43 (宽 t, J=7.5 Hz: 1H); 7.50 (d, J=9 Hz: 1H); 7.53 (宽 t, J=7.5 Hz: 2H); 7.67 (d, J=1.5 Hz: 1H); 7.77 (宽 d, J=7.5 Hz: 2H); 7.75-8.00 (mt: 3H); 8.26 (宽 d, J=8 Hz: 1H); 9.36 (未解析的峰: 1H); 13.27 (宽 s: 1H)。

5-氨基-3-苯基-1H-吡唑可以如实施例 4 所述由 5g 5-硝基-3-苯基-1H-吡唑、75ml 乙醇、77.5g 硫酸亚铁、65ml 水和 50ml 32% 氨水制得。由此

得到 2.1g 熔点为 62℃ 的白色粉末形式的 5-氨基-3-苯基-1H-吡唑。

实施例 8: 3,4-二氯-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3,4-二氯-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 1 所述由 1g 5-氨基-3-苯基-1H-吡唑、52ml 四氢呋喃、1.34ml 三乙胺和 1.29g 3,4-二氯苯磺酰氯制得。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化,用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。在 3S 黑的存在下用 35ml 二异丙基醚重结晶后,得到 0.3g 熔点为 216℃ 的浅灰色固体形式的 3,4-二氯-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析: $C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_2S$: %计算值 C, 54.56; H, 3.13; Cl, 16.85; N, 10.05; O, 7.65; S, 7.67。%实测值 C, 54.67; H, 2.90; Cl, 16.85; N, 10.08; S, 7.21)。

实施例 9: 3-氟-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3-氟-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 6 所述由 1.35g N-(N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺、13.5ml 氯仿和 0.47ml 三甲基碘硅烷制得。由此得到 0.6g 熔点为 120℃ 的白色泡沫形式的 3-氟-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析: $C_{14}H_{12}FN_3O_2S \cdot 0.39CH_2Cl_2$: %计算值, C, 55.07; H, 3.96; F, 6.22; N, 13.76; O, 10.48; S, 10.50。%实测值 C, 54.99; H, 2.70; N, 13.81; S, 10.18)。

N-(N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺可以如实施例 1 所述由 0.9g 5-氨基-N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑、40ml 四氢呋喃、1ml 三乙胺和 0.78g 3-氟苯磺酰氯制得。由此得到 0.1g 熔点为 195℃ 的奶油色固体形式的 N-(N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺。

5-氨基-N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑可以如实施例 6 所述由 3.4g N-叔丁氧基羰基-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑、50ml 甲醇、0.61g 10%钯/炭和 3.53g 甲酸铵制得。由此得到 2.7g 熔点为 185℃ 的奶油色固体形式的 5-氨基-N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑。

N-叔丁氧基羰基-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑可以如实施例 6 所述由 1.9g

3-甲基-5-硝基-1H-吡唑、85ml 二氯甲烷、3ml 三乙胺、0.31g 4-二甲基氨基吡啶和 3.5g 二碳酸二叔丁酯制得。由此得到 3.5g 熔点为 171℃ 的奶油色固体形式的 N-叔丁氧基羰基-3-甲基-5-硝基-1H-吡唑。

3-甲基-5-硝基-1H-吡唑可以通过下面的方式获得：将 13ml 水合肼加入到 16.3g 2-溴-5-硝基苯乙酮和 400ml 乙醇的溶液中。将反应介质在回流下搅拌 8 小时，然后使其再回到 20℃。在加入 600ml 蒸馏水后，将水相用 600ml 和 300ml 乙酸乙酯进行萃取。将有机相用硫酸镁干燥，过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇(100/0 至 98/2 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 1.9g 熔点为 220℃ 的赭色固体形式的 3-甲基-5-硝基-1H-吡唑。

2-溴-5-硝基苯乙酮可以按照专利 WO 9322287 的描述进行制备。

实施例 10: 2-甲基磺酰基-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 6 所述由 1.45g N-(N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺、12.6ml 氯仿和 0.44ml 三甲基碘硅烷制得。由此得到 0.35g 熔点高于 260℃ 的白色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析: C₁₅H₁₅N₃O₄S₂: %计算值 C: 49.30; H, 4.14; N, 11.50; O, 17.51; S, 17.55。%实测值 C, 48.99; H, 4.45; N, 11.67; S, 17.23)

N-(N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 1 所述由 0.9g 5-氨基-N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑、55ml 四氢呋喃、1ml 三乙胺和 1.02g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯制得。由此得到 1.5g 熔点为 228℃ 的粉红色固体形式的 N-(N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。

实施例 11: N-(3-氟苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺

N-(3-氟苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺可以通过下面的方式获得：将 0.98ml 3-氟苯胺滴加到冷却至 0℃ 的 2.57g (1H-吡唑-5-基)磺酰氯在 40ml

吡啶中的溶液中。将其在 0℃ 下搅拌 2 小时，然后在 20℃ 下搅拌 18 小时。将反应介质通过减压蒸发进行浓缩，然后向得到的残余物中加入 50ml 乙酸乙酯和 40ml 水。将有机相用 2 × 20ml 水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用乙酸乙酯/环己烷(1/3 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 8mg 橙色固体形式的 N-(3-氟苯基)-(1H-吡唑-5-基)磺酰胺。

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, 加入几滴 CD₃COOD d₄, [δ] ppm): 6.79 (ddd, J=9-8 和 2.5 Hz: 1H); 从 6.90 至 7.00 (mt: 2H); 7.23 (td, J=8 和 7.5 Hz: 1H); 7.71 (mt: 2H); 8.27 (s: 1H); 8.34 (宽 s: 1H)。

(1H-吡唑-5-基)磺酰氯可以通过下面的方式获得：将 762mg 亚硝酸钠在 1.2ml 蒸馏水中的溶液滴加到冷却至约 -5℃ 的 1.37g 5-氨基-1H-吡唑在 7ml 100% 乙酸和 8ml 盐酸(d=1.18)的溶液中，将其在 -10℃ 下搅拌 20 分钟。将该反应介质用二氧化硫饱和，在继续引入二氧化硫的同时，向其中加入 1g 氯化铜(II)在 1ml 蒸馏水中的溶液。使反应介质再回到 20℃，然后将其加温至 30℃ 直至不再放出二氧化硫。将反应介质通过减压蒸发进行浓缩。由此得到 2.57g 砖红色固体，将该固体直接用于随后的步骤。

实施例 12: 3-氟-N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3-氟-N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 230mg 5-氨基-3-碘-1H-吡唑、5ml 吡啶和 173mg 3-氟苯磺酰氯制得。由此得到 40mg 熔点为 189℃ 的奶油色固体形式的 3-氟-N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, [δ] ppm): 7.05 (d, J=2 Hz: 1H); 7.17 (dd, J=9 和 2 Hz: 1H); 从 7.40 至 7.70 (mt: 5H); 10.40 (未解析的宽峰: 1H); 13.50 (宽 s: 1H)。

5-氨基-3-碘-1H-吡唑可以如实施例 4 所述由 1g 3-碘-5-硝基-1H-吡唑、20ml 乙醇、6.9g 硫酸亚铁、10.8ml 蒸馏水和 8.2ml 32% 氨水制得。由此得到 230mg 黄色泡沫状 5-氨基-3-碘-1H-吡唑(R_f=0.12, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 乙酸乙酯/二氯甲烷(2/8 体积比))。

3-碘-5-硝基-1H-吡唑可以按照 U. WRZECIONO 等人, 在 *Pharmazie*, 34(1), 20(1979)中的描述进行制备。

实施例 13: 2-甲基磺酰基-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 1g 5-氨基-1H-吡唑、20ml 吡啶和 1.91g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯制得。由此得到 0.64g 熔点为 245℃ 的白色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$: %计算值 C, 47.85; H, 3.73; N, 11.96; O, 18.21; S, 18.25。%实测值 C, 47.42; H, 3.72; N, 11.64; S, 17.97)。

实施例 14: 3,4-二氯-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3,4-二氯-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 1g 5-氨基-1H-吡唑、20ml 吡啶和 1.84g 3,4-二氯苯磺酰氯制得。由此得到 0.55g 熔点为 209℃ 的绿色固体形式的 3,4-二氯-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{13}H_9Cl_2N_3O_2S$: %计算值 C, 45.63; H, 2.65; Cl, 20.72; N, 12.28; O, 9.35; S, 9.37。%实测值 C, 45.87; H, 2.72; Cl, 21.10; N, 12.27; S, 9.21)。

实施例 15: 3-氟-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3-氟-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 1 所述由 0.4g 5-氨基-1H-吡唑、20ml 四氢呋喃、0.83ml 三乙胺和 0.88g 3-氟苯磺酰氯制得。由此得到 0.32g 奶油色固体形式的 3-氟-N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。

^1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , [δ] ppm): 7.08 (dd, $J=9$ 和 2 Hz: 1H); 从 7.40 至 7.70 (mt: 6H); 8.02 (s: 1H); 10.20 (宽 s: 1H); 13.06 (宽 s: 1H)。

实施例 16: 3-氟-N-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3-氟-N-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 51mg 5-氨基-3-羟基-1H-吡唑、1.5ml 吡啶和 69mg 3-氟苯磺酰氯制得。由此得到 6mg 白色固体形式的 3-氟-N-(3-羟基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, $[\delta]$ ppm): 7.03 (dd, $J=9$ 和 2 Hz: 1H); 7.19 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7.30 (d, $J=2$ Hz: 1H); 从 7.40 至 7.70 (mt: 4H); 10.07 (未解析的峰: 1H); 10.50 (十分宽的未解析的峰: 1H); 11.43 (十分宽的未解析的峰: 1H)。

5-氨基-3-羟基-1H-吡唑可以如实施例 4 所述由 360mg 3-羟基-5-硝基-1H-吡唑、20ml 乙醇、4.25g 硫酸亚铁、5ml 32% 氨水和 6.7ml 蒸馏水制得。由此得到 40mg 浅绿色糊状物形式的 5-氨基-3-羟基-1H-吡唑，将其直接用于随后的步骤中。

实施例 17: 1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯

1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯可以通过下面的方式获得: 将 193mg 1-乙酰基-1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯和 0.19ml 盐酸($d=1.18$)在 1.65ml 蒸馏水中的悬浮液回流 16 小时。使其回到 20°C ，然后用饱和碳酸氢钠水溶液将反应介质的 pH 碱化至 8 并用 $2 \times 10\text{ml}$ 二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用氯化钙干燥，过滤并通过减压蒸发进行浓缩。向所得的半透明的油中加入 2ml 二异丙基醚并通过研制进行浓缩。将所得的固体通过过滤分离出来，用 $2 \times 1\text{ml}$ 二异丙基醚洗涤并减压干燥。由此得到 100mg 熔点为 104°C 的白色固体形式的 1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯。(元素分析 $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$: %计算值 C, 53.42; H, 3.10; F, 6.50; N, 9.58; O, 16.42; S, 10.97。%实测值 C, 53.5; H, 2.9; F, 6.2; N, 9.6)。

1-乙酰基-1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯可以通过下面的方式获得: 将 0.15g 3-氟苯磺酰氯在 2ml 四氢呋喃中的溶液滴加到冷却至 0°C 的 132mg 1-乙酰基-5-羟基-1H-吡唑在 5ml 无水四氢呋喃和 0.2ml 三乙胺中的溶液中。将该反应介质在 0°C 下搅拌 3 小时，然后使其回到 20°C ，用 15ml 蒸馏水水解并用 $3 \times 15\text{ml}$ 乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用硫酸镁干燥，过滤并减压浓缩。由此得到一种白色粉末，将其重新悬浮于二异丙基醚中，通过过滤将其分离出来，用二异丙基醚洗涤并在减压下干燥。由此得到 193mg 白色固体形式的 1-乙酰基-1H-吡唑-5-基 3-氟苯磺酸酯($R_f=0.50$ ，硅胶薄层色谱，洗脱剂: 环己烷/二氯甲烷(1/9 体积比))。

1-乙酰基-5-羟基-1H-吡唑可以通过下面的方式获得：将 467mg 1-乙酰基-5-苄氧基-1H-吡唑、525mg 甲酸铵、1g 10%钨/炭和 50ml 丙酮的悬浮液回流 3 小时。在使其回到 20℃后，用 Celite 535 垫对反应介质进行过滤。将滤液通过减压蒸发进行浓缩，将所得的油再次通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇(98/2 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 132mg 白色固体形式的 1-乙酰基-5-羟基-1H-吡唑($R_f=0.32$ ，硅胶薄层色谱，洗脱剂：甲醇/二氯甲烷(2/98 体积比))。

1-乙酰基-5-苄氧基-1H-吡唑可以通过下面的方式获得：将 0.8ml 乙酸酐加入到 500mg 4-苄氧基-2-甲基苯胺在 3ml 甲苯中的溶液中并将该反应介质在 90℃下加热 1 小时。在约 90℃下向该溶液中滴加 0.55ml 亚硝酸叔丁酯。继续加热 1 小时 30 分钟，然后将该反应介质冷却至 20℃并在减压下浓缩至干燥。向固体残余物加入 5ml 氯仿并将有机相用 4ml 5%碳酸钾水溶液进行洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将所得固体通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷/环己烷(9/1 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 467mg 褐色粉末形式的 1-乙酰基-5-苄氧基-1H-吡唑($R_f=0.54$ ，硅胶薄层色谱，洗脱剂：环己烷/二氯甲烷(1/9 体积比))。

4-苄氧基-2-甲基苯胺可以按照 T. GRAYBILL 等人在 Bioorg. Med. Chem. Lett., 5(4), 387(1995)中的描述进行制备。

实施例 18: N-苄基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

N-苄基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺可以如实施例 2 所述由 40mg N-苄基-5-氨基-1H-吡唑-3-甲酰胺、4ml 吡啶和 40mg 2-甲基磺酰基苯磺酰氯制得。由此得到 50mg 熔点为 258℃的浅黄色固体形式的 N-苄基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。(元素分析 $C_{21}H_{18}N_4O_5S_2 \cdot 0.48H_2O$: %计算值 C, 53.61; H, 3.86; N, 11.91; O, 17.00; S, 13.63。%实测值 C, 53.17; H, 3.48; N, 11.58; S, 14.08)。

N-苄基-5-氨基-1H-吡唑-3-甲酰胺可以以下面的方式来制备：将 1.18g O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、1.1ml 二异丙基

乙基胺和 0.28ml 苯胺加入到 0.5g 5-氨基-1H-吡啶-3-甲酸在 24ml 二甲基甲酰胺的溶液中。将反应介质在 20℃ 下搅拌 18 小时。向该反应介质中加入 100ml 蒸馏水, 用 100ml 和 50ml 乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 40mg 熔点为 242℃ 的绿色固体形式的 N-苯基-5-氨基-1H-吡啶-3-甲酰胺。

5-氨基-1H-吡啶-3-甲酸可以按照 G. BISTOCCHI 等人在 *Farmaco.*, 36(5), 315(1981) 中的描述进行制备。

实施例 19: N-甲基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡啶-3-甲酰胺

N-甲基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡啶-3-甲酰胺可以如实施例 2 所述由 40mg N-甲基-5-氨基-1H-吡啶-3-甲酰胺、1.2ml 吡啶和 40mg 3-氟苯磺酰氯制得。由此得到 20mg 熔点高于 260℃ 的米色固体形式的 N-甲基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡啶-3-甲酰胺。(元素分析 $C_{15}H_{13}N_4O_3S \cdot 0.74H_2O$: % 计算值 C, 51.72; H, 3.76; F, 5.45; N, 16.08; O, 13.78; S, 9.20。% 实测值 C, 51.74; H, 3.31; N, 15.71; S, 8.36)。

N-甲基-5-氨基-1H-吡啶-3-甲酰胺可以如实施例 18 所述由 0.5g 5-氨基-1H-吡啶-3-甲酸、24ml 二甲基甲酰胺、1.18g O-(7-氟杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、1.6ml 二异丙基乙基胺和 0.2g 甲基胺单盐酸盐来进行制备。由此得到 60mg 熔点为 173℃ 的褐色固体形式的 N-甲基-5-氨基-1H-吡啶-3-甲酰胺。

实施例 20: 5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡啶-3-甲酰胺和 5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡啶-3-甲酸钠

5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡啶-3-甲酰胺可以通过下面的方式获得: 将 6ml 10% 氢氧化钠和 0.23g N-(3-氟基-1H-吡啶-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺的溶液在 100℃ 下加热 3 小时。向该反应介质中加入冰, 在约 5℃ 下用 2N 盐酸溶液将其酸化至 pH 大约为 3, 然后用 2 × 50ml 乙酸乙

酯萃取。将合并的有机相过滤，用硫酸镁干燥，再次过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇(97.5/2.5 体积比)混合物作为洗脱剂。第一次收集到 200 mg 黄色结晶，向其中加入 5ml 二异丙基醚，在用烧结玻璃漏斗过滤，用 2 × 2ml 二异丙基醚洗涤并在 50℃ 下减压干燥后，得到 100mg 熔点高于 260℃ 的黄色固体形式的 5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。(元素分析 $C_{15}H_{14}N_4O_5S_2 \cdot 0.52H_2O$, %计算值 C, 45.68; H, 3.58; N, 14.20; O, 20.28; S, 16.26。%实测值 C, 45.67; H, 3.39; N, 13.79; S, 16.06)。

用色谱法继续纯化，用二氯甲烷/甲醇(9/1 体积比)混合物作为洗脱剂，收集得到第二批 100mg 白色结晶，将其用甲醇(5ml)和二氯甲烷(2.5ml)的混合物在回流下处理，用烧结玻璃漏斗过滤，用 2 × 2.5ml 甲醇洗涤并在 50℃ 下减压干燥，得到 30mg 熔点高于 260℃ 的米色固体形式的 5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酸钠。(元素分析 $C_{15}H_{12}N_3NaO_6S_2 \cdot 0.36MeOH$, %计算值 C, 43.16; H, 2.90; N, 10.07, Na: 5.51; O, 23.00; S, 15.36。%实测值 C, 40.80; H, 2.30; N, 9.39; S, 15.41)。

实施例 21: 5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺和 5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酸

5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺可以如实施例 20 所述由 6ml 10% 氢氧化钠和 0.4g N-(3-氟基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺制得。由此得到 0.2g 熔点为 227℃ 的黄色固体形式的 5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。(元素分析 $C_{14}H_{11}FN_4O_3S \cdot 0.23H_2O \cdot 0.48CH_3CO_2C_2H_5$: %计算值 C, 50.29; H, 3.32; F, 5.68; N, 16.76; O, 14.36; S, 9.59。%实测值 C, 50.42; H, 3.25; F, 5.57; N, 16.31; S, 9.14)。

还得到 0.21g 熔点高于 260℃ 的白色固体形式的 5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酸。(元素分析 $C_{14}H_{10}FN_3O_4S \cdot 0.71CH_2Cl_2$: %计算值 C, 50.14; H, 3.01; F, 5.67; N, 12.53; O, 19.96; S, 9.56。%实测值 C, 50.13; H, 2.66; F, 4.85; N, 12.96; S, 9.65)。

实施例 22: N-苯基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

N-苯基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺可以如实施例 18 所述由 0.45g 5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酸、11ml 二甲基甲酰胺、0.56g O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐、0.38g 二异丙基乙基胺和 0.14g 苯胺制得。由此得到 70mg 熔点高于 260℃的褐色固体形式的 N-苯基-5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。(元素分析: $C_{20}H_{15}FN_4O_3S \cdot 0.73H_2O$: %计算值 C, 58.54; H, 3.68; F, 4.63; N, 13.65; O, 11.69; S, 7.81。%实测值 C, 58.09; H, 3.18, N 13.58; S, 7.43)。

实施例 23: N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺

N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺可以如实施例 2 所述由 0.45g N-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺、10ml 吡啶和 0.35g 3-氟苯磺酰氯制得。由此得到 0.6g 熔点为 225℃的白色固体形式的 N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺。(元素分析 $C_{20}H_{15}FN_4O_3S$: %计算值 C, 58.53; H, 3.68; F, 4.63; N, 13.65; O, 11.69; S, 7.81。%实测值 C, 58.38; H, 3.42; N, 13.56; S, 7.44)。

^1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , [δ] ppm): 7.10 (dd, $J=9$ 和 2 Hz: 1H); 7.39 (d, $J=9$ Hz: 1H); 从 7.40 至 7.70 (mt: 7H); 7.42 (宽 s: 1H); 8.07 (宽 d, $J=7.5$ Hz: 2H); 10.20 (未解析的宽峰: 1H); 10.72 (宽 s: 1H); 12.77 (宽 s: 1H)。

N-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺可以如实施例 4 所述由 0.6g N-(5-硝基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺、21ml 乙醇、4.2g 硫酸亚铁、6.6ml 水和 5.1ml 32%氨水制得。由此得到 0.4g 熔点为 116℃的黄色粉末状的 N-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺。

N-(5-硝基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺可以通过下面的方式获得: 将 0.39ml 苯甲酰氯滴加到冷却至 0℃的 0.6g 3-氨基-5-硝基-1H-吡唑和 5ml 吡啶的溶液中。使反应介质再回到 20℃并将其搅拌 18 小时。在加入 20ml 蒸馏水后, 用 20ml 和 10ml 乙酸乙酯对反应介质进行萃取。将有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过

硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 0.9g 熔点为 231℃的橙色固体形式的 N-(5-硝基-1H-吡唑-3-基)苯甲酰胺。

实施例 24: N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 1 所述由 0.5g 5-氨基-1H-吡唑、25ml 四氢呋喃、1.05ml 三乙胺和 0.73g 苯磺酰氯制得。由此得到 0.6g 熔点为 179℃的奶油色固体形式的 N-(1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{13}H_{11}N_3O_2S$: %计算值 C, 57.13; H, 4.06; N, 15.37; O, 11.71; S, 11.73. %实测值 C, 56.90; H, 4.24; N, 14.21; S, 10.67)。

实施例 25: 3,4-二氯-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3,4-二氯-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 6 所述由 0.8g N-(N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺、7.1ml 氯仿和 0.25ml 三甲基碘硅烷制得。由此得到 0.5g 熔点为 184℃的白色固体形式的 3,4-二氯-N-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析: $C_{14}H_{11}Cl_2N_3O_2S \cdot 0.04CH_2Cl_2$: %计算值, C, 47.21; H, 3.11; Cl, 19.90; N, 11.80; O, 8.98; S, 9.00. %实测值 C, 47.65; H, 2.56; Cl, 19.97; N, 11.89; S, 8.92)。

N-(N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺可以如实施例 1 所述由 1g 5-氨基-N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑、50ml 四氢呋喃、1.15ml 三乙胺和 1.1g 3,4-二氯苯磺酰氯制得。由此得到 0.8g 熔点为 171℃的白色固体形式的 N-(N-叔丁氧基羰基-3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3,4-二氯苯磺酰胺。

实施例 26: N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺

N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 0.3g N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺、24ml 乙醇和 1.08ml

37%盐酸的溶液在 100℃下加热 30 小时。将冷却的反应介质减压浓缩。向由此得到的残余物中加入 20ml 水和氢氧化钠水溶液以将 pH 调节至 11, 然后将其用 3 × 25ml 乙酸乙酯萃取。将所合并的有机相过滤, 用硫酸镁干燥, 再次过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。将由此得到的固体用 5ml 异丙醇重结晶。在 60℃下减压干燥后, 得到 0.1g 熔点为 216℃ 的白色固体形式的 N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3-氟苯磺酰胺。(元素分析 $C_{13}H_{11}FN_4O_2S$ %计算值 C, 50.97; H, 3.62; F, 6.20; N, 18.29; O, 10.45; S, 10.47。%实测值 C, 50.80; H, 3.72; N, 18.14; S, 10.21)。

实施例 27: 3-氟-N-(3-甲基磺酰基氨基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3-氟-N-(3-甲基磺酰基氨基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 0.1g 5-氨基-3-甲基磺酰基氨基-1H-吡唑、5ml 吡啶和 83mg 3-氟苯磺酰氯制得。由此得到 30mg 熔点为 230℃ 的米色固体形式的 3-氟-N-(3-甲基磺酰基氨基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{14}H_{13}FN_4O_4S_2 \cdot 0.57H_2O$: %计算值 C, 43.75; H, 3.41; F, 4.94; N, 14.57; O, 16.65; S, 16.68。%实测值 C 43.75; H, 2.86; N, 14.77; S, 15.93)。

5-氨基-3-甲基磺酰基氨基-1H-吡唑可以如实施例 4 所述由 256mg 3-甲基磺酰基氨基-5-硝基-1H-吡唑、10ml 乙醇、2g 硫酸亚铁、3.2ml 水和 2.4ml 32%氨水制得。由此得到 0.1g 油状物形式的 5-氨基-3-甲基磺酰基氨基-1H-吡唑, 将其直接用于随后的步骤中。

3-甲基磺酰基氨基-5-硝基-1H-吡唑可以如实施例 2 所述由 0.7g 3-氨基-5-硝基-1H-吡唑、23ml 吡啶和 0.455g 甲基磺酰氯制得。由此得到 0.85g 橙色粉末形式的 3-甲基磺酰基氨基-5-硝基-1H-吡唑, 将其直接用于随后的步骤中。

3-氨基-5-硝基-1H-吡唑可以按照 E. PARNELL 在 Journal of Chemical Society, 2363(1959)中的描述进行制备。

实施例 28: N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺

N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺可以通过下面的方式获得: 将 0.037ml 乙酰氯滴加到冷却至 0℃ 的 0.16g 3-氟-N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺和 3.2ml 吡啶的溶液中。然后将该反应介质在 25℃ 搅拌过夜。在加入 20ml 水后, 将反应介质用 3 × 10ml 乙酸乙酯萃取。将所合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/甲醇(97.5/2.5 体积比)混合物作为洗脱剂。将所得的固体用 6ml 异丙醇重结晶。在 60℃ 下减压干燥后, 由此得到 0.1g 熔点为 246℃ 的白色固体形式的 N-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺。(元素分析 $C_{15}H_{13}FN_4O_3S \cdot 0.2H_2O$: % 计算值 C, 51.73, H 3.76; F, 5.45; N, 16.08; O, 13.78; S, 9.20. % 实测值 C, 51.75; H, 2.82; F, 5.07; N, 16.04; S, 8.13)。

实施例 29: N-环己基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

N-环己基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺可以如实施例 2 所述由 0.25g 5-氨基-N-环己基-1H-吡唑-3-甲酰胺、5ml 吡啶和 246mg 2-甲基磺酰基苯磺酰氯来进行制备。由此得到 38mg 在高于 260℃ 的温度下熔化的浅黄色固体形式的 N-环己基-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-甲酰胺。(元素分析 $C_{21}H_{24}N_4O_5S_2$: % 计算值 C, 52.93; H, 5.08; N, 11.76; O, 16.79; S, 13.46. % 实测值 C, 52.62; H, 5.05; N, 11.19; S, 12.44)。

5-氨基-N-环己基-1H-吡唑-3-甲酰胺可以通过下面的方式获得: 将 1.57g N-环己基-5-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺、80ml 甲醇、1.37g 甲酸铵和 0.314g 氢氧化钡的悬浮液回流 2 小时。使反应介质再回到 25℃ 并用烧结玻璃漏斗用 Celite® 过滤。将所得的固体用甲醇洗涤, 将滤液通过减压蒸发进行浓缩。向由此得到的油状物中加入 80ml 二氯甲烷和 80ml 水。将有机相用 2 × 60ml 蒸馏水洗涤, 将所得的水相用 80ml 二氯甲烷进行萃取。将合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤并通过减压蒸发进行浓缩。由此得到 1.17g 浅桃红色固体形式的 5-氨基-N-环己基-1H-吡唑-3-甲酰胺($R_f=0.40$, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇(9/1 体积比))。

N-环己基-5-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺可以通过下面的方式获得：将 2.5g 5-硝基-1H-吡唑-3-甲酸、150ml 二氯甲烷、75ml 二甲基甲酰胺、0.16g 1-羟基苯并三唑和 2.75g 1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺盐酸盐的溶液在 25℃ 下搅拌 15 分钟，然后向其中加入 1.7ml 环己基胺和 1.7ml 三乙胺。将该反应介质搅拌 70 小时并通过减压蒸发进行浓缩。向由此得到的残余物中加入 50ml 二氯甲烷和 50ml 二异丙基乙基胺。过滤后，向所得的糊状物中加入 80ml 蒸馏水，用烧结玻璃漏斗将固体滤出，用 2 × 50ml 水洗涤，然后减压干燥。向所得的固体中加入 50ml 乙酸乙酯，用烧结玻璃漏斗过滤，用 2 × 25ml 乙酸乙酯洗涤并在 50℃ 下减压干燥。由此得到 1.57g 灰白色固体形式的 N-环己基-5-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺(Rf=0.90, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂:氯仿/甲醇/20%氨水(12/3/0.5 体积比))。

5-硝基-1H-吡唑-3-甲酸可以按照 G. BISTOCCHI 等人在 *Farmaco*, 36(5), 315(1981)中的描述进行制备。

实施例 30: N-[3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以通过下面的方式获得：将 0.515g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯在 3ml 四氢呋喃中的溶液滴加到冷却至 0℃ 的 0.45g 5-氨基-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑、15ml 四氢呋喃和 0.165ml 吡啶的溶液中。将其在 0℃ 下反应 30 分钟并在 20℃ 下反应 2 小时后，向该反应介质中加入 50ml 蒸馏水。将反应介质用 30ml 乙酸乙酯萃取。将有机相用 3 × 20ml 蒸馏水洗涤并用 30ml 乙酸乙酯再对水相进行萃取。将有机相合并，用硫酸镁干燥，过滤并通过减压蒸发浓缩至干燥。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷/乙酸乙酯(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 0.79g 熔点为 242℃ 的白色粉末状 N-[3-(4-氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 C₂₀H₁₆ClN₃O₄S₂·0.65CH₃OH: %计算值 C, 52.01; H, 3.49; Cl, 7.67; N, 9.10; O, 13.85; S, 13.88。%实测值 C, 52.02; H, 3.78; Cl, 7.91; N, 9.21; S, 13.45)。

5-氨基-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑可以如实施例 4 所述由 1g 3-(4-氯苯基)-5-硝基-1H-吡唑、15ml 乙醇、13.5g 硫酸亚铁、13ml 蒸馏水和 10ml 32% 氨水来制备。由此得到 0.45g 熔点为 163℃ 的橙红色粉末形式的 5-氨基-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑。

