

[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 02814886. X

[51] Int. Cl.

C07D 239/48 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 239/47 (2006.01)

C07D 239/34 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009 年 4 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 100480242C

[51] Int. Cl. (续)

C07D 239/42 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

[22] 申请日 2002.5.23 [21] 申请号 02814886. X

[30] 优先权

[32] 2001. 5. 29 [33] DE [31] 10127581.1

[32] 2002. 3. 11 [33] DE [31] 10212098.6

[86] 国际申请 PCT/EP2002/005669 2002.5.23

[87] 国际公布 WO2002/096888 德 2002.12.5

[85] 进入国家阶段日期 2004.1.29

[73] 专利权人 舍林股份公司

地址 德国柏林

[72] 发明人 托马斯·布伦比 罗尔夫·乔特莱特
奥拉夫·普里恩 马丁娜·舍费尔
格哈德·西梅斯特 乌尔里希·吕金
克里斯托夫·胡韦

[56] 参考文献

DE4029650A1 1992.3.26

JP03 - 127790A 1991.5.30

WO0053595A1 2000.9.14

WO0039101A1 2000.7.6

WO0114375A1 2001.3.1

审查员 田丁丁

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 31 页 说明书 193 页 附图 1 页

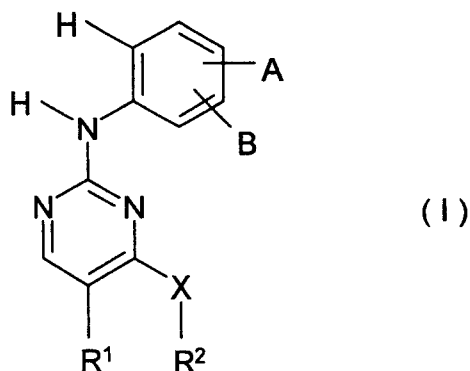
[54] 发明名称

CDK 抑制性嘧啶化合物、其制备方法以及作为药物的应用

[57] 摘要

本发明涉及通式(I)的嘧啶衍生物, 其中 R¹、R²、X、A 和 B 如说明书中所定义, 其可用作细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂。本发明还涉及该化合物的制备方法及其作为用于治疗各种疾病的药物的应用。

1、式 I 的化合物及其异构体、非对映体、对映体和盐：

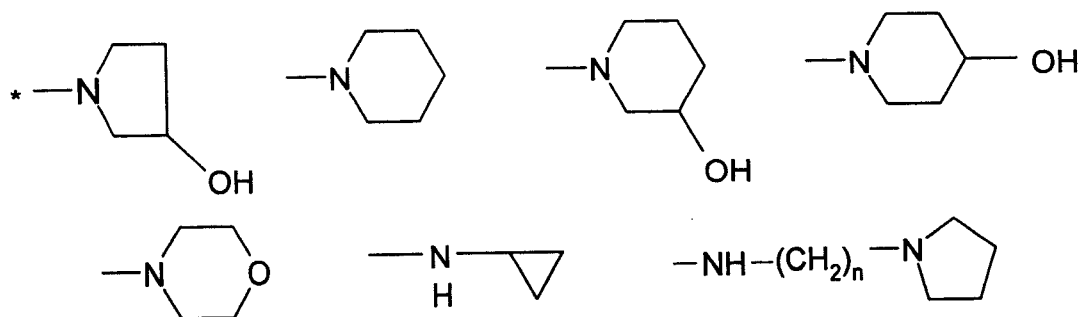


其中

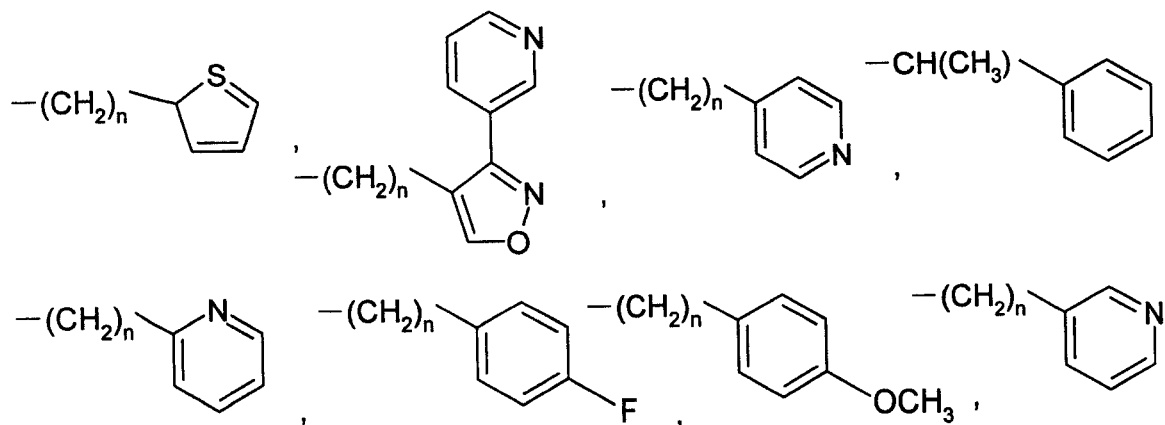
R^1 代表氢、卤素、或者 C_1-C_3 烷基，

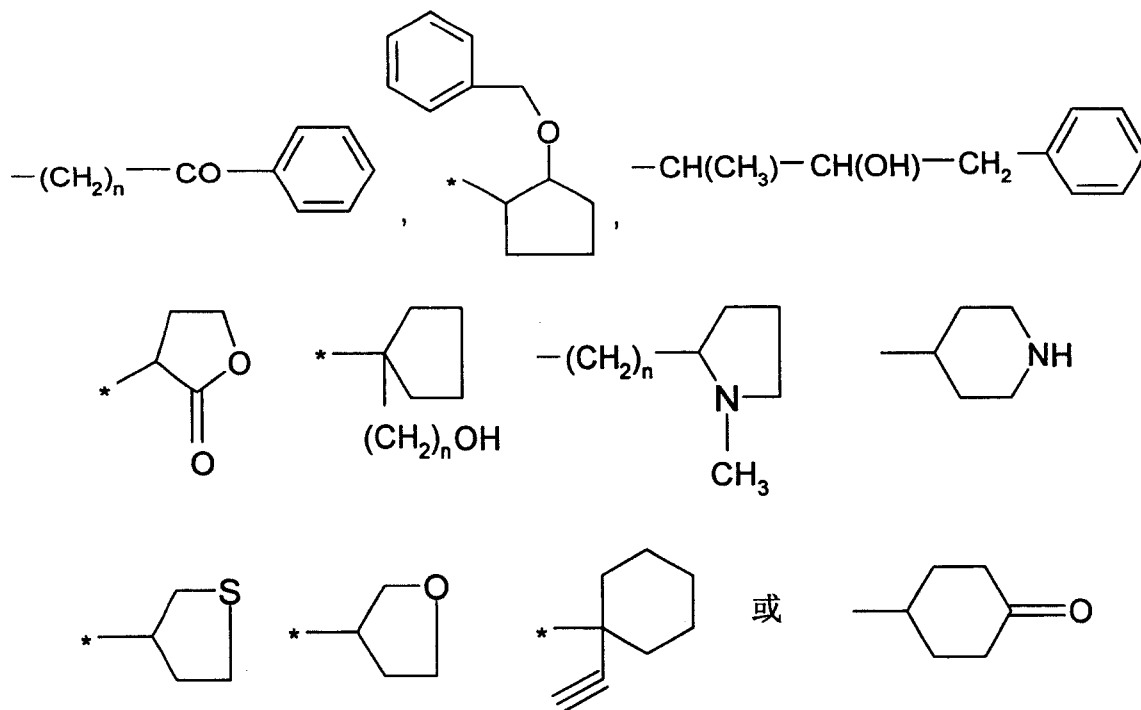
R^2 代表 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}-(\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_3\text{H}_7)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}-\text{R}^5$ 、 C_2-C_4 炔基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)-\text{苯基}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)-\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}(\text{OCH}_3)-\text{CHR}^5-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $(\text{CH}_2\text{OAC})_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^6$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{CF}_2)_n-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{苯基}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{苯基}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CH}(\text{Ph})-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{PO}_3(\text{R}^5)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{COR}^5$ 、 $-\text{CH}((\text{CH}_2)_n\text{OR}^5)\text{CO}-\text{R}^5$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{CONHCH}((\text{CH}_2)_n\text{R}^5)_2$ 、

$-(CH_2)_nNH-COR^5$ 、 $-CH(CH_2)_nR^5-(CH_2)_nC_3-C_{10}$ 环烷基、 $-(CH_2)_n$
 $-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基, 任选在一个或多个位置处相同或
 不同地被羟基、 C_1-C_6 烷基或基团 $-COONH(CH_2)_nCH_3$ 或 $-NR^3R^4$ 取
 代的 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-R^5$ 、 $-(CH_2)_n$
 $-NR^3R^4$ 、 $-CH(C_3H_7)-(CH_2)_n-OC(O)-(CH_2)_n-CH_3$ 、 $-(CH_2)_n-$
 R^5 、 $-C(CH_3)_2-(CH_2)_n-R^5$ 、 $-C(CH_2)_n(CH_3)-(CH_2)_nR^5$ 、 $-C(CH_2)_n$
 $-(CH_2)_nR^5$ 、 $-CH(\text{叔丁基})-(CH_2)_n-R^5$ 、 $-CCH_3(C_3H_7)-(CH_2)_nR^5$ 、
 $-CH(C_3H_7)-(CH_2)_n-R^5$ 、 $-CH(C_3H_7)-COR^5$ 、 $-CH(C_3H_7)-(CH_2)_n$
 $-OC(O)-NH-Ph$ 、 $-CH((CH_2)_n(C_3H_7))-(CH_2)_nR^5$ 、 $-CH(C_3H_7)-$
 $(CH_2)_n-OC(O)-NH-Ph(OR^5)_3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-NH-(CH_2)_n-NR^3R^4$ 、
 $R^5-(CH_2)_n-C^*H-CH(R^5)-(CH_2)_n-R^5$ 、 $-(CH_2)_n-CO-NH-(CH_2)_n$
 $-CO-R^5$ 、 $-OC(O)NH-C_1-C_6$ 烷基、或 $-(CH_2)_n-CO-NH-(CH_2)_n$
 $-CH-((CH_2)_nR^5)_2$, 或者代表被以下基团取代的 C_3-C_{10} 环烷基:



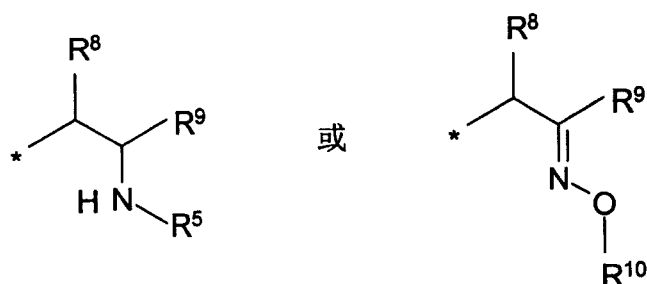
或者代表以下基团:



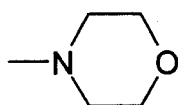


X 代表氧或者基团—NH—、—N(C₁—C₃ 烷基),

R² 代表以下基团:



X 和 R² 一起形成以下基团:

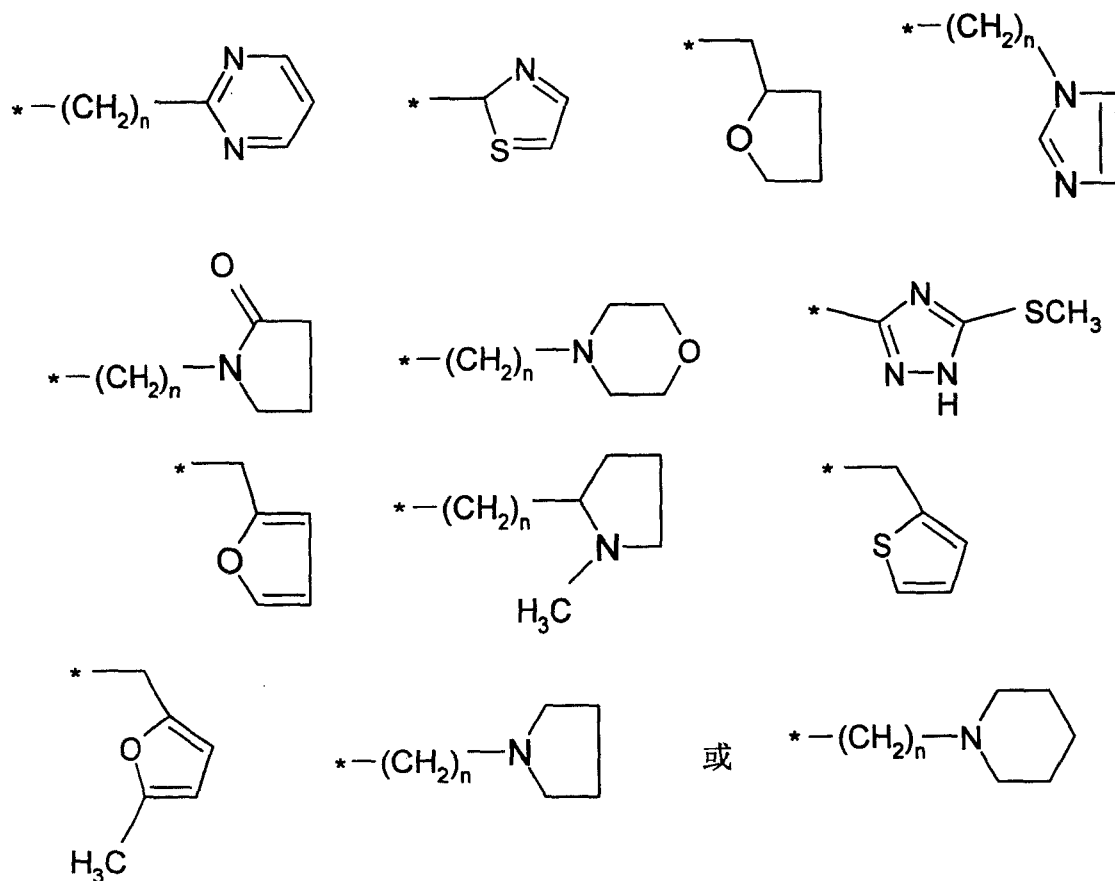


A 代表—SO₂—C₂H₄—OH、—SO₂CF₃、—SO₂—(CH₂)_n—NR³R⁴、—SO₂—NR³R⁴、或—SO₂R⁷,

B 代表氢、羟基或 C₁—C₃ 烷基,

R³ 和 R⁴ 相互独立地代表氢、苯基、苄氧基、C₁—C₁₂ 烷基、C₁—C₆ 烷氧基、C₂—C₄ 烯氧基、C₃—C₆ 环烷基、羟基、羟基—C₁—C₆ 烷基、二羟基—C₁—C₆ 烷基、杂芳基、杂环—C₃—C₁₀ 烷基、杂芳基—C₁—C₃

烷基、任选被氰基取代的 C_3-C_6 环烷基- C_1-C_3 烷基, 其中所述杂芳基包含 3-16 个环原子并且替换碳原子在环中包含 1 个选自氧、氮或硫的杂原子, 而所述杂环包含 3-12 个碳原子并且替换碳原子在环中包含 1 个选自氧、氮或硫的杂原子, 或者代表任选在一个或多个位置处相同或不同地被以下基团取代的 C_1-C_6 烷基: 苯基、吡啶基、苯氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基, 其中所述苯基本身可在一个或多个位置处相同或不同地被以下基团取代: 卤素、三氟甲基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或基团 $-SO_2NR^3R^4$, 或者代表基团 $-(CH_2)_nNR^3R^4$ 、 $-CNHNH_2$ 或 $-NR^3R^4$, 或者代表以下基团:



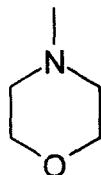
这些基团可任选地被 C_1-C_6 烷基取代,

R^5 代表羟基、苯基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯甲酰基、 C_1-C_6 烷硫基或 C_1-C_6 烷氧基,

R^6 代表以下基团:



R^7 代表卤素、羟基、苯基、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-NR^3R^4$ 或以下基团：



R^8 、 R^9 和 R^{10} 代表氢、羟基、 C_1-C_6 烷基或者基团 $-(CH_2)_n-COOH$ ，以及

n 代表 0-6。

2、如权利要求 1 所述的通式 I 化合物，其

5-溴-N4-丙-2-炔基-N2-(3-三氟甲烷磺酰基-苯基)-嘧啶-2,4-二胺，

3-(5-溴-4-丙-2-炔基氨基-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺，

3-(5-溴-4-丙-2-炔基氨基-嘧啶-2-基氨基)-N-丁基-苯磺酰胺，

2-[3-(5-溴-4-丙-2-炔基氨基-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰基]-乙醇，

4-(5-溴-4-丙-2-炔基氨基-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺，

4-(5-氯-4-丙-2-炔基氨基-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺，

2-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-丁酸甲基酯，

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺，

2-{5-溴-2-[3-(2-羟基-乙烷磺酰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-丙烷-1,3-二醇，

4-[5-溴-4-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺，

4-[5-溴-4-(环丙基甲基-氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺，

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
2-{3-[5-溴-4-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰基}-乙醇,

2-{3-[5-溴-4-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰基}-乙醇,

4-[5-溴-4-(2-吗啉-4-基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(4,4,4-三氟-丁氧基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(2-乙氧基-1-乙氧基甲基-乙氧基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-丁酸,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺,

(R)-2-{5-溴-2-[3-(2-羟基-乙烷磺酰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-3-甲基-丁烷-1-醇,

4-[5-溴-4-((S)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-苯基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N,N-二甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-戊酸苄基酯,

6-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-己酸甲基酯,

4-(5-碘-4-丙-2-炔基氨基)-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((S)-1-羟基甲基-3-甲基硫烷基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((1S,2S)-2-羟基-1-羟基甲基-2-苯基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-氧代-四氢呋喃-3-基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((S)-1-羟基甲基-2,2-二甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-{3-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-丙酰基氨基}-丁酸甲基酯,

4-(4-吗啉-4-基-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺,

6-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-己酸,

4-(5-溴-4-环己基氨基-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺,

4-{6-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-己酰基氨基}-丁酸甲基酯,

6-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-己酸甲基酯,

4-[5-溴-4-((1R,2S)-2,3-二羟基-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-环己基-1-羟基甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

6-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-己酸(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-酰胺,

4-[5-溴-4-((S)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(4-羟基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-{4-[(金刚烷-1-基甲基)-氨基]-5-溴-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基胺)-嘧啶-2-基氨基]-N-甲基-

苯磺酰胺,

(R)-2-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3-甲基-丁酸,

4-(5-溴-4-环己基氨基-嘧啶-2-基氨基)-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(2,2,3,3,4,4,4-七氟-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((S)-2-甲氧基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺,

苯基-氨基甲酸(R)-2-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3-甲基-丁基酯,

(R)-2-{5-溴-2-[4-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-3-甲基-丁酸,

(R)-2-{5-溴-2-[4-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-3-甲基-丁酸甲基酯,

4-(5-氯-4-丙-2-炔基氨基-嘧啶-2-基氨基)-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(2-羟基-1,1-二甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((S)-1-羟基甲基-3-甲基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(四氢吡喃-4-基氧基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((1S,2S)-2-羟基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

丁基-氨基甲酸 4-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-环己基酯,

(R)-2-[5-溴-2-(4-甲磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3-甲基-丁-1-醇,

(R)-2-{5-溴-2-[4-(吗啉-4-磺酰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-3-甲基-丁-1-醇,

4-[5-溴-4-(4-二甲基氨基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

- 4-[5-溴-4-(4-二甲基氨基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-(4-哌啶-1-基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-3-羟基-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-(4-环丙基氨基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- (R)-2-[5-溴-2-(3-甲烷磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3-甲基-丁烷-1-醇,
- 4-{5-溴-4-[2-(2-乙氧基-乙氧基)-乙氧基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
- 4-{5-溴-4-[4-(2-二甲基氨基-乙基氨基)-环己基氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
- 4-{5-溴-4-[4-(2-吡咯烷-1-基-乙基氨基)-环己基氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
- 4-{5-溴-4-[4-(4-羟基-哌啶-1-基)-环己基氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
- 4-{5-溴-2-[4-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-丁酸甲基酯,
- 4-{5-溴-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-环己基氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
- 4-{5-溴-4-[4-(3-羟基-吡咯烷-1-基)-环己基氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-3-甲基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 4-{5-溴-4-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-(哌啶-4-基氧基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-(3-二甲基氨基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

乙酸(R)-2-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3-甲基-丁基酯,

4-[5-溴-4-(4-羟基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-羟基-乙基)-苯磺酰胺,

(3,4,5-Tri 甲氧基-苯基)-氨基甲酸(R)-2-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3-甲基-丁基酯,

4-(5-溴-4-环庚基氨基)-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺,

4-[4-(4-羟基-哌啶-1-基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2,2-二甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(4-氧代-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

(E)-6-{5-氯-2-[4-(2-羟基-乙基氨磺酰基)-苯基氨基]-嘧啶-4-基氨基}-3-甲基-己-2-烯-4-炔酸甲基酯,

4-[5-溴-4-(1-羟基甲基-环戊基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-(4-二乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺,

4-[4-(二环[2.2.1]庚-2-基氨基)-5-溴-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(4-吗啉-4-基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(4-吗啉-4-基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-({5-溴-4-[(R)-(2-羟基-1-甲基乙基)氨基]嘧啶-2-基}氨基)苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(2,2,3,3,3-五氟丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

4-[5-溴-4-(4-羟基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

4-[5-溴-4-(1-乙炔基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

4-[5-溴-4-(3-羟基-1-苯基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

(+)-4-[5-溴-4-(2-甲基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

(-)-4-[5-溴-4-(2-甲基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

4-{5-溴-4-[4-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基氨基)-环己基氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,