3-(4-氯苯基)-5-硝基-1H-吡唑可以以下面的方式来进行制备：将 5.9g 2,4'-二氯-5-硝基二苯酮、4.8ml 水合肼和 140ml 乙醇的溶液回流 20 小时。然后使该反应介质再回到 20℃ 并用烧结玻璃漏斗对形成的沉淀进行过滤并用二异丙基醚对其进行洗涤。将由此得到的粉末通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷作为洗脱剂。由此得到 3.5g 熔点为 212℃ 的黄色粉末形式的 3-(4-氯苯基)-5-硝基-1H-吡唑。

2,4'-二氯-5-硝基二苯酮可以按照 F. D. BELLAMY 等人在 J. Med. Chem., 1991, 34(5), 1545 中的描述进行制备。

实施例 31: N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺

N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 3.47g 5-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑、1.29ml 吡啶和 2.03ml 苯磺酰氯来进行制备。由此得到 1.7g 熔点为 172℃ 的白色固体形式的 N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺。(元素分析 $C_{20}H_{17}N_3O_3S \cdot 0.2CH_2Cl_2$: % 计算值 C, 63.31; H, 4.52; N, 11.07; O, 12.65; S, 8.45。% 实测值 C, 62.90; H, 4.40; N, 11.00; S, 8.02)。

5-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑可以按照专利 WO 0210137 的描述来进行制备。

实施例 32: N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 2.3g 5-氨基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑、0.94ml 吡啶、50ml 四氢呋喃和 2.93g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯来进行制备。由此得到 1.62g 熔点为 244℃ 的浅黄色固体形式的 N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺

酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$: %计算值 C, 55.13; H, 4.19; N, 9.18; O, 17.48; S, 14.02。%实测值 C, 54.71; H, 4.19; N, 9.18; S, 13.87)。

实施例 33: N-[3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 0.7g 5-氨基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑、0.27ml 吡啶、18ml 四氢呋喃和 866mg 2-甲基磺酰基苯磺酰氯制得。由此得到 0.54g 熔点为 209℃的粉红色固体形式的 N-[3-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{20}H_{16}FN_3O_4S_2 \cdot 0.62CH_2Cl_2$: %计算值 C, 53.93; H, 3.62; F, 4.26; N, 9.43; O, 14.37; S, 14.39。%实测值 C, 53.93; H, 3.65; N, 9.44; S, 14.39)。

5-氨基-3-(4-氟苯基)-1H-吡唑可以按照专利 WO 0210137 的描述来进行制备。

实施例 34: N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺

N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺可以以下面的方式来进行制备: 将 6.56ml 三溴化硼加入到被冷却至 -60℃的 0.8g N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺和 150ml 二氯甲烷的悬浮液中。然后将该反应混合物在 -60℃下搅拌 1 小时, 然后将其在 25℃下搅拌过夜。将由此得到的溶液倾倒入 300ml 碳酸氢钠水溶液中。将有机相用 3 × 200ml 蒸馏水洗涤。将有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤并通过减压蒸发浓缩至干燥。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(6/4 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 20mg 在 190℃下分解的白色固体形式的 N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺。

^1H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , [δ] ppm): 6.91 (d, J=8.5 Hz: 2H); 7.11 (dd, J=9 和 1.5 Hz: 1H); 7.43 (d, J=9 Hz: 1H); 从 7.50 至 7.70 (mt: 6H); 7.72 (d, J=8.5 Hz: 2H); 9.64 (s: 1H); 10.05 (未解析的峰: 1H); 13.01 (宽 s: 1H)。

实施例 35: N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 34 所述由 2g N-[3-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺、1 l 二氯甲烷和 21ml 三溴化硼来进行制备。由此得到 395mg 在 150℃ 下分解的白色固体形式的 N-[3-(4-羟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{20}H_{17}N_3O_5S_2 \cdot 0.26CH_2Cl_2$: %计算值 C, 54.17; H, 3.86; N, 9.47; O, 18.04; S, 14.46。%实测值 C, 54.20; H, 3.76; N, 9.47; S, 14.26)。

实施例 36: N-(3-苄基氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-(3-苄基氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 0.12g 5-氨基-3-苄基氨基-1H-吡唑、10ml 吡啶和 0.13g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯来进行制备。由此得到 0.1g 熔点为 226℃ 的黄色固体形式的 N-(3-苄基氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{21}H_{20}N_4O_4S_2 \cdot 0.62CH_2Cl_2$: %计算值 C, 55.25; H, 4.42; N, 12.27; O, 14.02; S, 14.05。%实测值 C, 55.35; H, 4.22; N, 12.12; S, 14.10)。

5-氨基-3-苄基氨基-1H-吡唑可以如实施例 4 所述由 0.6g 3-苄基氨基-5-硝基-1H-吡唑、22ml 乙醇、4.5g 硫酸亚铁、7ml 水和 5.4ml 32%氨水制得。由此得到 0.15g 熔点为 196℃ 的褐色粉末形式的 5-氨基-3-苄基氨基-1H-吡唑。

3-苄基氨基-5-硝基-1H-吡唑可以以下面的方式来进行制备: 将 0.5g 3-氨基-5-硝基-1H-吡唑、10ml 甲醇、0.33ml 苯甲醛和 0.24g 氰基硼氢化钠的溶液回流 4 小时。向被冷却至 25℃ 的反应介质中加入 30ml 蒸馏水, 将其用 15ml 乙酸乙酯萃取三次。将有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物溶解于 25ml 甲醇中并向其中加入 0.24g 氰基硼氢化钠。通过加入盐酸的甲醇溶液将该溶液的 pH 调节至约 2, 并将其在 25℃ 下搅拌 24 小时。将由此得到的悬浮液通过减压蒸发进行浓缩并向所得的残余物中加入 30ml 水。将水相用 0.5ml 氨水中和至 pH 10 并用 3 × 25ml 乙酸乙酯对其进行萃取。将有机相合并, 用硫酸镁干

燥，过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 250mg 熔点为 222℃的橙色固体形式的 3-苄基氨基-5-硝基-1H-吡唑。

实施例 37: N-(3-甲基氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-(3-甲基氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 0.21g 5-氨基-3-甲基氨基-1H-吡唑、25ml 吡啶和 0.33g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯来进行制备。由此得到 0.3g 熔点为 220℃的奶油色固态形式的 N-(3-甲基氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{15}H_{16}N_4O_4S_2$: %计算值 C, 47.36; H, 4.24; N, 14.73; O, 16.82; S, 16.86。%实测值 C, 47.58; H, 4.35; N, 14.34; S, 16.52)。

5-氨基-3-甲基氨基-1H-吡唑可以如实施例 4 所述由 0.5g 3-甲基氨基-5-硝基-1H-吡唑、25ml 乙醇、5.2g 硫酸亚铁、8ml 水和 6.2ml 32%氨水制得。由此得到 0.1g 熔点为 215℃奶油色粉末形式的 5-氨基-3-甲基氨基-1H-吡唑。

3-甲基氨基-5-硝基-1H-吡唑可以通过下面的方式获得: 将 2.4ml 甲酸滴加到冷却至 0℃的 5ml 乙酸酐溶液中。然后将该溶液在 50℃保持 1 小时，然后将其再冷却至 -20℃。然后向其中加入 3.5g 3-氨基-5-硝基-1H-吡唑在 150ml 四氢呋喃中的溶液并将其在 -20℃下搅拌 1 小时。将该反应介质通过减压蒸发进行浓缩并将所得的残余物溶解于 50ml 四氢呋喃中。将所得溶液冷却至 0℃并向其中滴加 25ml 硼烷-二甲硫醚复合物(2M 在四氢呋喃中的溶液)。使该反应介质缓慢回到 25℃，然后将其回流 3 小时，然后再使其回到 0℃。在加入 100ml 甲醇后，向其中滴加 50ml 3M 盐酸的甲醇溶液并使该混合物回流 1 小时。使该反应介质回到 25℃并通过减压蒸发进行浓缩。向所得的残余物中加入 100ml 水并通过加入氨水将其中和至 pH 11，然后用 3 × 100ml 乙酸乙酯萃取。将有机相合并，用硫酸镁干燥，过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化，用二氯甲

烷/甲醇(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 1.1g 熔点为 252℃ 的橙色固体形式的 3-甲基氨基-5-硝基-1H-吡唑。

实施例 38: N-(3-溴-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-(3-溴-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 3.7g 5-氨基-3-溴-1H-吡唑、75ml 吡啶和 4.54g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯来进行制备。由此得到 0.88g 熔点温度高于 260℃ 的灰白色固体形式的 N-(3-溴-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{14}H_{12}BrN_3O_4S_2$: %计算值 C, 39.08; H, 2.81, Br: 18.57; N, 9.77; O, 14.87; S, 14.9。%实测值 C, 39.58; H, 2.87, Br: 18.23; N, 9.38; S, 14.53)。

5-氨基-3-溴-1H-吡唑可以按照 M. BENCHIDMI 等人在 *Heterocyclic Chemistry*, 16(8), 1599(1979)中的描述进行制备。

实施例 39: N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 391mg 2-甲基磺酰基苯磺酰氯分批加入到被冷却至 -10℃ 的 240mg 3,5-二氨基-1H-吡唑、2ml 吡啶和 3ml 四氢呋喃的溶液中。将反应介质在 -10℃ 下搅拌 2 小时, 然后使其回到 25℃。在加入 60ml 水、氨水(32%)和 30ml 乙酸乙酯后, 放置, 将水相用 3 × 30ml 乙酸乙酯萃取。将有机相合并, 用硫酸镁干燥, 过滤并通过减压蒸发进行浓缩。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用氯仿/甲醇/20%氨水(12/3/0.5 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 150mg 泡沫状物质, 向其中加入 5ml 乙酸乙酯并用烧结玻璃漏斗过滤。由此得到 40mg 熔点为 246℃ 的白色固体形式的 N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{14}H_{14}N_4O_4S_2 \cdot 0.21AcOEt$: %计算值 C, 45.89; H, 3.85; N, 15.29; O, 17.47; S, 17.50。%实测值 C, 46.00; H, 3.79; N, 15.28; S, 17.68)。

3,5-二氨基-1H-吡唑可以按照专利 DE1301319 中的描述进行制备。

实施例 40: N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二氟苯磺酰胺

N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二氟苯磺酰胺可以如实施例 39 所述由 1g 3,5-二氨基-1H-吡唑、10ml 吡啶、10ml 四氢呋喃和 1.4g 2,6-二氟苯磺酰氯来进行制备。由此得到 179mg 熔点为 241℃ 的灰色固体形式的 N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二氟苯磺酰胺。(元素分析 $C_{13}H_{10}F_2N_4O_2S$: %计算值 C, 48.15; H, 3.11; F, 11.72; N, 17.28; O, 9.87; S, 9.89。%实测值 C, 47.81; H, 3.18; F, 11.64; N, 17.00; S, 9.67)。

实施例 41: N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二氯苯磺酰胺

N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二氯苯磺酰胺可以如实施例 39 所述由 0.8g 3,5-二氨基-1H-吡唑、8ml 吡啶、8ml 四氢呋喃和 1.29g 2,6-二氯苯磺酰氯来进行制备。由此得到 350mg 熔点为 250℃ 的浅黄色固体形式的 N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2,6-二氯苯磺酰胺。(元素分析 $C_{13}H_{10}Cl_2N_4O_2S$: %计算值 C, 43.71; H, 2.82; Cl, 19.85; N, 15.68; O, 8.96; S, 8.98。%实测值 C, 43.39; H, 2.92; Cl, 19.45; N, 15.31; S, 8.73)。

实施例 42: N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3,5-二氟苯磺酰胺

N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3,5-二氟苯磺酰胺可以如实施例 39 所述由 2.1g 3,5-二氨基-1H-吡唑、20ml 吡啶、20ml 四氢呋喃和 1.47g 3,5-二氟苯磺酰氯来进行制备。由此得到 0.727 g 熔点为 232℃ 的白色固体形式的 N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3,5-二氟苯磺酰胺。(元素分析 $C_{13}H_{10}F_2N_4O_2S$: %计算值 C, 48.15; H, 3.11; F, 11.72; N, 17.28; O, 9.87; S, 9.89。%实测值 C, 47.95; H, 3.14; F, 11.79; N, 17.06; S, 9.52)。

实施例 43: N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]-乙酰胺

N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]-乙酰胺可以如实施例 28 所述由 0.5g N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺、3ml 吡啶和 98μl 乙酰氯来进行制备。由此得到 338mg 在约 145℃ 下分解的白色

固体形式的 N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]-乙酰胺。(元素分析 $C_{16}H_{16}N_4O_5S_2$: %计算值 C, 47.05; H, 3.95; N, 13.72; O, 19.59; S, 15.7。%实测值 C, 46.96; H, 4.27; N, 13.23; S, 14.91)。

实施例 44: N-[5-(3,5-二氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺

N-[5-(3,5-二氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺可以如实施例 28 所述由 0.1g N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3,5-二氟苯磺酰胺、9ml 吡啶和 0.024ml 乙酰氯来进行制备。由此得到 338mg 熔点为 268℃的 N-[5-(3,5-二氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]乙酰胺。

^1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , $[\delta]$ ppm): 2.10 (s: 3H); 7.05 (宽 dd, $J=9$ 和 2 Hz: 1H); 从 7.25 至 7.45 (mt: 3H); 7.54 (宽 s: 1H); 7.60 (tt, $J=9$ 和 2.5 Hz: 1H); 从 10.10 至 10.40 (未解析的宽峰: 1H); 10.36 (宽 s: 1H); 12.67 (宽 s: 1H)。

实施例 45: N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺

N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺可以如实施例 28 所述由 0.5g N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺、3ml 吡啶和 0.158ml 苯甲酰氯来进行制备。由此得到 435mg 在约 200℃下分解的粉红色固体形式的 N-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺。(元素分析 $C_{21}H_{18}N_4O_5S_2 \cdot 0.22CH_2Cl_2$: %计算值 C, 53.60; H, 3.86; N, 11.91; O, 17.00; S, 13.63。%实测值 C, 53.59; H, 3.89; N, 12.10; S, 13.53)。

实施例 46: N-[5-(3,5-二氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺

N-[5-(3,5-二氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺可以如实施例 28 所述由 0.15g N-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)-3,5-二氟苯磺酰胺、13.5ml 吡啶和 0.06ml 苯甲酰氯来进行制备。由此得到 30mg 熔点为 246℃的奶油色固体形式的 N-[5-(3,5-二氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酰胺。(元素分析

$C_{20}H_{14}F_2N_4O_3S \cdot 1.33H_2O$: %计算值 C, 56.08; H, 3.29; F, 8.87; N, 13.08; O, 11.20; S, 7.48。 %实测值 C, 56.49; H, 3.38; N, 11.90; S, 6.95)。

实施例 47: N-{2-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]-苯基}乙酰胺

N-{2-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}乙酰胺可以以下面的方式来进行制备: 将 1.86ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 29.7mg 四(三苯基膦)钯相继加入到维持在氩气气氛下的 528mg 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-3-氟苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯和 200mg 2-(乙酰基氨基苯基)硼酸在 15ml 二甲基甲酰胺的悬浮液中并将该混合物回流 4 小时。在使其回到 20℃后, 将反应介质减压浓缩。向所得的褐色泡沫中加入二氯甲烷和甲醇的混合物并通过过滤除去仍然不溶的物质。将滤液通过减压蒸发浓缩至干燥并将所分离出来的残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用二氯甲烷/乙酸乙酯(80/20 体积比)混合物作为洗脱剂。在用二异丙基醚对所得的泡沫状物质进行研制后, 过滤并干燥, 得到 83.4mg 熔点为 135℃的白色固体形式的 N-{2-[5-(3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]-苯基}乙酰胺半水合物。(元素分析 $C_{21}H_{17}FN_4O_3S \cdot 0.5H_2O$: %计算值 C, 58.18; H, 4.19; F, 4.38; N, 12.93; O, 12.92; S, 7.40。 %实测值 C, 58.26; H, 4.18; F, 4.60; N, 12.90; S, 7.25)。

3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-3-氟苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯可以通过下面的方式获得: 将 2.45ml 三乙胺, 然后将 269mg 4-(二甲基氨基)-吡啶在氩气下加入到 3.9g 3-氟-N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺在 140ml 二氯甲烷中的混合物中。将该混合物冷却至 0℃, 然后在 10 分钟内向其中滴加 4.55g 二碳酸二叔丁酯在 20ml 二氯甲烷中的溶液。将该反应混合物在 0℃下搅拌 0.5 小时, 然后将其在 20℃下搅拌 5 小时。在加入 40ml 蒸馏水并放置后, 将有机相用 20ml 蒸馏水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 用 3S 黑脱色, 过滤, 然后在 40℃下在减压下(2kPa)浓缩至干燥。向蒸发残余物中加入二异丙基醚, 研制, 用烧结玻璃漏斗过滤, 然后部分干燥并在 40℃下减压(3kPa)干燥。由此得到 3.6g 浅黄色固体形式的 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-3-氟苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯。

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, $[\delta]$ ppm): 1.29 (s: 9H); 1.69 (s: 9H); 7.61 (d, $J=2$ Hz: 1H); 7.70 (dd, $J=9$ 和 2 Hz: 1H); 7.70-7.95 (mt: 4H); 8.19 (d, $J=9$ Hz: 1H)。

实施例 48: N-{2-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}乙酰胺

N-{2-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}乙酰胺可以如实施例 47 所述由 1.35g 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、467mg 2-(乙酰基氨基苯基)硼酸、40ml 二甲基甲酰胺、4.34ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 69mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 360mg 熔点为 245℃ 的白色固体形式的 N-{2-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}乙酰胺。(元素分析 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$: %计算值 C, 54.53; H, 4.16; N, 11.56; O, 16.51; S, 13.24。%实测值 C, 54.54; H, 4.15; N, 11.34; S, 13.14)。

3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯可以通过下面的方式获得: 在氩气下将 37ml 三乙胺, 然后将 3.9g 4-(二甲基氨基)吡啶加入到 63.6g N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺在 1.8 l 二氯甲烷中的混合物中。将该混合物冷却至 0℃, 然后在 1 小时内向其中滴加 69.6g 二碳酸二叔丁酯在 740ml 二氯甲烷中的溶液。将该反应混合物在 0℃ 下搅拌 0.5 小时, 然后将其在 20℃ 下搅拌 18 小时。在加入 1 l 水并放置后, 将有机相用 $3 \times 700\text{ml}$ 蒸馏水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 40-63 μm), 用环己烷/乙酸乙酯(70/30 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并, 将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向残余物中加入二异丙基醚, 研制, 用烧结玻璃漏斗过滤, 然后将其部分干燥并在 40℃ 下在减压(3kPa)下干燥。由此得到 65g 粉红色粉末形式的 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-吡唑-1-甲酸叔丁酯(质量分析: EI: m/z 677(M^+), m/z 477, m/z 303, m/z 258)。

N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 25.7g 5-氨基-3-碘-1H-吡唑、440ml 吡啶和 25.3g 2-(甲基磺酰基)苯磺酰氯制得。由此得到 39g 褐色固体形式的 N-(3-碘-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺(质量分析: CI: m/z 478($M+H$)⁺, m/z 495($M+NH_4$)⁺, m/z 260(基峰))。

实施例 49: N-[3-(2-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(2-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 59mg 铁粉分成小份加入到回流着的 280mg N-[3-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺、10ml 乙醇、82 μ l 蒸馏水和 51 μ l 12 N 盐酸的溶液中, 然后使该反应介质回流 3 小时。在使其回到 20℃ 后, 将该悬浮液过滤, 并用乙醇进行洗涤。将滤液用水稀释并用 1N 氢氧化钠溶液将其 pH 调节至 10。将滤液用乙酸乙酯萃取并通过过滤除去仍然不溶的物质。将有机相用蒸馏水洗涤, 用硫酸镁干燥, 用 3S 黑处理, 过滤并在减压下浓缩至干燥。将由此得到的泡沫状物质用二异丙基醚进行研制, 过滤并干燥。由此得到 40mg 与 1mol 二异丙基醚的溶剂化物形式的白色无定形固体状 N-[3-(2-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺(元素分析 $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2C_6H_{14}O$: %计算值 C, 57.33; H, 5.92; N, 10.29; O, 14.69; S, 11.77。%实测值 C, 57.41; H, 5.96; N, 10.01; S, 11.26)。

N-[3-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 47 所述由 620mg 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、202 mg 2-硝基苯基硼酸、2ml 饱和碳酸氢钠水溶液、31.7mg 四(三苯基膦)钨和 20ml 二甲基甲酰胺制得。由此得到 70mg 黄色固体形式的 N-[3-(2-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺($R_f=0.53$, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯(80-20 体积比))。

^1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , $[\delta]$ ppm): 3.54 (s: 3H); 7.15 (dd, $J=9$ 和 2 Hz: 1H); 7.35 (宽 s: 1H); 7.51 (d, $J=9$ Hz: 1H); 7.60-8.10 (mt: 7H); 8.25 (dd, $J=7.5$ 和 1.5 Hz: 1H); 9.45 (未解析的宽峰: 1H); 13.42 (未解析的峰: 1H)。

实施例 50: 2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 47 所述由 1.5g 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、339mg 2-噻吩硼酸、50ml 二甲基甲酰胺、4.8ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 64mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 350mg 熔点为 246℃ 的赭色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{18}H_{15}N_3O_4S_3$: %计算值 C, 49.87; H, 3.49; N, 9.69; O, 14.76; S, 22.19。%实测值 C, 49.82; H, 3.67; N, 9.08; S, 20.42)。

实施例 51: 2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-3-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-3-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 47 所述由 1g 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、376mg 3-噻吩硼酸、40ml 二甲基甲酰胺、3.2ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 42.7mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 108mg 熔点为 249℃ 的白色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-噻吩-3-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{18}H_{15}N_3O_4S_3$: %计算值 C, 49.87; H, 3.49; N, 9.69; O, 14.76; S, 22.19。%实测值 C, 49.76; H, 3.53; N, 10.03; S, 21.78)。

实施例 52: N-(3-呋喃-3-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-(3-呋喃-3-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 47 所述由 2g 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、660mg 3-呋喃硼酸、80ml 二甲基甲酰胺、6.4ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 85.4mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 440mg 熔点为 249℃ 的白色固体形式的 N-(3-呋喃-3-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{18}H_{15}N_3O_5S_2$: %计算值 C, 51.79; H, 3.62; N, 10.07; O, 19.16; S, 15.36。%实测值 C, 51.63; H, 3.55; N, 10.00; S, 15.13)。

实施例 53: N-(3-呋喃-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-(3-呋喃-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 47 所述由 1g 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、330mg 2-呋喃硼酸、40ml 二甲基甲酰胺、3.2ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 42.7mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 200mg 熔点为 248℃ 的白色固体形式的 N-(3-呋喃-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{18}H_{15}N_3O_5S_2$: %计算值 C, 51.79; H, 3.62; N, 10.07; O, 19.16; S, 15.36。%实测值 C, 51.95; H, 3.75; N, 9.68; S, 14.75)。

实施例 54: 2-甲基磺酰基-N-(3-吡啶-4-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-吡啶-4-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 47 所述由 1g 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、380 mg 4-吡啶基硼酸、40ml 二甲基甲酰胺、3.2ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 42.7mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 100mg 熔点为 265℃ 的白色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-吡啶-4-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{19}H_{16}N_4O_4S_2$: %计算值 C, 53.26; H, 3.76; N, 13.08; O, 14.94; S, 14.97。%实测值 C, 52.59; H, 3.30; N, 12.89; S, 15.14)。

实施例 55: 3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯

3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯可以如实施例 47 所述由 1g 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、530mg 3-甲氧基羰基苯基硼酸、30ml 二甲基甲酰胺、3.2ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 42mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 239mg 熔点为 202℃ 的米色固体形式的 3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯。(质量分析: EI: m/z 485(M^+), m/z 266(基峰))。

实施例 56: 3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸

3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸可以通过下面的

方式获得: 将 64.7mg 氢氧化锂单水合物和 2ml 蒸馏水相继加入到 220mg 3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吲唑-3-基]苯甲酸甲酯、2ml 四氢呋喃和 2ml 甲醇的悬浮液中并将该反应介质在 20℃ 下搅拌 16 小时。然后将反应介质在减压下浓缩至干燥并向蒸发残余物中加入蒸馏水, 用乙醚, 然后用乙酸乙酯对中性物质进行萃取。将水相用 1N 盐酸酸化至 pH 为 2。将所形成的沉淀通过过滤分离出来, 用蒸馏水, 然后用乙醚进行洗涤, 在恒温箱中在 50℃ 下减压干燥 2 小时。由此得到 153mg 熔点高于 260℃ 的粉白色固体形式的 3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吲唑-3-基]苯甲酸。(元素分析 $C_{21}H_{17}N_3O_6S_2$: % 计算值 C, 53.50; H, 3.63; N, 8.91, O, 20.36; S, 13.60。% 实测值 C, 52.59; H, 3.74; N, 8.68; O, 18.20; S, 13.02)。

实施例 57: 2-甲基磺酰基-N-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吲唑-5-基]苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吲唑-5-基]苯磺酰胺可以如实施例 47 所述由 157.7mg 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吲唑-1-甲酸叔丁酯、122mg 1-(叔丁氧基羰基)-7-氮杂吲唑-2-硼酸、7ml 二甲基甲酰胺、500 μ l 饱和碳酸氢钠水溶液和 6.7mg 四(三苯基磷)钼[0]制得。由此得到 50mg 在约 200℃ 下分解的奶黄色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-[3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-2-基)-1H-吲唑-5-基]苯磺酰胺。(LC/MS 分析: Tr 2.88 分钟 $MM^+=468$)。

1-(叔丁氧基羰基)-7-氮杂吲唑-2-硼酸可以按照 E. Vasquez 等人在 Journal of Organic Chemistry, 67, 7551-7552,(2002)中的描述进行制备。

实施例 58: 2-甲基磺酰基-N-[3-(5-甲氧基-1H-吲唑-2-基)-1H-吲唑-5-基]苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-[3-(5-甲氧基-1H-吲唑-2-基)-1H-吲唑-5-基]苯磺酰胺可以如实施例 47 所述由 1.77g 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吲唑-1-甲酸叔丁酯、1.52g 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲氧基-吲唑-2-硼

酸、70ml 二甲基甲酰胺、5.65ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 151mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 250mg 无定形的奶油色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-[3-(5-甲氧基-1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺(LC/MS 分析: Tr 3.52 分钟 $MM^+=497$)。

5-甲氧基-1-(叔丁氧基羰基)-7-氮杂吡啶-2-硼酸可以通过下面的方式获得: 在 1 小时内将 2.85ml 1.5M 二异丙基氨基锂-四氢呋喃复合物在环己烷中的并被保持在低于 5℃ 的溶液加入到被维持在氩气气氛下并在冰浴上被冷却至 0℃ 至 5℃ 之间的 2g 5-甲氧基-1-叔丁氧基-7-氮杂吡啶在 10ml 四氢呋喃和 2.85ml 硼酸三异丙酯的溶液中。将其温度在 0℃ 下保持 30 分钟。然后通过加入 1.5ml 2M 盐酸将该反应混合物的 pH 调节至 2 至 3。然后, 将该混合物放置并将水相用 3 × 5ml 乙酸乙酯萃取。将所合并的有机相用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在减压(2kPa)下浓缩至干燥。得到 1.95g 无定形奶油色固体形式的 5-甲氧基-1-(叔丁氧基羰基)-7-氮杂吡啶-2-硼酸的二聚物(LC/MS 分析: Tr 3.29 分钟 $MH^+=435$ UV % = 95(相当于硼酸二聚物))。

实施例 59: 2-甲基磺酰基-N-(3-吡啶-3-基-1H-吡啶-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-吡啶-3-基-1H-吡啶-5-基)苯磺酰胺可以以下面的方式来进行制备: 将 3.75ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 49mg 四(三苯基膦)钯[0]相继加入到被维持在氩气气氛下的 1g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡啶-1-甲酸叔丁酯和 200mg 3-吡啶基硼酸在 40ml 二甲基甲酰胺中的悬浮液中并使该混合物回流 5 小时。在使其回到 20℃ 后, 将该反应介质倾倒入 30ml 蒸馏水上并用乙酸乙酯进行萃取。将所合并的有机萃取物用蒸馏水洗涤, 用硫酸镁干燥, 用 3S 黑处理, 过滤并在减压下浓缩至干燥。将所得的褐色油状物通过硅胶柱色谱纯化, 用乙酸乙酯作为洗脱剂。将所得的泡沫状物质用 4ml 乙腈在回流下重结晶。由此得到 120mg 熔点高于 260℃ 的灰色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-吡啶-3-基-1H-吡啶-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{19}H_{16}N_4O_4S_2$: % 计算值 C, 53.26; H, 3.76; N, 13.08; O, 14.94; S, 14.97。% 实测值 C, 52.31; H, 3.76; N, 12.94; S, 14.35)。

3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡啶-1-甲酸叔丁酯可以通过下面的方式获得: 将 22.6ml 三乙胺, 然后将 2.4g 4-(二甲基氨基)吡啶加入到在氩气下的 38.8g N-(3-碘-1H-吡啶-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺在 1.1 l 二氯甲烷中的悬浮液中。将该混合物冷却至 0℃, 然后在 45 分钟内向其中滴加 42.5g 二碳酸二叔丁酯在 450ml 二氯甲烷中的溶液。将该反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后在 20℃ 下搅拌 16 小时。在加入 500ml 蒸馏水并放置后, 将有机相用 3 × 300ml 蒸馏水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在 25℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将所得的残余物用二异丙基醚进行研制, 然后用烧结玻璃漏斗过滤。将该固体部分干燥, 干燥, 然后用使用 1.2 kg 硅胶(粒度 40-63μm)的色谱法进行纯化, 相继用环己烷/乙酸乙酯(80/20; 70/30; 50/50 体积比)混合物和纯乙酸乙酯进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并在 35℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向残余物中加入二异丙基醚并研制, 用烧结玻璃漏斗过滤, 然后部分干燥和干燥。由此得到 31g 米色固体形式的 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡啶-1-甲酸叔丁酯 ($R_f=0.46$, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯(60-40 体积比))。

实施例 60: 2-甲基磺酰基-N-[3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-[3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 0.5g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡啶-1-甲酸叔丁酯、365mg 1-(叔丁氧基羰基)吡咯-2-硼酸、20ml 二甲基甲酰胺、1.87ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 24.5mg 四(三苯基磷)钨[0]制得。由此得到 108mg 熔点为 255℃ 的浅绿色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-[3-(1H-吡咯-2-基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺。(元素分析 $C_{18}H_{16}N_4O_4S_2$: %计算值: C, 51.91; H, 3.87; N, 13.45; O, 15.37; S, 15.40。%实测值 C, 51.63; H, 3.87; N, 13.27; S, 15.21)。