4-{5-溴-4-[4-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基氨基)-环己基氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,

(R)-2-[5-溴-2-(4-三氟甲烷磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3-甲基-丁-1-醇,

4-[5-溴-4-(4-环丙基氨基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(4-环丙基氨基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(四氢噻吩-3-基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

2-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-3-羟基-丙酸甲酯,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-嘧啶-2-基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-噻唑-2-基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(4-羟基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-甲基-苯磺酰胺,

4-{5-溴-4-[2-(3H-咪唑-4-基)-乙基氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,

4-[4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-5-甲基-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-乙基-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(1-乙基-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(1-羟基甲基-1,2-二甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(4-甲基-环己基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-{5-溴-4-[(S)-(四氢呋喃-3-基)氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,

- 4-[5-溴-4-(环己基甲基-氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
3-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-丙酸,
4-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-丁酸乙基酯,
{3-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-丙基}-磷酸二乙基酯,
4-{5-溴-4-[(3-吡啶-3-基-异噁唑-4-基甲基)-氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
{[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-磷酸二甲基酯,
{[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-甲基}-磷酸单甲基酯,
4-{5-溴-4-[(吡啶-4-基甲基)-氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
4-{5-溴-4-[(噻吩-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
4-{5-溴-4-[(吡啶-2-基甲基)-氨基]-嘧啶-2-基氨基}-苯磺酰胺,
4-[5-溴-4-(4-氟-苄基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
4-[5-溴-4-(4-甲氧基-苄基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
{3-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-丙基}-磷酸,
4-[5-溴-4-(2-羟基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
4-[5-溴-4-(1-苯基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
N-烯丙基氧基-4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(5-羟基-戊基)-苯磺酰胺,
3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-苯磺酰胺,
3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-

羟基-丙基)-苯磺酰胺,

N-苄基氧基-4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-羟基-丁基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-环丙基甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氰基-环己基甲基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(5-羟基-戊基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(四氢呋喃-2-基甲基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((S)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-羟基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((S)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-羟基-1-羟基甲基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-羟基-丙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-羟基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-乙氧基-苯磺酰胺,

N-烯丙基氧基-3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-(5-溴-4-吗啉-4-基-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺,

7-[(5-溴-4-[(R)-2-羟基-1-甲基乙基]氨基)嘧啶-2-基氨基]-3,4-二氢-2H-1,2-苯并噻嗪 1,1-二氧化物,

4-[5-溴-4-(2-羟基-2-苯基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

4-[5-溴-4-(2-羟基-1,2-二甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

4-[5-溴-4-(2-羟基-1,2-二甲基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

4-[5-溴-4-(2-氧代-2-苯基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

4-[5-溴-4-(2-羟基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

4-[5-溴-4-(2-羟基-1-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺

4-(5-溴-4-仲丁基氨基-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(2-羟基-1-甲基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(3,3-二甲基-2-氧代-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(2-羟基-1-甲基-3-苯基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(2-羟基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(2-羟基-1-甲基-戊-4-烯基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(2-羟基-1-甲基-戊基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(1-甲基-2-氧代-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(2-羟基-1,3-二甲基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[4-((1R,2R)-2-苄基氧基-环戊基氨基)-5-溴-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[4-((1S,2S)-2-苄基氧基-环戊基氨基)-5-溴-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-(1-乙基-2-羟基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

- 4-[5-溴-4-(1-乙基-2-羟基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-(2-羟基-2-苯基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-(2-羟基-3,3-二甲基-丁基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-(2-羟基亚氨基-1-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 4-(5-溴-4-{2-[(E)-甲氧基亚氨基]-1-甲基-丙基氨基}-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺,
- 4-(5-溴-4-{2-[(E)-叔丁氧基亚氨基]-1-甲基-丙基氨基}-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺,
- [2-[5-溴-2-(4-氨磺酰基-苯基氨基)-嘧啶-4-基氨基]-1-甲基-丙-(E)-亚基氨基氧基]-乙酸,
- 4-[5-溴-4-(2-环丙基氨基-1-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-(2-羟基-1-甲氧基甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 4-[5-溴-4-(2-羟基-1-甲氧基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,
- 5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-环己基甲基-2-甲基-苯磺酰胺,
- 5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(4-苯基-丁基)-苯磺酰胺,
- 5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3,3-二苯基-丙基)-2-甲基-苯磺酰胺,
- 5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-2-甲基-苯磺酰胺,
- 5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-3-咪唑-1-基-

丙基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(3-三氟甲基-苄基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-庚基-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-辛基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-壬基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-癸基-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-呋喃-2-基甲基-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(4-三氟甲基-苄基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(3-苯基-丙基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(3-甲基-丁基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-己基-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-二异丙基

氨基-乙基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-环丙基-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氰基-环己基甲基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-苯乙基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-乙基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-噻吩-2-基甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-氟-苄基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基

-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-2-甲基-N-吡啶-3-基甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-N-(4-氟-苄基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-2-甲基-N-吡啶-4-基甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-2-甲基-N-(2-苯氧基-乙基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-苄基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-2-甲基-N-[2-(4-氮磺酰基-苯基)-乙基]-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-2-甲基-N-(4-甲基-苄基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-N-环己基甲基-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-2-甲基-N-(4-苯基-丁基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-2-甲基-N-(3-三氟甲基-苄基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-咪啉-2-基氨基]-N-呋喃-2-

基甲基-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(4-三氟甲基-苄基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(3-苯基-丙基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(3-甲基-丁基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-己基-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-二异丙基氨基-乙基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-环丙基-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氰基-环己基甲基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-苯乙基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基

-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-乙基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-噻吩-2-基甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-氟-苄基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-吡啶-3-基甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氟-苄基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-吡啶-4-基甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-N-(2-苯氧基-乙基)-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-苄基)-2-甲基-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基

-N-[2-(4-氨磺酰基-苄基)-乙基]-苯磺酰胺,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基
-N-(4-甲基-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-环己基甲基
-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-咪唑-1-基
-丙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-三氟甲基
-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-呋喃-2-基甲
基-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-三氟甲基
-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-苄基-丙
基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[3-(2-氧代-
吡咯烷-1-基)-丙基]-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-甲基-丁
基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-二甲基氨
基-丙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-二异丙基
氨基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氰基-环
己基甲基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-苯乙基-苯磺

酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-噻吩-2-基甲基-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-氟-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-吡啶-3-基甲基-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氟-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-吡啶-4-基甲基-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-苯氧基-

乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-甲基-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(5-甲基硫烷基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-三氟甲基-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-呋喃-2-基甲基-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-三氟甲基-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-甲基-丁基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-二异丙基氨基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氰基-

环己基甲基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-苯乙基-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-噻吩-2-基甲基-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-氟-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-吡啶-3-基甲基-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氟-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-吡啶-4-

基甲基-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-苯氧基-乙基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-甲基-苄基)-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(5-甲基硫烷基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰胺,

3-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰氟,

5-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-苯磺酰氟,

3-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰氟,

5-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-2-甲基-苯磺酰氟,

3-[5-溴-4-((S)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰氟,

3-[5-溴-4-((S)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰氟,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰氟,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰氟,

4-[5-溴-4-((S)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-苯磺酰氟,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-环己基甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-苯基-丁基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-三氟甲基-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-三氟甲基-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-苯基-丙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-甲基-丁基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-二异丙基氨基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-环丙基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氰基-环己基甲基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-苯乙基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-噻吩-2-基甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-氟-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-吡啶-3-基甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氟-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-吡啶-4-基甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-苯氧基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-甲基-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-2-羟基-1-甲基-乙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(5-甲基硫烷基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-环己基甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-二甲基氨基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-咪唑-1-基-丙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-三氟甲基-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-呋喃-2-基甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-三氟甲基-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-苯基-丙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[3-(2-氧代-吡咯烷-1-基)-丙基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-甲基-丁基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-二甲基氨基-丙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-二异丙基氨基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-环丙基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氰基-环己基甲基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-苯乙基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3,4-二甲氧基-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(4-氯-苯基)-乙基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(5-甲基-呋喃-2-基甲基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吗啉-4-基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-噻吩-2-基甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(4-甲氧基-苯基)-乙基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-吡咯烷-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-哌啶-1-基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(3-氟-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙基]-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-吡啶-3-基甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-氟-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-吡啶-4-基甲基-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-苯氧基-乙基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(2-甲氧基-苄基)-苯磺酰胺,

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(4-甲基-苄基)-苯磺酰胺或者

4-[5-溴-4-((R)-1-羟基甲基-丙基氨基)-嘧啶-2-基氨基]-N-(5-甲基硫烷基-1H-[1,2,4]三唑-3-基)-苯磺酰胺。

3、如权利要求 1 或 2 所述的通式 I 化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的应用：癌症、自体免疫性疾病、心血管疾病、化疗剂诱发的脱发和粘膜炎、感染性疾病、肾疾病、慢性和急性神经变性疾病和病毒感染。

4、如权利要求 3 所述的应用，其中癌症为实体瘤和白血病；自体免疫性疾病为牛皮癣、脱发和多发性硬化；心血管疾病为狭窄、动脉硬化

和再狭窄；感染性疾病为由单细胞寄生虫导致的疾病；肾疾病为肾小球肾炎；慢性神经变性疾病为亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病、AIDS 痴呆和阿尔茨海默病；急性神经变性疾病为脑缺血和神经外伤；而病毒感染为巨细胞感染、疱疹、乙型肝炎或丙型肝炎、以及 HIV 疾病。

5、一种药物组合物，其包含如权利要求 1 或 2 所述的化合物以及药学上可接受的制剂物质和载体。

6、如权利要求 5 所述的药物组合物，其为用于肠道、非胃肠道和口服给药的剂型。

7、如权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备作为细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制剂的药物组合物中的应用。

8、如权利要求 7 所述的应用，其中所述激酶是 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8 或 CDK9。

9、如权利要求 1 或 2 所述的化合物在制备作为糖原合成酶激酶的抑制剂的药物组合物中的应用。

10、如权利要求 7—9 之一所述的应用，其中所述药物组合物为用于肠道、非胃肠道和口服给药的剂型。

CDK 抑制性嘧啶化合物、其制备方法以及作为药物的应用

技术领域

本发明涉及嘧啶衍生物、其制备方法以及作为治疗各种疾病的药物的应用。

背景技术

CDK（细胞周期蛋白依赖性激酶）是在调节细胞周期中扮演重要角色的一类酶，并且由此可作为用于研制小的抑制作用分子的特别有利的目标。选择性抑制 CDK 可用于治疗癌症或者导致细胞增殖破坏的其他疾病。

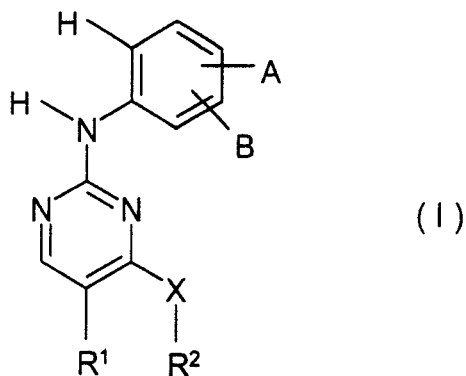
嘧啶化合物及其类似物已被描述作为活性成分，例如 2-苯胺基-嘧啶化合物作为杀真菌剂（DE 4029650）或者取代的嘧啶衍生物可用于治疗神经或神经变性疾病（WO 99/19305）。作为 CDK 抑制剂，已描述了各种不同的嘧啶衍生物，例如二（苯胺基）嘧啶衍生物（WO 00/12486）、2-氨基-4-取代的嘧啶化合物（WO 01/14375）、嘌呤化合物（WO 99/02162）、5-氰基-嘧啶化合物（WO 02/04429）、苯胺基嘧啶化合物（WO 00/12486）以及 2-羟基-3-N, N-二甲基氨基丙氧基-嘧啶化合物（WO 00/39101）

发明内容

本发明的目的是提供一种与已知的抑制剂相比具有更佳性质的化合物。在此描述的物质具有更高的作用，这是因为它们可在纳摩尔范围内发挥抑制作用，而且与其他已知的 CDK 抑制剂如奥罗莫星和 roscovitine

显著不同。

现已发现通式 I 的化合物及其异构体、非对映体、对映体和盐能够克服上述缺陷：



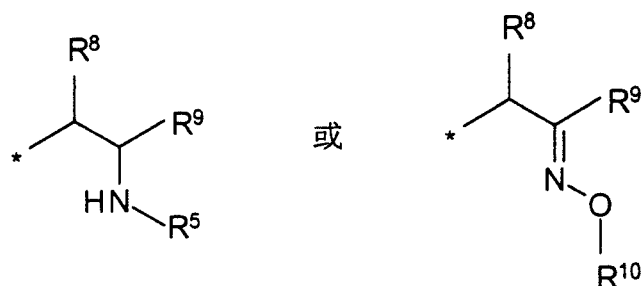
其中

R^1 代表氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、硝基，或者代表基团 $-COR^5$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_nR^5$ 、 $-S-CF_3$ 或 $-SO_2CF_3$ ，

R^2 代表 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基或 C_3-C_{10} 环烷基，或者代表在一个或多个位置处相同或者不同地被以下基团取代的 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基或 C_3-C_{10} 环烷基：羟基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、氨基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 $-NH-(CH_2)_n-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 -羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 $-NHC_1-C_6$ -烷基、 $-N(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $-SO(C_1-C_6$ 烷基)、 $-SO_2(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷酰基、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COR^5$ 、 C_1-C_6 烷基 OAc、羧基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂芳基、苯基- $-(CH_2)_n-R^5$ 、 $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ 或者 $-R^6$ 或 $-NR^3R^4$ ，而上述苯基、 C_3-C_{10} 环烷基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_n$ -芳基和 $-(CH_2)_n$ -杂芳基本身可任选地在一个或多个位置处相同或者不同地被以下基团取代：卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、杂芳基、苯甲酸基或者基团 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ ， C_3-C_{10} 环烷基

的环和 C_1-C_{10} 烷基可任选地插有一个或者多个氮、氧和/或硫原子和/或在所述环中插有一个或多个 $=C=O$ 基团和/或在所述环中任选地包含一个或多个可能的双键，或者

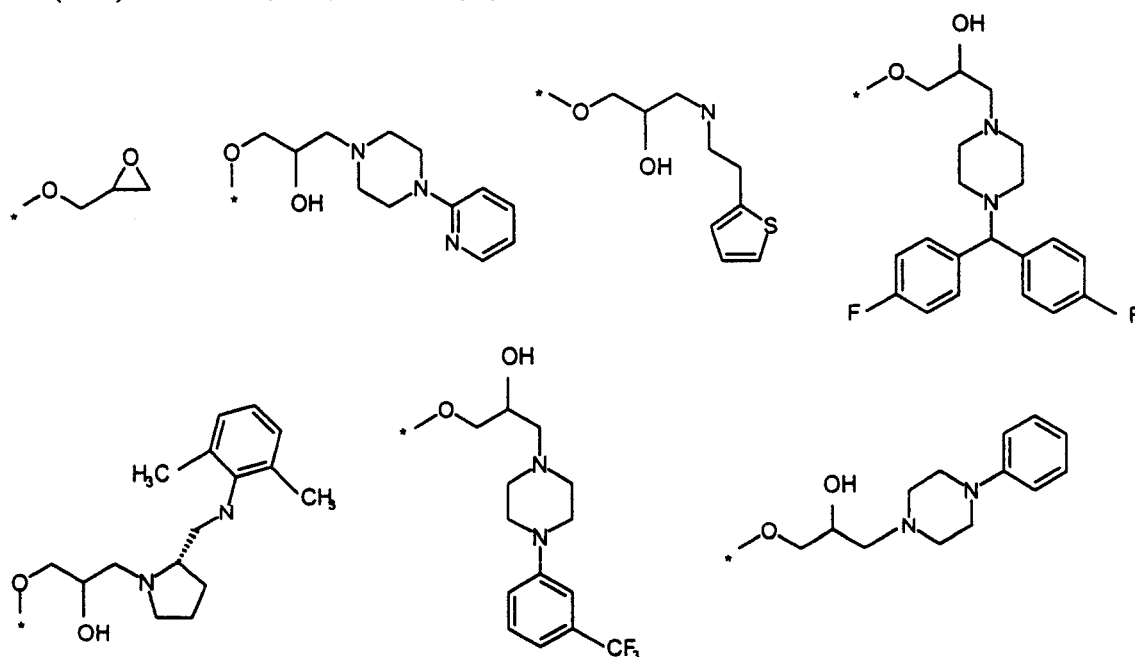
R^2 代表以下基团：

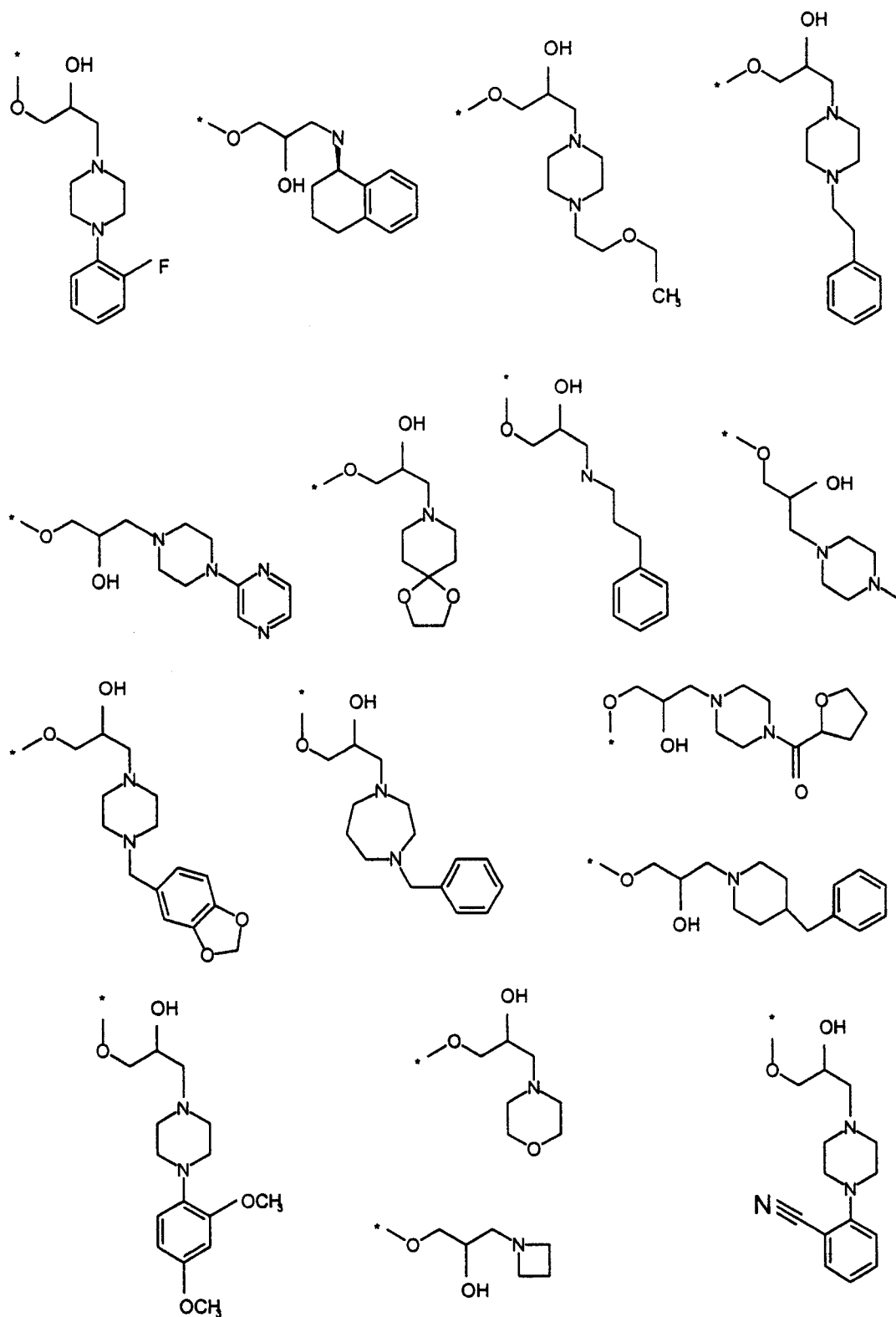


X 代表氧或者基团 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 或者代表在一个或多个位置处相同或者不同地被杂芳基取代的 $-OC_3-C_{10}$ 环烷基，或者

X 和 R^2 一起形成 C_3-C_{10} 环烷基环，该环可任选地包含一个或者多个杂原子并任选地在一个或多个位置处被羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或卤素取代，

A 和 B 相互独立地代表氢、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或者代表基团 $-SR^7$ 、 $-S(O)R^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-NHSO_2R^7$ 、 $-CH(OH)R^7$ 、 $-CR^7(OH)-R^7$ 、 C_1-C_6 烷基 $P(O)OR^3OR^4$ 、 $-COR^7$ 或以下基团：





A 和 B 一起形成 C_3-C_{10} 环烷基环, 该环可任选地插有一个或多个氮、氧和/或硫原子和/或可插有一个或多个 $=C=O$ 或 $=SO_2$ 基团和/或在环中可任选含有一个或多个可能的双键, 而且该 C_3-C_{10} 环烷基环可任选

地在一个或多个位置处相同或不同地被以下基团取代：羟基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、氨基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6-烷基)_2$ 、 $-SO(C_1-C_6-烷基)$ 、 $-SO_2R^7$ 、 C_1-C_6 烷酰基、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COR^5$ 、 C_1-C_6 烷基 OAc、苯基或者基团 R^6 ，其中所述苯基本身可任选地在一个或多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或者基团 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 取代，

R^3 和 R^4 相互独立地代表氢、苯基、苄氧基、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_4 烯氧基、 C_3-C_6 环烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 烷基、二羟基- C_1-C_6 烷基、杂芳基、杂环 C_3-C_{10} 烷基、杂芳基- C_1-C_3 烷基、任选被氰基取代的 C_3-C_6 环烷基- C_1-C_3 烷基，或者代表任选在一个或多个位置处相同或不同地被苯基、吡啶基、苯氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基，其中所述苯基本身可在一个或多个位置处相同或不同地被卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或基团 $-SO_2NR^3R^4$ 取代，或者代表基团 $-(CH_2)_nNR^3R^4$ 、 $-CNHNH_2$ 或 $-NR^3R^4$ ，或者

R^3 和 R^4 一起形成 C_3-C_{10} -环烷基环，该环可任选地插有一个或多个氮、氧和/或硫原子和/或插有一个或多个 $=C=O$ 基团和/或环中任选包含一个或多个可能的双键，

R^5 代表羟基、苯基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯甲酰基、 C_1-C_6 烷硫基或 C_1-C_6 烷氧基，

R^6 代表杂芳基或 C_3-C_{10} 环烷基环，该环具有如上所述的定义，

R^7 代表卤素、羟基、苯基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、具有如上所述定义的 C_3-C_{10} 环烷基，或者代表基团 $-NR^3R^4$ ，或者代表在一个或多个位置处相同或不同地被羟基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、苯基、 $-NR^3R^4$ 或苯基取代的 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10}

炔基或 C_3-C_7 环烷基, 其中所述苯基本身可在一个或多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷基、卤代 C_1-C_6 烷氧基取代, 或者 R^7 代表苯基, 其本身可在一个或多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基、卤代 C_1-C_6 烷基或卤代 C_1-C_6 烷氧基取代,

R^8 、 R^9 和 R^{10} 相互独立地代表氢、羟基、 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基、 C_3-C_{10} 环烷基、芳基、杂芳基, 或者代表在一个或多个位置处相同或不同地被以下基团取代的 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基或 C_3-C_{10} 环烷基: 羟基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、氨基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 $-NH-(CH_2)_n-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 羟烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-SO_2(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 C_1-C_6 烷基酰基、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COR^5$ 、 C_1-C_6 烷基 OAc、羧基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂芳基、苯基- $(CH_2)_n-R^5$ 、 $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ 或者基团 $-R^6$ 或 $-NR^3R^4$, 而所述苯基、 C_3-C_{10} 环烷基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_n$ -芳基和 $-(CH_2)_n$ -杂芳基本身可任选地在一个或多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或者基团 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 取代, 而 C_3-C_{10} 环烷基的环和 C_1-C_{10} 烷基可任选地插有一个或多个氮、氧和/或硫原子和/或在环中插有一个或多个 $=C=O$ 基团和/或在环中任选包含一个或多个可能的双键, 以及

n 代表 0-6。

烷基定义为直链或支链烷基基团, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

烷氧基定义为直链或支链烷氧基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基或己氧基。

烷硫基定义为直链或支链的烷硫基,例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、戊硫基、异戊硫基或己硫基。

环烷基通常定义为单环烷基,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基,单也包括二环或三环的环烷基,例如降冰片基、金刚烷基等。

在环中可任选包含一个或多个可能双键的环系定义为例如环烯基,如环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基,其中可连接在双键和单键上。

但是,如果 A 和 B、 R^3 和 R^4 、X 和 R^2 分别相互独立地一起形成任选插有一个或多个杂原子如氮原子、氧原子和/或硫原子,和/或在环中可插有一个或多个 $=C=O$ 基团和/或在环中任选包含一个或多个可能双键的 C_3-C_{10} 环烷基,则上述定义还包括杂芳基或者杂环烷基和杂环烯基。

卤素都定义为氟、氯、溴或碘。

烯基取代基都是直链或支链的,例如可以是以下基团:乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、丁-1-烯-1-基、丁-1-烯-2-基、丁-2-烯-1-基、丁-2-烯-2-基、2-甲基-丙-2-烯-1-基、2-甲基-丙-1-烯-1-基、丁-1-烯-3-基、乙炔基、丙-1-炔-1-基、丁-1-炔-1-基、丁-2-炔-1-基、丁-3-烯-1-基和烯丙基。

炔基定义为包含 2-6 个碳原子、优选 2-4 个碳原子的直链或支链炔基。例如,可以是以下基团:乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-3-基、丁-1-炔-1-基、丁-1-炔-4-基、丁-2-炔-1-基、丁-1-炔-

3-基等。

芳基包含 3-12 个碳原子，而且可以是苯并稠合的。

例如，可以是以下基团：环丙烯基、环戊二烯基、苯基、托品基、环辛二烯基、茛基、萘基、甘菊环基、联苯基、苄基和蒽基等。

杂芳基都包含 3-16 个环原子，而且替代碳原子可在环中包含一个或多个相同或不同的杂原子，例如氧、氮或硫、而且可以是单环、二环或三环的，并且还可以是苯并稠合的。例如可以是以下基团：噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等，以及它们的苯并衍生物，如苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基等；或者吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等，以及它们的苯并衍生物，如喹啉基、异喹啉基等；或者吡啶基、中氮茛基、嘌呤基等，以及它们的衍生物；或者 quinolinyl、isoquinolinyl、噌啉基、2, 3-一二氮杂萘基、喹啉基、喹喔啉基、1, 5-一二氮杂萘基、蝶啶基、呋唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、占吨基、oxepinyl 等。

杂环烷基代表包含 3-12 个碳原子的烷基环，但替代碳原子可包含一个或多个相同或不同的杂原子，如氧、硫或氮。杂环烷基例如可以是：环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、吡丙啶基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、二氧杂环戊烷基、咪唑啉基、吡唑啉基、二噁烷基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、三噻烷基、奎宁环基等。

杂环烯基代表包含 3-12 个碳原子并且部分饱和的烷基环，但替代碳原子包含一个或多个相同或不同的杂原子，如氧、硫或氮。杂环烯基例如可以是吡喃基、thien、dihydroacet 等。

如果包含酸基，有机酸和无机酸的生理相容盐是合适的盐，例如易溶的碱金属和碱土金属盐，以及 N-甲基-葡萄糖胺、二甲基-葡萄糖胺、乙基-葡萄糖胺、赖氨酸、1, 6-己二胺、乙醇胺、葡萄糖胺、肌氨酸、丝氨

醇、三羟基-氨基-甲烷、氨基丙二醇、Sovak 碱以及 1-氨基-2, 3, 4-丁三醇。

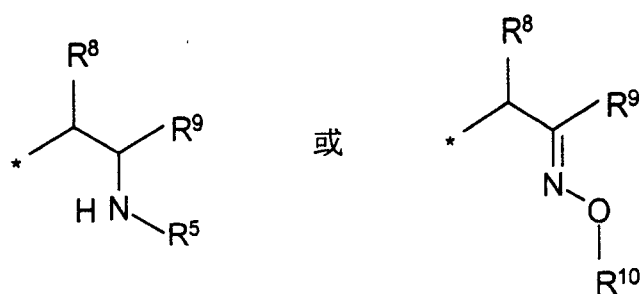
如果包括碱性基团, 则有机酸和无机酸的生理相容盐是合适的, 例如盐酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、酒石酸等。

以下的通式 (I) 化合物及其异构体、对映体、非对映体和盐是特别有效的, 其中:

R^1 代表氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、硝基、或者基团 $-COR^5$ 、 $-OCF_3$ 、 $-(CH_2)_nR^5$ 、 $-S-CF_3$ 或 $-SO_2CF_3$,

R^2 代表 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基或 C_3-C_{10} 环烷基, 或者代表在一个或多个位置处相同或不同地被以下基团取代的 C_1-C_{10} 烷基、 C_2-C_{10} 烯基、 C_2-C_{10} 炔基或 C_3-C_{10} 环烷基: 羟基、卤素、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、氨基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 $-NH-(CH_2)_n-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷氧基- C_1-C_6 烷基、 $-NHC_1-C_6$ 烷基、 $-N(C_1-C_6$ 烷基) $_2$ 、 $-SO(C_1-C_6$ 烷基)、 $-SO_2(C_1-C_6$ 烷基)、 C_1-C_6 烷基酰基、 $-CONR^3R^4$ 、 $-COR^5$ 、 C_1-C_6 烷基 OAc、羧基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_n$ -芳基、 $-(CH_2)_n$ -杂芳基、苯基- $-(CH_2)_n-R^5$ 、 $-(CH_2)_nPO_3(R^5)_2$ 或者基团 $-R^6$ 或 $-NR^3R^4$, 而所述苯基、 C_3-C_{10} 环烷基、芳基、杂芳基、 $-(CH_2)_n$ -芳基和 $-(CH_2)_n$ -杂芳基本身可任选地在一个或多个位置处相同或不同地被卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、杂芳基、苯甲酸基或者基团 $-CF_3$ 或 $-OCF_3$ 取代, 而 C_3-C_{10} 环烷基的环和 C_1-C_{10} 烷基可任选地插有一个或多个氮、氧和/或硫原子和/或在环中插有一个或多个 $=C=O$ 基团和/或在环中任选地包含一个或多个可能的双键, 或者

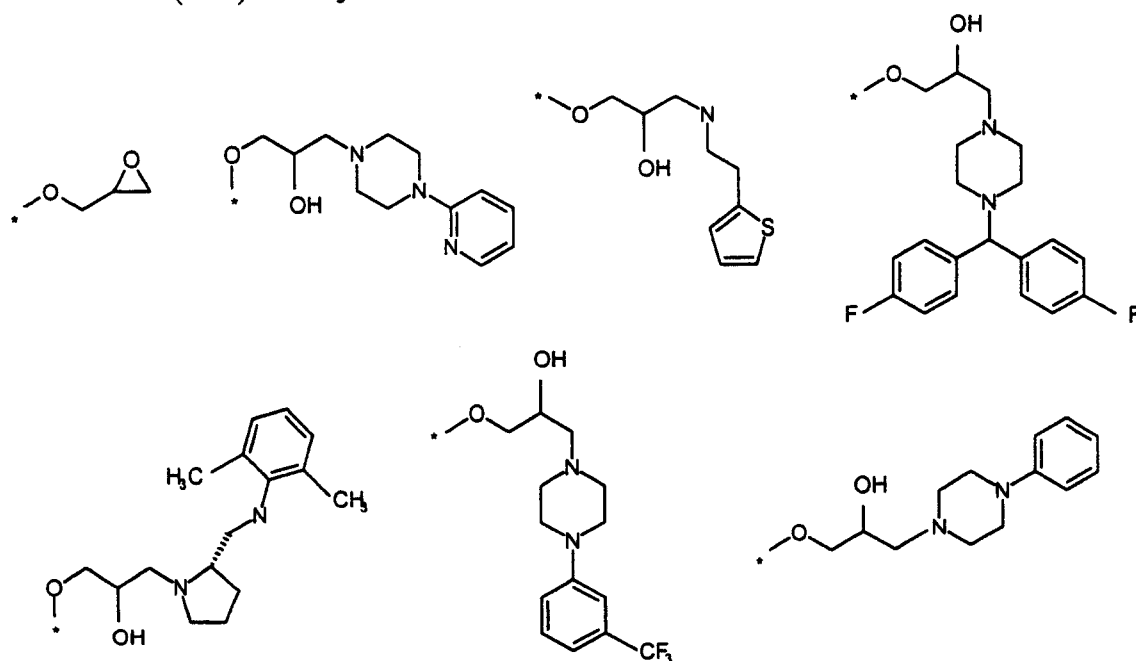
R^2 代表以下基团:

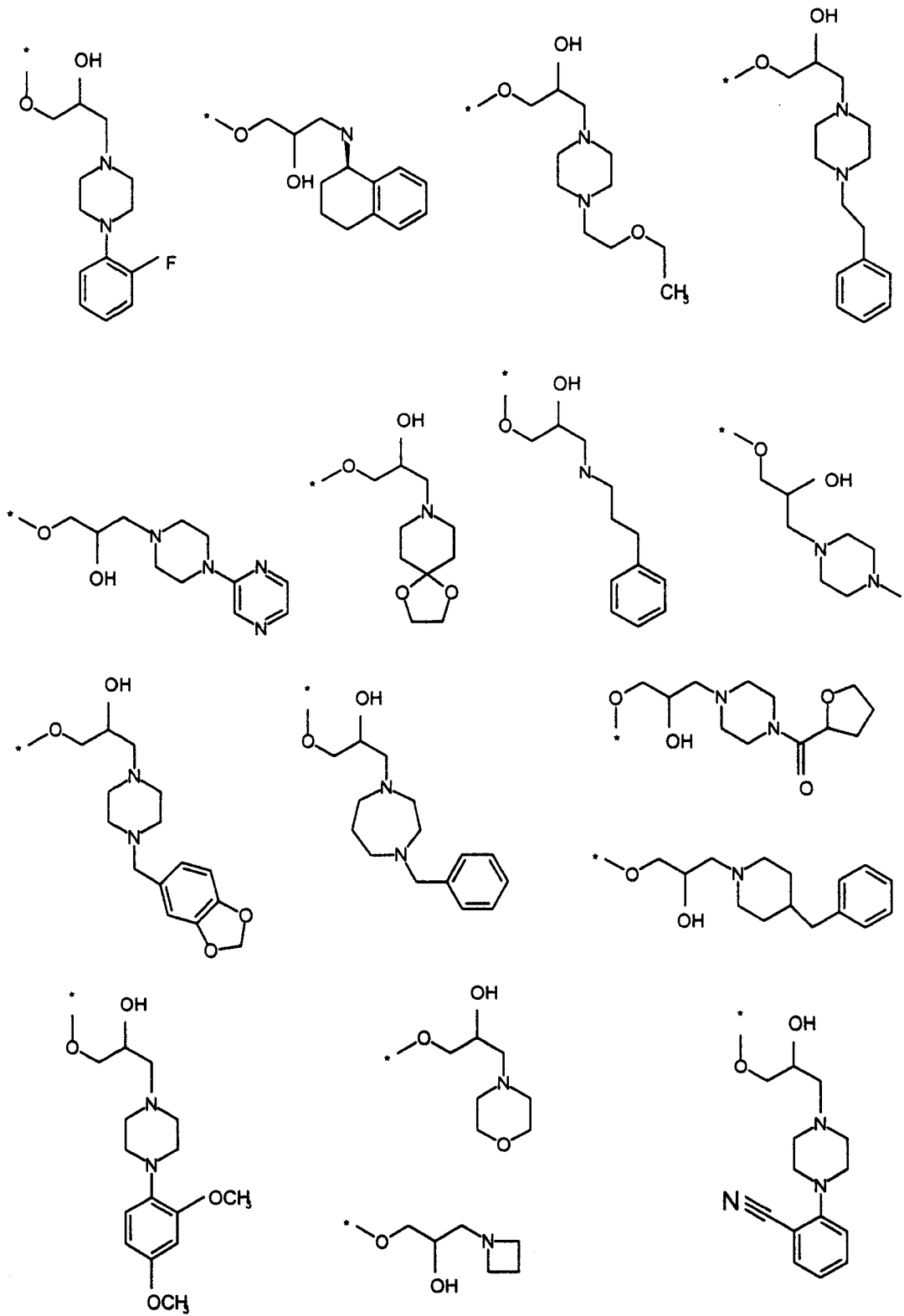


X 代表氧或者基团 $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_3 \text{ 烷基})$ 或者代表可在一个或多个位置处相同或不同地被杂芳基取代的 OC_3-C_{10} 环烷基, 或者

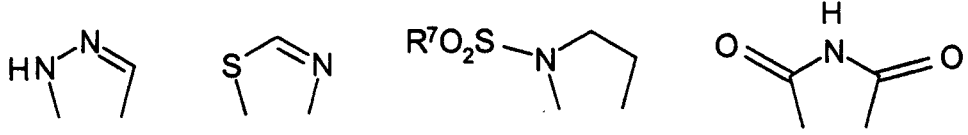
X 和 R^2 一起形成 C_3-C_{10} 环烷基环, 该环可任选地包含一个或多个杂原子, 并任选地在一个或多个位置处被羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或卤素取代,

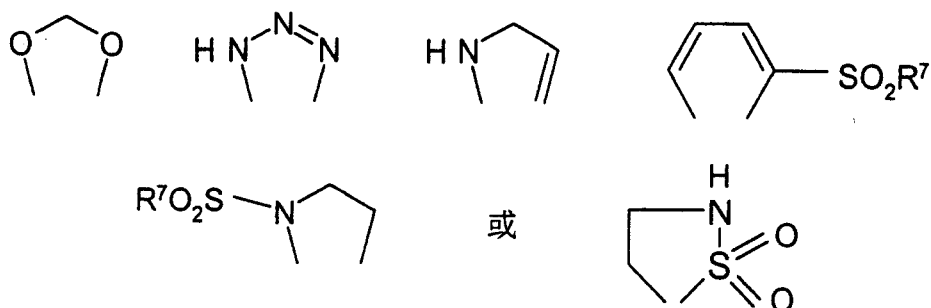
A 和 B 相互独立地代表氢、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或者基团 $-S-CH_3$ 、 $-SO_2-C_2H_4-OH$ 、 $-CO-CH_3$ 、 $-S-CHF_2$ 、 $-S-(CH_2)_nCH(OH)CH_2N-R^3R^4$ 、 $-CH_2P(O)OR^3OR^4$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SO-CH_3$ 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2-(CH_2)_n-N-R^3R^4$ 、 $-SO_2-NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-CH-(OH)-CH_3$, 或者代表以下基团:



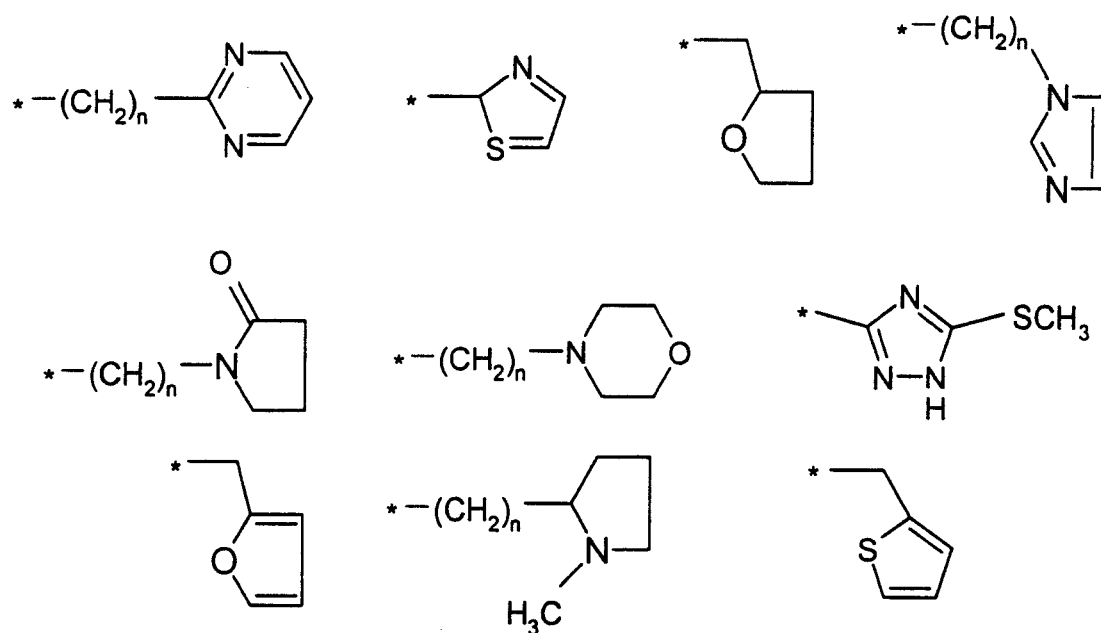


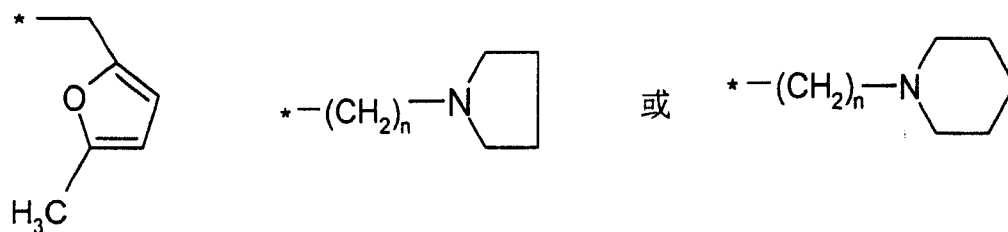
或者 A 和 B 一起形成以下基团:





R^3 和 R^4 相互独立地代表氢、苯基、苄氧基、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_4 烯氧基、 C_3-C_6 环烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 烷基、二羟基- C_1-C_6 烷基、杂芳基、杂环- C_3-C_{10} 烷基、杂芳基- C_1-C_3 烷基、任选被氰基取代的 C_3-C_6 环烷基- C_1-C_3 烷基，或者代表任选在一个或多个位置处相同或不同地被苯基、吡啶基、苯氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 -烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基，其中所述苯基本身可在一个或多个位置处相同或不同地被卤素、三氟甲基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或者基团 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 取代，或者代表基团 $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CNHNH}_2$ 或 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ ，或者代表以下基团：





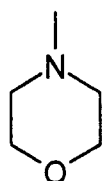
这些基团可任选地被 C_1-C_6 烷基取代,

R⁵ 代表羟基、苯基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、苯甲酰基、C₁-C₆烷硫基或 C₁-C₆烷氧基,