实施例 61: N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 1g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡啶-1-甲酸叔丁酯、

900 mg 1-(叔丁氧基羰基)吡啶-2-硼酸、40ml 二甲基甲酰胺、3.2ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 50mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 330mg 熔点高于 260℃ 的白色固体形式的 N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{22}H_{18}N_4O_4S_2$: %计算值 C, 56.63; H, 3.89; N, 12.01; O, 13.72; S, 13.75。%实测值 C, 56.87; H, 4.10; N, 13.81; S, 12.65)。

实施例 62: N-[3-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 0.5g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、276mg 3-氨基苯基硼酸、20ml 二甲基甲酰胺、1.6ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 25mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 102mg 熔点为 220℃ 的白色固体形式的 N-[3-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$: %计算值 C, 54.29; H, 4.10; N, 12.66; O, 14.46; S, 14.49。%实测值 C, 53.48; H, 4.11; N, 12.50; S, 13.95)。

实施例 63: N-[3-(4-二甲基氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(4-二甲基氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 1g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、570mg 4-二甲基氨基苯基硼酸、40ml 二甲基甲酰胺、3.2ml 碳酸氢钠饱和水溶液和 50mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 200mg 熔点高于 260℃ 的黄色固体形式的 N-[3-(4-二甲基氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{22}H_{22}N_4O_4S_2$: %计算值 C, 56.15; H, 4.71; N, 11.91; O, 13.60; S, 13.63。%实测值 C, 55.74; H, 4.81; N, 12.03; S, 13.34)。

实施例 64: N-(3-苯并[b]噻吩-3-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-(3-苯并[b]噻吩-3-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 0.5g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、300mg 硫茛-3-硼酸、20ml 二甲基甲酰胺、1.9ml 碳酸氢钠饱和水溶液

和 25mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 150mg 熔点为 235℃ 的白色固体形式的 N-(3-苯并[b]噻吩-3-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{22}H_{17}N_3O_4S_3$: %计算值 C, 54.64; H, 3.54; N, 8.69; O, 13.23; S, 19.89。%实测值 C, 54.35; H, 3.68; N, 8.68; S, 20.12)。

实施例 65: N-(3-苯并[b]噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-(3-苯并[b]噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 0.5g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、300mg 硫茛-2-硼酸、20ml 二甲基甲酰胺、1.9ml 碳酸氢钠饱和水溶液和 25mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 150mg 熔点为 270℃ 的白色固体形式的 N-(3-苯并[b]噻吩-2-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{22}H_{17}N_3O_4S_3$: %计算值 C, 54.64; H, 3.54; N, 8.69; O, 13.23; S, 19.89。%实测值 C, 54.59; H, 3.47; N, 8.79; S, 19.98)。

实施例 66: N-[3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 5g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、2.9g 4-硝基苯基硼酸、200ml 二甲基甲酰胺、19ml 碳酸氢钠饱和水溶液和 250mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 2.5g 黄色粉末。将该粉末用 20ml 乙腈重结晶。将所得的粉末用 2 × 1ml 乙腈和 5ml 二异丙基醚洗涤。在 50℃ 下减压干燥后, 得到 80mg 熔点高于 260℃ 的浅黄色固体形式的 N-[3-(4-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{20}H_{16}N_4O_6S_2$: %计算值 C, 50.84; H, 3.41; N, 11.86; O, 20.32; S, 13.57。%实测值 C, 50.11; H, 3.35; N, 11.69; S, 13.14)。

实施例 67: 2-甲基磺酰基-N-(3-噻啉-8-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-噻啉-8-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 2g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、1.17g

8-喹啉硼酸、80ml 二甲基甲酰胺、7.5ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 98mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 30mg 熔点为 219℃的浅黄色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-喹啉-8-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{23}H_{18}N_4O_4S_2$: %计算值 C, 57.73; H, 3.79; N, 11.71; O, 13.37; S, 13.4。%实测值 C, 57.10; H, 4.11; N, 11.19; S, 11.94)。

实施例 68: 4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯

4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯可以如实施例 59 所述由 1g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、631mg 4-甲氧基羰基苯基硼酸、40ml 二甲基甲酰胺、3.75ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 49mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 190mg 熔点为 244℃的白色固体形式的 4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯。(元素分析 $C_{22}H_{19}N_3O_6S_2$: %计算值 C, 54.42; H, 3.94; N, 8.65; O, 19.77; S, 13.21。%实测值 C 54.48; H, 3.63; N, 8.83; S, 13.17)。

实施例 69: 4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸

4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸可以如实施例 56 所述由 166mg 4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸甲酯、2ml 四氢呋喃、2ml 甲醇、48.7mg 氢氧化锂单水合物和 2ml 蒸馏水制得。由此得到 52.5mg 熔点为 199℃的白色固体形式的 4-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰氨基)-1H-吡唑-3-基]苯甲酸六水合物。(元素分析 $C_{21}H_{17}N_3O_6S_2 \cdot 6H_2O$: %计算值 C, 43.52; H, 5.04; N, 7.25; O, 33.12; S, 11.06。%实测值 C, 42.86; H, 4.62; N, 7.04; S, 10.97)。

实施例 70: N-[3-(4-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 49 所述由 200mg N-[3-(3-硝基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺、6ml 乙醇、73mg 铁粉、100ml 蒸馏水和 40μl 12N 盐酸制得。由此得

到 70mg 熔点为 154℃的浅黄色结晶形式的 N-[3-(3-氨基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{20}H_{18}N_4O_4S_2$: %计算值 C, 54.29; H, 4.10; N, 12.66; O, 14.46; S, 14.49。%实测值 C, 53.03; H, 4.26; N, 11.63; S, 13.22)。

实施例 71: N-[3-(3-氟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(3-氟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 0.75g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、380mg 3-氟基苯基硼酸、30ml 二甲基甲酰胺、2.85ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 37mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 20mg 熔点为 240℃的白色固体形式的 N-[3-(3-氟基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{21}H_{16}N_4O_4S_2 \cdot H_2O$: %计算值 C, 53.61; H, 3.86; N, 11.91; O, 17.00; S, 13.63。%实测值 C 53.95; H, 3.85; N, 11.68; S, 13.18)。

实施例 72: 2-甲基磺酰基-N-(3-萘-1-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-萘-1-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 0.5g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、298mg 1-萘硼酸、20ml 二甲基甲酰胺、1.9ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 24.5mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 240mg 熔点为 186℃的白色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-萘-1-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{24}H_{19}N_3O_4S_2$: %计算值 C, 60.36; H, 4.01; N, 8.80; O, 13.40; S, 13.43。%实测值 C, 59.78; H, 4.05; N, 8.76; S, 13.34)。

实施例 73: 2-甲基磺酰基-N-(3-萘-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-萘-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 0.5g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、98mg 2-萘硼酸、20ml 二甲基甲酰胺、1.88ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 24.5mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 120mg 熔点为 221℃的白色固体形式的 2-甲

基磺酰基-N-(3-萘-2-基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{24}H_{19}N_3O_4S_2$: %计算值 C, 60.36; H, 4.01; N, 8.80; O, 13.40; S, 13.43。%实测值 C, 60.09, H 4.06; N, 8.55; S, 13.51)。

实施例 74: N-{3-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-{3-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 1g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-吡唑-1-甲酸叔丁酯、575mg 反-2-(4-氟苯基)乙烯基硼酸、28ml 二甲基甲酰胺、3.25ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 41mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 240mg 熔点为 248℃的米色固体形式的 N-{3-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{22}H_{18}FN_3O_4S_2$: %计算值 C, 56.04; H, 3.85; F, 4.03; N, 8.91; O, 13.57; S, 13.60。%实测值 C, 56.21; H, 4.09; F, 3.95; N, 8.64; S, 13.31)。

实施例 75: N-{3-[2-(4-氟苯基)乙基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-{3-[2-(4-氟苯基)乙基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 300mg N-{3-[(E)-2-(4-氟苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺、30mg 10%钯/炭和 8ml 二甲基甲酰胺的混合物在 10 巴的氢气压力下加高压并将该混合物在 20℃下搅拌 1 小时直至氢气完全被。然后用 Celite®535 垫对反应介质进行过滤, 将其用二甲基甲酰胺洗涤并将滤液在减压下浓缩至干燥。向所得到的固体残余物中加入二氯甲烷并通过过滤除去不溶性物质, 用二氯甲烷洗涤, 然后减压干燥。由此得到 220mg 熔点为 234℃的米色固体形式的 N-{3-[2-(4-氟苯基)乙基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{22}H_{20}FN_3O_4S_2$: %计算值 C, 55.81; H, 4.26; F, 4.01; N, 8.87; O, 13.51; S, 13.54。%实测值 C, 55.80; H, 4.45; F, 3.85; N, 8.97; S, 12.80)。

实施例 76: N-{3-[(E)-2-(4-氯苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-{3-[(E)-2-(4-氯苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 59 所述由 1g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯、631mg 反-2-(4-氯苯基)乙烯基硼酸、28ml 二甲基甲酰胺、3.25ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 48mg 四(三苯基膦)钯[0]制得。由此得到 556mg 熔点为 247℃的浅黄色固体形式的 N-{3-[(E)-2-(4-氯苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{22}H_{18}ClN_3O_4S_2$: %计算值 C, 54.15; H, 3.72; Cl, 7.27; N, 8.61; O, 13.11; S, 13.14。%实测值 C, 54.32; H, 4.40; Cl, 5.65; N, 7.83; S, 11.93)。

实施例 77: N-{3-[2-(4-氯苯基)乙基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-{3-[2-(4-氯苯基)乙基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 75 所述由 465mg N-{3-[(E)-2-(4-氯苯基)乙烯基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺、47mg 10%钯/炭和 8ml 二甲基甲酰胺制得。由此得到 145mg 熔点为 215℃的白色固体形式的 N-{3-[2-(4-氯苯基)-乙基]-1H-吡唑-5-基}-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{22}H_{20}ClN_3O_4S_2$: %计算值 C, 53.92; H, 4.11; Cl, 7.24; N, 8.58; O, 13.06; S, 13.09。%实测值 C, 52.86; H, 4.26; Cl, 7.72; N, 8.49; S, 12.52)。

实施例 78: 2-甲基磺酰基-N-[3-((E)-苯乙烯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-[3-((E)-苯乙烯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺可以以下面的方式来进行制备: 将 1.6ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 21.35mg 四(三苯基膦)钯依次加入到维持在氩气气氛下的 500mg 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-吡唑-1-甲酸叔丁酯和 220mg 反-2-苯基乙烯基硼酸在 20ml 二甲基甲酰胺中的悬浮液中。将该反应介质回流 5 小时。在使其回到 20℃后, 将该反应介质用 20ml 蒸馏水稀释并用乙酸乙酯进行萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并减压浓缩。将由

此得到的褐色油状物通过硅胶柱色谱进行纯化(粒度 20-40 μ m), 用纯二氯甲烷, 然后用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物作为洗脱剂。将所得的黄色糊状物通过硅胶柱色谱进行第二次纯化(粒度 20-40 μ m), 用环己烷/乙酸乙酯(80/20, 然后用 70/30 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 206mg 熔点为 200℃的白色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-[3-((E)-苯乙烯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺。

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$, $[\delta]$ ppm): 3.56 (s: 3H); 7.09 (dd, $J=8.5$ 和 1.5 Hz: 1H); 7.24 (d, $J=16.5$ Hz: 1H); 7.33 (宽 t, $J=7.5$ Hz: 1H); 从 7.40 至 7.50 (mt: 3H); 7.48 (d, $J=16.5$ Hz: 1H); 7.67 (d, $J=7.5$ Hz: 2H); 从 7.75 至 7.85 (mt: 2H); 7.88 (裂分 t, $J=7.5$ 和 1.5 Hz: 1H); 7.96 (dd, $J=7.5$ 和 1.5 Hz: 1H); 8.26 (dd, $J=7.5$ 和 1.5 Hz: 1H); 9.20-9.60 (未解析的宽峰: 1H); 13.18 (宽 s: 1H)。

实施例 79: (E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]-丙烯酸甲酯

(E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]丙烯酸甲酯可以通过下面的方式获得: 将 40 μ l 三甲基碘硅烷滴加到被维持在氩气气氛下的 150mg (E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1-叔丁氧基羰基吡唑-3-基]丙烯酸甲酯在 10ml 氯仿中的溶液中, 并将该混合物在 20℃下搅拌 16 小时。然后向其中加入 5ml 包含 5% 氨水的水溶液并用二氯甲烷进行萃取。将所合并的有机萃取物用蒸馏水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩至干燥。将由此分离出来的白色泡沫用 8ml 乙腈重结晶。由此得到 19mg 熔点为 253℃的白色固体形式的(E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]-丙烯酸甲酯。(元素分析 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$: %计算值 C, 49.65; H, 3.93; N, 9.65; O, 22.04; S, 14.73。%实测值 C, 49.14; H, 3.92; N, 9.47; S, 14.23)。

(E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1-叔丁氧基羰基吡唑-3-基]丙烯酸甲酯可以通过下面的方式获得: 将 74 μ l 丙烯酸甲酯滴加到维持在氩气气氛下的 20℃的 500mg 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁

酯、1.2ml 二异丙基乙基胺、121mg 氯化锂、11.6mg 乙酸钡在 15ml 无水二甲基甲酰胺中的溶液中，并将该反应介质在 60℃ 下加热 1 小时，然后将其在 80℃ 下加热 1 小时。在使其回到 20℃ 后，向其中加入 15ml 蒸馏水并将该反应介质用乙酸乙酯萃取。将所合并的有机萃取物用蒸馏水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤并在减压下浓缩至干燥。将所得的油状物用硅胶柱色谱进行纯化，用环己烷/乙酸乙酯(80/20 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 90mg 白色固体形式的(E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1-叔丁氧基羰基吲唑-3-基]丙烯酸甲酯(Rf=0.90, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯(50/50 体积比))。

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, $[\delta]$ ppm): 1.64 (s: 9H); 3.55 (s: 3H); 3.82 (s: 3H); 6.73 (d, $J=16.5$ Hz: 1H); 7.42 (宽 dd, $J=9$ 和 2.5 Hz: 1H); 7.80 (d, $J=16.5$ Hz: 1H); 7.80-7.95 (mt: 3H); 8.00 (d, $J=9$ Hz: 1H); 8.07 (dd, $J=7.5$ 和 1.5 Hz: 1H); 8.25 (dd, $J=7.5$ 和 1.5 Hz: 1H); 9.80-10.10 (未解析的宽峰: 1H)。

实施例 80: (E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吲唑-3-基]-丙烯酸

(E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吲唑-3-基]丙烯酸可以通过下面的方式获得: 将 36mg 氢氧化锂单水合物和 0.5ml 蒸馏水依次加入到 72mg (E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吲唑-3-基]丙烯酸甲酯、0.5ml 四氢呋喃和 0.5ml 甲醇的悬浮液中并将该反应混合物在 20℃ 下搅拌 72 小时。然后, 将反应介质用 5ml 蒸馏水稀释并用 1N 盐酸将其酸化至 pH 2。通过过滤将所形成的沉淀分离出来, 用蒸馏水洗涤, 然后将其在通风橱中干燥 16 小时。由此得到 23mg 熔点为 170℃ 的白色固体形式的(E)-3-[5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)-1H-吲唑-3-基]丙烯酸倍半盐酸盐。(元素分析 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2 \cdot 1.5 \text{ HCl}$: %计算值 C, 42.88; H, 3.49; Cl, 11.17; N, 8.83; O, 20.16; S, 13.47。%实测值 C, 42.41; H, 3.74; N, 8.56; S, 12.83)。

实施例 81: N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吲唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺

N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以以下面的方式来进行制备: 将 175mg N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺、7ml 乙醇和 42ml 2N 盐酸的溶液在 50℃加热 24 小时。在使其回到 20℃后, 用饱和碳酸氢钠水溶液将反应介质的 pH 调至 9 并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩至干燥。将由此分离出来的糊状物用 5ml 乙醇进行研制并通过过滤除去不溶性物质, 干燥, 然后用 3ml 乙腈进行研制, 部分干燥并干燥。由此得到 49mg 熔点高于 260℃的赭色固体形式的 N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。(元素分析 $C_{21}H_{17}N_5O_4S_2$: %计算值 C, 53.95; H, 3.66; N, 14.98; O, 13.69; S, 13.72。%实测值 C, 52.45; H, 4.01; N, 14.65; S, 11.74)。

N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 130mg 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基胺、5ml 吡啶和 87mg 2-甲基磺酰基苯磺酰氯制得。由此得到 192mg 橙色乳胶状的 N-[3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺($R_f=0.53$, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯(50/50 体积比), 质量分析: CI: m/z 598 ($M+H$)⁺。)

3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基胺可以通过下面的方式获得: 将 485mg 铁粉以小份形式加入到回流着的 350mg 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑、15ml 乙醇、200 μ l 蒸馏水和 320 μ l 12N 盐酸的溶液中并将该混合物回流 16 小时。在使其回到 20℃后, 将反应介质用 60ml 乙醇稀释, 搅拌, 然后用 Celite®535 垫过滤, 然后将其用乙醇洗涤。用饱和碳酸氢钠水溶液将滤液碱化至 pH 9。通过过滤除去所形成的沉淀并用乙醇洗涤, 然后将滤液在减压下浓缩至干燥。将蒸发残余物溶解于蒸馏水中并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩至干燥。由此得到 130mg 橙色乳胶状 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲

基)-1H-吡啶-5-基胺($R_f=0.34$, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯(50/50 体积比;质量分析:EI: m/z 379(M^+)(基峰), m/z 306)。

3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶可以通过下面的方式获得:将 720mg 5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶-3-甲醛、216mg 1,2-苯二胺和 77mg 硫(0)在 70ml 无水二甲基甲酰胺中的悬浮液在 95℃下加热 16 小时。在使其回到 20℃后,将反应介质在减压下浓缩至干燥并向蒸发残余物中加入 20ml 蒸馏水和 20ml 乙酸乙酯。通过过滤将漂浮在表面上的不溶物质分离出来,洗涤并干燥得到第一批 160mg 黄色固体形式的 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶($R_f=0.22$, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯(75/25 体积比))。将滤液在减压下浓缩至干燥并将固体残余物重新悬浮于环己烷/乙酸乙酯(80/20 体积比)混合物中,通过过滤分离,洗涤并干燥。由此得到第二批 200mg R_f 与第一批产物相同的近似橙色的固体形式的 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶(质量分析:CI: m/z 410 ($M+H$) $^+$ (基峰))。

5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶-3-甲醛可以通过下面的方式获得:氩气气氛下,将 3.33ml 20%重量的二异丁基氯化铝在甲苯中的溶液在 15 分钟内加入到维持在 0℃下的 760mg 3-(N-甲氧基-N-甲基)-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶甲酰胺在 25ml 无水四氢呋喃中的溶液中。将该反应介质在 0℃下搅拌 4 小时。在该温度下,向其中缓慢加入 2ml 乙酸在 16ml 蒸馏水中的混合物。在搅拌 5 分钟后,通过用 Celite®535 垫过滤除去不溶性物质,用乙酸乙酯对其进行洗涤。将滤液放置并将水相用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用蒸馏水,然后用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干燥。由此得到 725mg 5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶-3-甲醛($R_f=0.41$, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯(75/25 体积比)),立即将其用于随后的步骤中。 ^1H NMR (300 MHz, $(CD_3)_2SO$ d_6 , $[\delta]$ ppm): -0.08 (s:

9H); 0.86 (t, J=8 Hz: 2H); 3.63 (t, J=8 Hz: 2H); 6.03 (s: 2H); 8.19 (d, J=9 Hz: 1H); 8.46 (dd, J=9 和 3 Hz: 1H); 8.99 (d, J=3 Hz: 1H); 10.29 (s: 1H)。

3-(N-甲氧基-N-甲基)-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑甲酰胺可以以下面的方式来进行制备: 将 390mg N-甲氧基甲基胺盐酸盐, 然后将 0.56ml 三乙胺依次加入到 674mg 5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸、170mg 1-羟基苯并三唑单水合物和 240mg 1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺盐酸盐在 20ml 二氯甲烷中的溶液中。将该反应介质在 20℃ 下搅拌 16 小时, 然后依次用 5% 碳酸钠水溶液洗涤, 用总共 80ml 1N 盐酸洗涤两次和总共 80ml 蒸馏水洗涤两次。将有机相用氯化钙干燥, 过滤并在减压下浓缩至干燥。由此得到 280mg 黄色油状物形式的 3-(N-甲氧基-N-甲基)-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑甲酰胺(Rf=0.76, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 乙酸乙酯/环己烷(60/40 体积比))。

5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸可以以下面的方式来进行制备: 将溶解于 23ml 无水二甲基甲酰胺中的 2.07g 5-硝基-1H-吡唑-3-甲酸的溶液在 10 分钟内加入到被维持在 0℃ 和氩气气氛下的 690mg 分散于液体石蜡中的 80% 氢氧化钠分散体、和 12ml 无水二甲基甲酰胺的悬浮液中。然后使温度上升并将其在 20℃ 下搅拌总共 2 小时。然后用冷冻的冰和氯化钠的混合物将反应介质冷却至 -10℃, 然后在 10 分钟内向其中加入 2.8ml 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯。然后将反应介质在 20℃ 下搅拌 48 小时, 然后将其在减压下浓缩至干燥。向残余物中加入蒸馏水, 并用 1N 盐酸将其 pH 调至 2, 然后用乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用蒸馏水, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水溶液进行洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩至干燥。将由此分离出来的油状物用使用硅胶的色谱法进行纯化, 用乙酸乙酯/甲醇(95/5 体积比)混合物作为洗脱剂。由此得到 2.21g 黄色结晶形式的 5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-3-甲酸(Rf=0.66, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 乙酸乙酯/甲醇(90/10 体积比; 质量分析: IC: m/z 338 (M+H)⁺, m/z 355 (M+NH₄)⁺ (基峰))。

实施例 82: N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺

N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 158.1mg N-叔丁氧基羰基吡啶-2-硼酸和 360 μ l 饱和碳酸氢钠溶液, 然后将 48.2mg 四(三苯基-膦)钯加入到 101.9mg 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯在 4.5ml 二甲基甲酰胺中的溶液中。将该悬浮液在 122℃ 下加热 16 小时。在冷却至 20℃ 后, 将催化剂用 Celite®535 垫过滤, 并将滤液在减压下浓缩至干燥。将反应粗品用与质量检测器相连的制备 HPLC 色谱(LC/MS, 条件 A)进行纯化。将含有所期望化合物的级分合并并浓缩。得到 43.8mg 三氟乙酸盐形式的 N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺(LC/MS 分析: Tr=3.49 分钟; $[M+H]^+=389.13$)。

二聚物形式的 N-叔丁氧基羰基吡啶-2-硼酸可以根据 E. VASQUEZ 等人在 Journal of Organic Chemistry, 67, 7551-52(2002)中描述的方法来进行制备。

3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯可以以下面的方式来进行制备: 将 2g 5-氨基-3-碘-1H-吡唑溶解于 40ml 二氯甲烷中, 向其中加入 3.11ml 吡啶, 然后将温度降至 0℃, 然后向其中滴加 1.08ml 苯磺酰氯。将反应介质在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后将其在室温下搅拌 16 小时。将反应介质用 40ml 蒸馏水进行处理, 然后将不溶性物质滤出并将水相用 50ml 二氯甲烷进行萃取。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液进行洗涤并用硫酸镁干燥。在将溶剂蒸发后, 将反应粗品用快速色谱进行纯化(洗脱剂: 98/2 二氯甲烷/甲醇; Rf=0.33)。收集到 2g 白色固体, 将其溶解于 50ml 二氯甲烷中, 然后向其中加入 2.08ml 三乙胺和 153mg 4-二甲基氨基吡啶。将反应介质的温度降至 0℃。然后向其中滴加 3.27g 二碳酸二叔丁酯在 15ml 二氯甲烷中的溶液。将反应介质在 0℃ 下搅拌 10 分钟, 然后将其在室温下搅拌 5 小时。将溶剂蒸发掉并将粗品用快速色谱法进行纯化(洗脱剂=二氯甲烷; Rf=0.26)。收集到 3g 熔点为 166-168℃ 的白色固体形式的 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯。(LC/MS 分析: Tr=4.39 分钟; $[M+H]^+=600.01$; $[M+H]^+-叔丁基=543.97$)。

实施例 83: 2-甲基磺酰基-N-(3-苯基氨基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-苯基氨基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 通过在 Personal Chemistry Emrys Optimizer 装置中的微波辐射下进行反应来制备化合物。进行四个相同的反应。各反应的制备如下: 将 60mg 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯放在最大体积为 5ml 的 Personal Chemistry SmithProcessVial™ 管中。然后加入 404mg 碳酸铯、35.9mg 2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲基氨基)联苯、12.1mg 三(二亚苄基丙酮)二钯[0]和 29μl 苯胺。然后加入 4ml 1,2-二甲氧基乙烷。用用于此目的的塞子将该管密封并使该反应在 120℃下用微波辐射 5 分钟。其它参数是建造者所推荐的参数。将催化剂用 Celite®535 过滤并且将四份反应粗产物合并, 用旋转蒸发器在减压下浓缩至干燥并用制备 LC/MS 进行纯化(条件 A)。将含有被保护的中间体化合物的级分合并并减压浓缩。将所得的黄色油状物溶解于 2ml 二氯甲烷中, 然后向其中加入 500μl 三氟乙酸。将该溶液在室温下搅拌 2 小时直至起始产物消失。然后向其中加入 10ml 二氯甲烷和 10ml 饱和碳酸氢钠溶液。当不再放出气体时, 将有机相用硫酸镁干燥并将溶剂在减压下用旋转蒸发器浓缩至干燥。得到 18.6mg 黄色油状物形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-苯基氨基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺(LC/MS 分析: Tr=3.49 分钟; $[M+H]^+=443.09$)。

实施例 84: N-[3-(1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-三氟甲氧基苯磺酰胺

N-[3-(1H-吡唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-三氟甲氧基苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 213.3mg 二聚物形式的 N-叔丁氧基羰基吡唑-2-硼酸和 243μl 饱和碳酸氢钠溶液, 然后将 63.4mg 四(三苯基膦)钯加入到 150mg 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-三氟甲氧基苯磺酰基氨基)吡唑甲酸叔丁酯在 4.5ml 二甲基甲酰胺中的溶液中。将该悬浮液在 120℃加热 18 小时。在冷却至 20℃后, 将催化剂用使用 Celite®535 的烧结玻璃过滤, 然后用旋转蒸发器将滤液在减压下浓缩至干燥。将反应粗品用与质量检测器相连的制备 HPLC 色谱纯化(LC/MS, 条件 A)。将含有所期望化合物的级分合并并浓

缩,然后通过向其中加入 10ml 二氯甲烷并用 10ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤将碱从三氟乙酸盐中释放出来。将有机相用硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干燥。由此得到 60.5mg 熔点为 172-174℃ 的白色固体形式的 N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]-2-三氟甲氧基-苯磺酰胺。(LC/MS 分析: Tr=3.73 分钟; $[M+H]^+=473.07$)。

3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-三氟甲氧基苯磺酰基氨基)吡唑甲酸叔丁酯可以如实施例 82 所述由 2g 5-氨基-3-碘-1H-吡唑和 2.21g 3-三氟甲氧基苯磺酰氯制备。将中间体化合物用快速色谱法纯化(洗脱剂 99/1 二氯甲烷/甲醇; Rf=0.5)。然后将得到的浅黄色粉末(1.85g)用 2.5g 二碳酸二叔丁酯根据所述的方法进行处理。通过快速色谱法纯化(洗脱剂=二氯甲烷; Rf=0.3),收集到 2.31g 熔点为 110℃ 的白色固体形式的 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-三氟甲氧基苯磺酰基氨基)吡唑甲酸叔丁酯。(LC/MS 分析: Tr=4.52 分钟; $[M+H]^+=683.97$; $[M+H]^+$ -叔丁基=627.93)。

实施例 85: 3-氟-N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺

3-氟-N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺可以以下面的方式来进行制备: 将 236mg 二聚物形式的 N-叔丁氧基羰基吡啶-2-硼酸、70.2mg 四(三苯基膦)钯和 290μl 饱和碳酸氢钠溶液加入到 150mg 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-3-氟苯磺酰基氨基)-1H-吡唑甲酸叔丁酯在 5ml 二甲基甲酰胺中的溶液中。将反应介质在 120℃ 加热 15 小时。将催化剂用 Celite®535 过滤,然后在将溶剂蒸发后,将粗品用制备 LC/MS 进行纯化(条件 A)。将含有所期望化合物的级分浓缩,然后将所得的化合物溶解于 3ml 二氯甲烷中,然后用饱和碳酸氢钠溶液对其进行中和。将有机相用硫酸镁干燥,过滤并在减压下浓缩至干燥。收集到 45.9mg 在 134℃ 下分解的黑色固体形式的 3-氟-N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺。(LC/MS 分析: Tr=3.56 分钟; $[M+H]^+=407.13$)。

实施例 86: 4-二甲基氨基-2,3,5,6-四氟-N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺

4-二甲基氨基-2,3,5,6-四氟-N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺可以按照下所述来制备: 将 211.5mg 二聚物形式的 N-叔丁氧基羰基吡啶-2-硼酸、62.8mg 四(三苯基膦)钯和 240 μ l 饱和碳酸氢钠溶液加入到 150mg 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2,3,4,5,6-五氟苯磺酰基氨基)吡啶甲酸叔丁酯在 4.5ml 二甲基甲酰胺中的溶液中。将反应介质在 120 $^{\circ}$ C 下加热 15 小时。将催化剂用 Celite®535 过滤, 然后, 在蒸发掉溶剂后, 将粗品用制备 LC/MS 纯化(条件 A)。将含有所期望化合物的级分浓缩并将所得化合物溶解于 3ml 二氯甲烷中, 然后用 3ml 饱和碳酸氢钠溶液对其进行中和。将有机相用硫酸镁干燥, 过滤并在减压下浓缩至干燥。收集到 10.6mg 黄色油状物形式的 4-二甲基氨基-2,3,5,6-四氟-N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺 (LC/MS 分析: Tr: 3.80 分钟; $[M+H]^+=504.09$)。

3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2,3,4,5,6-五氟苯磺酰基氨基)吡啶甲酸叔丁酯可以如实施例 85 所述用 2g 5-氨基-3-碘-1H-吡啶和 1.13ml 五氟苯磺酰氯来进行制备。通过用快速色谱进行纯化后(洗脱剂 98/2 体积二氯甲烷/甲醇)得到 1.77g 近似橙色的固体。然后将该化合物用 1.89g 二碳酸二叔丁酯根据实施例 82 所述的操作进行处理。将反应粗品用快速色谱法纯化(二氯甲烷; $R_f=0.63$)。收集到 800mg 浅桃色的固体形式的 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2,3,4,5,6-五氟苯磺酰基氨基)吡啶甲酸叔丁酯。