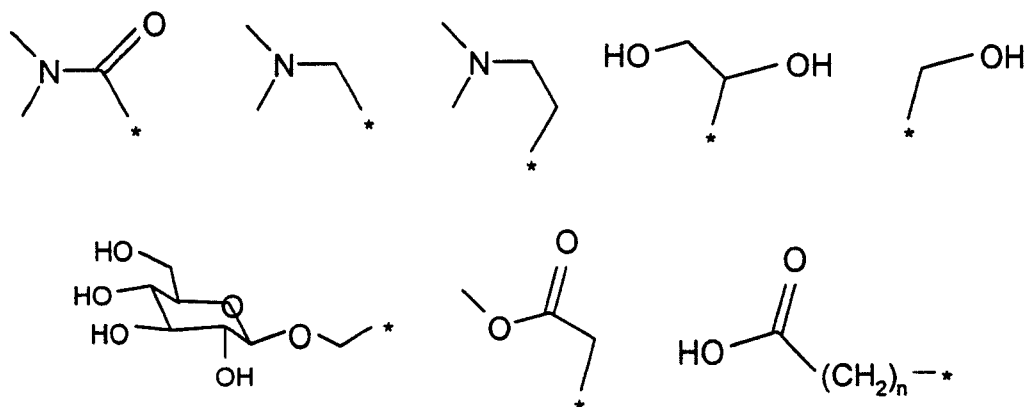
R⁶代表以下基团:



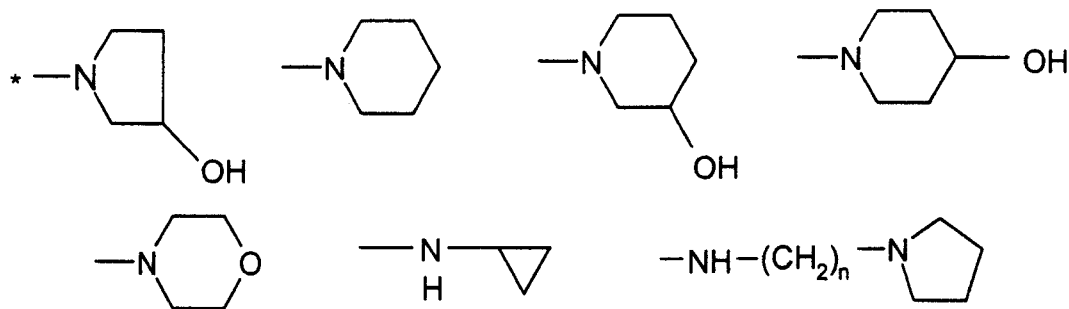
R^7 代表卤素、羟基、苯基、 C_1-C_6 烷基、 $-C_2H_4OH$ 、 $-NR^3R^4$ 或以下基团：



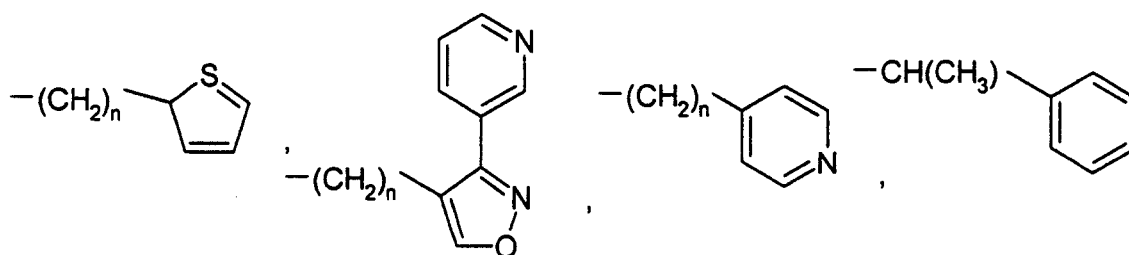
R⁸、R⁹和 R¹⁰ 分别相互独立地代表氢、羟基、C₁—C₆烷基、C₃—C₆环烷基或者以下基团：

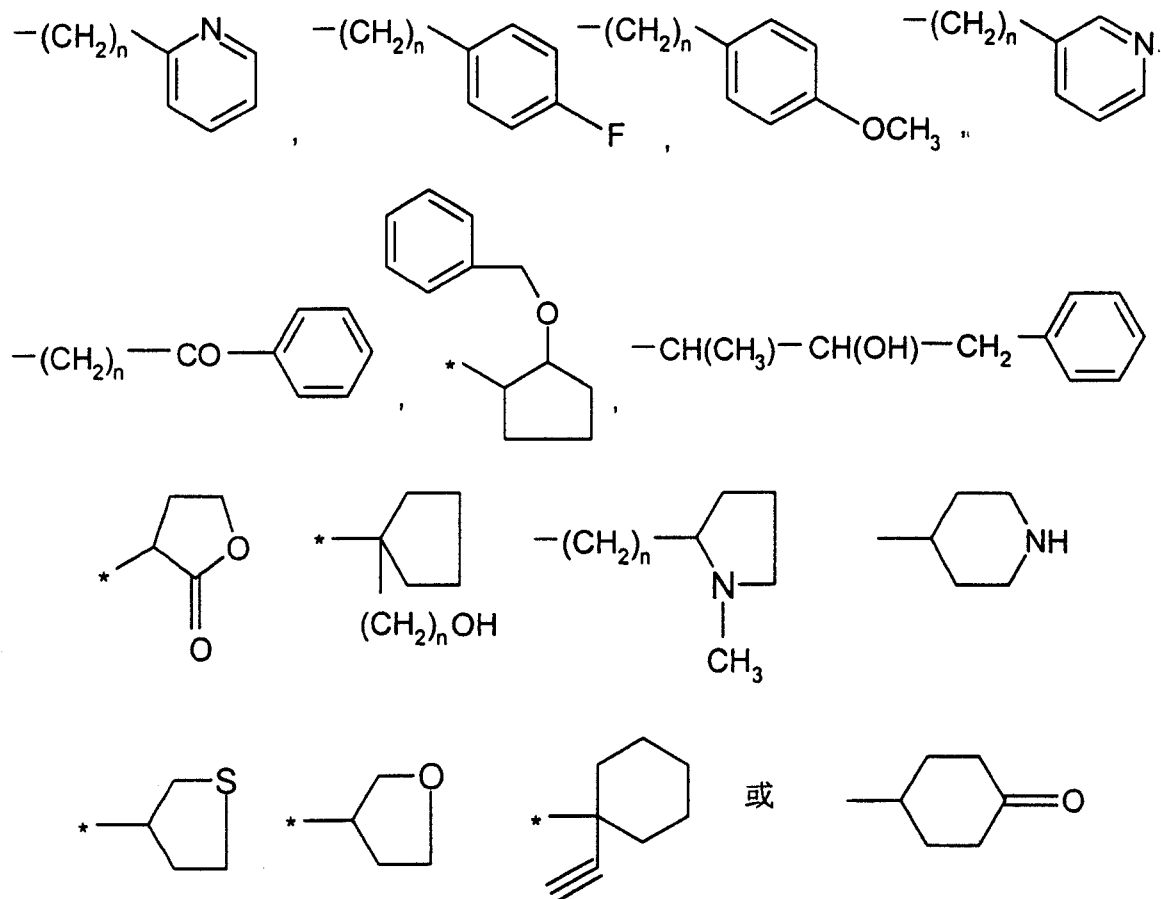


CH(Ph)-(CH₂)_n-R⁵、-(CH₂)_n-COR⁵、-(CH₂)_nPO₃(R⁵)₂、-(CH₂)_n-COR⁵、-CH((CH₂)_nOR⁵)CO-R⁵、-(CH₂)_nCONHCH((CH₂)_nR⁵)₂、-(CH₂)_nNH-COR⁵、-CH(CH₂)_nR⁵-(CH₂)_nC₃-C₁₀环烷基、-(CH₂)_n-C₃-C₁₀环烷基、C₃-C₁₀环烷基，任选在一个或多个位置处相同或不同地被羟基、C₁-C₆烷基或基团-COONH(CH₂)_nCH₃或-NR³R⁴取代的C₁-C₆烷基、C₃-C₁₀环烷基、-(CH₂)_n-O-(CH₂)_n-R⁵、-(CH₂)_n-NR³R⁴、-CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-(CH₂)_n-CH₃、-(CH₂)_n-R⁵、-C(CH₃)₂-(CH₂)_n-R⁵、-C(CH₂)_n(CH₃)-(CH₂)_nR⁵、-C(CH₂)_n-(CH₂)_nR⁵、-CH(叔丁基)-(CH₂)_n-R⁵、-CCH₃(C₃H₇)-(CH₂)_nR⁵、-CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-R⁵、-CH(C₃H₇)-COR⁵、-CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph、-CH((CH₂)_n(C₃H₇))-(CH₂)_nR⁵、-CH(C₃H₇)-(CH₂)_n-OC(O)-NH-Ph(OR⁵)₃、-NR³R⁴、-NH-(CH₂)_n-NR³R⁴、R⁵-(CH₂)_n-C^{*}H-CH(R⁵)-(CH₂)_n-R⁵、-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CO-R⁵、-OC(O)NH-C₁-C₆烷基、或-(CH₂)_n-CO-NH-(CH₂)_n-CH-((CH₂)_nR⁵)₂，或者代表被以下基团取代的C₃-C₁₀环烷基：

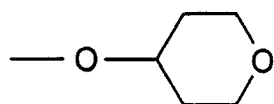


或者代表以下基团:

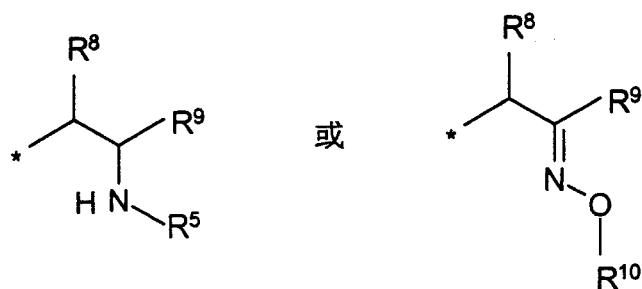




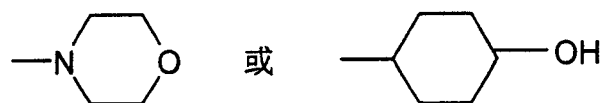
X 代表氧或者基团 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3 \text{ 烷基})$ 或者



R^2 代表以下基团:



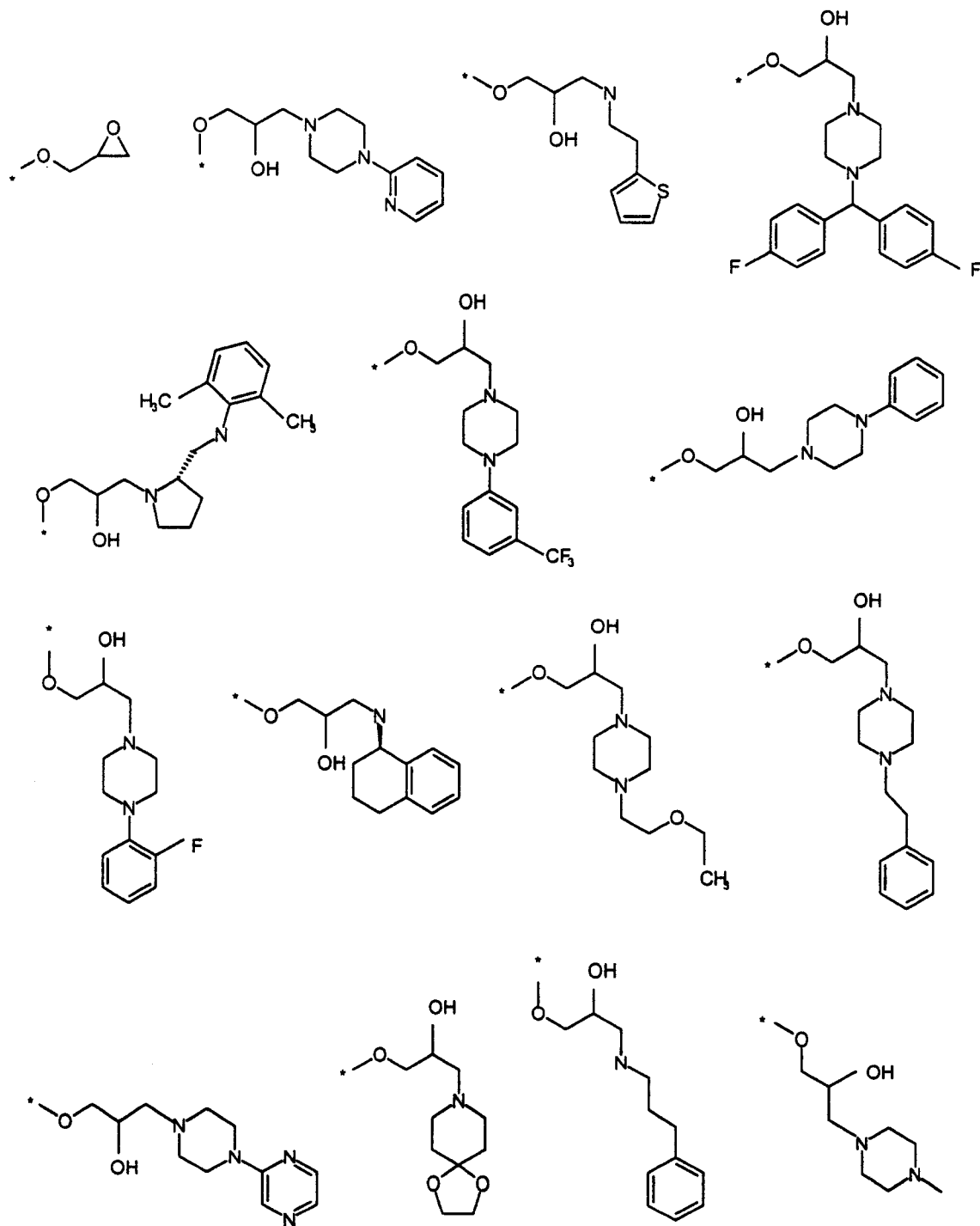
X 和 R^2 一起形成以下基团:

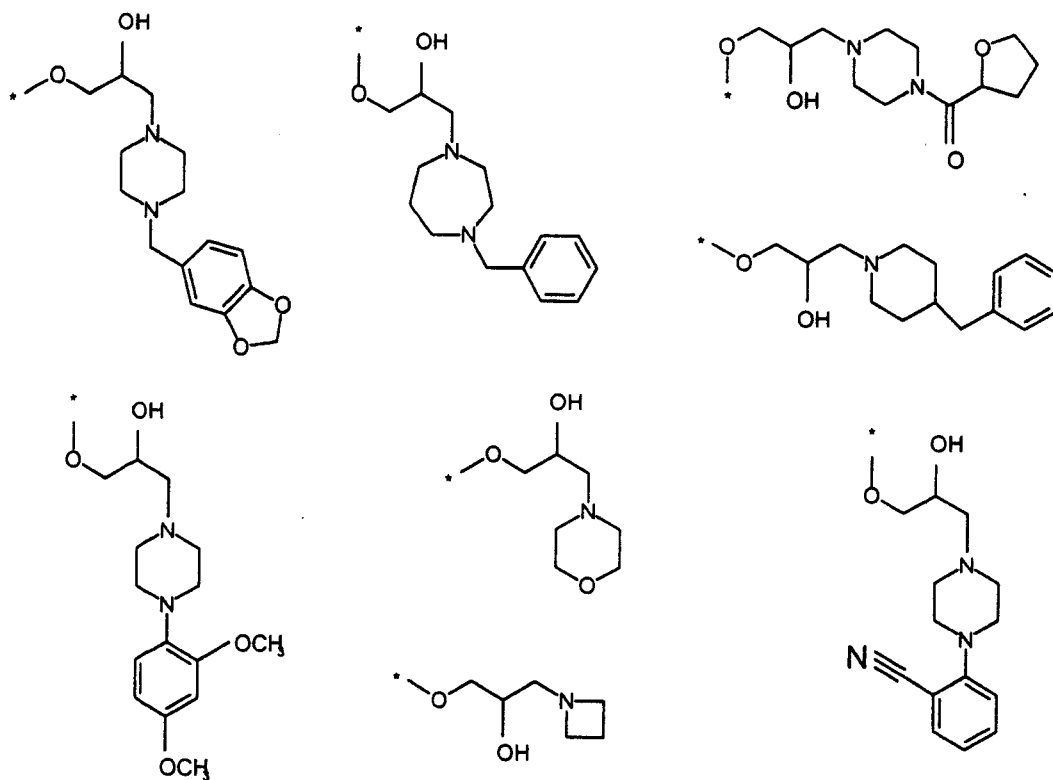


A 和 B 相互独立地代表氢、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或者基团

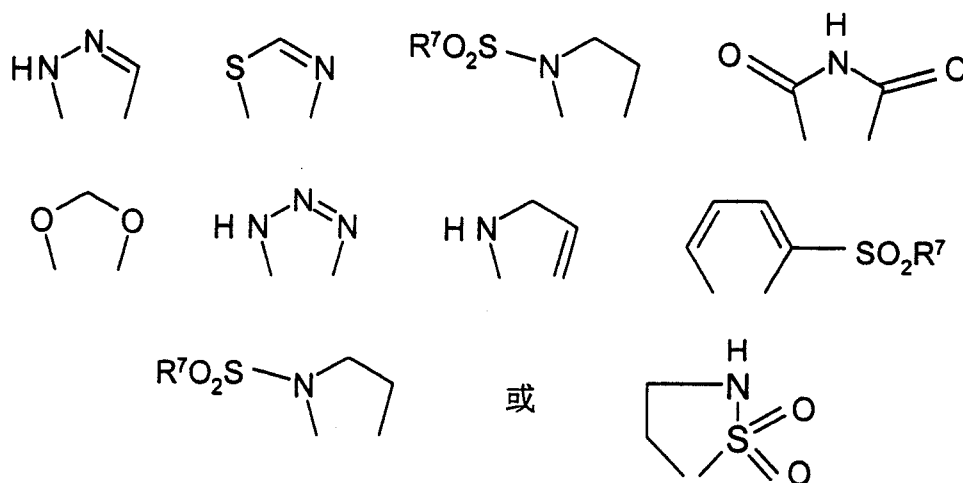
$-\text{S}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{SO}_2-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}-\text{CHF}_2$ 、 $-$

$S(CH_2)_nCH(OH)CH_2NR^3R^4$ 、 $-CH_2PO(OC_2H_5)_2$ 、 $-S-CF_3$ 、 $-SO-$
 CH_3 、 $-SO_2CF_3$ 、 $-SO_2-(CH_2)_n-N-R^3R^4$ 、 $-SO_2-NR^3R^4$ 、 $-SO_2R^7$ 、
 $-CH(OH)-CH_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CH((CH_2)_nR^5)_2$ 、 $-(CH_2)_nR^5$ 、 $-COO$
 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-CONR^3R^4$ 或者代表以下基团：



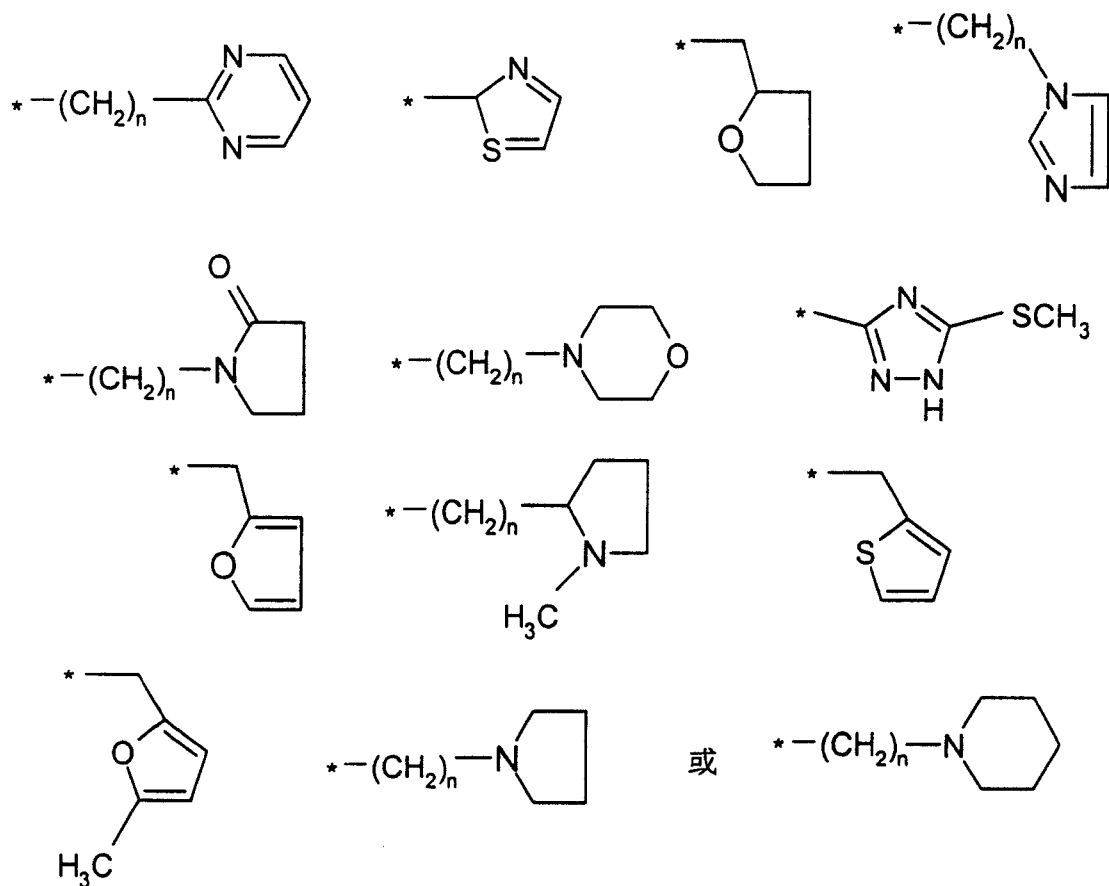


或者 A 和 B 一起形成以下基团:



R^3 和 R^4 相互独立地代表氢、苯基、苄氧基、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_2-C_4 烯氧基、 C_3-C_6 环烷基、羟基、羟基- C_1-C_6 烷基、二羟基- C_1-C_6 烷基、杂芳基、杂环- C_3-C_{10} 烷基、杂芳基- C_1-C_3 烷基、任选被氰基取代的 C_3-C_6 环烷基- C_1-C_3 烷基, 或者代表任选在一个或多个位置处相同或不同地被以下基团取代的 C_1-C_6 烷基: 苯基、吡啶基、苄氧基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基, 其中所述苯基本身可在一个或多个位置处相同或不同地被

以下基团取代：卤素、三氟甲基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或基团 $-SO_2NR^3R^4$ ，或者代表基团 $-(CH_2)_nNR^3R^4$ 、 $-CNHNH_2$ 或 $-NR^3R^4$ ，或者代表以下基团：



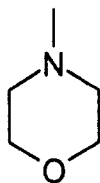
这些基团可任选地被 C_1-C_6 烷基取代，

R^5 代表羟基、苯基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、苯甲酰基、 C_1-C_6 烷硫基或 C_1-C_6 烷氧基，

R^6 代表以下基团：



R^7 代表卤素、羟基、苯基、 C_1-C_6 烷基、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-NR^3R^4$ 或以下基团：



R^8 、 R^9 和 R^{10} 代表氢、羟基、 C_1-C_6 烷基或者基团 $-(CH_2)_n-COOH$ ，以及
 及
 n 代表 0—6。

根据本发明的化合物能够有效地抑制细胞周期蛋白依赖性激酶，基于它们的作用可例如对抗癌症，如实体瘤和白血病；自身免疫疾病，如牛皮癣、脱发、以及多发性硬化、化疗引发的脱发和粘膜炎症；心血管疾病，如狭窄、动脉硬化和再狭窄；感染性疾病，例如由单细胞寄生虫如锥虫、弓形虫或疟原虫导致的疾病，或者由真菌产生的疾病；肾疾病，如肾小球肾炎；慢性神经变性疾病，如 Huntington 病、肌萎缩性侧索硬化、Parkinson 病、AIDS 痴呆和 Alzheimer 病；急性神经变性疾病，如脑缺血和神经外伤；病毒感染，如巨细胞感染、疱疹、乙型肝炎和丙型肝炎、以及 HIV 疾病。

真核细胞分化确保了基因组的复制以及经由协同和经过调节的事件顺序通过传代分布在子细胞中。细胞周期分为 4 个连续期：G1 期代表了 DNA 复制之前的时间，在此期间细胞生长并且对外界刺激敏感。在 S 期中，细胞复制其 DNA，而在 G2 期中，准备进入有丝分裂。在有丝分裂（M 期）中，经复制的 DNA 分离，而且完成细胞分化。

细胞周期蛋白依赖性激酶（CDK）是一类丝氨酸/苏氨酸激酶，其成员需要作为调节亚单位的细胞周期蛋白（Cyc）的结合，以使它们活化、驱动细胞完成细胞周期。不同的 CDK/Cyc 对在细胞周期的不同期中是活性的。对于细胞周期的基础功能重要的 CDK/Cyc 对例如是 CDK4(6)/CycD、CDK2/CycE、CDK2/CycA、CDK1/CycA 和 CDK1/CycB。CDK 酶家族的一些成员通过影响上述细胞周期 CKD 的活性而具有调节

功能，但是没有特异性功能可以与 CDK 酶家族的其他成员有关。作为 CDK 酶家族的一个成员，CDK5 的特征在于其具有一个非典型的衍生于细胞周期蛋白的调节亚单位（p35），而且其活性在脑中是最高的。

进入细胞周期以及由“限制点”中的通过标志着细胞独立于开始完成细胞分化的进一步生长信号，而且受控于 CDK4(6)/CycD 和 CDK2/CycE 复合物的活性。这些 CDK 复合物的必要底物是成视网膜细胞瘤蛋白（Rb），该蛋白是成视网膜细胞瘤抑制剂基因的产物。Rb 是转录辅阻遏物蛋白。对于其他性质，其机理还知之甚少。Rb 结合 E2F 类型的转录因子并使其失活，而且与组蛋白脱乙酰酶（HDAC）形成转录阻遏物复合物（Zhang, H. S.等人 (2000). Exit from G1 and S Phase of the Cell Cycle is Regulated by Repressor Complexes Containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. *Cell* 101, 79-89）。通过 CDK 对 Rb 的磷酸化，释放所结合的 E2F 转录因子，并导致基因的转录活化，其产物是 DNA 合成以及 S 期进展所需要的。另外，Rb 磷酸化使 Rb-HDAC 复合物分解，由此活化额外的基因。CDK 对 Rb 的磷酸化被处理为相当于超过“限制点”。对于由 S 期的进展及其完成，CDK2/CycE 和 CDK2/CycA 复合物的活性是必须的，例如，一旦细胞进入 S 期，CDK2/CycA 产生磷酸化作用，由此关闭 E2F 类型的转录因子的活性。完成 DNA 的复制后，与 CycA 或 CycB 之复合物中的 CDK1 控制进入细胞以及由 G2 和 M 期中通过（图 1）。根据细胞分化周期的不寻常的重要性，通过细胞周期的传代受到严格的调节和控制。细胞周期进展所必需的酶必须在正确的时间处被活化，而且一旦通过相应期后又被关闭。如果检测到 DNA 损坏，或者 DNA 复制或纺锤体的产生尚未完成，则相应的控制点（检查点）停止细胞周期中的进展。

CDK 的活性直接受各种机制控制，如细胞周期蛋白的合成及分解、CDK 与相应细胞周期蛋白的复合、调节性苏氨酸和酪氨酸基团的磷酸化

及脱磷酸化、以及天然抑制蛋白的结合。虽然增殖细胞中的 CDK 蛋白的量是相对恒定的,但是每种细胞周期蛋白的量却随细胞周期的进展而摇摆不定的。因此,例如早期 G1 期中的 CycD 表达受生长因子刺激,而 CycE 的表达则在由于活化 E2F 类型的转录因子而超过“限制点”后被诱导。细胞周期蛋白本身可被遍在蛋白介导的蛋白水解分解。活化磷酸化作用或者使磷酸化作用失活都可调节 CDK 的活性,例如使 CDK1 的 CDK 活化激酶 (CAK) Thr160/161 磷酸化,但是相反,Wee1/Myt1 家族的酶却通过使 Thr14 和 Tyr15 磷酸化而使激酶 CDK1 失活。这些失活磷酸化作用又可被 cdc25 磷酸酶破坏。两个天然 CDK 抑制剂蛋白 (CKI),即、p21 基因族 (p21、p27、p57) 和 p16 基因族 (p15、p16、p18、p19) 对 CDK/Cyc 复合物活性的调节作用是非常显著的。p21 族的成员结合 CDKs 1、2、4、6 的细胞周期蛋白复合物,但是仅抑制包含 CDK1 和 CDK2 的复合物。p16 族的成员是 CDK4 复合物和 CDK6 复合物的特异性抑制剂。

控制点调节的平面在 CDK 活性的复合物直接调节之上。控制点允许细胞跟踪细胞周期期间有序的几个期。最重要的控制点处于由 G1 向 S 过渡以及由 G2 向 M 过渡。G1 控制点确保细胞不会引发任何 DNA 合成,除非其具有适当的营养,正确地与其他细胞或者底物相互作用,而且将 DNA 是完整的。G2/M 控制点确保 DNA 复制的完成以及在细胞进入有丝分裂之前有丝分裂纺锤体的产生。G1 控制点由 p53 肿瘤抑制剂基因的基因产物活化。在检测到细胞代谢或者基因组整体性的变化后, p53 被活化,而且可触发细胞周期进展的停止或者凋亡。在此情况下, p53 对 CDK 抑制剂蛋白 p21 表达的转录活化扮演着决定性的作用。G1 控制点的第二个分支包括在用 UV 光线或者离子化辐射导致 DNA 破坏并由此使 cdc25A 磷酸酶发生蛋白水解分解后对 ATM 和 Chk1 激酶的活化 (Mailand, N. 等人 (2000). Rapid Destruction of Human cdc25A in Response to DNA Damage. *Science* 288, 1425-1429)。由此导致细胞周期的关闭,这是因

为没有除去 CDK 的抑制性磷酸化作用。由于 DNA 损坏而活化 G2/M 控制点后, 两种机制按照类似的方式使细胞周期的进展停止。

细胞周期之调节作用的丢失以及控制点功能的丢失是肿瘤细胞的特征。在超过 90% 的人肿瘤细胞中, CDK-Rb 信号途径受到突变的影响。这些突变作用最终导致 Rb 磷酸化作用的失活, 并且包括由于基因扩增或者染色体移位而导致的 D 细胞周期蛋白和 E 细胞周期蛋白的过度表达, 使 p16 型的 CDK 抑制剂的突变或缺失失活, 以及增加 (p27) 或降低 (CycD) 的蛋白分解。受肿瘤细胞中的突变影响的第二组基因编码控制点的组成。因此, 对于 G1 和 G2/M 控制点为必须的 p53 是人肿瘤中最经常发生突变的基因 (50% 以上)。在表达 p53 但没有突变的肿瘤细胞中, 因为蛋白分解大大增加, 其通常被失活。按照类似的方式, 对于控制点的功能必须的其他蛋白的基因受突变的影响, 例如 ATM (失活突变) 或者 cdc25 磷酸酶 (过度表达)。

令人信服的实验数据表明 CDK2/Cyc 复合物在细胞周期进展过程中占据了关键性的位置: (1) 两种显性阴性形式的 CDK2, 例如反义核苷酸对 CDK2 表达的转录阻抑, 使细胞周期进展停止。(2) 在小鼠中 CycA 基因的失活是致命性的。(3) 细胞渗透性肽对细胞中 CDK2/CycA 复合物功能的破坏导致肿瘤细胞选择性的凋亡 (Chen, Y. N. P. 等人 (1999). *Selective Killing of Transformed Cells by Cyclin/Cyclin-Dependent Kinase 2 Antagonists. Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329)。

细胞周期控制的变化不仅在肿瘤中扮演着重要的角色。通过病毒以及非转化病毒, 许多病毒活化细胞周期, 使得在宿主细胞中复制病毒成为可能。正常的有丝分裂后细胞假进入细胞周期中与各种神经变性疾病有关。细胞周期调节的机制、它们在疾病中的变化以及许多研制细胞周期进展抑制剂、特别是 CDK 的方法已描述在各种文献中 (Sielecki, T. M. 等人 (2000). *Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors: Useful Targets in Cell*

Cycle Regulation. *J. Med. Chem.* 43, 1-18; Fry, D. W. & Garrett, M. D. (2000). Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases as Therapeutic Agents for the Treatment of Cancer. *Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs* 2, 40-59; Rosiania, G. R. & Chang, Y. T. (2000). Targeting Hyperproliferative Disorders with Cyclin-Dependent Kinase Inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215-230; Meijer L.等人 (1999). Properties and Potential Applications of Chemical Inhibitors of Cyclin-Dependent Kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz, A. M. & Sausville, E. A. (2000). Preclinical and Clinical Development of Cyclin-Dependent Kinase Modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376-387)。

为以药物的形式使用本发明的化合物，可将其制成药物制剂的形式，除用于肠道或非胃肠道给药的活性成分外，该制剂包含合适的药物学上可接受的有机或无机载体材料，例如水、明胶、阿拉伯胶、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、植物油、聚乙二醇等。药物制剂可为固体形式，例如片剂、包衣片剂、栓剂或胶囊剂，或者是液体形式，例如溶液剂、混悬剂或乳剂。另外，它们可任选包含佐剂，如防腐剂、稳定剂、润湿剂、或乳化剂，用于改变渗透压的盐或缓冲剂。这些药物制剂也是本发明的主题。

对于非胃肠道给药，注射液或混悬液、特别是活性化合物在聚羟乙氧基化蓖麻油中的含水溶液是特别合适的。

作为载体系统，还可使用表面活性剂如胆酸的盐或者动物或植物磷脂以及它们的化合物、脂质体或它们的组分。

对于口服给药，含有滑石和/或烃载体或粘合剂如乳糖、玉米淀粉或马铃薯淀粉的片剂、包衣片剂或胶囊剂是特别合适的。也可用液体剂型给药，如任选添加有甜味剂的汁液。

肠道、非胃肠道以及口服给药也是本发明的主题。

活性成分的剂量可根据给药方法、患者的年龄和体重、待治疗疾病的类型和严重程度以及类似的因素而变化。日剂量为 0.5—1000 mg，优选为 50—200 mg，其中所述剂量可以单剂量一次性给药或者分为两个或者更多个日剂量给药。

本发明的主题还包括通式 I 的化合物在制备用于治疗以下疾病的药物中的应用：癌症、自体免疫性疾病、心血管疾病、化疗剂诱发的脱发和内膜炎、感染性疾病、肾疾病、慢性和急性神经变性疾病和病毒感染，其中癌症定义为实体瘤和白血病；自体免疫性疾病定义为牛皮癣、脱发和多发性硬化；心血管疾病定义为狭窄、动脉硬化和再狭窄；感染性疾病定义为由单细胞寄生虫导致的疾病；肾疾病定义为肾小球肾炎；慢性神经变性疾病定义为 Huntington 病、肌萎缩性侧索硬化、Parkinson 病、AIDS 痴呆和 Alzheimer 病；急性神经变性疾病定义为脑缺血和神经外伤；而病毒感染定义为巨细胞感染、疱疹、乙型肝炎或丙型肝炎、以及 HIV 疾病。

本发明的主题还包括用于治疗上述疾病的药物，其包含至少一种通式 I 的化合物，以及含有合适的制剂物质和载体的药物。根据本发明之通式 I 的化合物是细胞周期蛋白依赖性激酶（如 CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8 和 CDK9）以及糖原合成酶激酶（GSK-3 β ）的优异抑制剂。

如果未描述起始化合物的制备，则这些化合物是已知的或者可类似于已知化合物或在此描述的方法来制备。还可在平行的反应器中或者通过组合操作步骤进行所有在此描述的反应。

根据通常使用的方法如结晶、色谱或者成盐法，可将异构体混合物分离为对映体或 E/Z 异构体。

盐的制备是按照常规方式进行的：式 I 化合物的溶液与相同量或过量的碱或酸混合，所述碱或酸任选为溶液，然后分离沉淀物或者按照常

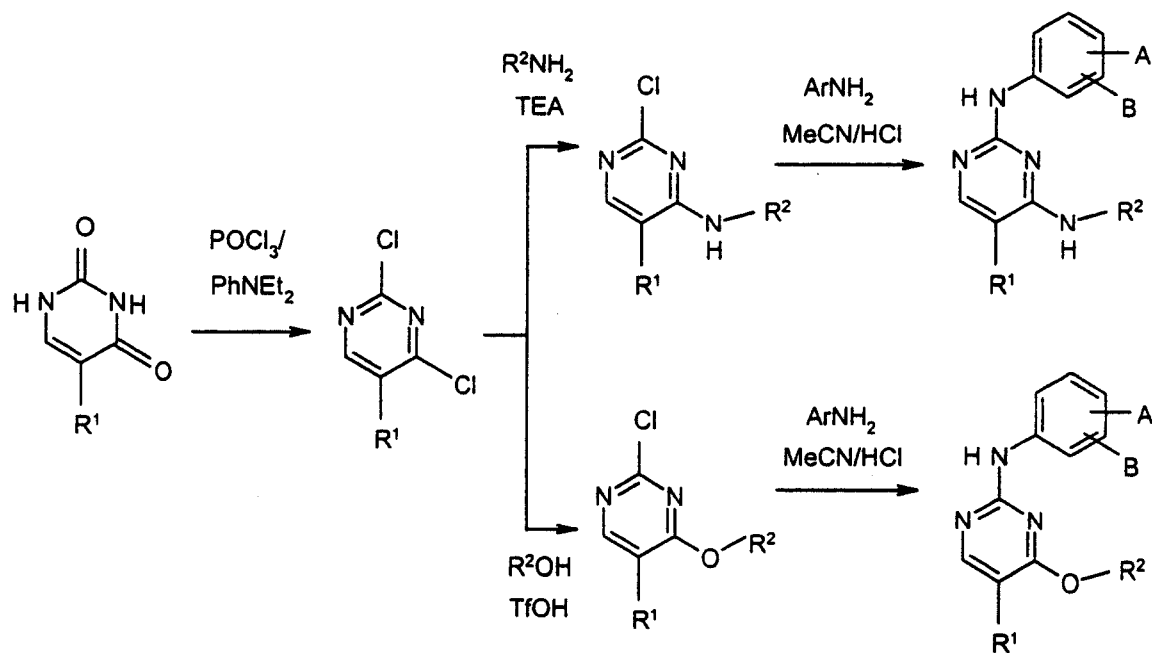
规方式处理溶液。

本发明化合物的制备

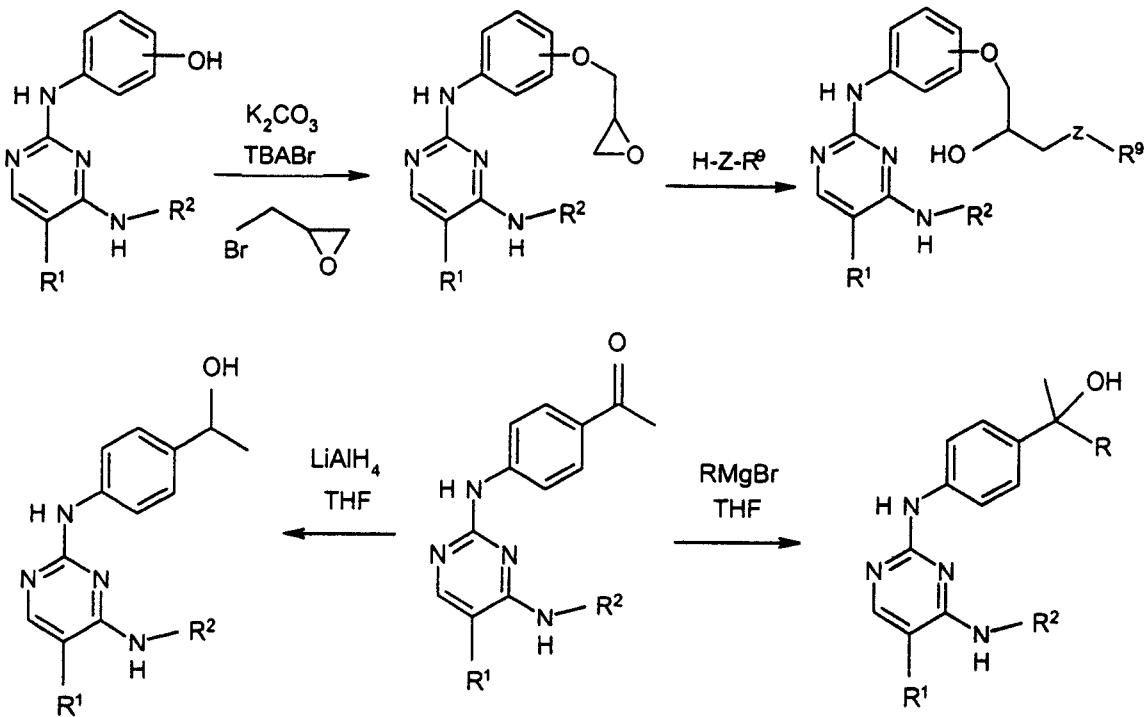
以下实施例将解释本发明化合物的制备，但是本发明的范围绝不仅限于这些实施例中。

根据本发明的通式 I 化合物可根据以下合成路线中所示的方法进行制备：

合成路线 1



合成路线 2

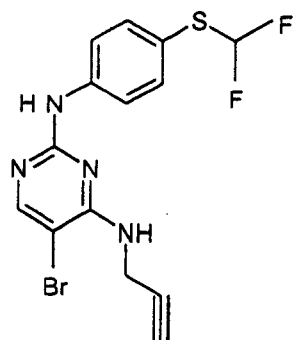


Z=O 或 NH

实施例 1

制备 5-溴-N2-(4-(二氟甲硫基苯基)-N4-2-丙炔基-2,4-嘧啶二胺 (根据合成路线 1 中的方法实施) (化合物 23)

将 245 mg (1 mmol) 的 2-氯-4-2-丙炔基氨基嘧啶溶解在 2 ml 的乙腈中, 然后在生物下添加 4-(二氟甲硫基)-苯胺盐酸盐 (其是由 352 mg (2 mmol) 的 4-(二氟甲硫基)-苯胺、1 ml 的乙腈和 0.5 ml 的盐酸溶液 (4M, 在二 烷中) 制得的) 的悬浮液。在 N₂ 气氛下回流反应混合物过夜。冷却后, 过滤混合物, 残留的固体相用水洗涤, 然后干燥。得到 328 mg (85%) 的产物。



6H 8.25 (s, 1H)

产率: 85%

2C 7.86 (d, 2H)

H 7.51 (d, 2H)

7.38 (t, 56.8Hz, 1H)

4C 4.18 (m, 2H)

熔点: > 235°C

H 3.16 (sb, 1H)

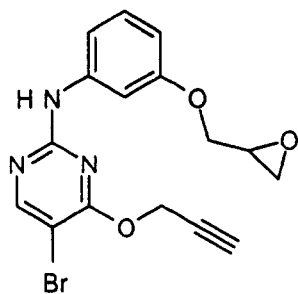
10.24 (sb, 1H)

NH 8.17 (sb, 1H)