^1H NMR (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO } d_6$, $[\delta]$ ppm): 1.36 (s: 9H); 1.69 (s: 9H); 7.61 (d, $J=2$ Hz: 1H); 7.70 (dd, $J=9$ 和 2 Hz: 1H); 8.20 (d, $J=9$ Hz: 1H)。

实施例 87: {N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]}噻吩-2-磺酰胺

{N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]}噻吩-2-磺酰胺可以以下面的方式来进行制备: 将 250.3mg 二聚物形式的 N-叔丁氧基羰基吡啶-2-硼酸、74.3mg 四(三苯基膦)钯和 290 μ l 饱和碳酸氢钠溶液加入到 155.8mg 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-噻吩磺酰基氨基)吡啶甲酸叔丁酯在 5ml 二甲基甲酰胺

胺中的溶液中。将反应介质在 120℃ 下加热 15 小时。将催化剂用 Celite®535 过滤，然后，在蒸发掉溶剂后，将粗品用制备 LC/MS 纯化(条件 A)。将含有所期望化合物的级分在减压下浓缩至干燥并将所得的化合物溶解于 3ml 二氯甲烷中，用 3ml 饱和碳酸氢钠溶液对其进行中和。将有机相用硫酸镁干燥并将溶剂蒸发掉。收集到 24.3mg 在 130℃ 下分解的灰白色固体形式的 {N-[3-(1H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-5-基]}噻吩-2-磺酰胺。(元素分析: LC/MS Tr: 3.46 分钟; $[M+H]^+=395.09$)。

3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-噻吩磺酰基氨基)吡啶甲酸叔丁酯可以如实实施例 85 所述用 2g 5-氨基-3-碘-1H-吡啶和 1.61g 噻吩-2-磺酰氯来进行制备。将中间体粗品用快速色谱法纯化(98/2 体积二氯甲烷/甲醇)得到 2.30g 近似橙色的固体，然后用 3.71g 二碳酸二叔丁酯对其进行处理。在用快速色谱法纯化后(洗脱剂: 二氯甲烷)，得到 3.15g 熔点为 163℃ 的白色固体形式的 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-噻吩磺酰基氨基)吡啶甲酸叔丁酯。(LC/MS 分析: Tr=4.34 分钟; $[M+H]^+=605.93$; $[M+H]^+-叔丁基=549.90$)。

实施例 88: 2-甲基磺酰基-N-(3-苯硫基-1H-吡啶-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-苯硫基-1H-吡啶-5-基)苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 3.8ml 5N 盐酸水溶液滴加到 0.38g 2-甲基磺酰基-N-[3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺在 11.5ml 无水乙醇中的悬浮液中。然后将该反应混合物回流 30 分钟，然后将其冷却至 20℃。然后向其中加入 4.6ml 5N 氢氧化钠水溶液并对该混合物进行搅拌。然后将该混合物在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥并向残余物中加入 30ml 乙酸乙酯和 25ml 水。在放置后，将水相用 2×30ml 乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并，用硫酸镁干燥，过滤，然后将其在 30℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将所得到的残余物用 25g 硅胶(粒度 20-40μm)通过柱色谱法在氩气压力(50kPa)下进行纯化，相继用纯二氯甲烷，然后用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 30℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的固体用 2ml 异丙醇在 3S

黑的存在下处理并在加热条件下将其溶解,将该混合物用纸过滤。在冷却至 20℃后,将该混合物在 30℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。得到 98mg 熔点为 195℃的白色泡沫形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-苯硫基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{20}H_{17}N_3O_4S_3$: %计算值 C, 52.27; H, 3.73; N, 9.14; O, 13.93; S, 20.93。%实测值 C, 56.52; H, 5.54; N, 7.54; S, 16.89)。

2-甲基磺酰基-N-[3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺可以通过下面的方式获得:将 0.44g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯加入到 0℃和氩气下的 0.61g 5-氨基-3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑在 10ml 吡啶中的溶液中。然后将该混合物在 0℃下搅拌 1 小时,然后将其在 20℃下搅拌 2 小时。在用烧结玻璃进行过滤后,将滤液用 45ml 乙酸乙酯和 30ml 水的混合物进行稀释。在放置后,将有机相用 2 × 30ml 水洗涤。将有机萃取物合并,用硫酸镁干燥,过滤,然后将其在 25℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物用使用 150g 二氧化硅筒(粒度 20-40μm)的色谱法在氩气压下(50kPa)进行纯化,相继用环己烷/乙酸乙酯(90/10; 85/15; 70/30 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 20℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 0.68g 深酒红色糊状物形式的 2-甲基磺酰基-N-[3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺($R_f=0.35$, 硅胶薄层色谱,洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯(70/30 体积比))。

5-氨基-3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑可以通过下面的方式获得:将 0.4g 5-硝基-3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑在 16ml 包含 40mg 10%钨/炭的乙酸乙酯中的溶液在 200kPa 的压力下在 25℃下氢化 18 小时。在氩气下,在用 Celite®对催化剂过滤并用乙酸乙酯进行洗涤后,将滤液在 25℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 0.33g 深酒红色油状物形式的粗 5-氨基-3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑。第二次尝试使用 1.1g 5-硝基-3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑使其可以以相同的方式获得 0.99g 深酒红色油状物形式的粗 5-氨基-3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡

唑。将两种粗品合并并将其在氩气压下(50kPa),用使用 53g 硅胶(粒度 40-63 μ m)的柱色谱法进行纯化,相继用纯环己烷,然后用环己烷/乙酸乙酯(97/3; 95/5; 90/10; 80/20 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 30℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 0.78g 深酒红色油状物形式的 5-氨基-3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑(EI 质量分析: m/z 371(M^+)(基峰))。

5-硝基-3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑可以通过下面的方式获得:将 2g 3-碘-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑,然后将 0.88g 噻吩甲酸钠在氩气下加入到 0.11g 乙酸钡、0.36g (R)-(+)-2,2'-二(二-对-甲苯基膦基)-1,1'-联萘和 0.64g 叔丁醇钠在 40ml 甲苯中的溶液中。将该反应混合物在 80℃下加热 21 小时,然后将其冷却至 20℃。在用 100ml 乙酸乙酯和 80ml 水稀释,然后放置后,将该含水糊状物用 100ml 乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并,用 60ml 饱和氯化钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,然后将其在 25℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物用硅胶(粒度 15-35 μ m)过滤,用纯二氯甲烷洗脱。将滤液在 20℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将残余物在氩气压下(50kPa),用使用 80g 硅胶(粒度 40-63 μ m)的柱色谱法进行纯化,用纯环己烷,然后用环己烷/乙酸乙酯(95/5; 90/10 体积比)混合物相继进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 25℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 1.08g 橙色油状物形式的 5-硝基-3-苯硫基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑(R_f =0.35, 硅胶薄层色谱,洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯(80/20 体积比))。

3-碘-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑可以通过下面的方式获得:将 30g 氢氧化钾小丸加入到 30ml 0℃的水中。在完全溶解后,加入 7g 3-碘-5-硝基-1H-吡唑、50ml 二氯甲烷,然后加入 82mg 溴化四丁铵。将该反应混合物在 0℃下搅拌并在 15 分钟内向其中加入 5ml 2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯。将该反应混合物在 0℃下搅拌 1.5 小时,然后向其中加入 150ml 水并将该混合物重新加热到 20℃。在放置后,将水相用 2 $\times$ 70ml 二氯甲烷萃取。将有机萃取物合并,用 2 $\times$ 70ml 水洗涤,用硫酸镁干

燥, 过滤, 然后将其在 25℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物溶解于 40ml 热二异丙基醚中, 趁热用纸过滤, 然后重结晶。将结晶用烧结玻璃过滤, 用 2 × 10ml 二异丙基醚洗涤两次, 然后将其在 20℃ 下减压干燥(2kPa)。由此得到 4.6g 黄色固体形式的 3-碘-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑(R_f=0.4, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯(80/20 体积比))。

实施例 89: 2-甲基磺酰基-N-(3-苯基乙炔基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-苯基乙炔基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 在氩气下将 0.23g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯加入到 0℃ 的 0.2g 5-氨基-3-苯基乙炔基-1H-吡唑在 3.5ml 吡啶中的溶液中。将该反应混合物在 0℃ 下搅拌 1.5 小时, 然后将其在 20℃ 下加热 2 小时, 然后用 10ml 水对其进行稀释。在放置后, 将水相用 3 × 15ml 乙酸乙酯洗涤。将有机萃取物合并, 用 3 × 5ml 水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后在 20℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将所得的残余物在氩气压下(50kPa), 用使用 25g 硅胶(粒度 20-40μm)的柱色谱法进行纯化, 用纯二氯甲烷, 然后用二氯甲烷/甲醇(99.5/0.5; 99/1 体积比)混合物相继进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 20℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将残余物用 5ml 异丙醇在 3S 黑的存在下重结晶。将结晶用烧结玻璃过滤, 用二异丙基醚洗涤, 部分干燥, 然后在 50℃ 下减压干燥(3kPa) 2 小时。得到 66mg 熔点为 198℃ 的米色粉末形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-苯基乙炔基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 C₂₂H₁₇N₃O₄S₂: %计算值 C, 58.52; H, 3.79; N, 9.31; O, 14.17; S, 14.20。%实测值 C, 58.37; H, 3.88; N, 9.11; S, 13.73)。

5-氨基-3-苯基乙炔基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑可以通过下面的方式获得: 将 18ml 水、0.2ml 12N 盐酸水溶液和 0.36g 铁粉在溶剂的回流温度下加入到 0.84g 5-硝基-3-苯基乙炔基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑在 15ml 无水乙醇中的溶液中。然后将该反应混合物在溶剂的回流条件下搅拌 4 小时, 然后将其冷却至 20℃。在用 Celite®过滤并

用无水乙醇洗涤后,将滤液在 35℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物在氩气压下(50kPa)用使用 60g 硅胶(粒度 40-63 μ m)的柱色谱进行纯化,相继用环己烷/乙酸乙酯(95/5; 90/10; 80/20; 70/30; 60/40; 50/50; 30/70 体积比)混合物,然后用纯乙酸乙酯,最后用纯乙醇进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 35℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 0.11g 褐色油状物形式的 5-氨基-3-苯基乙炔基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶(R_f =0.47, 硅胶薄层色谱,洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯(60/40 体积比))。还得到 0.2g 褐色油状物形式的 5-氨基-3-苯基乙炔基-1H-吡啶(R_f =0.17, 硅胶薄层色谱,洗脱剂:环己烷/乙酸乙酯(60/40 体积比))。

5-硝基-3-苯基乙炔基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶可以通过下面的方式获得:在氩气下,将 0.16g 三苯基膦、0.54g 四(三苯基膦)钯(0)和 0.27g 碘化铜加入到 3g 3-碘-5-硝基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶在 200ml 乙腈中的溶液中。在搅拌 10 分钟后,向其中加入 1.57ml 苯乙炔和 2ml 三乙胺,然后将该反应混合物回流 16 小时。在将其冷却至 20℃后,将该反应混合物在 35℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向残余物中加入 150ml 二氯甲烷,然后用 2 $\times$ 120ml 水洗涤。将水相合并,用 100ml 二氯甲烷萃取。将有机萃取物合并,用硫酸镁干燥,过滤,然后将其在 30℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将残余物在氩气压下(50kPa),用使用 200g 硅胶(粒度 40-63 μ m)的柱色谱进行纯化,相继用纯环己烷,然后用环己烷/乙酸乙酯(98/2; 97/3; 95/5; 90/10 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 35℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 2.31g 熔点为 88℃的褐色固体形式的 5-硝基-3-苯基乙炔基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶。

实施例 90: 2-甲基磺酰基-N-(3-苯乙基-1H-吡啶-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-苯乙基-1H-吡啶-5-基)苯磺酰胺可以通过下面的方式获得:将 5.6ml 5N 盐酸水溶液滴加到 0.56g 2-甲基磺酰基-N-[3-苯乙基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡啶-5-基]苯磺酰胺在 17ml 无水乙醇

中的悬浮液中。然后将该反应混合物回流 30 分钟，然后将其冷却至 20℃。然后加入 6.8ml 5N 氢氧化钠水溶液并将该混合物进行搅拌。然后将该混合物在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥并向残余物中加入 35ml 乙酸乙酯和 50ml 水的混合物。在放置后，将水相用 2×30ml 乙酸乙酯萃取，将有机萃取物合并，用 2×220ml 饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后将其在 30℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物在氩气压下(50kPa)，用使用 75g 硅胶(粒度 40-63μm)的柱色谱法进行纯化，用二氯甲烷/甲醇(98/2 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 30℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物在氩气压下(50kPa)，用使用硅胶(粒度 40-63μm)的柱色谱再次纯化，用环己烷/乙酸乙酯(70/30 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 30℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向由此得到的残余物中加入 15ml 二异丙基醚，研制，过滤，然后干燥。由此得到 130mg 熔点为 192℃ 的白色固体形式的 2-甲基磺酰基-N-(3-苯乙基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(CI 质量分析: m/z 456($M+H$)⁺)。

2-甲基磺酰基-N-[3-苯乙基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺可以通过下面的方式获得：在 0℃ 下，在氩气下，将 0.6g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯滴加到 0.83g 5-氨基-3-苯乙基-1-(2-三甲基硅烷基-乙氧基甲基)-1H-吡唑在 13ml 吡啶中的溶液中。然后将该反应混合物在 0℃ 下搅拌 0.5 小时，然后在 20℃ 下搅拌 2 小时，然后用 13ml 水稀释。在放置后，将水相用 3×30ml 乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并，用 2×15ml 饱和氯化钠水溶液洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，然后将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物在氩气压下(50kPa)用使用 70g 硅胶(粒度 20-40μm)的柱色谱进行纯化，相继用纯环己烷，然后用环己烷/乙酸乙酯(80/20 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其 25℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。得到 0.56g 褐色糊状的 2-甲基磺酰基-N-[3-苯乙基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺($R_f=0.32$, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯(70/30 体积比))。

5-氨基-3-苯乙基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑可以通过下面的方式获得：将 0.9g 5-氨基-3-苯基乙炔基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑在 50ml 无水乙醇和 2ml 包含 100mg 10% 钨/炭的水的混合物中的溶液在 1000kPa 的压力下在 25℃ 下氢化 21.5 小时。在用 Celite® 在氩气下对催化剂过滤并用乙醇进行洗涤后，将滤液在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 0.83g 褐色油状物形式的粗 5-氨基-3-苯乙基-1-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)-1H-吡唑(CI 质量分析: m/z 368($M+H$)⁺)。

实施例 91: 2-甲基磺酰基-N-[3-(3-三甲基硅烷基乙炔基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-[3-(3-三甲基硅烷基乙炔基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺可以通过下面的方式获得：在氩气下，将 0.28g 三甲基硅烷基乙炔、0.06g 碘化铜、0.03g 三苯基膦、0.11g 四(三苯基膦)钨(0)和 0.29g 三乙胺相继加入到 0.73g N-[3-(3-溴苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺在 45ml 乙腈中的溶液中。将该反应混合物回流 16 小时。在冷却至 20℃ 后，向该反应混合物中加入 100ml 水，将其静置。将水相用 100ml 乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并，用硫酸镁干燥，过滤，然后将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 40-63 μ m)，用纯二氯甲烷进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将残余物用使用 X Terra™ 型 C₁₈ 接枝的二氧化硅柱的 HPLC 色谱/MS 再次进行纯化(粒度 5 μ m; 长×直径=100×30mm)，用乙腈/水(65/35 体积比)混合物以 20ml/分钟的流速进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向残余物中加入 20ml 乙酸乙酯并在存在 3S 黑和硫酸镁的情况下进行重结晶。将结晶用烧结玻璃进行过滤，洗涤，部分干燥，然后干燥。由此得到 0.05g 熔点为 110℃ 的白色结晶固体形式的 2-甲基磺酰基-N-[3-(3-三甲基硅烷基乙炔基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺。(元素分析 LC/MS Tr: 4.25 分钟; $[M^+]=523$)。

N-[3-(3-溴苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺可以以下面方式获得: 将 1.6g (3-溴苯基)硼酸、8.7ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 0.11g 四(三苯基膦)钯相继加入到被维持在氩气气氛下的 2.3g 3-碘-5-(2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯在 90ml 二甲基甲酰胺中的悬浮液中。将该反应混合物回流 5 小时。在冷却至 20℃后, 将该反应混合物用 200ml 水进行水解并用 200ml 然后用 100ml 乙酸乙酯进行萃取。将所合并的有机萃取物用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将其在 40℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的褐色油状物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 63-200μm), 用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。得到 1.4g 黄色乳胶状的 N-[3-(3-溴苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。将该产物通过硅胶柱色谱(粒度 63-200μm)再次纯化, 用纯二氯甲烷作为洗脱剂。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。得到 0.73g 熔点为 104℃的白色泡沫形式的 N-[3-(3-溴苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。

实施例 92: 2-甲基磺酰基-N-(6-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(6-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 0.45g 2-甲基磺酰基苯磺酰氯加入到 0℃和氩气下的 0.4g 5-氨基-6-甲基-3-苯基-1H-吡唑在 35ml 吡啶中的溶液中。然后, 将该反应混合物在 0℃下搅拌 10 分钟, 然后将其在 20℃下搅拌 16 小时, 然后用 50ml 水稀释。在放置后, 将水相用 50ml, 然后用 25ml 乙酸乙酯进行萃取。将有机萃取物合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将其在 40℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 63-200μm), 用二氯甲烷/甲醇(99/1 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向残余物中加入 20ml 乙醚并进行重结晶。将结晶用烧结玻璃滤出, 用 2 × 10ml 二异丙基醚洗涤, 部分干燥并在 50℃下减压干燥(3kPa)。得到 0.27g 熔点为 239℃的灰白色粉

末形式的 2-甲基磺酰基-N-(6-甲基-3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析 $C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$: %计算值 C, 57.13; H, 4.34; N, 9.52; O, 14.49; S, 14.52. %实测值 C, 56.66; H, 4.52; N, 9.41; S, 14.15)。

5-氨基-6-甲基-3-苯基-1H-吡唑可以通过下面的方式获得: 将 0.5ml 水和 0.18ml 12N 盐酸水溶液加入到 0.53g 6-甲基-5-硝基-3-苯基-1H-吡唑在 30ml 乙醇中的溶液中。然后将该反应混合物在溶剂的回流温度下加热并分两步加入 0.36g 铁粉。然后将该反应混合物在溶剂的回流下搅拌 4.5 小时然后将其冷却至 20℃并用 50ml 冰冷的水进行处理。然后将该混合物用 32% 氢氧化铵水溶液碱化至 pH 11。在放置后, 将水相用 50ml 乙酸乙酯萃取一次, 然后用 25ml 乙酸乙酯萃取 2 次。将有机萃取物合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将其在 40℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 63-200 μ m), 用环己烷/乙酸乙酯(75/25 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 0.4g 熔点为 133℃的灰白色结晶固体形式的 5-氨基-6-甲基-3-苯基-1H-吡唑。

6-甲基-5-硝基-3-苯基-1H-吡唑可以通过下面的方式获得: 在 5 分钟内将 0.43g 硝酸钾加入到冷却至 0℃的 0.8g 6-甲基-3-苯基-1H-吡唑在 8ml 98%硫酸水溶液中的溶液中。将该反应混合物在 0℃下搅拌 5 分钟, 然后将其在 35-40℃下加热 10 分钟, 再将其冷却至 0℃并搅拌 1 小时。然后将该混合物倾倒到 50g 冰上, 将其在 0℃下搅拌 1 小时, 然后用烧结玻璃过滤。将所得的固体用 3 × 30ml 水洗涤, 部分干燥, 然后将其重新溶解于 100ml 乙酸乙酯中并将该混合物用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将其在 40℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 40-63 μ m), 相继用环己烷/乙酸乙酯(90/10; 80/20 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 0.46g 熔点为 164℃的黄色结晶固体形式的 6-甲基-5-硝基-3-苯基-1H-吡唑。

6-甲基-3-苯基-1H-吡唑可以如实施例 1 所述的那样,通过将 6-甲基-1H-吡唑碘化,然后通过实施例 4 所述的 Suzuki 型反应来制备。6-甲基-1H-吡唑可以根据 J. Heterocycl. Chem. 1984, 21(4), 1063 来进行制备。

实施例 93: 5-氟-2-甲基磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

5-氟-2-甲基磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 2 所述由 0.52g 5-氨基-3-苯基-1H-吡唑、5ml 吡啶和 0.68g 5-氟-2-甲基磺酰基苯磺酰氯制得。将得到的残余物用使用 50g 硅胶(粒度 40-63 μ m)的柱色谱进行纯化,用纯二氯甲烷进行洗脱。在用 5ml 乙腈重结晶并依次用乙腈和二异丙基醚进行洗涤后,得到 0.07g 熔点为 224 $^{\circ}$ C 的白色固体形式的 5-氟-2-甲基磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析: $C_{20}H_{16}FN_3O_4S_2$: %计算值 C, 53.92; H, 3.62; F, 4.26; N, 9.43; O, 14.37; S, 14.40。%实测值 C, 53.74; H, 3.31; N, 9.35; S, 14.10)。

5-氟-2-甲基磺酰基苯磺酰氯可以通过下面的方式获得: 将 4.2ml 浓盐酸水溶液加入到 1g 5-氟-2-甲基磺酰基苯基胺在 3.7ml 100%乙酸中的溶液中。将该反应混合物冷却至-5 $^{\circ}$ C, 然后向其中滴加 0.4g 硝酸钠在 0.63ml 水中的溶液。将该反应混合物在-10 $^{\circ}$ C 下搅拌 20 分钟,然后用二氧化硫对其喷射 1 小时。然后在-5 $^{\circ}$ C 下向其中加入 0.53g 氯化铜(II)在 0.6ml 水中的溶液,然后,2 分钟后,加入 6.9ml 100%乙酸,然后重新用二氧化硫对其进行喷射。在 40 分钟后,停止喷射并使该混合物重新加热至 20 $^{\circ}$ C 并将其搅拌 1.5 小时。然后用水浴对该反应混合物进行加温以除去过量的二氧化硫,然后将其在 40 $^{\circ}$ C 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 2g 赭色固体形式的粗 5-氟-2-甲基磺酰基苯磺酰氯,将其直接用于随后的步骤中(Rf=0.5, 硅胶薄层色谱,洗脱剂: 二氯甲烷)。

5-氟-2-甲基磺酰基苯基胺可以通过下面的方式获得: 将 1.25ml 水和 0.47ml 12N 盐酸水溶液加入到 1.2g 4-氟-1-甲基磺酰基-2-硝基苯在 80ml 乙醇中的溶液中。然后将该反应混合物在溶剂的回流温度下进行加热并向其中分批加入 0.92g 铁粉。然后将该反应混合物在溶剂的回流温度下搅拌 2

小时，然后将其在 20℃ 下搅拌 16 小时。然后用烧结玻璃过滤并将固体用乙醇进行洗涤。将滤液在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向残余物中加入水和乙酸乙酯的混合物，然后用碳酸氢钠水溶液将其碱化至 pH 10，使其静置。将水相用 4 × 50ml 乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并，用水洗涤，用硫酸镁干燥，用 3S 黑处理，过滤，然后将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 1g 灰白色油状物形式的 5-氟-2-甲基磺酰基苯基胺，其可以结晶(Rf=0.33, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 二氯甲烷)。

4-氟-1-甲基磺酰基-2-硝基苯可以通过下面的方式获得: 在氩气氛下, 将 15ml 二氯甲烷中的 1.3g 4-氟-1-甲基亚磺酰基-2-硝基苯滴加到搅拌着的 -5℃ 的 1.5g 3-氯过氧苯甲酸在 15ml 二氯甲烷中的悬浮液中。然后将该反应混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟, 然后使其重新加热至 20℃。用烧结玻璃过滤并将固体用二氯甲烷进行洗涤。将滤液用碳酸氢钠水溶液, 然后用水进行洗涤, 用硫酸镁干燥, 用 3S 黑处理, 过滤, 然后将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物用使用 125g 硅胶(粒度 40-63μm)的柱色谱进行纯化, 用纯二氯甲烷进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 1.2g 黄色泡沫形式的 4-氟-1-甲基磺酰基-2-硝基苯(Rf=0.43, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 二氯甲烷))。

4-氟-1-甲基亚磺酰基-2-硝基苯可以通过下面的方式获得: 氩气氛下, 将 4.7g 单过氧化邻苯二甲酸镁分批加入到 1.9g 4-氟-1-甲硫基-2-硝基苯在 6ml 甲醇和 30ml 二氯甲烷中的溶液中。然后, 将该反应混合物在 20℃ 下搅拌 3 小时, 然后用烧结玻璃过滤并将固体用二氯甲烷洗涤。将滤液用酸氢钠水溶液, 然后用水进行洗涤, 用硫酸镁干燥, 用 3S 黑处理, 过滤, 然后将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物用使用 125g 硅胶(粒度 40-63μm)的柱色谱进行纯化, 用纯二氯甲烷进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。由此得到 1.3g 黄色泡沫形式的 4-氟-1-甲基亚磺酰基-2-硝基苯(Rf=0.23, 硅胶薄层色谱, 洗脱剂: 二氯甲烷/乙酸乙酯 90/10))。

4-氟-1-甲硫基-2-硝基苯可以根据 J. Fluorine Chem. 1981, 17, 233 来进行制备。

实施例 94: 4-氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

4-氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 1.5ml 5N 盐酸水溶液加入到 0.3g N-[4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺在 6ml 95% 乙醇中的悬浮液中。将该反应混合物回流 30 分钟, 然后将其冷却至 20℃。然后向该反应混合物中加入 20ml 水和 1ml 32% 氢氧化铵水溶液, 然后将其用 30ml 和 15ml 乙酸乙酯相继进行萃取。将有机萃取物合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 40-63μm), 用二氯甲烷/甲醇(95/5 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向由此得到的固体中加入 9ml 乙醇并将其在 3S 黑的存在下加热溶解, 然后将该混合物趁热用烧结玻璃过滤, 然后重结晶。将结晶用烧结玻璃滤出, 用 0.5ml 95% 乙醇洗涤, 然后用 2×2ml 二异丙基醚洗涤, 部分干燥, 然后将其在 50℃ 下减压干燥(3kPa)。由此得到 70mg 熔点为 249℃ 的灰白色粉末形式的 4-氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(CI 质量分析: m/z 365(M+H)⁺)。

实施例 95: N-[4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺

N-[4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺可以如实施例 2 所述从 0.45g 5-氨基-3-苯基-1H-吡唑、42ml 吡啶和 0.5g 4-乙酰基氨基苯磺酰氯制得。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 63-200μm), 用二氯甲烷/甲醇(98.5/1.5; 95/5 体积比)混合物相继进行洗脱。由此得到 0.45g 熔点为 167℃ 的紫色结晶固体形式的 N-[4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺。(EI 质量分析: m/z 406(M⁺), m/z 208(基峰))。

实施例 96: N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-磺酰胺

N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-吡啶-3-磺酰胺可以如实施例 2 所述由 0.5g 5-氨基-3-苯基-1H-吡唑、45ml 吡啶和 0.46g 吡啶-3-磺酰氯制得。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 40-63 μ m), 用二氯甲烷/甲醇(97.5/2.5 体积比)混合物洗脱。向由此得到的固体中加入 20ml 乙腈并在 3S 黑的存在下加热溶解, 趁热用烧结玻璃对该混合物过滤, 然后重结晶。用烧结玻璃将该结晶滤出, 用 2 $\times$ 2.5ml 乙腈然后用 5ml 二异丙基醚洗涤, 部分干燥, 然后将其在 50 $^{\circ}$ C 下减压干燥(3kPa)。由此得到 0.35g 熔点为 225 $^{\circ}$ C 的白色结晶固体形式的 N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-磺酰胺。(元素分析: C₁₈H₁₄N₄O₂S: %计算值 C, 61.7; H, 4.03 N, 15.99; O, 9.13; S, 9.15。%实测值 C 61.58; H, 4.01; N, 16.16; S, 9.18)。

实施例 97: 3-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 0.89g 3-硝基苯磺酰氯加入到 0 $^{\circ}$ C 下的氩气下的 0.7g 5-氨基-3-苯基-1H-吡唑在 15ml THF 中的溶液中。将该反应混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C, 然后在 10 分钟内向其中加入 0.33ml 吡啶在 4ml THF 中的溶液。将该反应混合物在 0 $^{\circ}$ C 下搅拌 0.5 小时, 然后将其在 20 $^{\circ}$ C 下搅拌 3 小时。然后用 70ml 水和 30ml 乙酸乙酯进行稀释。在放置后, 将有机相用 3 $\times$ 50ml 水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将其在 40 $^{\circ}$ C 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 63-200 μ m), 用纯二氯甲烷, 然后用二氯甲烷/甲醇(98/2 体积比)混合物进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40 $^{\circ}$ C 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向残余物中加入 20ml 异丙醇并用烧结玻璃进行过滤。将固体用 10ml 二异丙基醚洗涤, 部分干燥, 然后干燥。由此得到 0.41g 熔点为 228 $^{\circ}$ C 的白色粉末形式的 3-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。(元素分析: C₁₉H₁₄N₄O₄S(0.44 CH₂Cl₂): %计算值 C, 57.85; H, 3.58; N, 14.21; O, 16.23; S, 8.13。%实测值 C, 57.84; H, 3.19; N, 14.22; S, 7.81)。

实施例 98: 3-氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

3-氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 0.06ml 盐酸水溶液加入到 0.28g 3-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺在 15ml 无水乙醇和 0.3ml 水中的溶液中。将该反应混合物回流, 然后将 0.12g 铁粉以小份的形式加入到其中。将该反应混合物回流 2 小时, 然后将其冷却至 20℃。向该混合物中加入 30ml 水, 用 Celite® 过滤, 用水, 然后用乙酸乙酯对固体进行洗涤。将滤液用 32% 氢氧化铵水溶液碱化至 pH 12, 然后用 3 × 20ml 乙酸乙酯萃取。将有机萃取物合并, 用 3 × 10ml 水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将固体残余物用二异丙基醚, 然后用二氯甲烷相继进行洗涤, 部分干燥并干燥。由此得到 0.12g 熔点为 205℃ 的米色粉末形式的 3-氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺。