实施例 2

制备 5-溴-N-(3-(环氧乙烷基甲氧基)苯基)-2-(2-丙炔基氧基)-2-嘧啶二胺 (化合物 51) 并按照合成路线 2 实施

将 1.55 g (4.9 mmol) 的化合物 20 溶解在 5.5 ml 的表溴醇中, 然后向其中添加 1.38 g 的 K₂CO₃ 和 65 mg 的叔丁基溴化铵。在氮气氛围和 100°C 下搅拌反应混合物 1 小时。添加乙酸乙酯后, 收集所得的沉淀物, 然后在乙醇中重结晶。产物的产量是 1.15 g (62%), 为白色粉末。

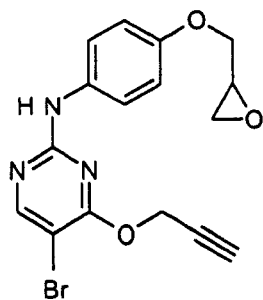


6H	8.45 (s, 1H)
2CH	7.47 (s, 1H)
	7.32 (d, 1H)
	7.20 (t, 1H)
	6.40 (d, 1H)
	4.32 (dd, 1H)
	3.82 (dd, 1H)
	3.3-3.4 (m, 1H)
	2.87 (t, 1H)
	2.72 (dd, 1H)
4CH	5.13 (d, 2H)
	3.67 (t, 1H)
NH	9.84 (sb, 1H)

产率: 62%

熔点: 173℃

类似于实施例 2 制备化合物 40。



6-H	8.36 (s, 1H)
2CH	7.60 (d, 1H)
	6.91 (d, 1H)
	4.28 (dd, 1H)
	3.79 (dd, 1H)
	3.31 (m, 1H)
	2.84 (dd, 1H)
	2.70 (dd, 1H)
4CH	5.07 (d, 12H)
	3.65 (t, 1H)
NH	9.65 (sb, 1H)
OH	

色谱:

H/EA 1: 3 0.5% TEA

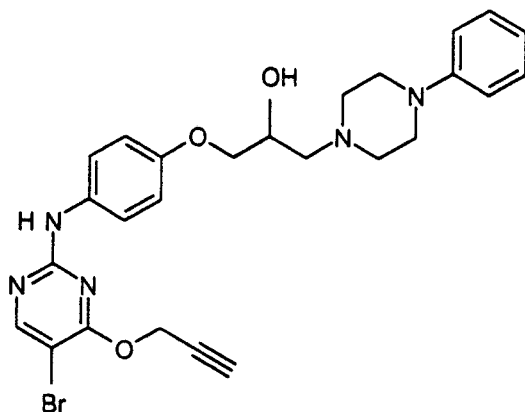
产率: 38%

熔点: 140—141℃

实施例 3

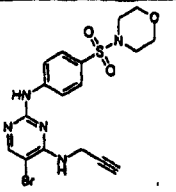
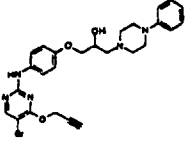
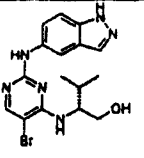
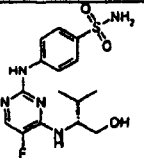
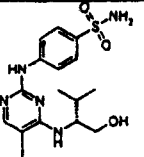
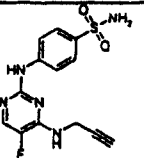
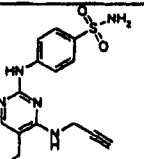
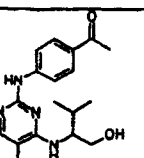
制备 1-(4-((5-溴-4-(2-丙炔基氧基)-嘧啶-2-基)-氨基)苯氧基)-3-(4-苯基哌嗪-1-基)-2-丙醇 (化合物 41)

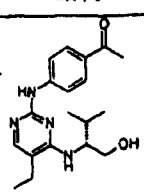
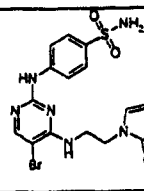
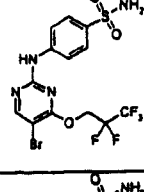
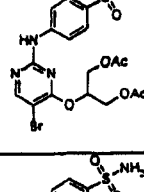
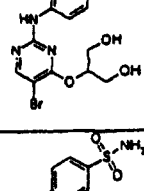
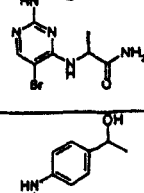
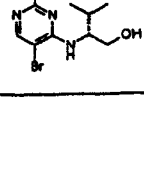
将 0.2 ml 的 0.5 M 4-苯基哌嗪在 N, N'-二甲基丙基脒 (DMPU) 中的溶液添加至 19 mg (0.05 mmol) 的化合物 51 在 DMPU 中的溶液内。反应混合物在 80℃ 下保持 18 小时。冷却后, 添加 3.5 ml 的叔丁基甲基醚, 有机相用 1.5 ml 的水萃取 5 次, 然后真空蒸发。残留物在 1.7 g (15 μ M) 的 Lichrosphere Si60 上进行色谱纯制 (梯度: 二氯甲烷/己烷 1: 1 至 DCM, 然后二氯甲烷/甲醇 99: 1 至 93: 7)。产物的产量为 17 mg (64 %)。



按照类似的方法还制备以下化合物:

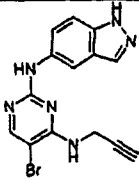
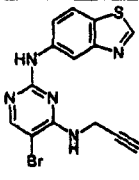
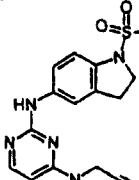
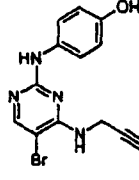
编号	结构	编号	结构	编号	结构
96		97		98	
99		100		101	
102		103		104	
105		106		107	
108		109		110	
111		112		113	

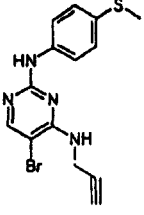
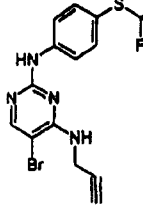
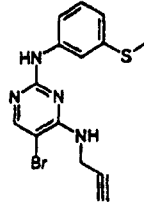
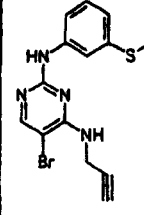
编号	结构	名称
33		N-[4-[[5-溴-4-(2-丙炔基氨基)-2-噻啉基]氨基]-苯磺酰基]吗啉
41		1-(4-((5-溴-4-(2-丙炔基氨基)-2-噻啉-2-基)-氨基)苯氧基)-3-(4-苯基咪唑-1-基)-2-丙醇
57		N-[5-溴-4-((2R)-1-羟基-4-甲基-2-丁氨基)-2-噻啉基]-1H-咪唑-5-胺
58		4-[[5-氟-4-((2R)-1-羟基-3-甲基-2-丁氨基)-2-噻啉基]氨基]-苯磺酰胺
59		4-[[5-碘-4-((2R)-1-羟基-3-甲基-2-丁氨基)-2-噻啉基]氨基]-苯磺酰胺
62		4-[[5-氟-4-(2-丙炔基氨基)-2-噻啉基]氨基]-苯磺酰胺
65		4-[[5-乙基-4-(2-丙炔基氨基)-2-噻啉基]氨基]-苯磺酰胺
66		1-[4-[(5-碘-4-((2R)-1-羟基-3-甲基-2-丁氨基)-2-噻啉基)氨基]苯基]-乙烷酮

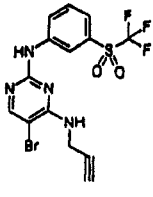
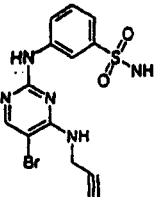
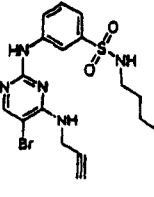
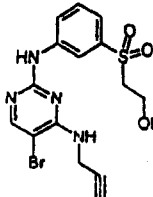
编号	结构	名称
68		1-[4-[(5-乙基-4- ((2R) -1-羟基-3-甲基-2-丁氨基) -2-噻啶基) 氨基] 苯基] -乙烷酮
72		4-[[5-溴-4- (2- (2-氧代-咪唑啉-1-基) 乙胺) -2-噻啶基] 氨基] -苯磺酰胺
73		4-[[5-溴-4- (2, 2, 3, 3, 3-五氟丙氧基) -2-噻啶基] 氨基] -苯磺酰胺
75		4-[[5-溴-4- (1, 3-二乙酰氧基-2-丙氧基) -2-噻啶基] 氨基] 苯磺酰胺
76		4-[[5-溴-4- (1, 3-二羟基-2-丙氧基) -2-噻啶基] 氨基] 苯磺酰胺
79		N- (5-溴-2- (4-氨基磺酰基苯基) 氨基-噻啶-4-基) -L-丙氨酸酰胺
83		1-[4-[(5-溴-4- (2-丙炔基氨基) -2-噻啶基) 氨基] 苯基] -乙醇

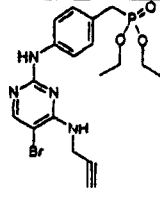
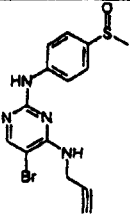
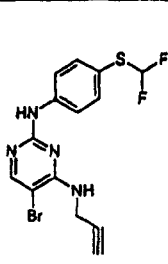
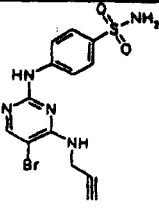
类似于合成路线1或2的合成方法制备以下化合物:

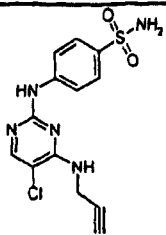
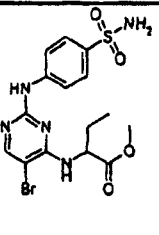
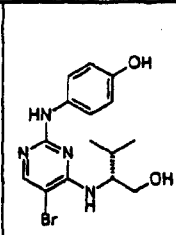
所有的NMR光谱是在指定溶剂或DMSO测定的

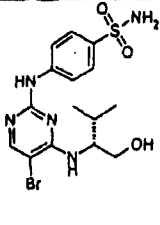
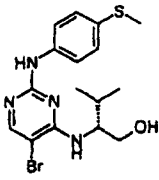
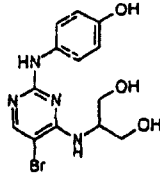
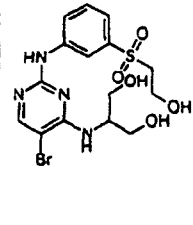
				
实施例号	37	38	39	5
6-H	8.34 (s,1H)	8.39 (s,1H)	8.30 (s,1H)	8.00 (s,1H)
2CH	12.88 (sb,1H)	9.28 (s,1H) 8.79 (s,1H)	7.74 (s,1H) 7.44 (d,1H)	7.52 (d,2H) 6.65 (d,2H)
	8.07 (s,1H)	7.70 (d,1H)	7.22 (d,1H)	
	7.93 (s,1H)	8.04 (d,1H)	3.98 (t,2H)	
	7.41 (d,1H)		3.13 (t,2H)	
	7.56		2.99 (s,3H)	
4CH	(dd,1H)	4.19 (d,2H) 3.22 (sb,1H)	4.16 (d,2H) 3.28 (sb,1H)	4.09 (d,2H) 3.09 (s,1H)
NH	4.15 (dd,2H) 3.18 (t,1H) 9.30 (sb,1H) 7.39 (tb,1H)	10.43(sb,1H) 8.45 (sb,1H)	10.6(1H) 8.75 (1H)	9.00 (s,1H) 8.96 (s,1H) 7.31 (t,1H)
色谱	EA + 0.5% TEA	-	结晶 MeOH	-
产率	10%	36%	73%	20%
熔点	231°C	>235°C	237°C	157°C

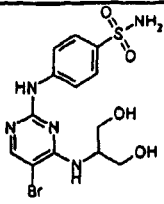
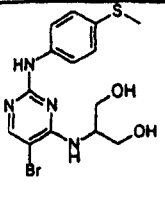
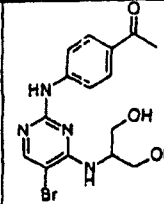
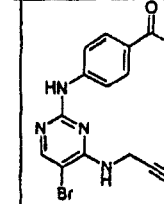
				
实施例号	16	24	26	35
6-H	8.80 (s,1H)	8.30 (s,1H)	8.18 (s,1H)	8.14 (s,1H)
2CH	7.67 (d,2H)	7.94 (d,2H)	7.67 (s,1H)	8.28 (s,1H)
	7.27 (d,2H)	7.63 (d,2H)	7.54 (d,1H)	7.98 (d,1H)
	2.47 (s,3H)		7.24 (t,1H)	7.41 (t,1H)
4CH	4.17 (dd,2H)	4.17 (dd,2H)	6.92 (d,1H)	7.25 (d,1H)
	3.75 (t,1H)	3.18 (t,1H)	4.20 (dd,2H)	4.14 (dd,2H)
NH	10.55	10.45	3.12 (sb,1H)	3.04 (sb,1H)
	(sb,1H)	(sb,1H)	9.78 (sb,1H)	9.58 (sb,1H)
	8.68 (sb,1H)	8.22 (sb,1H)	7.95 (sb,1H)	7.46 (sb,1H)
色谱	-	-	-	-
产率	94%	86%	73%	69%
熔点	232-234°C	160°C	194°C	143°C

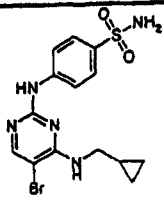
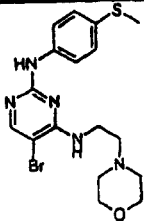
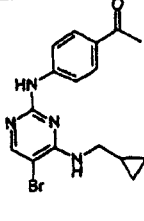
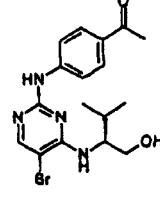
				
实施例号	27	36	34	21
6-H	8.18 (s,1H)	8.26 (s,1H)	8.25 (s,1H)	8.17 (s,1H)
2CH	8.73 (s,1H)	8.12 (s,1H)	8.16 (s,1H)	8.74 (s,1H)
	7.62 (d,1H)	7.35-	7.43 (d,1H)	7.43 (d,1H)
	7.72 (t,1H)	7.55(m,3H)	7.52 (t,1H)	7.52 (t,1H)
	8.31 (d,1H)	8.06 (d,1H)	8.01 (d,1H)	8.08 (d,1H)
			2.78 (m,2H)	3.43 (t,2H)
			1.35 (mc,2H)	3.70 (t,2H)
			1.24 (mc,2H)	
			0.80 (t,3H)	
4CH	4.18 (dd,2H)		4.21 (d,2H)	4.20 (dd,2H)
	3.06 (t,1H)	4.21 (d,2H)	3.09 (sb,1H)	3.08 (t,1H)
NH	10.02 (s,1H)	3.09 (sb,1H)	10.3 (sb,1H)	9.79 (s,1H)
	7.49 (sb,1H)	9.68 (sb,1H)	8.13 (sb,1H)	7.55 (tb,1H)
OH		7.30 (sb,2H)		4.90 (sb,1H)
色谱	-	结晶 EtOH	-	-
产率	69%	64%	87%	59%
熔点	144°C	219°C	220°C	192.5- 193.5°C

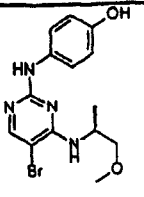
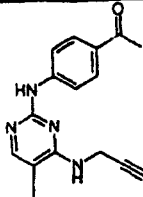
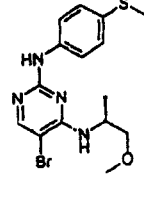
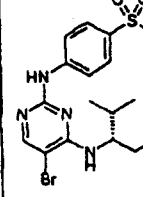
				
实施例号	31	25	23	11
6-H	8.25 (s,1H)	8.14 (s,1H)	8.25 (s,1H)	8.29 (s,1H)
2CH	7.65 (d,2H)	8.01 (d,2H)	7.86 (d,2H)	7.95 (d,2H)
	7.24 (d,2H)	7.56 (d,2H)	7.51 (d,2H)	7.78 (d,2H)
	3.19	2.70 (s,3H)	7.38	
	(d,21.3Hz,2H)		(t,56.8Hz,1H)	
	3.95			
4CH	(mc,4H)	4.15 (dd,2H)	4.18 (m,2H)	4.19 (d,2H)
	1.20 (t,6H)	3.14 (t,1H)	3.16 (sb,1H)	3.18 (sb,1H)
NH		9.69 (sb,1H)	10.24 (sb,1H)	10.40
	4.17 (sb,2H)	7.55 (tb,1H)	8.17 (sb,1H)	(sb,1H)
	3.15 (sb,1H)			8.24 (sb,1H)
	10.19			7.15 (sb,2H)
	(sb,1H)			
	8.34(sb,1H)			
色谱	EA 结晶	DCM/MeOH	-	结晶
	H/DIPE	95:5	85%	DIPE/EtOH
产率	23%	25%		17%
熔点	198°C	217-218°C	>235°C	>235°C

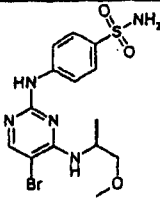
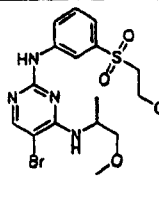
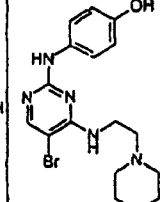
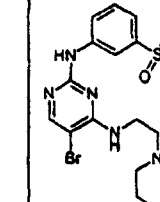
			
实施例号	44	45	4
6-H	8.34 (s, 1H)	8.34 (s, 1H)	8.23 n(sb, 1H)
2CH	7.93 (d, 2H) 7.79 (d, 2H)	7.74 (mc, 4H)	7.39 (d, 2H) 6.79 (d, 2H)
4CH	4.20 (sb, 2H) 3.31 (sb, 1H)	4.55 (q, 1H) 1.98 (dq, 2H) 0.94 (t, 3H)	3.52-3.71 (2H) 3.97 (mc, 1H) 1.96 (mc, 1H)
NH	11.03 (sb, 1H) 9.04 (sb, 1H) 7.34 (sb, 2H)	3.61 (s, 3H) 10.60 (s, 1H) 7.97 (d, 1H) 7.31 (db, 2H)	0.91 (d, 3H) 0.85 (d, 3H) 10.35 (sb, 1H) 7.76 (sb, 1H)
色谱 产率	结晶 EtOH 27%	结晶 EtOH 48%	- 52%
熔点	252°C	235°C	242-243°C

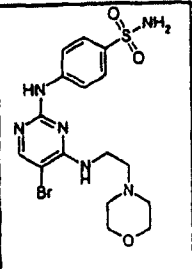
				
实施例号	10	15	3	19
6-H 2H	8.27 (s,1H) 7.80 (mc,4H)	8.17 (s,1H) 7.60 (d,2H) 7.24 (d,2H) 2.44 (s,3H)	7.97 (s,1H) 7.44 (d,2H) 6.67 (d,2H)	8.20-8.35 (2H) 7.90 (sb,1H) 7.50-7.64 (2H) 3.46 (t,2H) 3.70 (t,2H)
4H	3.66 (mc,2H) n. obs. 2.04 (mc,1H)	3.5-3.7 (2H) 40.1 (mc,1H) 1.98 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.90 (d,3H) 9.95 (sb,1H)	3.50-3.65 (4H) 4.12 (mc,1H)	3-56-3.66 (4H) 4.28 (mc,1H)
NH OH	0.97 (d,3H) 0.94 (d,3H) 10.40 (sb,1H) 7.18 (sb,2H) n. obs.	6.96 (sb,1H) ca.4, 非常宽	8.98 (sb,1H) 5.97 (db,1H) 8.90 (sb,1H) 4.80 (tb,2H)	NH 和 OH 非常宽
色谱	-	-	-	结晶 水
产率	43%	27%	76%	52%
熔点	252-253°C	192-193°C	257-258°C	209-210°C

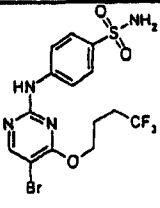
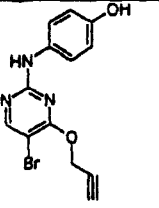
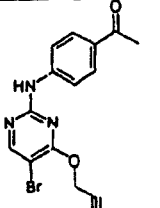
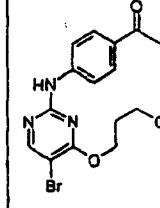
				
实施例号	9	14	55	50
6-H	8.30 (s, 1H)	8.30 (s, 1H)	8.11 (s, 1H)	8.17 (s, 1H)
2H	7.82 (mc, 4H)	7.55 (d, 2H) 7.30 (d, 2H) 2.48 (s, 3H)	7.87 (s, 4H) 2.50 (s)	7.95 (d, 2H) 7.86 (d, 2H) 2.50 (s)
4H	3.63 (mc, 4H)	3.54-3.68 (4H) 4.24 (mc, 1H)	4.19 (mc, 1H) 3.61 (mc, 4H)	4.17 (dd, 2H) 3.13 (t, 1H)
NH	4.24		9.73 (s, 1H)	9.81 (s, 1H)
OH	(mc, 1H) 10.59 (b, 1H) 7.2 (sb) 6.1 (sb)	10.63 (sb, 1H) 7.60 (sb, 1H) 4.4 (b)	6.20 (s, 1H) 4.88 (t, 2H)	7.58 (t, 1H)
色谱	结晶 MeOH		结晶 MeOH/DIPE	-
产率	24%	91%	27%	56%
熔点	247-248°C	233-234°C	228-229°C	241°C

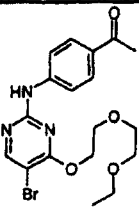
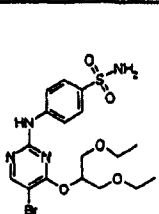
				
实施例号	46	13	52	53
6-H	8.07s, 1H)	8.00 (s, 1H)	8.09 (s, 1H)	8.11 (s, 1H)
2H	7.91 (d, 2H) 7.69 (d, 2H)	7.68 (d, 2H) 7.18 (d, 2H)	7.88 (s, 4H)	7.86 (s, 4H) not obs.
4H	3.30 (t, 2H) n. obs. (mc, 1H) 0.45 (mc, 2H)	3.54 (q, 2H) 2.53 (t, 2H) 2.40-2.45 (4H) 3.58 (t, 4H)	3.32 (t, 2H) 1.20 (mc, 1H) 0.44 (mc, 2H) 0.30 (mc, 2H)	3.62 (mc, 2H) 4.06 (mc, 1H) 2.02 (mc, 1H) 0.97 (d, 3H) 0.92 (d, 3H)
NH	0.30 (mc, 2H)	9.20 (sb, 1H) 6.81 (tb, 1H)	9.70 (s, 1H) 7.21 (t, 1H)	9.70 (s, 1H) 6.24 (d, 1H) 4.80 (sb, 1H)
OH	9.94 (s, 1H) 7.21 (t, 1H) 7.18 (s, 2H)			
色谱 产率	H/EA 1:2 20%	- 28%	- 53%	H/EA 1:2 9%
熔点	256°C	185-186°C	183°C	170°C

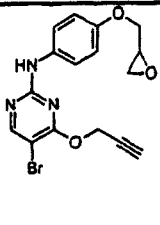
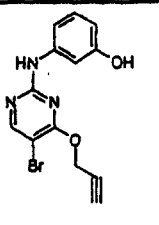
				
实施例号	1	54	12	60
6-H	7.96 (s,1H)	8.22 (s,1H)	8.03 (s,1H)	8.10 (s,1H)
2H	7.43 (d,2H) 6.67 (d,2H)	7.93 (d,2H) 7.85 (d,2H)	7.68 (d,2H) 7.19 (d,2H) 2.43 (s,3H)	7.92 (d,2H) 7.66 (d,2H) not. obs. 2.74 (t,2H)
4H	1.20 (d,3H) 4.38 (mc,1H) 3.37 (dd,1H) 3.48 (dd,1H)	4.26 (d,2H) 3.12 (sb,1H)	1.20 (d,3H) 4.42 (mc,1H) 3.37 (dd,1H) 3.50 (dd,1H) 3.34 (s,3H)	3.61 (mc,2H) 4.04 (mc,1H) 2.01 (mc,1H) 0.94 (d,3H) 0.91 (d,3H)
NH	3.28 (s,3H) 8.92 (sb,1H) 8.81 (sb,1H)	9.78 (s,1H)	9.26 (s,1H)	9.72 (s,1H) 7.65 (s,1H) 6.27 (d,1H)
OH	6.20 (tb,1H)	7.21 (t,1H)	6.42 (d,1H)	4.80 (sb,1H) 4.70 (sb,1H)
色谱	结晶 EA	结晶 DIPE/MeOH	结晶 EA	
产率	64%	52%	36%	
熔点	165.5- 166°C	210°C	91°C	150-151°C

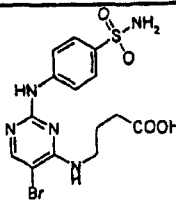
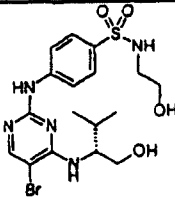
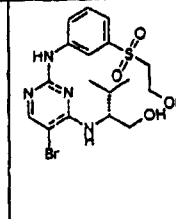
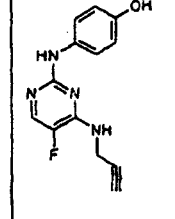
				
实施例号	7	17	2	18
6-H	8.32 (s, 1H)	8.08 (s, 1H)	7.95 (s, 1H)	8.32 (s, 1H)
4CH	1.22 (d, 3H)	1.21 (d, 3H)	3.50 (q, 2H)	3.10 (m, 2H)
	4.46	4.53 (mc, 1H)	2.50 (t, 2H)	3.52 (m, 4H)
	(mc, 1H)	3.41 (dd, 1H)	2.40 (t, 4H)	3.77-3.97
	3.40 (dd, 1H)	3.51 (dd, 1H)	3.59 (t, 4H)	(6H)
2CH	3.57 (dd, 1H)	3.27 (s, 3H)		
	3.28 (s, 3H)	8.53 (s, 1H)	7.45 (d, 2H)	
	7.80 (s, 4H)	7.40 (d, 1H)	6.66 (d, 2H)	8.40 (s, 1H)
		7.50 (t, 1H)		7.55-7.70
		7.86 (d, 1H)		(2H)
		3.40 (t, 2H)		7.85 (d, 1H)
		3.68 (t, 2H)		3.48 (m, 2H)
NH		9.65 (sb, 1H)	8.94 (sb, 1H)	3.70 (m, 2H)
	10.79	6.47 (db, 1H)	8.79 (sb, 1H)	
OH	(sb, 1H)	4.84 (tb, 1H)	6.70 (tb, 1H)	11.16 (sb, 1H)
	7.84 (db, 1H)			10.60 (sb, 1H)
	7.31 (sb, 2H)			8.20 (sb, 1H)
色谱		-	-	结晶
产率	25%	10%	62%	MeOH
				50%
熔点	247°C 分解	201-202°C	227.5- 228.5°C	245°C 分解

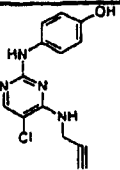
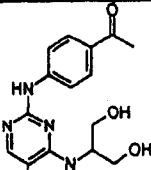
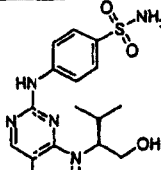
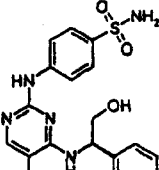
	
实施例号	8 (D ₂ O)
6-H	8.14 (s, 1H)
4CH	3.06 (sb, 2H) 3.39 (t, 4H) 3.71 (sb, 2H) 3.85 (sb, 2H) 3.94 (t, 2H)
2CH	8.00 (d, 2H) 7.72 (d, 2H)
NH	
OH	
色谱 产率	结晶 水 25%
熔点	>275°C

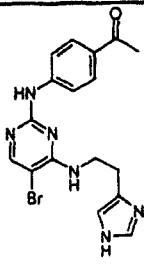
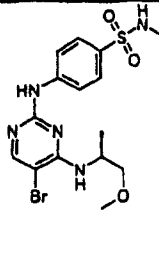
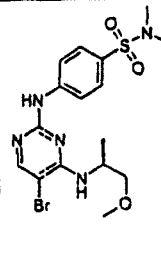
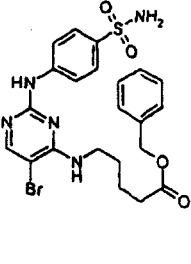
				
实施例号	47	6	22	84
5-H	8.74 (s,1H)	8.31 (s,1H)	8.31 (s,1H)	8.47 (s,1H)
2CH	7.87 (d,2H) 7.74 (d,2H)	7.47 (d,2H) 6.71 (d,2H)	7.76 (d,2H) 7.72 (d,2H) 2.58 (s,3H)	4.48 (t,2H) 2.01 (mc,2H) 2.44 (mc,2H)
4CH	4.50 (t,2H) 2.03 (mc,2H) 2.44 (mc,2H)	5.04 (d,2H) 3.59 (t,1H)	5.05 (d,2H) 2.57 (t,1H)	7.91 (d,2H)
2NH	10.14 (s,1H) 7.21 (s,2H)	9.02 (sb,1H) 9.40 (sb,1H)	7.47 (sb,1H)	7.85 (d,2H) 2.50 (s) 10.19 (s,1H)
色谱	MeOH/DCM 1:9	66%	- 8%	- 11%
产率	4%			
熔点	186-187°C	146°C	165-166°C	152°C

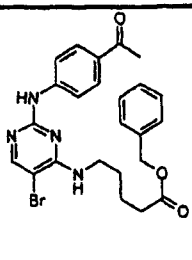
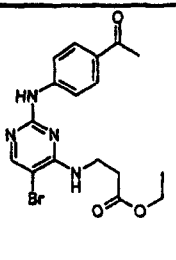
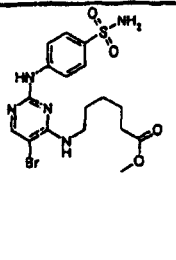
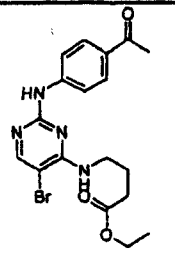
		
实施例号	86	77
5-H	8.47 (s,1H)	8.48 (s,1H)
2CH	4.07 (mc,2H) 3.81 (mc,2H) 3.60 (mc,2H)	5.52 (m,1H) 3.68 (d,4H) 3.48 (mc,4H)
4CH	3.48 (mc,2H) 3.41 (t,2H) 1.07 (t,3H)	1.09 (t,6H) 7.84 (d,2H)
2NH	7.84 (d,2H) 7.91 (d,2H) 10.18 (s,1H)	7.74 (d,2H) 8.05 (vb) 3.40 (vb)
色谱 产率	- 2%	- 74%
熔点	85°C	132°C

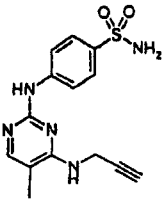
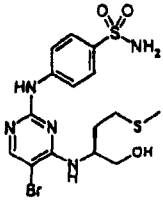
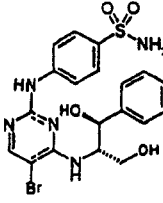
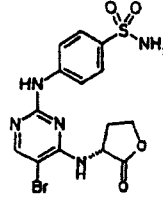
		
实施例号	40	20
6-H	8.36 (s,1H)	8.40 (s,1H)
2CH	7.60 (d,1H) 6.91 (d,1H) 4.28 (dd,1H) 3.79 (dd,1H) 3.31 (m,1H) 2.84 (dd,1H) 2.70 (dd,1H)	7.23 (s,1H) 6.42 (d,1H) 7.06 (t,1H) 7.18 (d,1H)
4CH	5.07 (d,12H) 3.65 (t,1H)	5.12 (d,2H) 3.60 (sb,1H)
NH	9.65 (sb,1H)	9.60 (sb,1H)
OH		9.21 (sb,1H)
色谱	H/EA 1:3 0.5%TEA	结晶 DIPE
产率	38%	35%
熔点	140-141°C	174°C

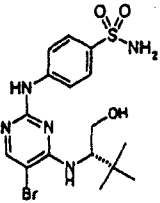
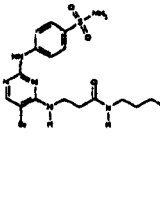
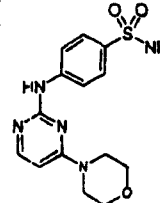
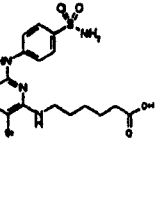
				
实施例号	49	48	29	42
6-H	8.14 (s,1H)	8.10 (s,1H)	8.09 (s,1H)	7.87 (d,3.4,1H)
2H	7.88 (d,2H)	7.92 (d,2H)	8.50 (s,1H)	7.51 (d,2H)
	7.69 (d,2H)	7.66 (d,2H)	7.86 (d,1H)	6.66 (d,2H)
		not. obs.	7.50 (t,1H)	
4H	3.41 (q,2H)	2.74 (t,2H)	7.40 (d,1H)	
	2.20 (t,2H)	3.61 (mc,2H)	3.40 (t,2H)	4.13 (dd,2H)
	1.81 (q,2H)	4.04 (mc,1H)	3.52-3.73 (4H)	3.08 (t,1H)
		2.01 (mc,1H)	4.09 (mc,1H)	
		0.94 (d,3H)	1.98 (mc,1H)	
		0.91 (d,3H)	0.97 (d,3H)	
NH	9.64 (s,1H)	9.72 (s,1H)	0.89 (d,3H)	8.76 (s,1H)
	7.64 (t,1H)	7.65 (s,1H)	9.68 (s,1H)	7.74 (tb,1H)
OH	3.5 (vb)	6.27 (d,1H)	6.17 (d,1H)	8.88 (s,1H)
		4.80 (sb,1H)	4.74 (t,1H)	
		4.70 (sb,1H)	4.93 (t,1H)	
色谱	-	结晶 MeOH/DI	DCM/EA 2:1	H/EA 1:2
产率	9%	PE	26%	29%
		16%		
熔点	262°C	150-151°C		163°C

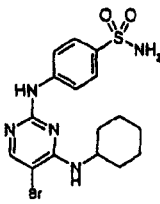
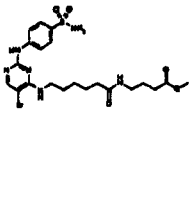
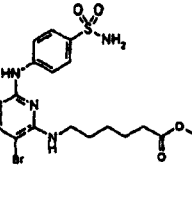
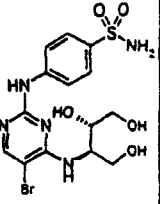
				
实施例号	43	55	89	88
6-H	7.93 (s, 1H)	8.11 (s, 1H)	8.36 (s, 1H)	8.29 (s, 1H)
2H	7.52 (d, 2H) 6.68 (d, 2H)	7.87 (s, 4H) 2.50 (s)	7.7-7.8 (5H)	7.73 (d, 2H) 7.57 (d, 2H)
4H	3.09 (s, 1H) 4.14 (d, 2H)	4.19 (mc, 1H) 3.61 (mc, 4H)	3.66 (mc, 2H) 4.04 (m, 1H) 1.99 (mc, 1H) 0.94 (d, 3H) 0.89 (d, 3H)	3.7-3.9 (2H) 5.19 (m, 1H) 7.2-7.4 (5H)
NH	8.98 (sb, 2H) 7.50 (s, 1H)	9.73 (s, 1H) 6.20 (s, 1H)	11.11 (sb, 1H)	10.50 (s, 1H)
OH		4.88 (t, 2H)	7.34 (sb, 2H) n. obs.	5.029 (vb)
色谱 产率	H/EA 1:2 35%	结晶 MeOH/ DIPE 27%	- 74%	- 27%
熔点	168°C	228°C	248°C 分解	159°C 分解

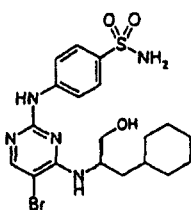
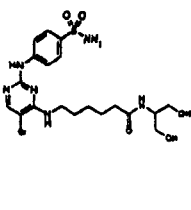
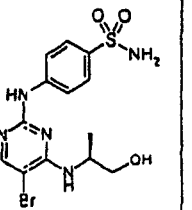
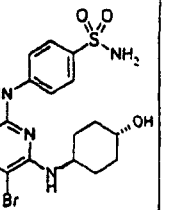
				
实施例号	87	92	91	96
6-H	8.09 (s,1H)	8.10 (s,1H)	8.09 (s,1H)	8.06 (s,1H)
2H	7.90 (d,2H)	7.91 (d,2H)	7.98 (d,2H)	7.88 (d,2H)
	7.82 (d,2H)	7.63 (d,2H)	7.61 (d,2H)	7.69 (d,2H)
	not. obs	2.39 (d,3H)	2.54 (s,6H)	
4H	3.69 (td,2H)	1.21 (d,3H)	1.20 (d,3H)	3.41 (m,2H)
	2.84 (t,2H)	4.45 (mc,1H)	4.46 (mc,1H)	1.62 (m,4H)
	7.60 (s,1H)	3.38 (dd,1H)	3.47 (dd,1H)	2.41 (m,2H)
	6.86 (s,1H)	3.51 (dd,1H)	3.51 (dd,1H)	5.07 (s,2H)
			3.38 (s,3H)	
NH	7.34 (tb,1H)	9.73 (sb,1H)	9.81 (sb,1H)	7.32 (s,5H)
	9.72 (s,1H)	7.20 (q,1H)	6.58 (db,1H)	9.64 (s,1H)
				7.16 (sb,2H)
OH	11.91 (sb,1H)	6.57 (d,1H)		
色谱	-	H 至 H/EA 1:1	H 至 H/EA	-
产率	16%	21%	1:1 7%	33%
熔点	210 °C	167-168°C	105°C	202°C

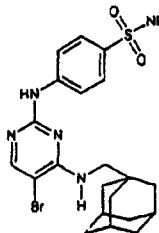
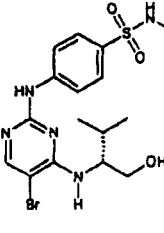
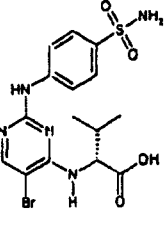
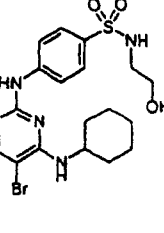
				
实施例号	97	98	90	85
6-H	8.07 (s,1H)	8.10 (s,1H)		8.30 (s,1H)
2H	7.87 (s,4H)	7.86 (mc,4H)		7.95 (d,2H)
	2.50 (s,3H)	n. obs.		7.69 (d,2H)
4H	3.41 (m,2H)	3.68 (t,2H)		2.48 (s,3H)
	1.61 (m,4H)	2.68 (t,2H)		3.50 (q,2H)
	2.41 (m,2H)	4.08 (q,2H)		1.87 (m,2H)
	5.07 (s,2H)	1.17 (t,3H)		2.38 (t,2H)
NH	7.32 (s,5H)	9.74 (s,1H)		4.03 (q,2H)
	9.70 (s,1H)	7.18 (t,1H)		1.13 (t,3H)
	7.19 (t,1H)			10.86 (s,1H)
				8.28 (sb,2H)
色谱	-	-		-
产率	23%	32%		53%
熔点	152°C	172		184°C

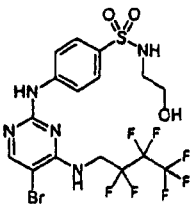
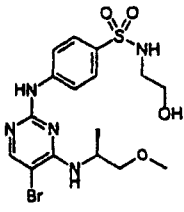
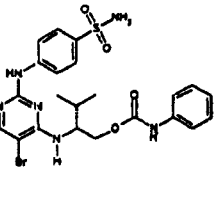
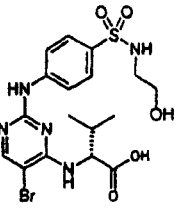
				
实施例号	63	94	93	80
	9.73 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.95 (d, 2H) 7.67 (d, 2H) 7.21 (s, 3H) 4.12 (s, 2H) 3.12 (s, 1H)	10.91 (s, 1H) 8.34 (s, 1H) 7.80 (s, 4H) 7.30 (s, 2H) 4.35 (m, 1H) 3.58 (m, 2H) 2.47 (m, 2H) 2.03 (s, 3H) 1.91 (m, 2H)	10.80 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 7.81 (d, 2H) 7.65 (d, 2H) 7.30 (m, 8H) 4.95 (d, 1H) 4.38 (m, 1H) 3.59 (d, 1H)	10.88 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.29 (m, 1H) 7.79 (s, 4H) 7.31 (s, 2H) 4.75 (dd, 1H) 3.65 (m, 1H) 3.49 (m, 1H) 2.10 (m, 2H)
产率	61%	24%	70%	51%
熔点	220	168	243	
质量	428 (EI)	462 (ES)	494 (ES)	427 (EI)

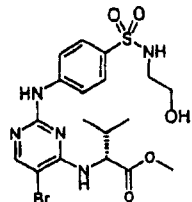
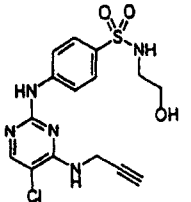
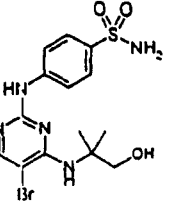
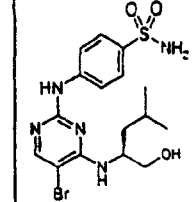
				
实施例号	120	121	122	123
	9.65 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.89 (d, 2H) 7.65 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 6.06 (d, 1H) 4.71 (t, 1H) 4.18 (m, 1H) 3.67 (t, 1H) 0.95 (s, 9H)	9.68 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.93 (t, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.65 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 7.07 (t, 1H) 3.65 (m, 2H) 3.56 (s, 3H) 3.07 (q, 2H) 2.45 (t, 2H) 2.30 (t, 2H) 1.65 (p, 2H)	11.30 (s, 1H) 8.11 (d, 1H) 7.35 (d, 2H) 7.72 (d, 2H) 7.31 (s, 2H) 6.71 (d, 1H) 3.85 (m, 8H)	10.79 (s, 1H) 8.35 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.80 (s, 4H) 7.30 (s, 2H) 3.41 (m, 2H) 2.22 (t, 2H) 1.60 (m, 4H) 1.30 (m, 2H)
产率	49%	24%	80%	73%
熔点				252
质量	445 (EI)	516 (EI)	334 (EI)	459 (EI)

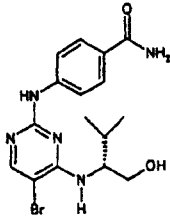
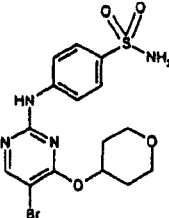
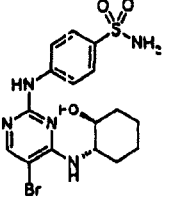
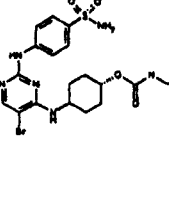
				