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, [δ] ppm): 5.57 (宽 s: 2H); 6.72 (宽 dd, J=8.5 和 2 Hz: 1H); 6.85 (宽 d, J=8.5 Hz: 1H); 6.95 (mt: 1H); 7.15 (mt: 2H); 7.43 (宽 t, J=7.5 Hz: 1H); 7.49 (d, J=8.5 Hz: 1H); 7.55 (t, J=7.5 Hz: 2H); 7.61 (宽 d, J=2 Hz: 1H); 7.78 (d, J=7.5 Hz: 2H); 9.95 (未解析的峰: 1H)。

实施例 99: N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)环己烷磺酰胺

N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)环己烷磺酰胺可以如实施例 2 所述由 0.5g 5-氨基-3-苯基-1H-吡唑、45ml 吡啶和 0.43g 环己基磺酰氯来进行制备。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 40-63μm), 用二氯甲烷/甲醇(97.5/2.5 体积比)混合物进行洗脱。向由此得到的固体中加入 40ml 二氯甲烷并在 3S 黑的存在下加热溶解, 将该混合物趁热用烧结玻璃过滤, 然后重结晶。将结晶用烧结玻璃滤出, 用 2 × 5ml 二氯甲烷然后用 10ml 二异丙基醚洗涤, 部分干燥, 然后在 50℃ 下减压干燥(3kPa)。由此得到 0.2g 熔点为 160℃ 的白色结晶固体形式的 N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)环己烷磺酰胺。(EI 质量分析: m/z 355(M⁺), m/z 208(基峰))。

环己基磺酰氯可以根据 EP 0 788 796 A1 来进行制备。

实施例 100: N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-哌啶-4-磺酰胺

N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)哌啶-4-磺酰胺可以通过下面的方式获得: 将 1.89g 乙硫醇, 然后将 1.45g 三氟化硼合乙醚滴加到氩气下的 0.5g 4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)哌啶-1-甲酸苄酯在 5ml 二氯甲烷中的溶液中。将该反应混合物在 20℃ 下搅拌 16 小时, 然后将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向残余物中加入 10ml 水, 用 5ml 32% 氢氧化铵水溶液碱化, 并且用 30ml 和 15ml 乙酸乙酯相继进行萃取。将有机萃取物合并, 用硫酸镁干燥, 过滤, 然后将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。将由此得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 40-63 μ m), 用二氯甲烷/甲醇(99/1; 95/5 体积比)混合物相继进行洗脱。将含有所期望化合物的级分合并并将其在 40℃ 下在减压(2kPa)下浓缩至干燥。向残余物中加入 6ml 乙腈并在 3S 黑的存在下加热使其溶解, 将该混合物趁热用烧结玻璃过滤, 然后重结晶。将结晶用烧结玻璃滤出, 用 2 $\times$ 0.5ml 然后用 1ml 乙腈洗涤, 部分干燥, 然后将其在 50℃ 下减压干燥(3kPa)。由此得到 0.04g 熔点为 230℃ 的白色结晶固体形式的 N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)哌啶-4-磺酰胺。(元素分析: C₁₈H₂₀N₄O₂S: %计算值 C, 60.65, H 5.66; N, 15.72; O, 8.98; S, 9. %实测值 C, 60.62; H, 5.85; N, 15.39; S, 8.72)。

4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)哌啶-1-甲酸苄酯可以如实施例 2 所述由 0.7g 5-氨基-3-苯基-1H-吡唑、63ml 吡啶和 1.2g 4-氯磺酰基-哌啶-1-甲酸苄酯来进行制备。将得到的残余物通过硅胶柱色谱纯化(粒度 40-63 μ m), 用二氯甲烷/甲醇(98.5/1.5 体积比)混合物进行洗脱。由此得到 0.5g 赭色结晶固体形式的 4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)哌啶-1-甲酸苄酯, 将其直接用于随后的步骤中。

4-氯磺酰基-哌啶-1-甲酸苄酯可以根据 WO 00/46221 来进行制备。

实施例 101-104: 以下化合物的库的制备

- 4 种 N-(3-芳基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
- N-[3-(3,5-二-三氟甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;

- N-[3-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺;
- 2-甲基磺酰基-N-[3-(2-甲硫基苯基)-1H-吡唑-5-基]苯磺酰胺;
- N-[3-(1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲基磺酰基苯磺酰胺。

表 1: 所用试剂

MDL 编号	名称	经验分子式	分子量
MFCD00051850	3,5-二(三氟甲基)-苯硼酸	$C_8H_5BF_6O_2$	257.93
MFCD01318138	3,5-二氟苯基硼酸	$C_6H_5BF_2O_2$	157.91
MFCD01318165	(2-甲硫基)苯基-硼酸	$C_7H_9BO_2S$	168.02
MFCD01319013	5-吡唑基硼酸	$C_8H_8BNO_2$	160.97

将上述的硼酸(295 μ mol)分布在 Bohdan 48-孔 Miniblock 的 4 个过滤反应器中, 然后相继向其中加入 0.1g 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯在 2ml 二甲基甲酰胺中的溶液、0.32ml 饱和碳酸氢钠水溶液和 4.3mg 四(三苯基膦)钯(0)。在关闭反应器后, 将由此得到的反应混合物在 105 $^{\circ}$ C 下搅拌 20 小时。在将其冷却至 20 $^{\circ}$ C 后, 将反应混合物过滤, 然后各自用 2ml 乙酸乙酯和 2ml 水进行稀释, 搅拌然后静置。将有机相分离出来(Myriad Alex 自动化装置), 并且, 对于由此得到的各样品而言, 用 LC/MS 对 15 μ l 样品进行分析, 然后将其在 40 $^{\circ}$ C 下在减压下浓缩至干燥(Genevac HT8 离心蒸发器)。将残余物溶解于二甲基亚砷中从而得到 0.1 mg/ μ l 的浓度并用 LCMS 对相应的溶液进行纯化(条件 B)。在用 LC/MS 纯化后, 将含有所期望化合物的级分在 40 $^{\circ}$ C 下在减压下浓缩至干燥(Genevac HT8 离心蒸发器), 对残余物称重(Mettler Toledo 自动化工作站 LA200), 将其以 10mM 的浓度溶解于二甲基亚砷(Zinsser)中, 然后用 LC/MS 进行分析。将具有令人满意的纯度的含有所期望化合物的级分合并并用 LC/MS 对用 10 μ l 二甲基亚砷稀释的 10 μ l 样品进行分析。分离出下面的化合物并用其保留时间(Tr)和质谱中的分子峰对其进行定性。

实施 例	名称	PM	分子式	UV 纯度	Tr (分钟)	检测到的 分子离子
101	N-[3-(3,5-二-三氟 甲基-苯基)-1H-吡 唑-5-基]-2-甲基磺 酰基苯磺酰胺	563	$C_{22}H_{15}F_6N_3O_4S_2$	96	4.53	564
102	N-[3-(3,5-二氟苯 基)-1H-吡唑-5- 基]-2-甲基磺酰基- 苯磺酰胺	463	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	90	4.08	464
103	2-甲基磺酰基 -N-[3-(2-甲硫基苯 基)-1H-吡唑-5-基] 苯磺酰胺	473	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_3$	91	3.87	474
104	N-[3-(1H-吡唑-5- 基)-1H-吡唑-5- 基]-2-甲基磺酰基- 苯磺酰胺	466	$C_{22}H_{18}N_4O_4S_2$	93	3.66	467

实施例 105: 2-甲基磺酰基-N-(3-邻-甲苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

2-甲基磺酰基-N-(3-邻-甲苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 101-104 所述由 40.1mg 邻-甲苯基硼酸(加热 4 小时)来进行制备。由此得到浓度为 10mM 的在二甲基亚砷中的溶液形式的 9.3mg 2-甲基磺酰基-N-(3-邻-甲苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺($C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$; 分子量 441.53; LC/MS 分析: UV 纯度: 93%; 分析的 Tr: 3.93 分钟; 理论 m/z: 441; 检测到的分子离子: 442)。

实施例 106-159: 54 种 N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)磺酰胺的库的制备

制备 54 种各种磺酰氯 RSO_2Cl 的溶液:

将 54 种试剂(表 2 的 1 至 54 行)称重,然后用四氢呋喃(THF)或 N-甲基吡咯烷酮(NMP)稀释,从而得到具有 0.166 mol/升的滴度的即可使用的溶液。

表 2: 所用试剂

	名称	分子式	分子量	溶剂
1	萘-1-磺酰氯	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$	226.00	THF
2	丹磺酰氯	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2\text{S}$	269.75	NMP
3	萘-2-磺酰氯	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$	226.68	THF
4	2-三氟甲基苯磺酰氯	$\text{C}_7\text{H}_4\text{ClF}_3\text{O}_2\text{S}$	244.62	THF
5	噻吩-2-磺酰氯	$\text{C}_4\text{H}_3\text{ClO}_2\text{S}_2$	182.65	THF
6	喹啉-8-磺酰氯	$\text{C}_9\text{H}_6\text{ClNO}_2\text{S}$	227.67	NMP
7	苯磺酰氯	$\text{C}_6\text{H}_5\text{ClO}_2\text{S}$	176.62	THF
8	2-硝基苯磺酰氯	$\text{C}_6\text{H}_4\text{ClNO}_4\text{S}$	221.62	THF
9	2,4,6-三异丙基苯磺酰氯	$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClO}_2\text{S}$	302.86	THF
10	2-均三苯磺酰氯	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClO}_2\text{S}$	218.70	THF
11	4-溴苯磺酰氯	$\text{C}_6\text{H}_4\text{BrClO}_2\text{S}$	255.52	THF
12	4-氟苯磺酰氯	$\text{C}_6\text{H}_4\text{ClFO}_2\text{S}$	194.61	THF
13	N-乙酰基磺胺酰氯	$\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_3\text{S}$	233.67	NMP
14	4-硝基苯磺酰氯	$\text{C}_6\text{H}_4\text{ClNO}_4\text{S}$	221.62	THF
15	4-甲氧基苯磺酰氯	$\text{C}_7\text{H}_7\text{ClO}_3\text{S}$	206.65	THF
16	4-叔丁基苯磺酰氯	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_2\text{S}$	232.73	THF
17	4-甲基苯磺酰氯	$\text{C}_7\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$	190.65	THF
18	异丙烷磺酰氯	$\text{C}_3\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$	142.60	THF
19	甲烷磺酰氯	$\text{CH}_3\text{ClO}_2\text{S}$	114.55	THF
20	苯基甲磺酰氯	$\text{C}_7\text{H}_7\text{ClO}_2\text{S}$	190.65	THF

21	2-乙烯基苯磺酰氯	$C_8H_7ClO_2S$	202.66	THF
22	乙烷磺酰氯	$C_2H_5ClO_2S$	128.58	THF
23	1-丙烷磺酰氯	$C_3H_7ClO_2S$	142.60	THF
24	1-丁烷磺酰氯	$C_4H_9ClO_2S$	156.63	THF
25	3-三氟甲基苯磺酰氯	$C_7H_4ClF_3O_2S$	244.62	THF
26	2,5-二甲氧基苯磺酰氯	$C_8H_9ClO_4S$	236.67	THF
27	2-甲基苯磺酰氯	$C_7H_7ClO_2S$	190.65	THF
28	3-(氯磺酰基)苯甲酸	$C_7H_5ClO_4S$	220.63	THF
29	2-氟苯磺酰氯	$C_6H_4ClFO_2S$	194.61	THF
30	5-氯噻吩-2-磺酰氯	$C_4H_2Cl_2O_2S_2$	217.09	THF
31	3-氯苯磺酰氯	$C_6H_4Cl_2O_2S$	211.07	THF
32	3,5-二氯苯磺酰氯	$C_6H_3Cl_3O_2S$	245.51	THF
33	间-甲苯磺酰氯	$C_7H_7ClO_2S$	190.65	THF
34	2-溴苯磺酰氯	$C_6H_4BrClO_2S$	255.52	THF
35	2-(苯甲酰基氨基甲基)噻吩-5-磺酰氯	$C_{12}H_{10}ClNO_3S_2$	315.80	THF
36	3-溴苯磺酰氯	$C_6H_4BrClO_2S$	255.52	THF
37	2-(三氟甲氧基)苯磺酰氯	$C_7H_4ClF_3O_3S$	260.62	THF
38	4-氰基苯磺酰氯	$C_7H_4ClNO_2S$	201.63	THF
39	2-氰基苯磺酰氯	$C_7H_4ClNO_2S$	201.63	THF
40	4-(N-丁氧基)苯磺酰氯	$C_{10}H_{13}ClO_3S$	248.73	THF
41	4-乙酰氨基-3-氯苯磺酰氯	$C_8H_7Cl_2NO_3S$	268.12	NMP
42	BANSYL CHLORIDE	$C_{18}H_{24}ClNO_2S$	353.91	THF
43	(-)-樟脑-10-磺酰氯	$C_{10}H_{15}ClO_3S$	250.74	THF
44	苯并呋喃-4-磺酰氯	$C_6H_3ClN_2O_3S$	218.62	THF
45	5-(异噁唑-3-基)噻吩-2-磺酰氯	$C_7H_4ClNO_3S_2$	249.69	THF
46	2-硝基- α -甲苯磺酰氯	$C_7H_6ClNO_4S$	235.64	THF
47	3,4-二氟苯磺酰氯	$C_6H_3ClF_2O_2S$	212.60	THF

48	5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰氯	$C_9H_6Cl_2O_2S_2$	281.18	THF
49	3-氯基苯磺酰氯	$C_7H_4ClNO_2S$	201.63	THF
50	4-甲基磺酰基苯磺酰氯	$C_7H_7ClO_4S_2$	254.71	THF
51	3-甲氧基苯磺酰氯	$C_7H_7ClO_3S$	206.65	THF
52	3-苯基苯磺酰氯	$C_{12}H_9ClO_2S$	252.72	THF
53	3,5-二氯苯磺酰氯	$C_6H_3ClF_2O_2S$	212.60	THF
54	2-氨基-3,5-二氯苯基磺酰氯	$C_6H_4Cl_3NO_2S$	260.53	NMP

反应装备:

用自动化实验室装置, 将 336 μ l 吡啶分布到 71 个各自包含 50 μ mol 在 THF (1.5ml) 中的 5-氨基-3-苯基-1H-吡唑的过滤反应器 (ACT496, Advanced Chem Tech) 中。将由此得到的反应混合物搅拌并冷却至 0℃, 然后向其中加入 301 μ l 上述各种磺酰基衍生物的溶液。

在持续搅拌 16 小时的同时, 使温度回到 20℃, 然后将反应介质过滤。将滤液蒸发至干燥, 然后向蒸发残余物中加入 500 μ l DMSO, 然后将其搅拌 1 小时。对于由此得到的在 DMSO 中的各样品溶液而言, 用 LC/MS 对 15 μ l 样品进行分析, 然后用 LCMS 对剩余的溶液进行纯化(条件 A)。在用 LC/MS 纯化后, 将包含所需化合物的级分(任选地将其合并)蒸发至干燥 (Savant AES 2000 或 Genevac HT8 离心蒸发器), 称重(Mettler Toledo 自动化工作站 LA200), 并用 DMSO 将其稀释至 10mM (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical)。将所得的各溶液用 LC/MS 进行分析。

分离出下面的化合物并通过其保留时间和质谱中的分子峰对其进行定性。

实施 例	名称	PM	分子式	纯度	Tr (时间)	检测到 的分子 离子
106	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-萘-1-磺酰胺	399.47	$C_{23}H_{17}N_3O_2S$	100	3.95	400.24
107	5-二甲基氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)萘-1-磺酰胺	442.54	$C_{25}H_{22}N_4O_2S$	92.35	3.75	443.29
108	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-萘-2-磺酰胺	399.47	$C_{23}H_{17}N_3O_2S$	96.48	3.99	400.25
109	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-2-三氟甲基苯磺酰胺	417.41	$C_{20}H_{14}F_3N_3O_2S$	100	3.94	418.22
110	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-噻吩-2-磺酰胺	355.44	$C_{17}H_{13}N_3O_2S_2$	92.63	3.68	356.19
111	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)噻啉-8-磺酰胺	400.46	$C_{22}H_{16}N_4O_2S$	90.41	3.75	401.24
112	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺	349.41	$C_{19}H_{15}N_3O_2S$	92.84	3.72	350.25
113	2-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺	394.41	$C_{19}H_{14}N_4O_4S$	92.19	3.81	395.22
114	2,4,6-三异丙基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	475.65	$C_{28}H_{33}N_3O_2S$	73.77	4.8	476.35

115	2,4,6-三甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	391.49	$C_{22}H_{21}N_3O_2S$	100	4.11	392.26
116	4-溴-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	428.31	$C_{19}H_{14}BrN_3O_2S$	100	4.01	428.11
117	4-氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	367.40	$C_{19}H_{14}FN_3O_2S$	100	3.8	368.23
118	N-[4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]乙酰胺	406.46	$C_{21}H_{18}N_4O_3S$	96.71	3.36	407.23
119	4-硝基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺	394.41	$C_{19}H_{14}N_4O_4S$	96.64	3.85	395.21
120	4-甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	379.44	$C_{20}H_{17}N_3O_3S$	100	3.72	380.23
121	4-叔丁基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	405.52	$C_{23}H_{23}N_3O_2S$	94.05	4.22	406.28
122	4-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	363.44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	100	3.84	364.25
123	1-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)乙磺酰胺	315.39	$C_{16}H_{17}N_3O_2S$	100	3.54	316.24

124	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-甲磺酰胺	287.34	$C_{14}H_{13}N_3O_2S$	100	3.29	288.20
125	1-苯基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-甲磺酰胺	363.44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	95.77	3.81	364.25
126	(E)-2-苯基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-乙烯磺酰胺	375.45	$C_{21}H_{17}N_3O_2S$	96.89	3.88	376.23
127	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-乙磺酰胺	301.37	$C_{15}H_{15}N_3O_2S$	100	3.4	302.21
128	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)丙磺酰胺	315.39	$C_{16}H_{17}N_3O_2S$	100	3.58	316.25
129	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-丁磺酰胺	329.42	$C_{17}H_{19}N_3O_2S$	100	3.74	330.26
130	3-三氟甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	417.41	$C_{20}H_{14}F_3N_3O_2S$	100	4.02	418.20
131	2,5-二甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	409.46	$C_{21}H_{19}N_3O_4S$	100	3.73	410.24
132	2-甲基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	363.44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	100	3.83	364.25
133	3-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯甲酸	393.42	$C_{20}H_{15}N_3O_4S$	93.37	3.42	394.21

134	2- 氯 -N-(3- 苯 基 -1H-吡 啶-5-基)- 苯 磺酰胺	367.40	$C_{19}H_{14}FN_3O_2S$	100	3.75	368.23
135	5- 氯 -N-(3- 苯 基 -1H-吡 啶-5-基) 噻 吩-2-磺酰胺	389.88	$C_{17}H_{12}ClN_3O_2S_2$	100	3.98	390.15
136	3- 氯 -N-(3- 苯 基 -1H-吡 啶-5-基)- 苯 磺酰胺	383.86	$C_{19}H_{14}ClN_3O_2S$	100	3.94	384.18
137	3,5-二氯-N-(3-苯基 -1H-吡 啶-5-基)- 苯 磺酰胺	418.30	$C_{19}H_{13}Cl_2N_3O_2S$	100	4.21	418.13
138	3- 甲 基 -N-(3- 苯 基 -1H-吡 啶-5-基)- 苯 磺酰胺	363.44	$C_{20}H_{17}N_3O_2S$	100	3.84	364.25
139	2- 溴 -N-(3- 苯 基 -1H-吡 啶-5-基)- 苯 磺酰胺	428.31	$C_{19}H_{14}BrN_3O_2S$	100	3.87	428.11
140	N-[5-(3- 苯 基 -1H- 吡 啶-5-基 氮磺酰 基) 噻吩-2-基 甲 基] 苯 甲 酰胺	488.59	$C_{25}H_{20}N_4O_3S_2$	100	3.72	489.20
141	3- 溴 -N-(3- 苯 基 -1H-吡 啶-5-基)- 苯 磺酰胺	428.31	$C_{19}H_{14}BrN_3O_2S$	96.49	3.97	428.12
142	N-(3-苯基-1H-吡 啶 -5-基)-2- 三 氟 甲 氧 基- 苯 磺酰胺	433.41	$C_{20}H_{14}F_3N_3O_3S$	96.55	3.99	434.20

143	4-氟基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	374.42	$C_{20}H_{14}N_4O_2S$	100	3.74	375.22
144	2-氟基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	374.42	$C_{20}H_{14}N_4O_2S$	69.03	3.67	375.23
145	4-丁氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	421.52	$C_{23}H_{23}N_3O_3S$	95.16	4.27	422.27
146	N-[2-氯-4-(3-苯基-1H-吡唑-5-基氨基磺酰基)苯基]-乙酰胺	440.91	$C_{21}H_{17}ClN_4O_3S$	100	3.57	441.21
147	5-二丁基氨基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯-1-磺酰胺	526.70	$C_{31}H_{34}N_4O_2S$	97	4.56	527.32
148	C-(7,7-二甲基-2-氧代-二环[2.2.1]庚-1-基)-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-甲磺酰胺	423.53	$C_{23}H_{25}N_3O_3S$	94.77	3.95	424.29
149	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯并[1,2,5]噁二唑-4-磺酰胺	391.41	$C_{19}H_{13}N_5O_3S$	96.86	3.77	392.20
150	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-(5-异噁唑-3-基噻吩)-2-磺酰胺	422.48	$C_{20}H_{14}N_4O_3S_2$	93.42	3.78	423.16

151	C-(2-硝基苯基)-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-甲磺酰胺	408.44	$C_{20}H_{16}N_4O_4S$	96.32	3.77	409.23
152	3,4-二氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	385.39	$C_{19}H_{13}F_2N_3O_2S$	96.53	3.9	386.19
153	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-(5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩)-2-磺酰胺	453.97	$C_{22}H_{16}ClN_3O_2S_2$	96.36	4.33	454.15
154	3-氟基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	374.42	$C_{20}H_{14}N_4O_2S$	96.71	3.71	375.22
155	4-甲磺酰基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	427.50	$C_{20}H_{17}N_3O_4S_2$	100	3.55	428.18
156	3-甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	379.44	$C_{20}H_{17}N_3O_3S$	100	3.78	380.23
157	N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-联苯-3-磺酰胺	425.51	$C_{25}H_{19}N_3O_2S$	94.46	4.16	426.23
158	3,5-二氟-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	385.39	$C_{19}H_{13}F_2N_3O_2S$	100	3.93	386.20

159	2-氨基-4,6-二氯 -N-(3-苯基-1H-吡 唑-5-基)-苯磺酰胺	433.32	$C_{19}H_{14}Cl_2N_4O_2S$	100	4.02	433.15
-----	---	--------	---------------------------	-----	------	--------

实施例 160：4-三氟甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺

4-三氟甲氧基-N-(3-苯基-1H-吡唑-5-基)苯磺酰胺可以如实施例 106-159 的库所述的由 4-三氟甲氧基苯基磺酸酯氯化物和 5-氨基-2-苯基-1H-吡唑开始来进行制备。

实施例 161-225：65 种 N-(3-芳基-1H-吡唑-5-基)-2-甲基磺酰基苯磺酰胺库的制备

试剂的制备：

制备 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡唑-1-甲酸叔丁酯在二甲基甲酰胺中的溶液，使其浓度为 99 mM。

对下面的 65 种硼酸(表 3)进行称重并用二甲基甲酰胺对其进行稀释，从而得到浓度为 1.47 mM 的溶液。

表 3

	标识符	名称	分子式	分子量
1	MFCD00002104	4-溴苯基硼酸	$C_6H_6BBrO_2$	200.83
2	MFCD00007193	3-硝基苯基硼酸	$C_6H_6BNO_4$	166.93
3	MFCD00013930	2,4-二氯苯基硼酸	$C_6H_5BCl_2O_2$	190.82
4	MFCD00039138	4-甲苯基硼酸	$C_7H_9BO_2$	135.96
5	MFCD00040198	3-甲基苯基硼酸	$C_7H_9BO_2$	135.96
6	MFCD00042703	N-(5-二甲基氨基-1-萘磺酰基)-3-氨基苯硼酸	$C_{18}H_{19}BN_2O_4S$	370.24
7	MFCD00051800	3-氯-4-氟苯硼酸	$C_6H_5BCFO_2$	174.37

8	MFCD00051935	3,5-二氯苯基硼酸	$C_6H_5BCl_2O_2$	190.82
9	MFCD00092336	4-二苯并呋喃硼酸	$C_{12}H_9BO_3$	212.01
10	MFCD00093311	4-联苯硼酸	$C_{12}H_{11}BO_2$	198.03
11	MFCD00093312	4-苯氧基苯基硼酸	$C_{12}H_{11}BO_3$	214.03
12	MFCD00093410	4-(甲硫基)苯基硼酸	$C_7H_9BO_2S$	168.02
13	MFCD00136929	2-联苯硼酸	$C_{12}H_{11}BO_2$	198.03
14	MFCD00151850	2-噻吩硼酸	$C_4H_5BO_2S$	127.96
15	MFCD00151854	3-(三氟甲基)苯基硼酸	$C_7H_6BF_3O_2$	189.93
16	MFCD00151855	4-(三氟甲基)苯基硼酸	$C_7H_6BF_3O_2$	189.93
17	MFCD00161354	3-氯苯基硼酸	$C_6H_6BClO_2$	156.38
18	MFCD00161359	3-甲氧基苯基硼酸	$C_7H_9BO_3$	151.96
19	MFCD00185689	3,5-二甲基苯基硼酸	$C_8H_{11}BO_2$	149.98
20	MFCD00236019	苯并[b]呋喃-2-硼酸	$C_8H_7BO_3$	161.95
21	MFCD00236030	5-氯噻吩-2-硼酸	$C_4H_4BClO_2S$	162.4
22	MFCD00236042	3-氟苯基硼酸	$C_6H_6BFO_2$	139.92
23	MFCD00236047	2-甲氧基苯基硼酸	$C_7H_9BO_3$	151.96
24	MFCD00239386	3-溴苯基硼酸	$C_6H_6BBrO_2$	200.83
25	MFCD00239441	4-乙烯基苯基硼酸	$C_8H_9BO_2$	147.97
26	MFCD00274219	3-乙氧基苯基硼酸	$C_8H_{11}BO_3$	165.98
27	MFCD00674012	2-氯苯基硼酸	$C_6H_6BClO_2$	156.38
28	MFCD00674013	2-氟苯基硼酸	$C_6H_6BFO_2$	139.92
29	MFCD00674027	2-乙氧基苯基硼酸	$C_8H_{11}BO_3$	165.98
30	MFCD00674028	4-乙氧基苯基硼酸	$C_8H_{11}BO_3$	165.98
31	MFCD00792672	4-(羟基甲基)苯基硼酸	$C_7H_9BO_3$	151.96
32	MFCD00807405	3,4-二氟苯-硼酸	$C_6H_5BF_2O_2$	157.91

33	MFCD00859377	4-乙基苯基硼酸	$C_8H_{11}BO_2$	149.98
34	MFCD00994627	(3-氟-4-苄氧基苯基)硼酸	$C_{13}H_{12}BFO_3$	246.04
35	MFCD01009694	(3,4-二甲基苯基)硼酸	$C_8H_{11}BO_2$	149.98
36	MFCD01009695	3,4-亚甲二氧基苯基硼酸	$C_7H_7BO_4$	165.94
37	MFCD01009697	4-叔丁基苯基硼酸	$C_{10}H_{15}BO_2$	178.04
38	MFCD01074574	3,4-二甲氧基苯基硼酸	$C_8H_{11}BO_4$	181.98
39	MFCD01074590	2,4-二甲氧基苯基硼酸	$C_8H_{11}BO_4$	181.98
40	MFCD01074603	(3-羟基苯基)硼酸	$C_6H_7BO_3$	137.93
41	MFCD01074614	(4-异丙基苯基)硼酸	$C_9H_{13}BO_2$	164.01
42	MFCD01074628	4-羟基苯基硼酸	$C_6H_7BO_3$	137.93
43	MFCD01074634	(3-异丙基苯基)硼酸	$C_9H_{13}BO_2$	164.01
44	MFCD01074640	3-氨基-4-甲基苯基硼酸	$C_7H_{10}BNO_2$	150.97
45	MFCD01074646	3,4-二氯苯基硼酸	$C_6H_5BCl_2O_2$	190.82
46	MFCD01074648	4-(三氟甲氧基)苯基硼酸	$C_7H_6BF_3O_3$	205.93
47	MFCD01074667	4-乙酰基苯基硼酸	$C_8H_9BO_3$	163.97
48	MFCD01075703	2,3-二氯苯基硼酸	$C_6H_5BCl_2O_2$	190.82
49	MFCD01075705	(4-苄氧基苯基)硼酸	$C_{13}H_{13}BO_3$	228.05
50	MFCD01075707	2-氟联苯-4-硼酸	$C_{12}H_{10}BFO_2$	216.02
51	MFCD01075725	3,5-二溴苯基硼酸	$C_6H_5BBr_2O_2$	279.72
52	MFCD01318110	4-溴-2-氟苯基硼酸	$C_6H_5BBrFO_2$	218.82
53	MFCD01318146	4-(乙硫基苯基)硼酸	$C_8H_{11}BO_2S$	182.05

54	MFCD01318183	2,3,4-三甲氧基苯基硼酸	$C_9H_{13}BO_5$	212.01
55	MFCD01318966	5-氯-2-甲氧基苯基硼酸	$C_7H_8BClO_3$	186.4
56	MFCD01318968	4-氟基苯基硼酸	$C_7H_6BNO_2$	146.94
57	MFCD01318998	2,4-二氟苯基硼酸	$C_6H_5BF_2O_2$	157.91
58	MFCD01319014	4-碘苯基硼酸	$C_6H_6BI_2O_2$	247.82
59	MFCD01320697	3-(三氟甲氧基)苯硼酸	$C_7H_6BF_3O_3$	205.93
60	MFCD01630820	[(4-甲基磺酰基)苯基]硼酸	$C_7H_9BO_4S$	200.02
61	MFCD01863170	2,3-二氟苯基硼酸	$C_6H_5BF_2O_2$	157.91
62	MFCD01863524	2,3-二甲基苯基硼酸	$C_8H_{11}BO_2$	149.98
63	MFCD01863527	(4-氟-3-甲基苯基)硼酸	$C_7H_8BFO_2$	153.95
64	MFCD02683107	4-氯-邻-甲苯硼酸	$C_7H_8BClO_2$	170.4
65	MFCD02683115	3-氟-4-甲基苯基硼酸	$C_7H_8BFO_2$	153.95

反应装备:

将 65 个烧结玻璃反应器排列在两个 Miniblock 反应滑块上 (Mettler-Toledo, Viroflay, France), 并用 Zinsser 自动稀释装置(Zinsser Analytical, Frankfurt, 德国)将 1.75ml 上面制备的 3-碘-5-(N-叔丁氧基羰基-2-甲基磺酰基苯磺酰基氨基)吡啶-1-甲酸叔丁酯溶液分布到各个反应器中。然后加入 200 μ l 上述的各硼酸溶液(表 3), 然后加入 320 μ l 饱和碳酸氢钠溶液。然后加入四(三苯基膦)钯(0)在二甲基甲酰胺中的悬浮液(每孔 50 μ l), 然后将反应器关闭并用适宜的加热夹套(Mettler-Toledo, Viroflay, 法国)将其加热至 105 $^{\circ}$ C。使其在该温度下维持过夜, 然后在配有 75 $\times$ 100mm 溶血管的适宜的收集架(Mettler-Toledo, Viroflay, 法国)中趁热对

反应混合物过滤, 然后, 在回到环境温度后, 将各反应介质用 2ml 乙酸乙酯稀释并将其转移到 13 × 100mm 液-液萃取管(Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Frankfurt, 德国)中。对各反应介质进行两次下面的萃取次序: 加入 2ml 蒸馏水, 混合, 静置, 除去水相, 将其再送回到其起始的管中。在这些操作结束时, 将有机萃取物转移(Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Frankfurt, 德国)到预先进行了称重的试管中(AWS LA200, Mettler-Toledo, Viroflay, 法国); 在蒸发前, 将 10 μ l 各有机萃取物转移(Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical, Frankfurt, 德国)到微量滴定板中并用 40 μ l 二甲基亚砷进行稀释, 从而组成 65 个用于 LC/MS 分析的粗制样品。最后将包含该有机萃取物的进行了称重的试管蒸发至干燥(Genevac HT8 或 Savant 离心蒸发器), 从而得到粗制样品。在纯化前, 以下面的方式来制备样品: 将各样品溶解于 1ml 二甲基亚砷中, 用滤板过滤。然后将滤液以每孔 500 μ l 分布在两孔中并用 LC/MS 纯化(条件 B)。

在用 LC/MS 纯化后, 将包含所需化合物的级分(任选地合并)蒸发至干燥(Savant AES 2000 或 Genevac HT8 离心蒸发器), 称重(Mettler Toledo 自动化工作站 LA200), 并用二甲基亚砷稀释至 10mM (Zinsser Winlissy, Zinsser Analytical)。将得到的各溶液用 LC/MS 进行分析。分离出下面的化合物并通过其保留时间和在质谱中的分子峰对其进行定性。

实 施 例	名 称	MW	分子式	UV 纯度	Tr (分 钟)	检测到 的分子 离子
161	N-[3-(4-溴苯基)-1H-吲唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	506.40	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₄ S ₂	100	4.14	506.12
162	2-甲磺酰基-N-[3-(3-硝基苯基)-1H-吲唑-5-基]-苯磺酰胺	472.50	C ₂₀ H ₁₆ N ₄ O ₆ S ₂	100	3.90	473.21

163	N-[3-(2,4- 二 氯 苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	496.40	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	87	4.11	496.14
164	2-甲磺酰基-N-(3-对-甲基苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	441.53	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$	94.02	3.96	442.25
165	2-甲磺酰基-N-(3-间-甲基苯基-1H-吡唑-5-基)-苯磺酰胺	441.53	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$	100	3.96	442.24
166	N-{3-[5-(2-甲磺酰基-苯磺酰基氨基)-1H-吡唑-3-基]苯基}-5-二甲基氨基萘-1-磺酰胺	675.80	$C_{32}H_{29}N_5O_6S_3$	93.74	3.80	676.2
167	N-[3-(3-氯-4-氟-苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	479.93	$C_{20}H_{15}ClFN_3O_4S_2$	82.48	4.12	480.17
168	N-[3-(3,5- 二 氯 苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	496.39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	100	4.43	496.14
169	N-(3-(二苯并呋喃-4-基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	517.58	$C_{26}H_{19}N_3O_5S_2$	51.3	4.23	518.21
170	N-(3-联苯-4-基-1H-吡唑-5-基)-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	503.60	$C_{26}H_{21}N_3O_4S_2$	100	4.32	504.25

171	2- 甲 烷 磺 酰 基 -N-[3-(4- 苯 氧 基 苯 基)-1H-吡 啶-5-基] 苯 磺酰胺	519.60	$C_{26}H_{21}N_3O_5S_2$	100	4.29	520.23
172	2- 甲 烷 磺 酰 基 -N-[3-(4- 甲 硫 基 苯 基)-1H-吡 啶-5-基]- 苯 磺酰胺	473.60	$C_{21}H_{19}N_3O_4S_3$	100	3.99	474.22
173	N-(3-联苯-2-基-1H-吡 啶-5-基)-2-甲磺酰基- 苯磺酰胺	503.60	$C_{26}H_{21}N_3O_4S_2$	100	4.07	504.25
174	2-甲磺酰基-N-(3-噻 吩-2-基-1H-吡 啶-5- 基)-苯磺酰胺	433.53	$C_{18}H_{15}N_3O_4S_3$	100	3.79	434.19
175	N-[3-(3- 三 氟 甲 基 苯 基)-1H-吡 啶-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	495.50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_4S_2$	96.66	4.16	496.21
176	N-[3-(4- 三 氟 甲 基 苯 基)-1H-吡 啶-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	495.50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_4S_2$	100	4.17	496.21
177	N-[3-(3- 氯 苯 基)-1H- 吡 啶-5-基]-2- 甲 磺 酰 基-苯磺酰胺	461.95	$C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2$	100	4.06	462.19
178	2- 甲 烷 磺 酰 基 -N-[3-(3- 甲 氧 基 苯 基)-1H-吡 啶-5-基] 苯 磺酰胺	457.53	$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	96.37	3.84	458.24

179	2- 甲 烷 磺 酰 基 -N-[3-(3,5- 二 甲 基 苯 基)-1H- 吡 唑-5-基] 苯 磺 酰 胺	455.55	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_2$	100	4.11	456.27
180	N-(3- 苯 并 呋 喃-2- 基 -1H- 吡 唑-5-基)-2- 甲 磺 酰 基-苯 磺 酰 胺	467.52	$C_{22}H_{17}N_3O_5S_2$	100	4.05	468.22
181	N-[3-(5- 氯 噻 吩-2- 基)-1H- 吡 唑-5-基]-2- 甲 磺 酰 基-苯 磺 酰 胺	467.97	$C_{18}H_{14}ClN_3O_4S_3$	96.06	4.16	468.15
182	N-[3-(3- 氟 苯 基)-1H- 吡 唑-5-基]-2- 甲 磺 酰 基-苯 磺 酰 胺	445.49	$C_{20}H_{16}FN_3O_4S_2$	100	3.90	446.22
183	2- 甲 烷 磺 酰 基 -N-[3-(2- 甲 氧 基 苯 基)-1H- 吡 唑-5-基] 苯 磺 酰 胺	457.53	$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	88.85	3.75	458.24
184	N-[3-(3- 溴 苯 基)-1H- 吡 唑-5-基]-2- 甲 磺 酰 基-苯 磺 酰 胺	506.40	$C_{20}H_{16}BrN_3O_4S_2$	100	4.12	506.13
185	2- 甲 烷 磺 酰 基 -N-[3-(4- 乙 烯 基 苯 基)-1H- 吡 唑-5-基]-苯 磺 酰 胺	453.54	$C_{22}H_{19}N_3O_4S_2$	100	4.05	454.25
186	N-[3-(3- 乙 氧 基 苯 基)-1H- 吡 唑-5-基]-2- 甲 磺 酰 基-苯 磺 酰 胺	471.55	$C_{22}H_{21}N_3O_5S_2$	100	3.97	472.25

187	N-[3-(2-氯苯基)-1H- 吡唑-5-基]-2-甲磺酰 基-苯磺酰胺	461.95	$C_{20}H_{16}ClN_3O_4S_2$	100	3.84	462.19
188	N-[3-(2-氟苯基)-1H- 吡唑-5-基]-2-甲磺酰 基-苯磺酰胺	445.49	$C_{20}H_{16}FN_3O_4S_2$	100	3.78	446.23
189	N-[3-(2-乙氧基苯 基)-1H-吡唑-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	471.55	$C_{22}H_{21}N_3O_5S_2$	100	3.86	472.25
190	N-[3-(4-乙氧基苯 基)-1H-吡唑-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	471.55	$C_{22}H_{21}N_3O_5S_2$	100	3.95	472.26
191	N-[3-(4-羟基甲基苯 基)-1H-吡唑-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	457.53	$C_{21}H_{19}N_3O_5S_2$	84.92	3.30	458.23
192	N-[3-(3,4-二氟苯 基)-1H-吡唑-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	463.48	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	100	4.00	464.22
193	N-[3-(4-乙基苯 基)-1H-吡唑-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	455.55	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_2$	95.74	4.12	456.27
194	N-[3-(4-苄氧基-3-氟- 苯基)-1H-吡唑-5- 基]-2-甲磺酰基-苯磺 酰胺	551.61	$C_{27}H_{22}FN_3O_5S_2$	100	4.29	552.22

195	2- 甲 烷 磺 酰 基 -N-[3-(3,4- 二 甲 基 苯 基)-1H-吡 唑-5-基] 苯 磺 酰 胺	455.55	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_2$	94.09	4.08	456.27
196	N-[3-(苯并[1,3]二氧杂 环戊烯-5-基)-1H-吡 唑 -5-基]-2-甲磺酰基-苯 磺 酰 胺	471.51	$C_{21}H_{17}N_3O_6S_2$	100	3.75	472.21
197	N-[3-(4- 叔 丁 基 苯 基)-1H-吡 唑-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	483.61	$C_{24}H_{25}N_3O_4S_2$	100	4.38	484.29
198	2- 甲 烷 磺 酰 基 -N-[3-(3,4-二甲氧基苯 基)-1H-吡 唑-5-基] 苯 磺 酰 胺	487.55	$C_{22}H_{21}N_3O_6S_2$	100	3.62	488.25
199	2- 甲 烷 磺 酰 基 -N-[3-(2,4-二甲氧基苯 基)-1H-吡 唑-5-基] 苯 磺 酰 胺	487.55	$C_{22}H_{21}N_3O_6S_2$	96.96	3.74	488.25
200	N-[3-(3- 羟 基 苯 基)-1H-吡 唑-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	443.50	$C_{20}H_{17}N_3O_5S_2$	96.2	3.48	444.22
201	N-[3-(4- 异 丙 基 苯 基)-1H-吡 唑-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	469.58	$C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$	100	4.26	470.28
202	N-[3-(4- 羟 基 苯 基)-1H-吡 唑-5-基]-2- 甲磺酰基-苯磺酰胺	443.50	$C_{20}H_{17}N_3O_5S_2$	92.7	3.39	444.22

203	N-[3-(3-异丙基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	469.58	$C_{23}H_{23}N_3O_4S_2$	100	4.24	470.28
204	N-[3-(3-氨基-4-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	456.54	$C_{21}H_{20}N_4O_4S_2$	95.71	3.07	457.25
205	N-[3-(3,4-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	496.39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	100	4.33	496.15
206	N-[3-(4-三氟甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	511.50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S_2$	96.28	4.25	512.2
207	N-[3-(4-乙酰基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	469.54	$C_{22}H_{19}N_3O_5S_2$	67.65	3.68	470.23
208	N-[3-(2,3-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	496.39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	100	4.01	496.14
209	N-[3-(4-苄氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	533.62	$C_{27}H_{23}N_3O_5S_2$	69.31	4.24	534.24
210	N-[3-(2-氟联苯-4-基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	521.59	$C_{26}H_{20}FN_3O_4S_2$	100	4.38	522.23

211	N-[3-(3,5- 二 溴 苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	585.30	$C_{20}H_{15}Br_2N_3O_4S_2$	96.31	4.53	584
212	N-[3-(4- 溴 -2- 氟 - 苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	524.39	$C_{20}H_{15}BrFN_3O_4S_2$	95.83	4.10	524.11
213	N-[3-(4- 乙 硫 基 苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	487.62	$C_{22}H_{21}N_3O_4S_3$	100	4.15	488.23
214	2- 甲 烷 磺 酰 基 -N-[3-(2,3,4-三甲氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-苯磺酰胺	517.58	$C_{23}H_{23}N_3O_7S_2$	96.8	3.69	518.24
215	N-[3-(5- 氯 -2- 甲 氧 基 - 苯基)-1H- 吡 唑 -5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	491.97	$C_{21}H_{18}ClN_3O_5S_2$	96.88	4.01	492.18
216	N-[3-(4- 氟 基 苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	452.51	$C_{21}H_{16}N_4O_4S_2$	91.57	3.78	453.23
217	N-[3-(2,4- 二 氟 苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	463.48	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	100	3.87	464.21
218	N-[3-(4- 碘 苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	553.40	$C_{20}H_{16}I_2N_3O_4S_2$	64.54	4.24	554.08

219	N-[3-(3-三氟甲氧基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	511.50	$C_{21}H_{16}F_3N_3O_5S_2$	84.36	4.20	512.19
220	2-甲磺酰基-N-[3-(4-甲磺酰基苯基)-1H-吡唑-5-基]-苯磺酰胺	505.59	$C_{21}H_{19}N_3O_6S_3$	100	3.51	506.19
221	N-[3-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	463.48	$C_{20}H_{15}F_2N_3O_4S_2$	100	3.85	464.21
222	N-[3-(4-氟-3-甲基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	459.52	$C_{21}H_{18}FN_3O_4S_2$	90.18	4.03	460.23
223	N-[3-(3-苄氧基苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	533.62	$C_{27}H_{23}N_3O_5S_2$	100	4.29	534.24
224	N-[3-(3-氟-4-甲基-苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	459.52	$C_{21}H_{18}FN_3O_4S_2$	100	4.07	460.23
225	N-[3-(2,5-二氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-2-甲磺酰基-苯磺酰胺	496.39	$C_{20}H_{15}Cl_2N_3O_4S_2$	89.45	4.07	496.14

通过 LC/MS 进行分析:

LC/MS 分析是用与 HP 1100 装置相连的 LCT 型 Micromass 装置进行的。用 HP G1315A 二极管阵列检测器在 200-600nm 的波长范围内和用 Sedex 65 光散射检测器对足够的样品进行测量。在 180 至 800 的范围内进行质谱的采集。用 Micromass MassLynx 软件对该数据进行分析。用

Hypersil BDS C₁₈, 3 μ m (50 $\times$ 4.6mm)柱进行分离, 在 3.5 分钟内以 1ml/分钟的流速用 5 至 90 % 在包含 0.05 % (v/v)TFA 的水中的包含 0.05 % (v/v)三氟乙酸(TFA)的乙腈的线性梯度进行洗脱。包括柱重新平衡期在内的总的分析时间为 7 分钟。

用 LC/MS 进行的纯化: 条件 A:

用由 Waters 600 型梯度泵、Waters 515 型再生泵、Waters 试剂控制稀释泵、Waters 2700 型自动注射器、两个 LabPro 型 Rheodyne 阀、Waters 996 型二极管阵列检测器、Waters ZMD 型质谱仪和 Gilson 204 型级分收集器所组成的 Waters FractionsLynx 系统通过 LC/MS 对产物进行纯化。用 Waters FractionLynx 软件对系统进行控制。用两根 Waters Symmetry 柱(C₁₈, 5 μ m, 19 $\times$ 50 mm, 目录号 186000210)来交替进行分离, 一根柱用包含 0.07 % (v/v)三氟乙酸的 95/5(v/v)水/乙腈混合物进行再生, 同时用另一根柱进行分离。用在包含 0.07 % (v/v)三氟乙酸的水中的包含 0.07 % (v/v)三氟乙酸的 5 至 95 % 乙腈的线性梯度以 10ml/分钟的流速来对柱进行洗脱。在离开分离柱时, 用 LC Packing Accurate 将千分之一的洗脱物分离出来, 用甲醇以 0.5ml/分钟的流速进行稀释并将其送到检测器中, 以 75 % 的比例送到二极管阵列检测器中并将剩余的 25 % 的送到质谱仪中。将剩余的洗脱物(999/1000)送到级分收集器中, 其中如果用 FractionLynx 软件不再能检测到预期的化合物则停止流动。对 FractionLynx 软件提供所期望化合物的分子式并且当被检测的质量信号对应于[M+H]⁺和/或[M+Na]⁺时, 化合物的收集被触发。在某些情况中, 根据分析 LC/MS 的结果, 当已经探测到与[M+2H]⁺⁺相一致的强离子时, 还对 FractionLynx 软件提供相当于分子质量计算值的一半(MW/2)的值。在这些条件下, 当探测到离子[M+2H]⁺⁺和/或[M+Na+H]⁺⁺的质量信号时收集也被触发。在进行了称重的玻璃管中收集化合物。在收集后, 在 Savant AES 2000 或 Genevac HT8 离心蒸发器中将溶剂蒸发掉, 通过对蒸发掉溶剂后的管进行称重来对化合物质量进行测定。

用 LC/MS 进行的纯化: 条件 B:

用与通过质谱仪进行的检测相结合的制备色谱在 Waters 系统上对化合物进行纯化, 该系统由用于探测(阳离子电喷雾方式)的 Mass Lynx 软件和用于收集的 Fraction Lynx 进行控制。纯化是用长度为 100mm 且直径为 30mm 的 X Terra®柱(C₁₈ 接枝相, 5μm)来进行的。洗脱剂的流速被固定在 20ml/分钟。可以使用水/乙腈/0.05 % (v/v)三氟乙酸梯度, 其组成随着时间以下面的方式以线性方式变化:

0 分钟	水: 50 % (v/v)	乙腈: 50 % (v/v)
6 分钟	水: 50 % (v/v)	乙腈: 50 % (v/v)
12 分钟	水: 5 % (v/v)	乙腈: 95 % (v/v)
15 分钟	水: 5 % (v/v)	乙腈: 95 % (v/v)

或者可以使用由 60 % (v/v)水/乙腈: 40 % (v/v)/0.05 % (v/v)三氟乙酸所组成的恒溶剂系统。

在收集后, 用 Genevac HT8 离心蒸发器将溶剂蒸发掉并通过对蒸发掉溶剂后的管进行称重来对产物质量进行测定。

实施例 226: 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基 2-甲磺酰基苯磺酸酯

将 200mg 5-苄氧基-1H-吡唑-3-甲酸溶解于 2.5ml DMF 中, 然后向其加入 140μl N,N'-二异丙基碳二亚胺。将该悬浮液在环境温度下搅拌 1 小时。将由此被活化的酸滴加到 80.4mg 1,2-苯二胺在 0.5ml DMF 中的溶液中。将该悬浮液在环境温度下搅拌 20 小时。将该悬浮液过滤并用旋转蒸发器蒸发掉 DMF。将反应粗品用快速色谱法纯化(洗脱剂: 环己烷/乙酸乙酯, 60: 40)。收集到 434.7mg 黄色固体, 将其悬浮于 5ml 乙醇中。然后加入 1ml 37% HCl。将反应介质在 80℃下加热 18 小时。将溶剂蒸发掉, 并向粗品中加入 20ml 乙酸乙酯和 10ml 饱和碳酸氢钠溶液。在搅拌 10 分钟后, 将有机相用硫酸镁干燥并将溶剂蒸发掉。将反应粗品用快速色谱法纯化(洗脱剂: 1/1 乙酸乙酯/环己烷;所期望化合物的 R_f=0.29)。得到 101mg 浅黄色固体。

分析:

LC/MS: Tr=3.28 分钟; $[M+H]^+=341.26$

将前面制备的 82.5mg 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-5-苄氧基-1H-吡唑悬浮于 4ml 甲醇中, 然后向其中加入 1ml 环己烯和 82.5mg 10% 钯/炭。将该悬浮液回流 8 小时。用填充有硅藻土的烧结玻璃将催化剂过滤掉, 然后蒸发掉溶剂。得到 59.5mg 黄色油状物形式的 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-醇。

分析:

LC/MS: Tr=2.26 分钟; $[M+H]^+=251.19$

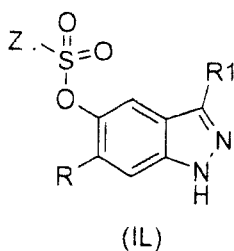
将 59.5mg 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-醇溶解于 3ml 二氯甲烷中, 然后向其中加入 35.1mg 2-甲基磺酰基苯磺酰氯和 99 μ l 三乙胺。将该溶液在环境温度下搅拌 24 小时。在蒸发掉溶剂后, 将反应粗品用快速色谱法纯化(洗脱剂: 60/40 乙酸乙酯/环己烷)。得到 69.2mg 白色固体形式的 3-(1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基 2-甲磺酰基苯磺酸酯。

分析:

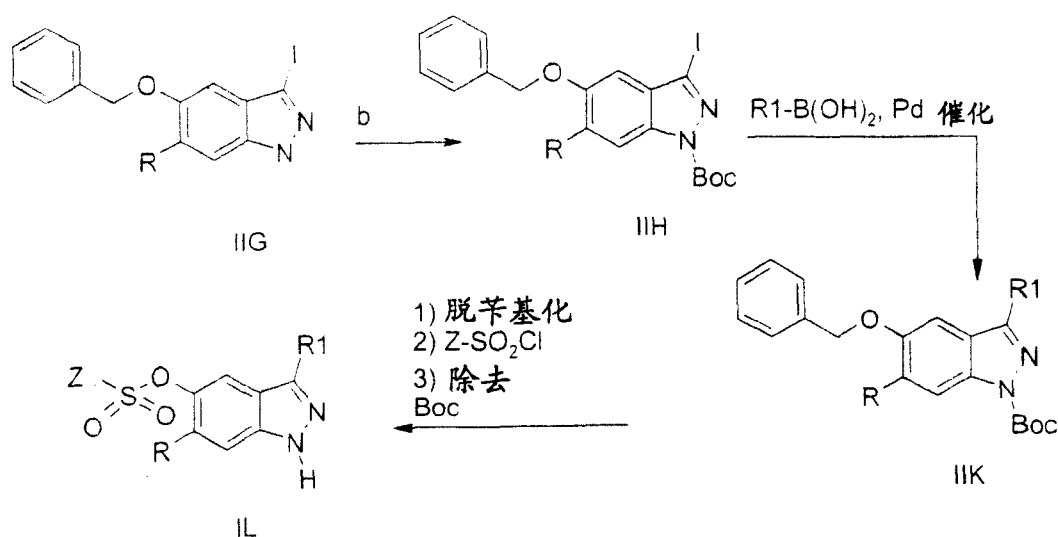
LC/MS: Tr=2.82 分钟; $[M+H]^+=469.07$

实施例 227 至 232

Z 和 R1 具有式(I)中的相同含义的下面通式(IL)的化合物:



可以通过将吡唑(IIG)的 1 位进行保护(步骤 b), 将碘代衍生物(IIH)和硼酸 $R1-B(OH)_2$ (在实施例 227-232 中: 吡啶-2-硼酸)进行偶联, 然后将偶联产物(IIK)脱苄基化, 将其与磺酰氯 $Z-SO_2Cl$ 缩合并在吡唑的 1 位 NH 上去保护, 从而制备出所期望的化合物(IL):



实施例	Z	R1	摩尔质量 (g/mol)
227	2-磺酰基甲基苯基磺酰基	吲哚-2-基	467.52
228	苯基磺酰基	吲哚-2-基	389.43
229	2,6-二氯苯基磺酰基	吲哚-2-基	458.32
230	2-三氟甲氧基苯基磺酰基	吲哚-2-基	473.43
231	3-氟苯基磺酰基	吲哚-2-基	407.42
232	2-噻吩基磺酰基	吲哚-2-基	395.46

化合物活性的测定-实验方案

1. FAK

用时间分辨荧光(HTRF)测定通过测量对酶自磷酸化的抑制作用来测定化合物对 FAK 的抑制活性。

将用组氨酸对其 N-末端进行了标记的人 FAK 的整个 cDNA 克隆到杆状病毒表达载体 pFastBac HTc 中。该蛋白被表达并被纯化至约 70 % 的均一性。

通过在 50 mM pH=7.2 的包含 10 mM MgCl₂, 100 μM Na₃VO₄ 和 15 μM d'ATP 的 Hepes 缓冲剂中将各种浓度的试验化合物和酶(6.6 μg/ml)在 37℃ 下孵育 1 小时来对激酶活性进行测定。通过加入 pH=7.0 的包含 0.4 mM KF, 133 mM EDTA 和 0.1% BSA 的 Hepes 缓冲剂来终止酶反应, 并且在环境

温度下通过向该缓冲剂中加入用 XL665 标记的抗-组氨酸抗体和与钆穴状化合物(Eu-K)缀合的酪氨酸磷酸化特异性单克隆抗体在 1 至 2 小时内来进行标记。两个荧光团的特性可以得自 G. Mathis 等人, *Anticancer Research*, 1997, 17, 第 3011-3014 页。能量从被激发的钆穴状化合物向 XL665 受体的转移与 FAK 的自磷酸化程度成比例。用 Packard Discovery 板计数器测量对 XL-665 具有特异性的长期信号。所有的测定都是一式两份地进行的并且计算两次测定的均值。将本发明化合物对 FAK 自磷酸化活性的抑制表示为相对于在不存在试验化合物的情况下测定的对照活性的抑制百分比。用[665 nm 处的信号/620 nm 处的信号]比来计算该抑制 %。

2. KDR

用闪烁技术(96-孔板, NEN)通过 KDR 酶对底物的体外磷酸化来测定化合物的抑制作用。

以 GST 融合形式将人 KDR 酶的细胞质结构域克隆到杆状病毒表达载体 pFastBac 中。蛋白被表达在 SF21 细胞中并且被纯化至约 60 % 的均一性。

在存在 10mM MgCl₂, 100μM Na₃VO₄, 1mM NaF 的情况下在 20 mM MOPS, 10mM MgCl₂, 10mM MnCl₂, 1mM DTT, 2.5mM EGTA, 10mM β-甘油磷酸, pH=7.2 中对 KDR 激酶活性进行测量。将 10μl 化合物加入到 4℃ 下的包含 100ng KDR 酶的 70μl 激酶缓冲剂中。通过加入 20μl 包含 2μg 底物(以 GST 融合蛋白形式表达的 PLC γ 的 SH₂-SH₃ 片断)、2μCi γ ³³P[ATP] 和 2μM 冷 ATP 的溶液来触发反应。在将其在 37℃ 下温育 1 小时后, 通过加入 1 体积(100μl) 200mM EDTA 来终止反应。除去温育缓冲液并用 300μl PBS 将各孔洗涤三次。用 Top Count NXT 放射活性计数器(Packard)对各孔中的放射性进行测量。

通过测量仅包含放射性 ATP 和底物的四个不同孔中的放射性来测定背景噪音。

在包含所有试剂(γ ³³P-[ATP]、KDR 和 PLC γ 底物)但是不存在化合物的四个不同孔中对对照总活性进行测量。

将本发明化合物对 KDR 活性的抑制作用表示为在不存在化合物情况下测得的对照活性的抑制百分比。

在各板中包括作为抑制对照的化合物 SU5614(Calbiochem)(1 μ M)。

3. Aurora2

用镍螯合物用放射性闪烁测定对化合物对 Aurora2 激酶的抑制作用进行测定。将用组氨酸对其 N-末端进行了标记的完整的重组 Aurora2 酶表达在大肠杆菌中并将其纯化至接近均一的品质。

将表达在大肠杆菌中的 NuMA(与有丝分裂器相关的核蛋白)的 C-末端片断(Q1687-H2101) (其用组氨酸标记 N-末端) 用镍螯合物色谱法进行纯化并将其用作 Aurora2 激酶测定中的底物。为了对激酶活性进行测定, 将 NuMA 底物用使用 Pharmacia PD10 柱的色谱, 用缓冲剂(50 mM Tris HCl, pH7.5, 50mM NaCl, 10mM MgCl₂)进行平衡, 其中已经向该缓冲剂中加入了 10 % (v/v) 甘油和 0.05 % (w/v) NP40。

使用镍螯合物(New England Nuclear,SMP107 型)通过闪烁法对 Aurora2 的激酶活性进行测量。各孔包含 100 μ l 下面的溶液: 0.02 μ M Aurora2; 0.5 μ M NuMA 底物;1 μ M 已经向其中加入了 0.5 μ Ci ATP-[³³P]的 ATP。将该溶液在 37 $^{\circ}$ C 下温育 30 分钟。然后除去测定缓冲剂并将这些孔用 300 μ l 激酶缓冲剂清洗两次。用 Packard Model Top Count NXT 装置对各孔的放射性进行测定。

通过一式两份地测量用与其它样品的处理方式相同的方式进行了处理的仅包含缓冲的激酶和放射性 ATP 的孔的放射性来推断出背景噪音。

通过一式两份地测量不存在试验化合物情况下的完全测定混合物(ATP, Aurora2 和 NuMA 底物)的放射性来对对照的活性进行确定。

将本发明化合物对 Aurora2 的抑制作用表示为不存在试验化合物情况下对照活性的抑制百分比。向各孔中加入星形孢菌素作为抑制对照。

4. Src

通过在 96 孔 Wallac 板中, 用被钼标记的抗磷酸酪氨酸抗体通过荧光 (DELFA) 探测生物素化 cdc2 底物(Pierce)的磷酸化来评价对 Src 激酶的抑制。所用的 c-Src 蛋白是包含 SH3 和 SH2 和催化结构域的在杆状病毒中制造的重组人蛋白。将该酶、底物和各种浓度的试验化合物放置在具有 50 mM 包含 10 mM MgCl₂ 的 Tris 缓冲剂的孔中。通过加入 10 μM ATP 来起始反应。在将其在 30℃ 下温育 60 分钟后, 通过加入 75 mM EDTA 来终止反应。从各孔中取出 50 μl 并将其转移到用链霉亲和素包被的板上。在将其在 25℃ 下温育 30 分钟后, 将这些孔用洗涤缓冲剂(Wallac)进行洗涤, 然后以 75 μl 的体积向其中加入抗磷酸酪氨酸抗体(PY20-钼[PerkElmer])。将该板在 25℃ 下温育 30 分钟, 然后在用荧光计(PerkElmer)对荧光进行读数前向其中加入“增强剂”溶液(Wallac)。一式三份地在不存在酶的包含底物和抗体的孔中对背景噪音进行评估。用不存在化合物的包含所有试剂的孔对酶的活性(一式三份地)进行测量。将 Src 活性的抑制表示为在不存在化合物的情况下测得的对照活性的抑制百分比。在各实验中包括各种浓度的化合物 PP2(Calbiochem) 作为抑制对照。

5. Tie2

用从人胎盘中分离出来的 cDNA 作为模板通过 PCR 来产生相当于细胞内 776-1124 结构域的氨基酸的人 Tie2 编码序列。将这些序列以 GST 融合蛋白的形式引入到杆状病毒表达载体 pFastBacGT 中。

在存在被纯化至约 80 % 均一性的 GST-Tie2 的情况下通过测定 Tie2 对 PLC 的磷酸化来确定分子的抑制作用。底物由 GST 融合蛋白形式表达的 PLC 的 SH2-SH3 片断组成。

在包含 10 mM MgCl₂, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT 和 10 mM 甘油磷酸的 pH 为 7.2 的 20 mM MOPS 缓冲液中对 Tie2 的激酶活性进行测量。将由每孔包含 100 ng GST-Tie2 酶的 70 μl 激酶缓冲液所组成的反应混合物加入放在冰上的 FlashPlate 96-孔板中。然后加入 10 μl 用 DMSO 稀释的最大浓度为 10 % 的试验分子。对于给定的浓度而言, 各测量是一式四份地进行的。

通过加入 20 μ l 包含 2 μ g GST-PLC、2 μ M 冷 ATP 和 1 μ Ci ^{33} P[ATP]的溶液来开始反应。在将其在 37 $^{\circ}$ C 下温育 1 小时后, 通过加入 1 体积(100 μ l) 200 mM EDTA 来终止反应。在除去温育缓冲液后, 将各孔用 300 μ l PBS 洗涤三次。在 Wallac MicroBeta1450 上对放射性进行测量。

计算对 Tie2 活性的抑制并将其表示为与不存在化合物的情况下测得的对照活性相比的抑制百分比。

6. IGF1R

用时间分辨荧光(HTFR)测定通过对酶的自磷酸化的抑制进行测量来测定化合物对 IGF1R 的抑制活性。

以谷胱甘肽 S-转移酶(GST)融合物的形式将人 IGF1R 细胞质结构域克隆到杆状病毒表达载体 pFastBac-GST 中。该蛋白被表达至 SF21 细胞中并被纯化至约 80 % 的均一。

通过在包含 5 mM $MnCl_2$, 50 mM NaCl, 3% 甘油, 0.025% 吐温 20 和 120 mM ATP 的 pH 为 7.5 的 50 mM Hepes 缓冲剂中对酶和各种浓度的试验化合物进行温育来对激酶活性进行测定。通过加入包含 0.4 M KF, 133 mM EDTA 和 0.1 % BSA 以及用 XL665 标记的抗-GST 抗体和与销穴状化合物(Eu-K)结合的抗磷酸酪氨酸抗体的 100 mM pH 为 7.0 的 Hepes 缓冲液来终止酶反应。两个荧光团, XL-665 和 Eu-K 的特性可以得自 G. Mathis 等人, Anticancer Research, 1997, 17, 第 3011-3014 页。能量从被激发的销穴状化合物向受体 XL665 的转移与 IGF1R 的自磷酸化程度成比例。用 Victor 分析器板计数器(Perkin-elmer)对对于 XL-665 有特异性的长期信号进行测量。将本发明化合物对 IGF1R 自磷酸化的抑制作用表示为与不存在试验化合物情况下测定的对照活性相比的抑制百分比。

7. CDK2

在用链霉亲和素包被的 96-孔闪烁板(Flashplates)中, 通过用荧光进行探测, 对 Rb-生物素化肽底物的磷酸化进行测量, 由此评估对 CDK2/细胞周期蛋白 E 激酶的抑制作用。

各点都是一式两份地测定的。

**Rb-生物素化肽的序列：生物素-SACPLNLPLQNNHTAADMYLSPV
RSPKKKGSTTR-OH**

激酶缓冲液：

HEPES, pH 8.0	50 mM
MgCl ₂ 6H ₂ O	10 mM
DTT	1 mM

方案：

1. 底物的制备：在 PBS 中 1 mg/ml 的新鲜溶液。
2. 每孔 4μg 地将其加入到闪烁板中。
3. 在环境温度下温育 2 小时。
4. 由在 DMSO 中 10 mM 浓度的抑制剂储备液用 DMSO 制备 1 mM, 300μM, 100μM, 30μM 和 10μM 的系列稀释物。
5. 将闪烁板用 300μl PBS 洗涤 3 次以除去未结合的肽底物。
6. 加入 CDK2/细胞周期蛋白 E 激酶：每孔 200 ng, 在 90μl 激酶缓冲液中(“没有酶”的对照孔除外)。
7. 对于 100μl 而言以 10μM, 3μM, 1μM, 0.3μM 和 0.1μM 的终浓度向各孔中加入试验抑制剂。
8. 将闪烁板轻轻搅动 1 分钟。
9. 在冰上温育 30 分钟。
10. 用 10μl 具有每孔 1μM 冷 ATP 和 1μCi ATP-³³P 的终浓度的激酶缓冲液开始反应。
11. 将闪烁板轻轻搅动 1 分钟。
12. 将其在环境温度下温育 45 分钟(不搅动)。
13. 将闪烁板用 300μl PBS 洗涤 3 次。
14. 间接测量相当于掺入到 Rb 的磷酸化部位的得自该激酶的 ATP-³³P 的放射性。

8. CDK4

在用链霉亲和素包被的 96-孔闪烁板(Flashplates)中, 通过用荧光进行探测, 对 Rb-生物素化肽底物的磷酸化进行测量, 由此评估对 CDK4/细胞周期蛋白 D1 激酶的抑制作用。

各点是一式两份地测定的。

该 Rb-生物素化肽的序列: 生物素-RPPTLSPIPHIPRSPYKFPSSPLR
激酶缓冲液:

HEPES, pH 8.0 50 mM

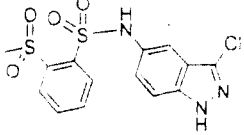
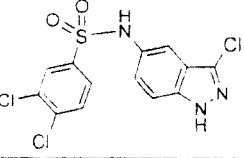
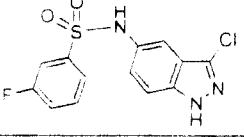
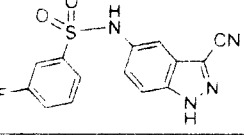
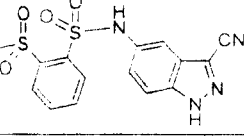
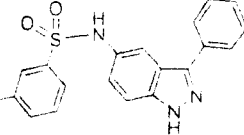
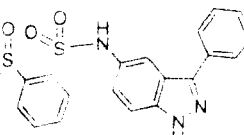
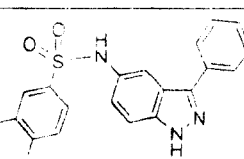
MgCl₂ 6H₂O. pH 7.0 10 mM

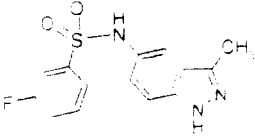
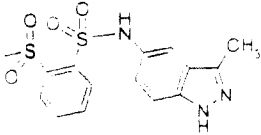
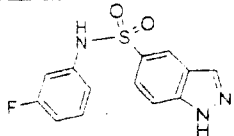
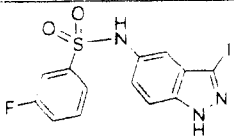
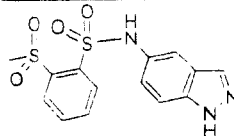
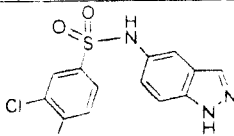
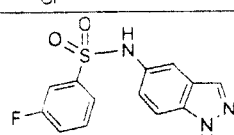
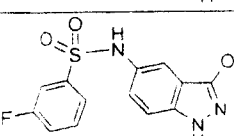
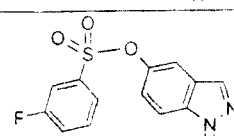
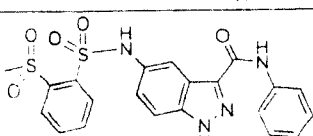
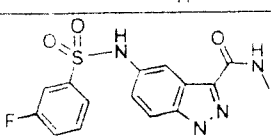
DTT 1 mM

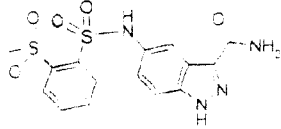
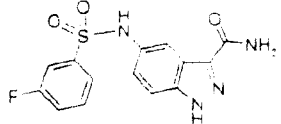
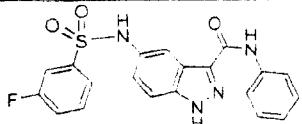
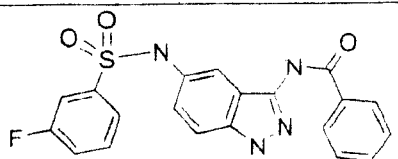
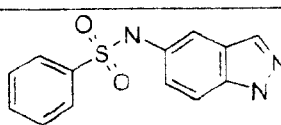
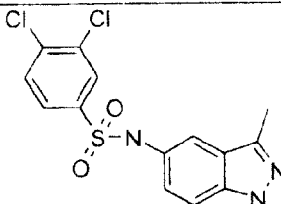
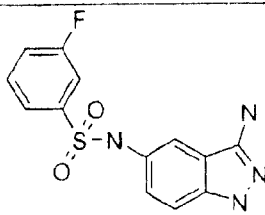
方案:

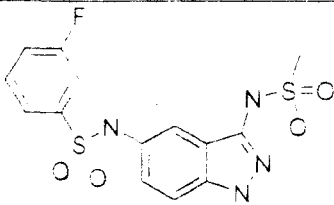
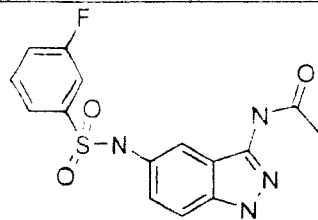
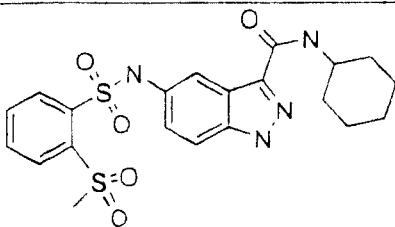
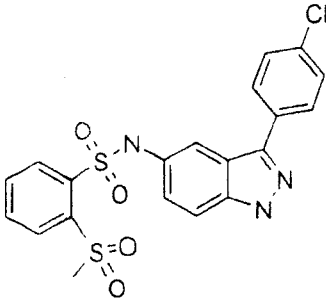
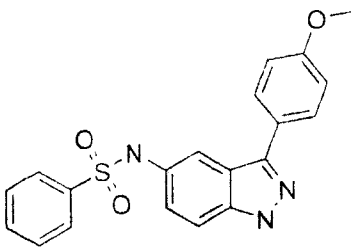
1. 底物的制备: 在 PBS 中 1 mg/ml 的新鲜溶液。
2. 每孔 100 μ g 地将其加入到闪烁板中。
3. 在环境温度下温育 2 小时。
4. 由在 DMSO 中 10mM 浓度的抑制剂储备液用 DMSO 制备 1mM, 300 μ M, 100 μ M, 30 μ M 和 10 μ M 的系列稀释物。
5. 将闪烁板用 300 μ l PBS 洗涤 3 次以除去未结合的肽底物。
6. 加入 CDK4/细胞周期蛋白 D1 激酶: 每孔 70 ng, 在 90 μ l 激酶缓冲液中 (“没有酶”的对照孔除外)。
7. 对于 100 μ l 而言以 10 μ M, 3 μ M, 1 μ M, 0.3 μ M 和 0.1 μ M 的终浓度向各孔中加入 1 μ l 试验抑制剂。
8. 将闪烁板轻轻搅动 1 分钟。
9. 在冰上温育 30 分钟。
10. 用 10 μ l 具有每孔 1 μ M 冷 ATP 和 1 μ Ci ATP-³³P 的终浓度的激酶缓冲液开始反应。
11. 将闪烁板轻轻搅动 1 分钟。
12. 将其在环境温度下温育 45 分钟(不搅动)。
13. 将闪烁板用 300 μ l PBS 洗涤 3 次。
14. 间接测量相当于掺入到 Rb 的磷酸化部位的得自该激酶的 ATP-³³P 的放射性。

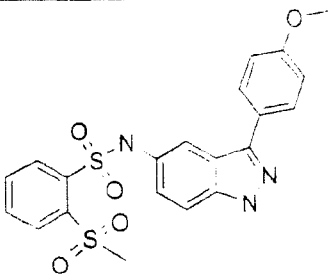
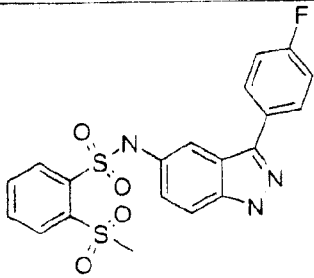
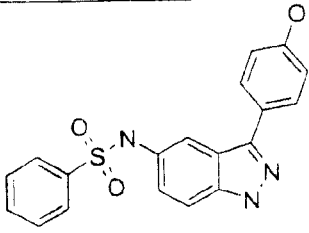
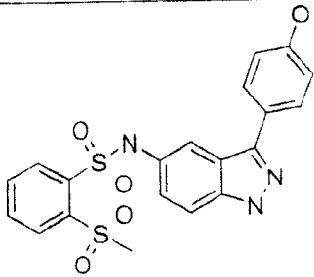
结果：表 1:

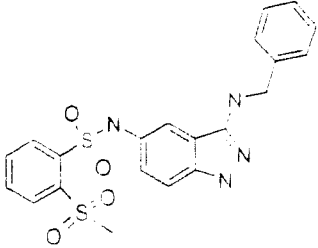
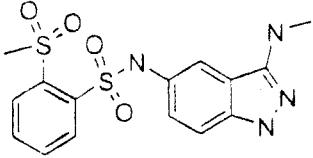
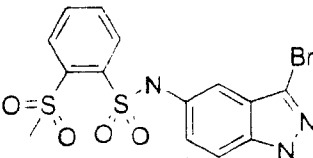
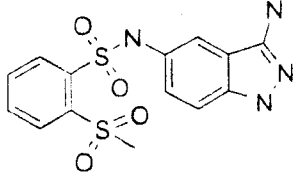
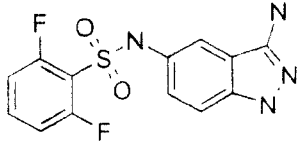
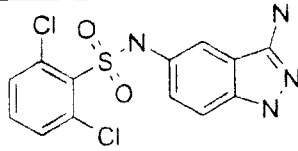
结构	实施例	FAK	KDR	Auro ra2	SRC	TIE 2	IGF1 R	CDK 2	CDK 4
		在10 或30' μM 下的 抑制 %	在10 μM 下的抑制%						
	1	70*	7	86		18			
	2	75*	43						
	3	71*	22	46		15			
	4	85*	24						
	5	80*	26						
	6	82	85	95	55	74			
	7	89	70	97	89	86			
	8	76*	81	59		56			

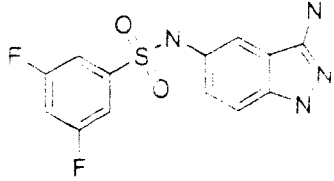
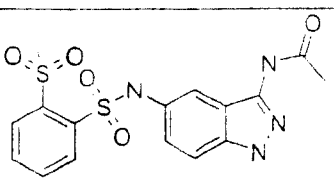
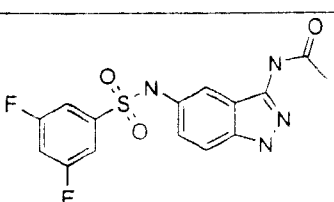
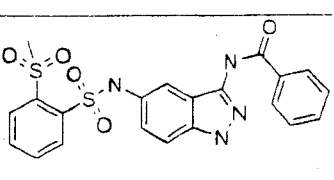
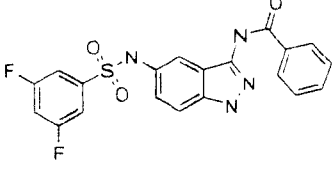
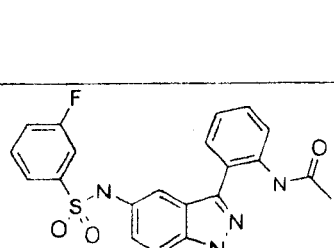
	9	68*	18	61		29			
	10	66*	20	90		33			
	11	59	7						
	12	92*	39						
	13	83*	0	76		22			
	14	42							
	15	67*	13						
	16	58	8						
	17	59	46						
	18	89	18	97					
	19	85	73						

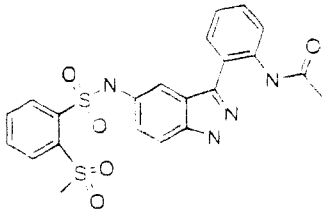
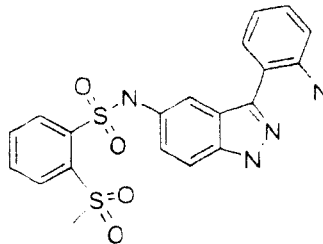
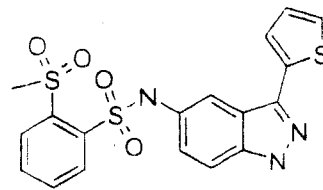
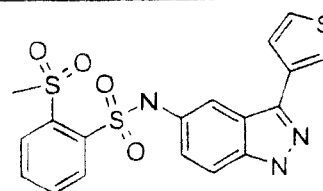
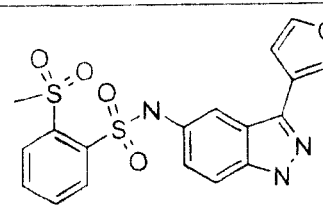
	20	76	28					
	21	76*	80					
	22	89	18	84				
	23	93		99				
	24	76	10	60				
	25	38*	11	50				
	26	96	24	95			34	39

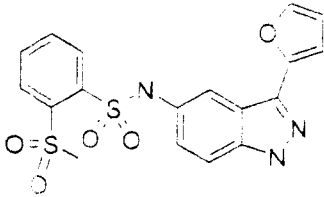
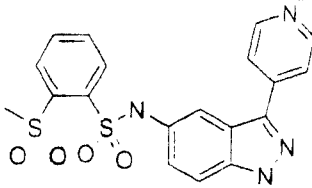
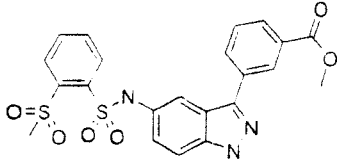
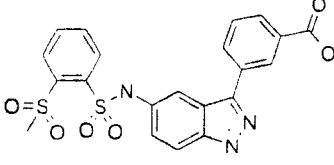
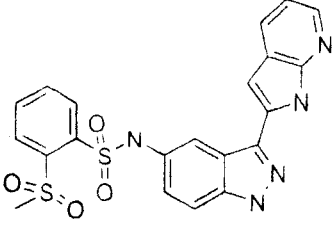
	27	6	13	76					
	28	84	24	92					
	29	0	8	80				96	
	30	88	85	100	72			96	73
	31	75	98	90					

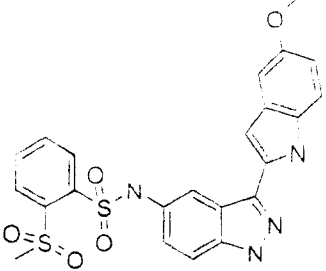
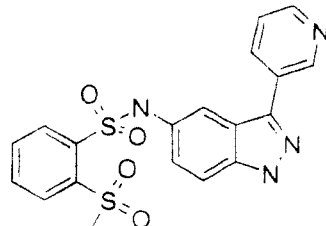
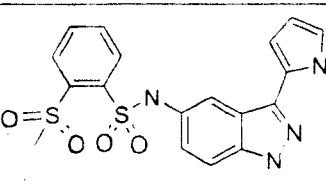
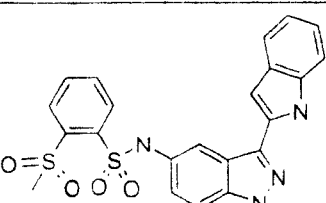
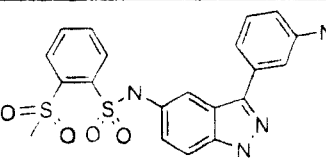
	32	97	87	92				93	
	33	94	68	89				94	
	34	87	96	100				89	
	35	97	80	94				94	

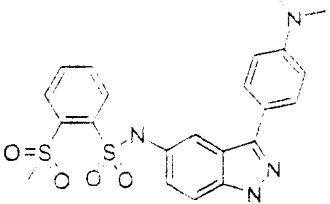
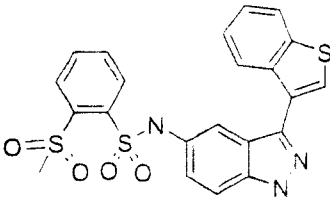
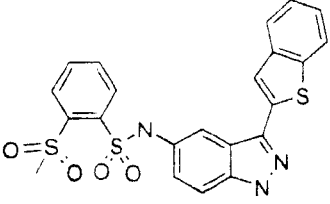
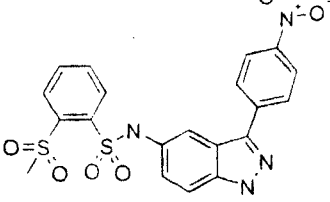
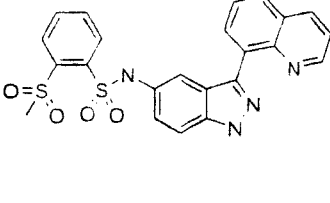
	36	92	23	80				92	
	37	67	8	36				51	
	38	69	3	86	56				
	39	96	20	81				72	
	40	55	22	70				12	
	41	71	36	90				18	

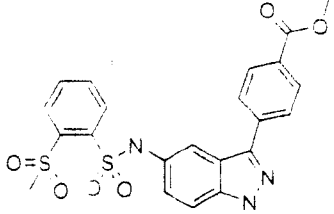
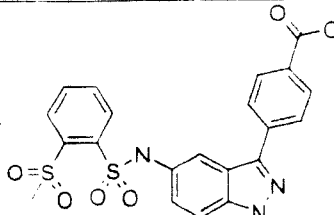
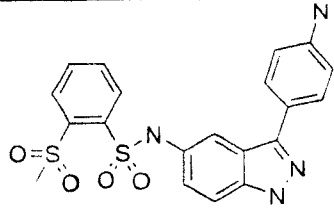
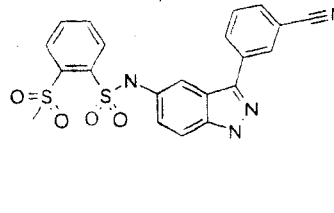
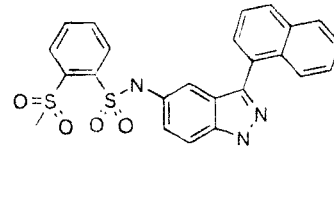
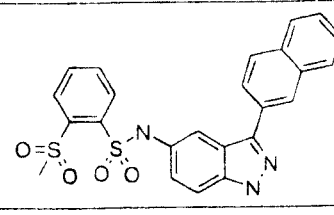
	42	100	25	50				0	
	43	83	25	85				96	
	44	95	37					82	
	45	100	55	95				95	
	46	90	82	95				82	
	47	32	25	65					

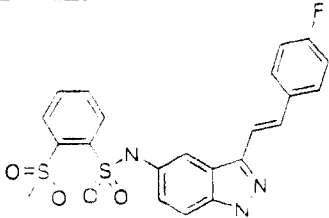
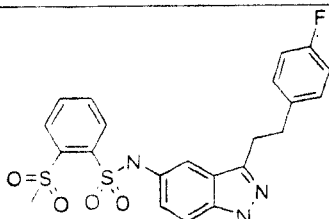
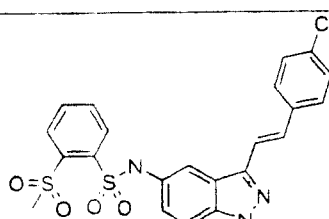
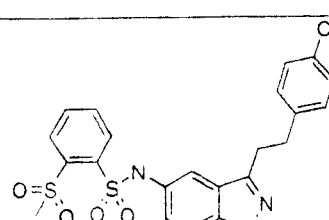
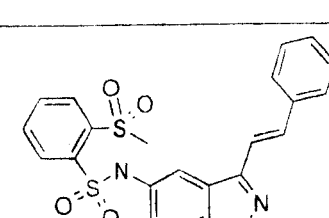
	48	5	9	42					
	49	40	18	17				50	
	50	99	80	91				63	
	51	90	55	88					
	52	93	49	84				80	

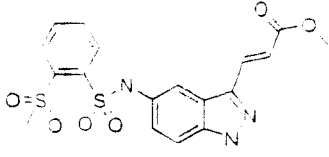
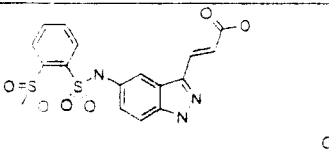
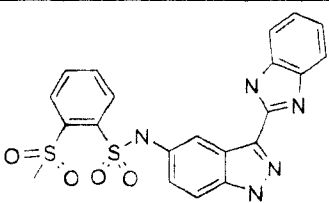
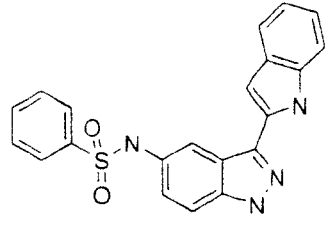
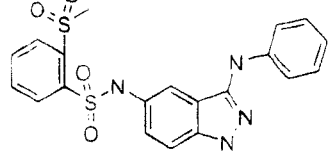
	53	96	42	91				76	
	54	96	76	100				87	
	55	98	51	94				64	
	56	81	82	87					
	57	48	22	53				0	

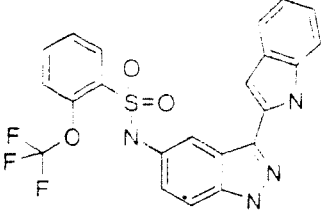
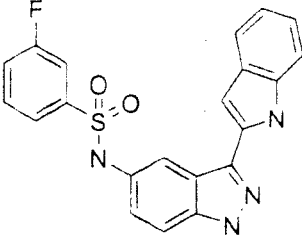
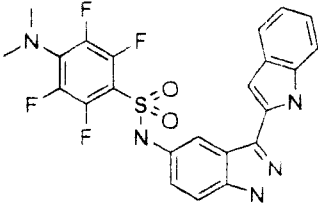
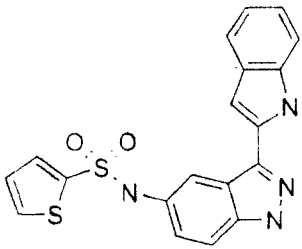
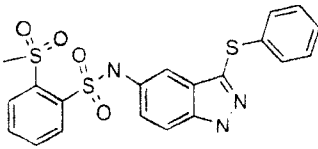
	58	97	97	100				100	
	59	95	40	100				88	
	60	99	64	100	98			99	
	61	99	98	100	99			99	
	62	99	74	100	95			88	

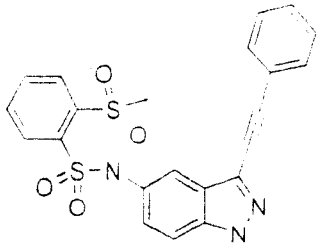
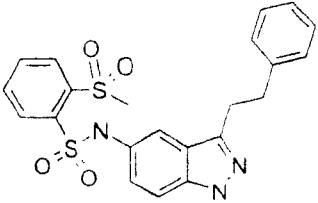
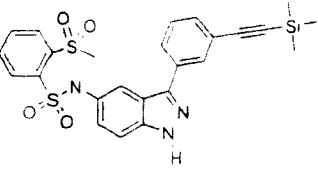
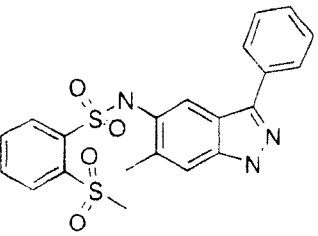
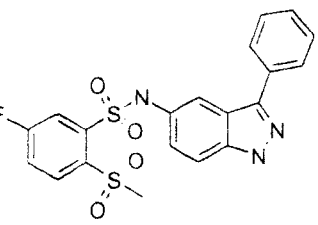
	63	94	0	100	46			81	
	64	30	41	72	86				
	65	86	73	100	96			63	
	66	75	20	100	90				
	67	79	28	90					

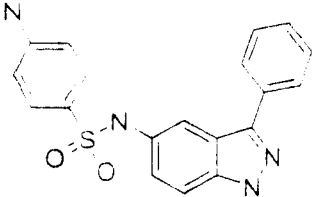
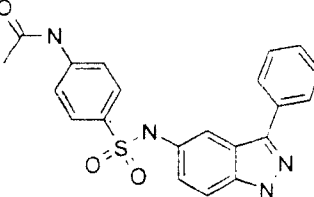
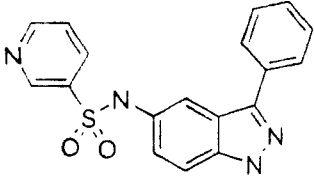
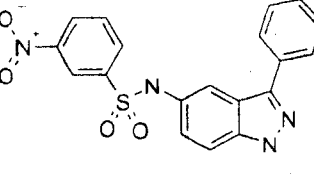
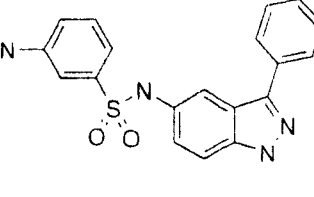
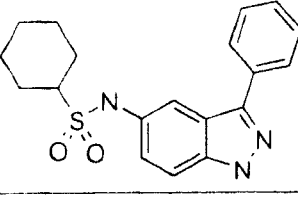
	68	91	85	95				
	69	98	73	99			61	
	70	99	71	98			85	
	71	97	83	93			90	
	72	21	41	78	77			
	73	87	38	100	40			

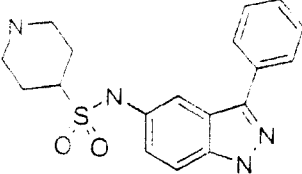
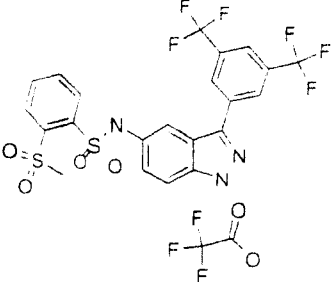
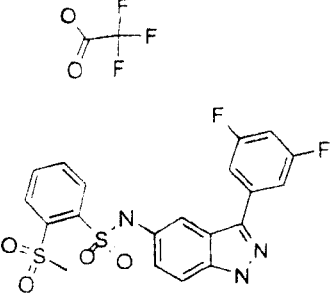
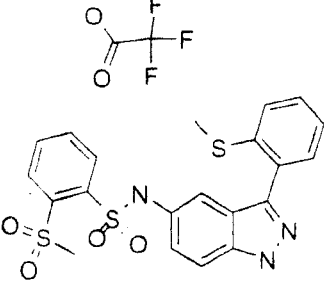
	74	99	95	99				95	
	75	82	35	87					
	76	96	92	99				96	
	77	73	36	93					
	78	94	97	100				96	

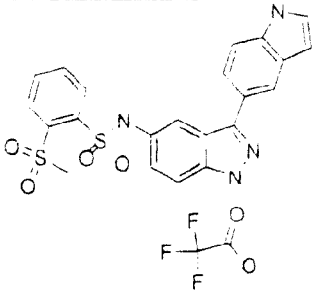
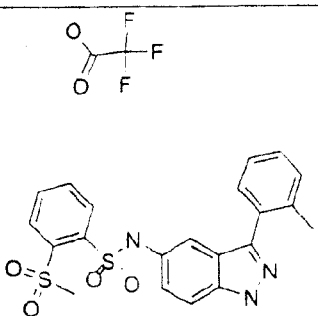
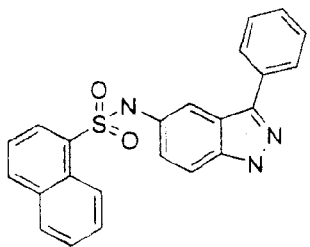
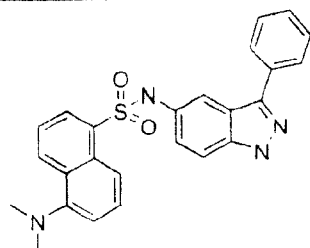
	79	98	50	95				37
	80	66	32	89				
	81	98	93	100	100			99
	82	93	100	100				100
	83	92	60	93				100

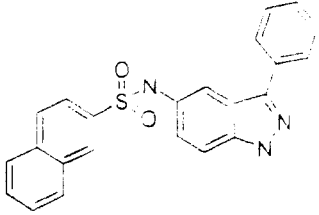
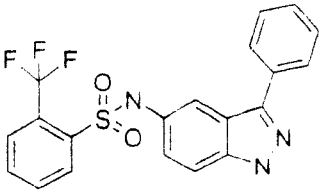
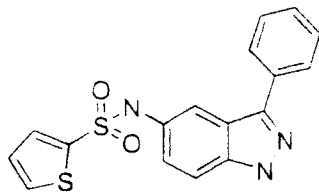
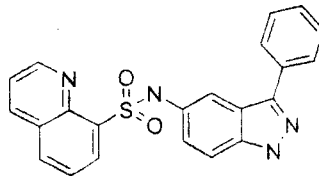
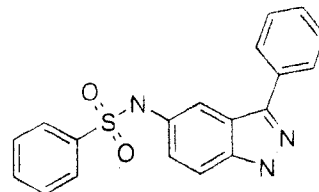
	84	90	98	100				94	
	85	95	99	100				99	
	86	40	85	86				53	
	87	91	100	100					
	88	21	25	55				82	

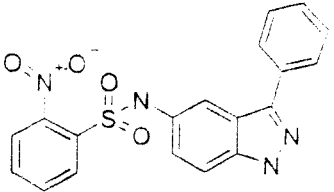
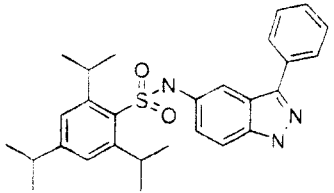
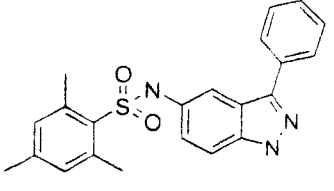
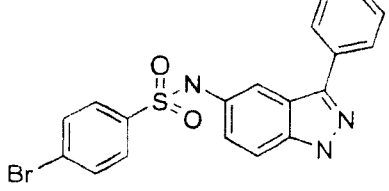
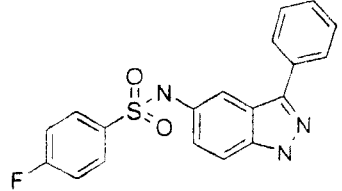
	89	92	85	92				90	
	90	89	45	100					
	91	95	35	11				7	
	92	27	66	70				62	
	93	94	83	89				87	

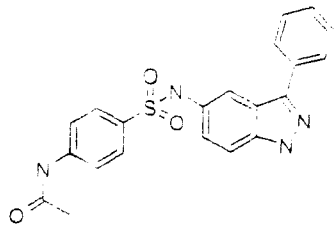
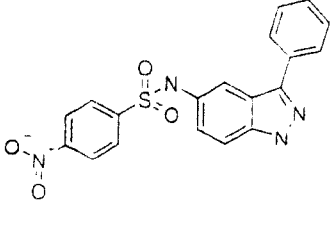
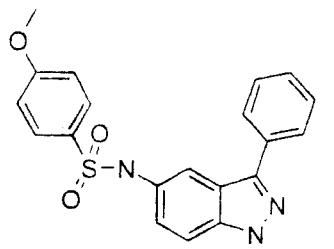
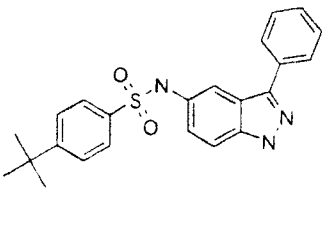
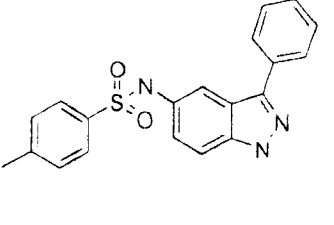
	94	36	88	65				70	
	95	0	34	30				73	
	96	67	91	100	83				
	97	50	96	93	76				
	98	53	91	94	78				
	99	44	46	79					

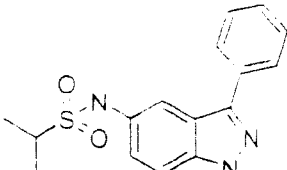
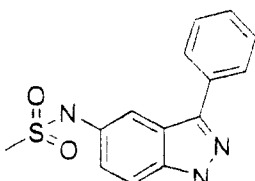
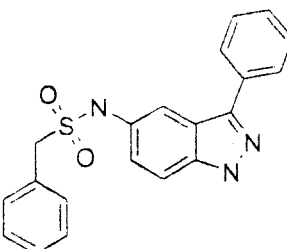
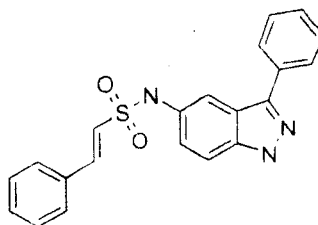
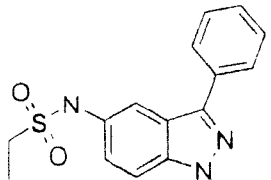
	100	94	74	44				13	
	101	84	39	30				28	
	102	90	77	96				74	
	103	61	25	40				19	

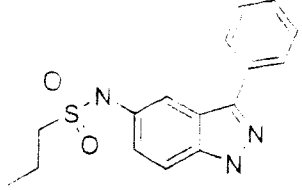
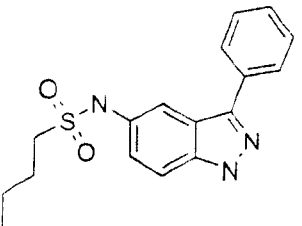
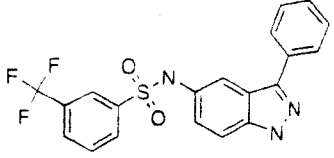
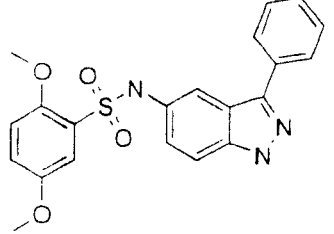
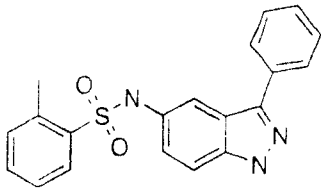
	104	85	75	97				73	
	105	71	28	49				25	
	106	43	79	92				90	
	107	10	51	43				84	

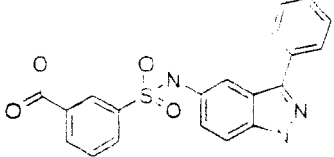
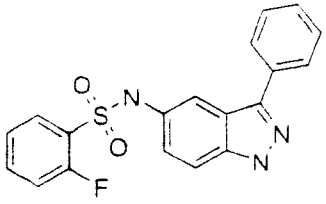
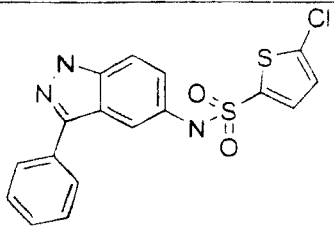
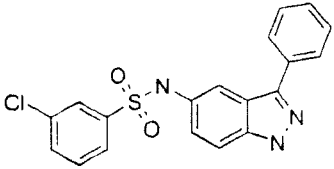
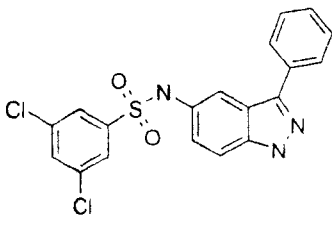
	108	8	72	44				78	
	109	61	91	100	42			81	
	110	66	91	100	45			80	
	111	66	83	100				99	
	112	75	93	100	47			84	

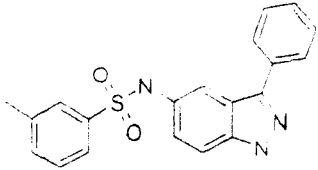
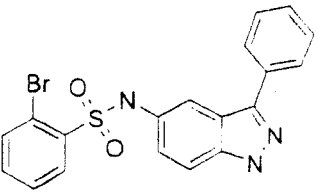
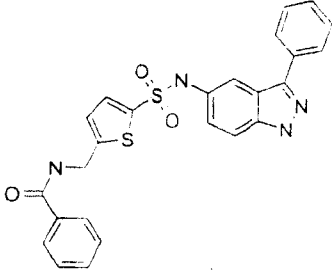
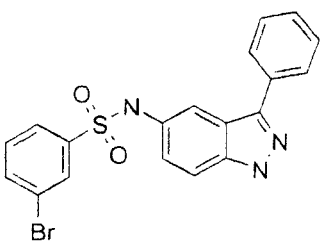
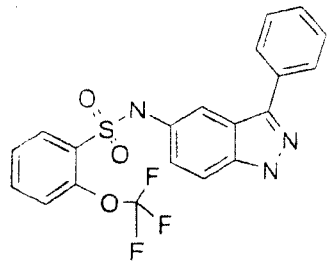
	113	73	88	100	23			81	
	114	48	90	98				50	
	115	31	78	70				79	
	116	20	81	69					
	117	53	93	100	39			56	

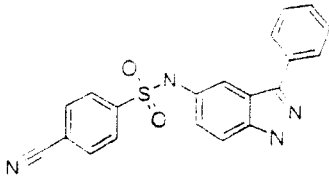
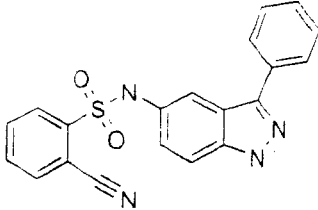
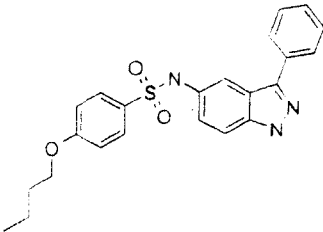
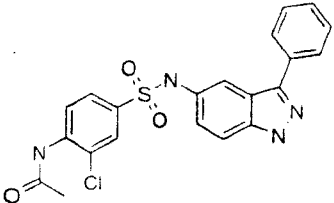
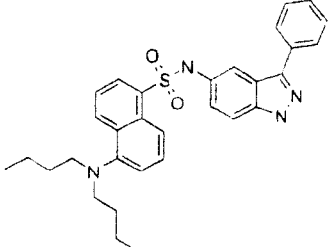
	118	8	53	52					
	119	25	78	50				50	
	120	36	69	52					
	121	5	39	27					
	122	23	72	65					

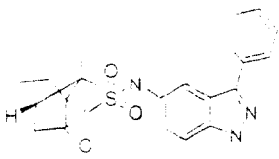
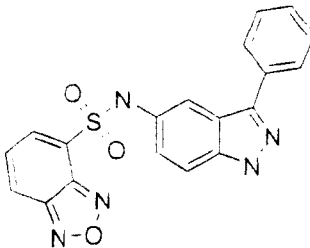
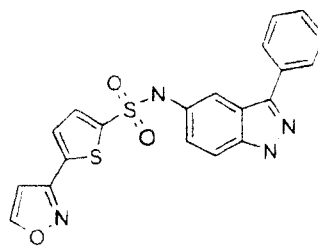
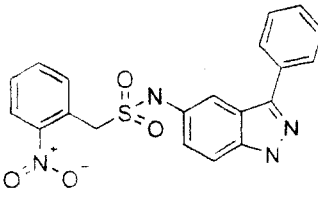
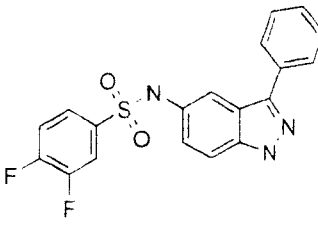
	123	30	62	82					
	124	16	55	60					
	125	17	56	65					
	126	7	58	50					
	127	32	63	78					

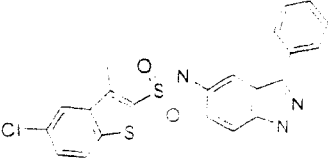
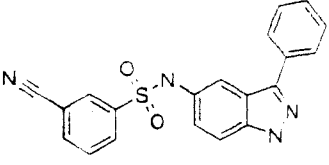
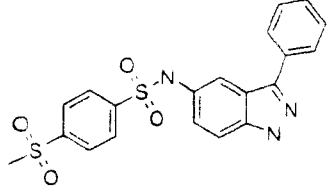
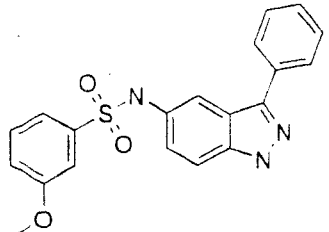
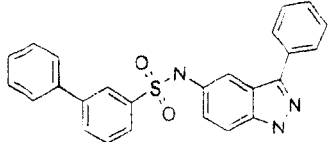
	128	55	49	87				
	129	46	58	64			30	
	130	26	94	69	18			
	131	64	95	97	36		51	
	132	51	96	100	18		77	

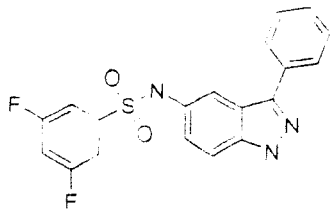
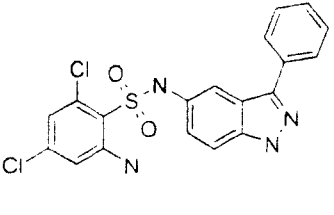
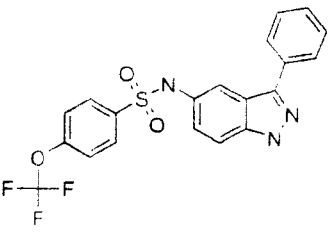
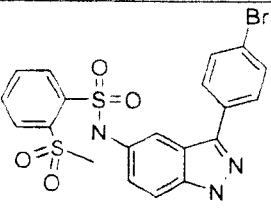
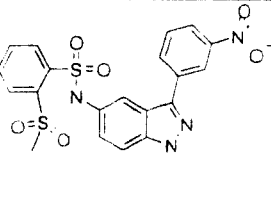
	133	12	96	67	24			40	
	134	67	90	100	44			81	
	135	50	91	100	54			65	
	136	59	98	85	62				
	137	53	96	80	59				

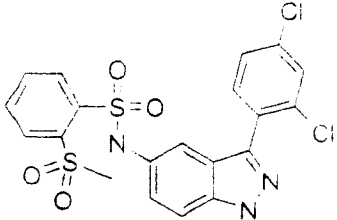
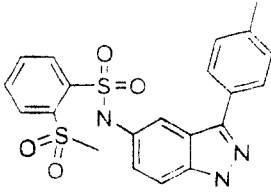
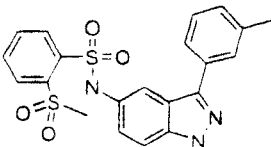
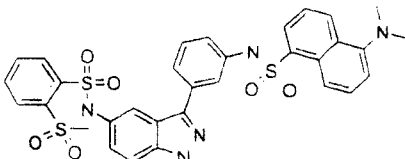
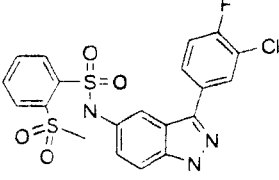
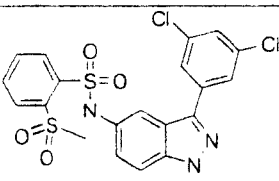
	138	47	92	99	39			72	
	139	53	96	96	51				
	140	6	70	71				40	
	141	38	97	80	43				
	142	40	85	100				74	

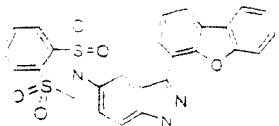
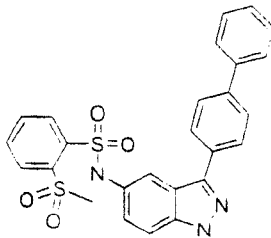
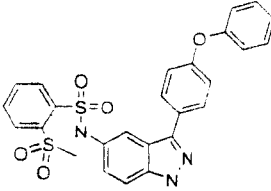
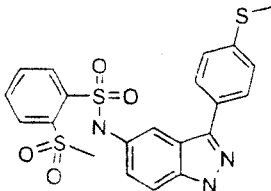
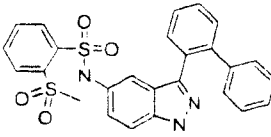
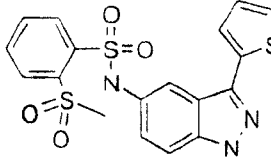
	143	23	87	64					
	144	70	72	100				69	
	145	0	14	26					
	146	14	47	57					
	147	0	96	86	88				

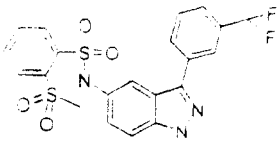
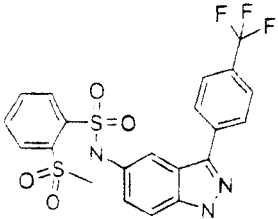
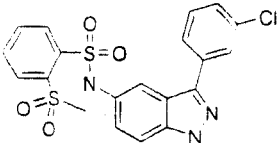
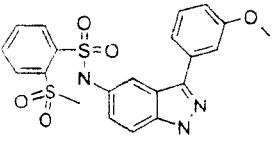
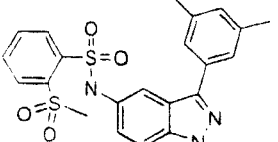
 手性的	148	36	61	77				30
	149	78	57	100				67
	150	3	75	82				
	151	33	63	84				
	152	71	93	92	43			67

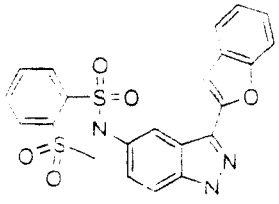
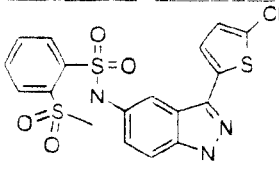
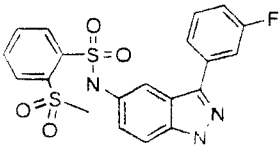
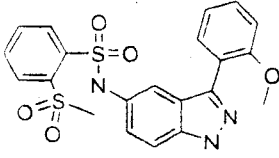
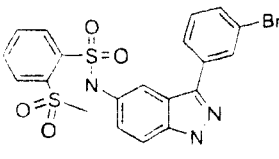
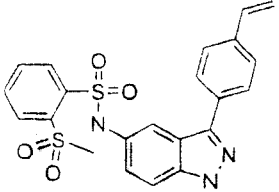
	153	0	24	25				
	154	54	96	95	44			75
	155	5	61	61				50
	156	56	94	99	57			68
	157	0	63	38				

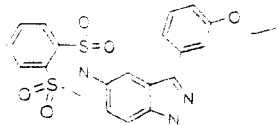
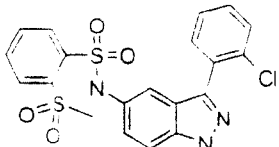
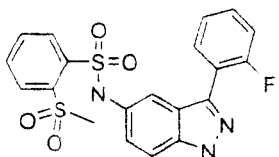
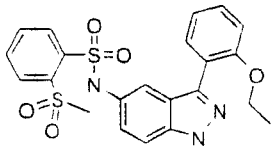
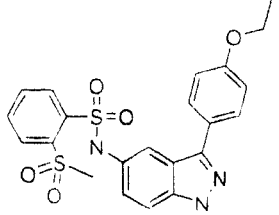
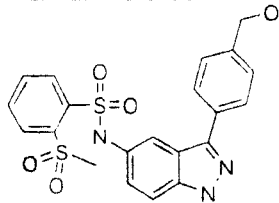
	158	95	96	100	75			68	
	159	53	86	77				58	
	160	3	51	26					
	161	61	65	89				75	
	162	97	57	91				82	

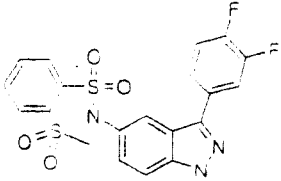
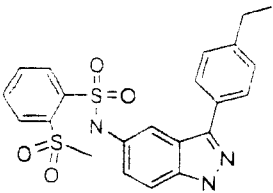
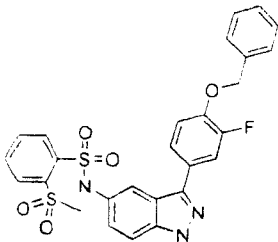
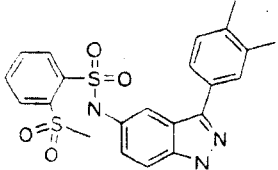
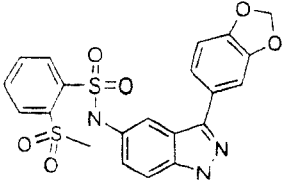
	163	61	61	64				23	
	164	90	71	91				66	
	165	96	58	92				71	
	166	53	33	61				20	
	167	91	44	90				77	
	168	95	49	87				50	

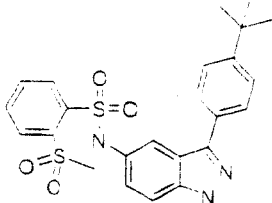
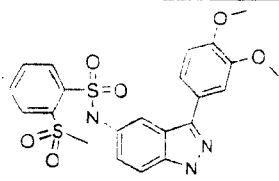
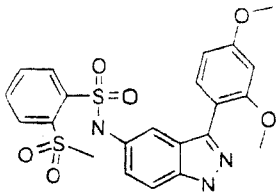
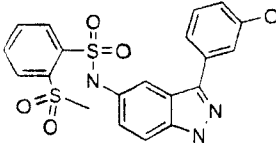
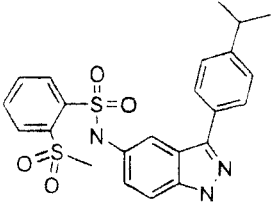
	169	22	66	52				13	
	170	62	60	69				41	
	171	25	40	59				20	
	172	92	71	94				84	
	173	62	32	77				27	
	174	100	53	93				65	

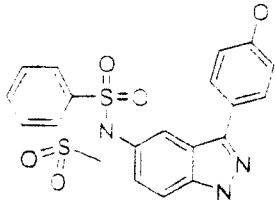
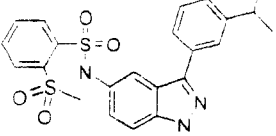
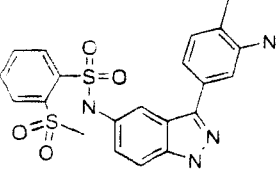
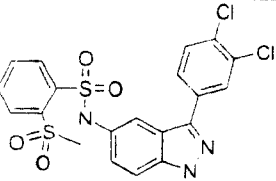
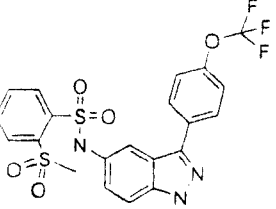
	175	90	68	88				81	
	176	66	70	88				83	
	177	97	71	95				80	
	178	95	44	90				67	
	179	96	49	93				72	

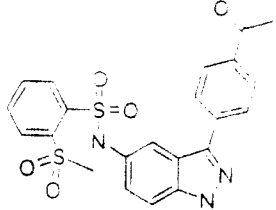
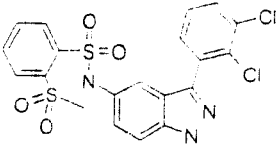
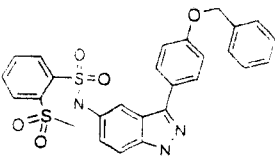
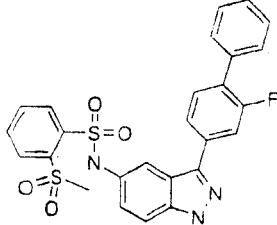
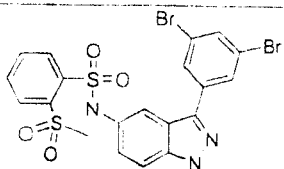
	180	95	29	99				93	
	181	83	49	94				55	
	182	96	68	94				69	
	183	82	37	90				50	
	184	96	61	93				73	
	185	92	58	94				77	

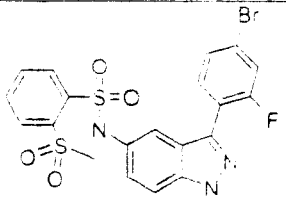
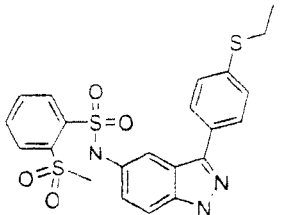
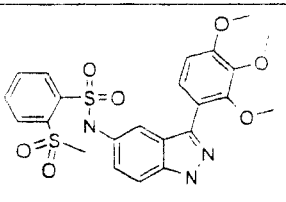
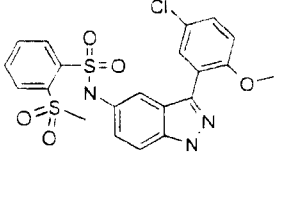
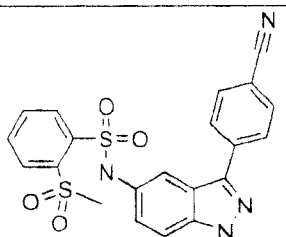
	186	94	35	90				60	
	187	46	49	67				52	
	188	91	64	74				61	
	189	70	20	62				31	
	190	96	50	95				74	
	191	96	45	88				73	

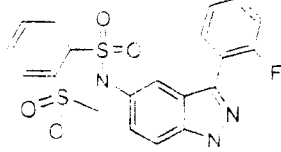
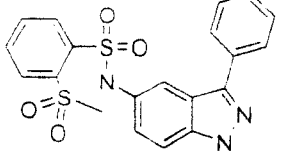
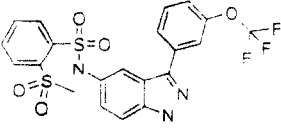
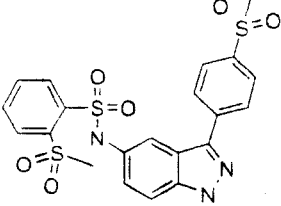
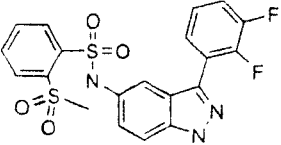
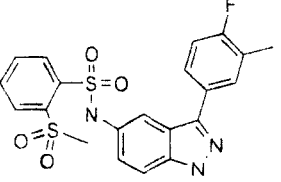
	192	90	47	89				72	
	193	76	56	88				65	
	194	44	39	58				41	
	195	91	47	91				75	
	196	94	73	94				76	

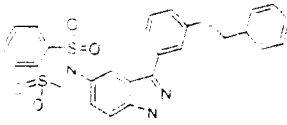
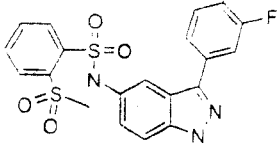
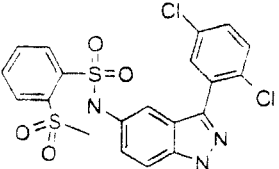
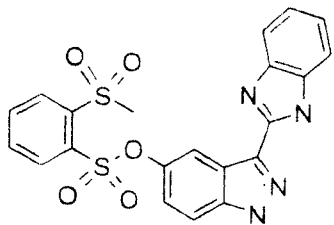
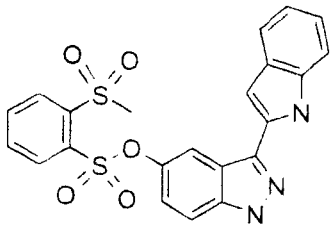
	197	43	41	73				0	
	198	98	66	98				76	
	199	87	45	87				27	
	200	93	64	94				73	
	201	55	50	82				24	

	202	97	79	96				83	
	203	86	39	84				59	
	204	97	67	95				78	
	205	90	42	86				66	
	206	58	48	85				61	

	207	91	45	94				56	
	208	-1	25	56				0	
	209	55	34	67				16	
	210	70	50	65				0	
	211	95	21	79				45	

	212	72	47	86				65	
	213	80	68	89				77	
	214	60	56	67				21	
	215	97	39	86					
	216	96	32	91				86	

	217	95	70	92				83	
	218	15	37	68				20	
	219	87	31	86				60	
	220	96	88	95				75	
	221	94	60	84				50	
	222	94	49	92				66	

	223	70	23	31				0
	224	91	71	92				70
	225	51	12	49				27
	226			100				
	227			100				