实施例号	95	124	125	126
	11.19 (s, 1H) 8.37 (s, 1H) 8.11 (d, 1H) 7.80 (s, 4H) 7.31 (s, 2H) 3.91 (m, 1H) 1.89 (m, 4H) 1.67 (m, 1H) 1.55 (m, 2H) 1.34 (m, 2H) 1.15 (m, 1H)	9.62 (s, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.88 (m, 3H) 7.66 (d, 2H) 7.13 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 3.40 (m, 2H) 3.05 (m, 2H) 2.25 (m, 2H) 2.05 (m, 2H) 1.60 (m, 5H) 1.32 (m, 3H)	9.62 (s, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.86 (d, 2H) 7.66 (d, 2H) 7.12 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 3.40 (m, 2H) 2.30 (t, 2H) 1.60 (m, 4H) 1.32 (m, 2H)	10.91 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.83 (d, 2H) 7.77 (d, 2H) 7.28 (s, 2H) 7.04 (d, 1H) 6.40 (br, 3H) 4.35 (m, 1H) 3.87 (m, 1H) 3.60 (d, 2H) 3.41 (dd, 1H) 3.28 (dd, 1H)
产率	29%	25%	27%	46%
熔点	255		218	
质量	425 (EI)	557 (ES)	471 (EI)	449 (EI)

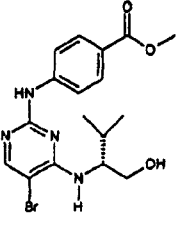
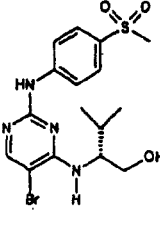
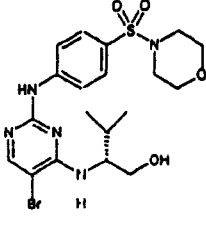
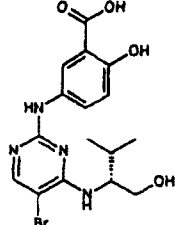
				
实施例号	127	128	129	130
	9.96 (s,1H) 8.12 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.69 (d,2H) 7.20 (s,2H) 6.78 (d,1H) 4.35 (m,1H) 3.48 (m,2H) 1.65 (m,7H) 1.10 (m,6H)	9.60 (s,1H) 8.05 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.69 (d,2H) 7.42 (d,1H) 7.16 (m,3H) 4.57 (t,2H) 3.70 (m,1H) 3.4 (m,5H) 2.10 (t,2H) 1.55 (m,4H) 1.30 (m,2H)	9.67 (s,1H) 8.07 (s,1H) 7.87 (d,2H) 7.75 (d,2H) 7.13 (s,2H) 6.40 (d,1H) 4.91 (br,1H) 4.23 (m,1H) 3.52 (m,2H) 1.21 (d,3H)	9.65 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.87 (d,2H) 7.64 (d,2H) 7.14 (s,2H) 6.53 (d,1H) 4.62 (d,1H) 3.90 (br,1H) 3.40 (br,1H) 1.88 (m,4H) 1.50 (m,2H) 1.30 (m,2H)
产率	18%	94%	61%	58%
熔点	220		259	262
质量	485 (EI)	531 (ES)	403 (EI)	443 (EI)

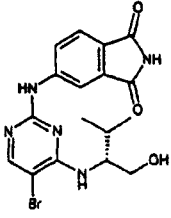
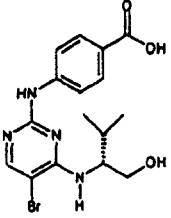
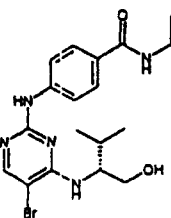
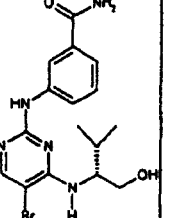
				
实施例号	131	132	133	134
	9.62 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.92 (d, 2H) 7.67 (d, 2H) 7.23 (s, 2H) 6.75 (t, 1H) 3.22 (d, 2H) 1.95 (s, 3H) 1.60 (m, 12H)	9.70 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.60 (d, 2H) 7.21 (q, 1H) 5.25 (d, 1H) 4.77 (t, 1H) 4.02 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 2.39 (d, 3H) 2.02 (m, 1H) 0.95 (dd, 6H)	9.69 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.66 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 6.52 (d, 1H) 4.35 (dd, 1H) 2.29 (m, 1H) 1.07 (d, 3H) 0.91 (d, 3H)	10.85 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 7.90 (d, 1H) 7.85 (d, 2H) 7.75 (d, 2H) 7.54 (s, 1H) 3.90 (m, 1H) 3.38 (t, 2H) 2.78 (br, 2H) 1.50 (m, 11H)
产率	9%	42%	25%	64%
熔点	229	141		
质量	491 (EI)	443 (EI)	444 (FAB)	

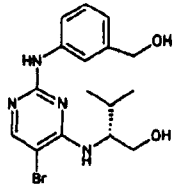
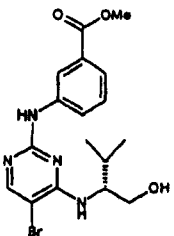
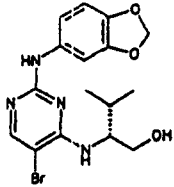
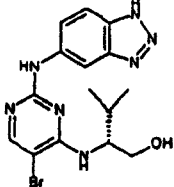
				
实施例号	135	136	137	138
	10.01 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 7.81 (d, 2H) 7.71 (t, 1H) 7.63 (d, 2H) 7.45 (br, 1H) 4.34 (dt, 2H) 3.32 (t, 2H) 2.71 (br, 2H)	9.70 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.64 (d, 2H) 7.35 (t, 1H) 6.55 (d, 1H) 4.65 (t, 1H) 4.45 (m, 1H) 3.53 (m, 1H) 3.44 (m, 6H) 2.75 (q, 2H) 1.20 (d, 3H)	9.65 (s, 1H) 9.53 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.85 (d, 2H) 7.63 (d, 2H) 7.40 (m, 2H) 7.13 (m, 4H) 6.94 (t, 1H) 6.75 (d, 1H) 4.40 (m, 3H) 2.05 (m, 1H) 0.96 (dd, 6H)	9.70 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.89 (d, 2H) 7.63 (d, 2H) 7.39 (t, 1H) 6.68 (d, 1H) 4.34 (dd, 1H) 3.36 (m, 3H) 2.25 (q, 2H) 2.29 (m, 1H) 1.05 (dd, 6H)
产率	34%	53%	59%	57%
熔点				
质量	570 (ES)	460 (ES)	549 (ES)	488 (ES)

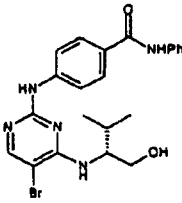
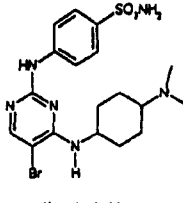
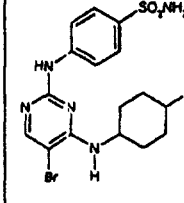
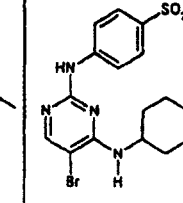
				
实施例号	139	140	141	142
	9.82 (s,1H) 8.15 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.64 (d,2H) 7.39 (t,1H) 6.55 (d,1H) 4.64 (t,1H) 4.50 (t,1H) 3.65 (s,3H) 3.4 (m,2H) 2.75 (m,2H) 2.35 (m,1H) 1.00 (dd,6H)	9.82 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.96 (d,2H) 7.75 (t,1H) 7.62 (d,2H) 7.30 (t,1H) 4.64 (t,1H) 4.14 (m,2H) 3.35 (m,2H) 3.16 (m,1H) 2.75 (q,2H)	9.58 (s,1H) 8.12 (s,1H) 7.83 (d,2H) 7.68 (d,2H) 7.15 (s,2H) 5.92 (s,1H) 5.28 (t,1H) 3.50 (d,2H) 1.42 (s,6H)	9.62 (s,1H) 8.07 (s,1H) 7.87 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.14 (s,2H) 6.36 (d,1H) 4.81 (t,1H) 4.32 (m,1H) 3.47 (m,2H) 1.52 (m,3H) 0.90 (d,3H) 0.86 (d,3H)
产率	20%	63%	23%	8%
熔点				
质量	502 (ES)	382 (ES)	415 (EI)	443 (EI)

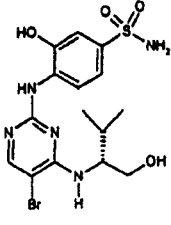
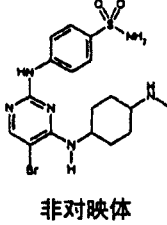
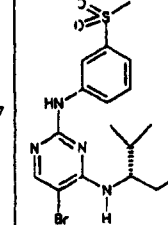
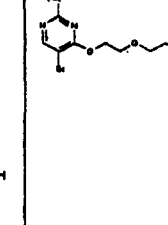
				
实施例号	143	144	145	78
	10.6 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.30 (m, 5H) 7.48 (d, 1H) 7.20 (s, 1H) 4.05 (br, 1H) 3.60 (br, 2H) 2.01 (m, 1H) 0.90 (m, 6H)	10.11 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 7.86 (d, 2H) 7.78 (d, 2H) 7.15 (br, 2H) 5.32 (m, 1H) 3.91 (m, 2H) 3.53 (m, 2H) 2.05 (m, 2H) 1.70 (m, 2H)	11.05 (s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.08 (d, 1H) 7.80 (m, 4H) 7.30 (br, 2H) 3.88 (m, 1H) 3.65 (m, 1H) 1.95 (m, 2H) 1.69 (m, 2H) 1.35 (m, 4H)	9.69 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.63 (d, 2H) 7.18 (s, 2H) 7.10 (t, 1H) 6.65 (d, 1H) 4.47 (m, 1H) 3.97 (m, 1H) 2.98 (m, 2H) 2.00 (m, 4H) 1.40 (m, 8H) 0.85 (t, 3H)
产率	13%	47%	42%	20%
熔点				
质量	392 (EI)	428 (EI)	441 (EI)	541 (ES)

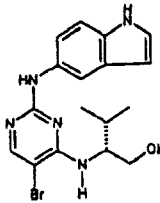
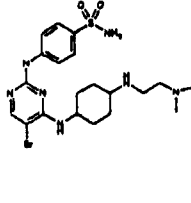
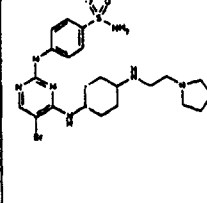
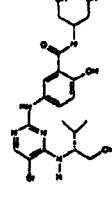
				
实施例号	146	147	148	149
	11.13 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.92 (d, 2H) 7.75 (m, 3H) 4.04 (m, 1H) 3.80 (s, 3H) 3.65 (m, 2H) 2.00 (m, 1H) 0.96 (d, 3H) 0.89 (d, 3H)	11.18 (s, 1H) 8.35 (s, 1H) 7.90 (s, 4H) 7.62 (d, 1H) 4.02 (m, 1H) 3.62 (m, 2H) 3.02 (s, 3H) 2.00 (m, 1H) 0.95 (d, 3H) 0.89 (d, 3H)	11.15 (s, 1H) 8.35 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.65 (m, 3H) 4.01 (m, 1H) 3.60 (m, 6H) 2.85 (m, 4H) 2.00 (m, 1H) 0.95 (d, 3H) 0.85 (d, 3H)	9.19 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 7.62 (m, 1H) 6.85 (d, 1H) 6.05 (d, 1H) 4.03 (m, 1H) 3.56 (m, 2H) 1.96 (m, 1H) 0.97 (d, 3H) 0.90 (d, 3H)
产率	86%	33%	79%	42%
熔点	225	211	232	241
质量	408 (EI)	428 (EI)	501 (EI)	411 (ES)

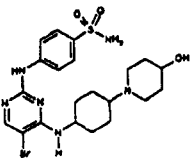
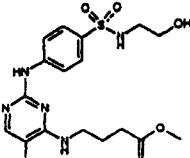
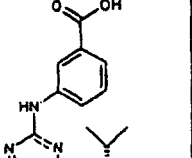
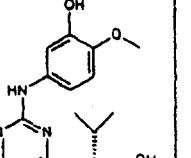
				
实施例号	150	151	152	153
	11.19 (s, 1H) 10.80 (s, 1H) 8.30 (m, 2H) 7.85 (d, 1H) 7.72 (d, 1H) 7.20 (d, 1H) 4.02 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 2.00 (m, 1H) 1.01 (d, 3H) 0.90 (d, 3H)	10.96 (s, 1H) 8.35 (s, 1H) 7.95 (m, 2H) 7.65 (m, 3H) 4.04 (m, 1H) 3.62 (m, 2H) 2.00 (m, 1H) 0.90 (M, 6H)	9.50 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.75 (m, 5H) 6.17 (d, 1H) 4.80 (br, 1H) 4.64 (br, 2H) 4.05 (m, 1H) 3.94 (m, 1H) 3.52 (m, 6H) 2.01 (m, 1H) 0.93 (dd, 6H)	12.90 (s, 1H) 9.45 (s, 1H) 8.52 (s, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.82 (d, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.32 (t, 1H) 6.11 (d, 1H) 4.72 (s, 1H) 4.10 (s, 1H) 3.60 (m, 2H) 2.01 (m, 1H) 0.99 (d, 3H) 0.92 (d, 3H)
产率	27%	65%	85%	9%
熔点				231
质量	420 (ES)	395 (ES)	468 (ES)	395 (ES)

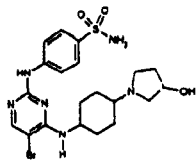
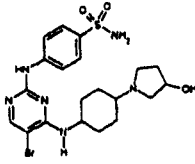
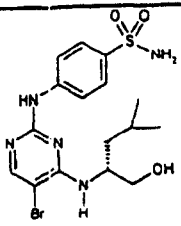
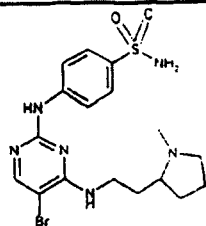
				
实施例号	154	155	156	157
	10.91 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.90 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.05 (d,1H) 4.50 (s,2H) 4.04 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.96 (m,1H) 0.93 (d,3H) 0.85 (d,3H)	11.05 (s,1H) 8.34 (m,2H) 7.75 (m,3H) 7.52 (t,1H) 4.04 (m,1H) 3.85 (s,3H) 3.65 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.94 (d,3H) 0.85 (d,3H)	10.51 (s,1H) 8.22 (s,1H) 7.71 (d,1H) 7.27 (m,1H) 6.86 (m,2H) 6.06 (s,2H) 3.96 (m,1H) 3.62 (m,2H) 1.99 (m,1H) 0.90 (m,6H)	15.50 (s,1H) 9.50 (s,1H) 8.40 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.80 (d,1H) 7.53 (d,1H) 6.16 (d,1H) 4.78 (br,1H) 4.03 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.01 (m,1H) 0.91 (dd,6H)
产率	90%	48%	77%	21%
熔点	170	181	177	196
质量	381 (ES)	409 (ES)	394 (EI)	391 (EI)

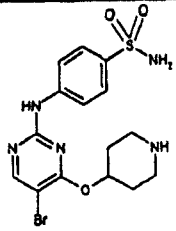
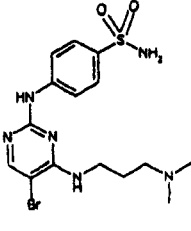
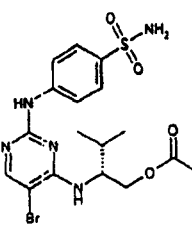
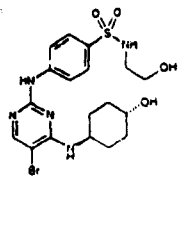
		 非对映体 1/2 (约. 1:3)	 非对映体 1/2 (约. 6:1)	
实施例号	158	159 *	160 *	161 *
	10.80 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 7.97 (d, 2H) 7.88 (m, 3H) 7.52 (m, 5H) 4.01 (m, 1H) 3.62 (m, 2H) 2.00 (m, 1H) 0.91 (m, 6H)	9.65 (s, 1H, 1+2) 8.08 (s, 1H, 1+2) 7.88 (d, 2H, 1+2) 7.65 (d, 2H, 1+2) 7.15 (s, 1H, 1+2) 6.62 (d, 1H, 2) 6.40 (d, 1H, 1) 4.05 (m, 1H, 1) 3.89 (m, 1H, 2) 2.30-1.20 (m, 15H, 1+2)	9.65 (s, 1H, 1+2) 8.08 (s, 1H, 1+2) 7.88 (d, 2H, 1+2) 7.65 (d, 2H, 1+2) 7.15 (s, 1H, 1+2) 6.62 (d, 1H, 2) 6.40 (d, 1H, 1) 4.05 (m, 1H, 1) 3.89 (m, 1H, 2) 2.30-1.20 (m, 15H, 1+2)	7.92 (s, 1H) 7.84 (d, 2H) 7.58 (d, 2H) 3.72 (m, 1H) 3.35 (m, 2H) 3.10 (m, 1H) 2.91 (m, 2H) 2.00 (m, 2H) 1.89 (m, 2H) 1.66 (m, 4H) 1.39 (m, 5H)
产率	37%	21%	14%	8%
熔点			199	> 300
质量	469 (EI)	468 (EI)	468 (EI)	508 (EI)

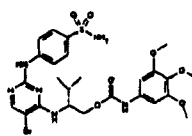
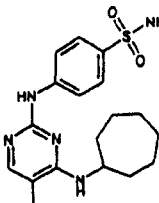
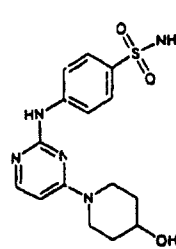
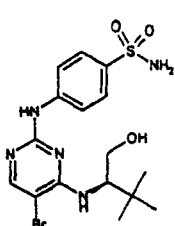
		 非对映体 1/2 (约. 1:1)		
实施例号	162	163 *	164	165
	11.25 (s, 1H) 9.40 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.43 (d, 1H) 7.07 (m, 3H) 4.06 (m, 1H) 3.63 (m, 2H) 1.98 (m, 1H) 0.95 (d, 3H) 0.85 (d, 3H)	10.95 (s, 1H) 10.72 (s, 1H) 9.47 (br, 2H) 9.30 (br, 2H) 8.32 (2xs, 2H) 8.08 (d, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.75 (m, 6H) 7.30 (br, 4H) 6.95 (d, 1H) 4.12 (m, 1H) 3.98 (m, 1H) 3.30 (m, 1H) 3.10 (m, 1H) 2.69 (m, 2H) 2.25 (m, 2H) 1.80 (m, 18H) 1.01 (m, 4H) 0.72 (m, 4H)	9.65 (s, 1H) 8.54 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.82 (d, 1H) 7.45 (m, 2H) 6.20 (d, 1H) 4.70 (t, 1H) 4.10 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 3.15 (s, 3H) 2.00 (m, 1H) 0.96 (d, 3H) 0.89 (d, 3H)	
产率	16%	33%	14%	51%
熔点	195			162-164
质量	446 (ES)	480 (EI)	429 (ES)	462 (EI)

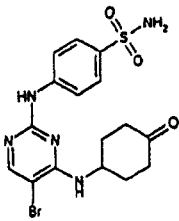
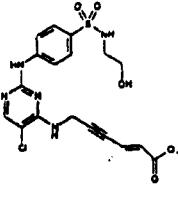
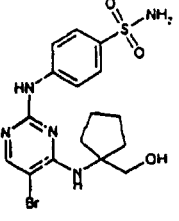
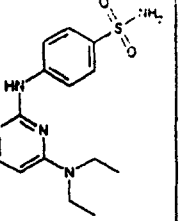
			 非对映体 1/2 (约.1:1)	
实施例号	166	167 *	168 *	169
	10.90 (s,1H) 8.95 (s,1H) 7.93 (m,2H) 7.25 (m,3H) 6.30 (s,1H) 6.00 (d,1H) 4.75 (tr,1H) 4.05 (m,1H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 1.00 (m,6H)	11.15 (br,1H) 10.90 (s,1H) 9.75 (br,2H) 8.35 (s,1H) 7.78 (m,4H) 7.30 (br,2H) 4.15 (m,1H) 3.50 (m,5H) 2.85 (s,6H) 1.90 (m,8H)	11.30 (br,2H) 11.08 (s,1H) 10.92 (s,1H) 9.90 (s,1H) 9.70 (s,1H) 8.36 (2xs,2H) 8.20 (d,1H) 7.93 (d,2H) 7.75 (m,6H) 7.35 (br,4H) 7.10 (d,1H) 4.15 (m,1H) 3.98 (m,1H) 3.64 (m,8H) 3.40 (m,5H) 3.10 (m,5H) 1.95 (m,26H)	9.05 (br,1H) 8.85 (s,1H) 8.11 (d,1H) 7.97 (s,1H) 7.47 (dd,1H) 6.80 (d,1H) 5.95 (d,1H) 4.80 (br,2H) 3.90 (m,2H) 3.45 (m,6H) 2.00 (m,1H) 0.90 (m,6H)
产率	6%	16%	58%	60%
熔点		256	261	
质量	390 (ES)	512 (ES)	538 (ES)	484 (ES)

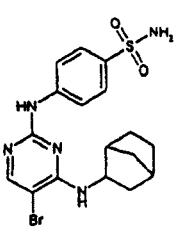
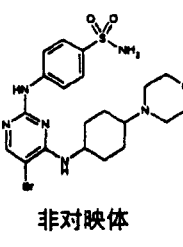
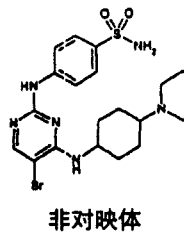
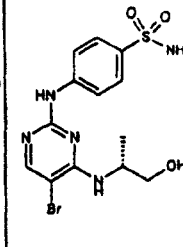
	 非对映体 1/2 (约. 1:1)			
实施例号	170 *	171	172	173
	11.05 (s,1H) 10.90 (s,1H) 10.6 (br,2H) 8.35 (2xs,2H) 8.15 (d,1H) 7.80 (m,8H) 7.30 (br,4H) 7.05 (m,1H) 4.25 (m,1H) 3.95 (m,2H) 3.65 (m,1H) 3.20 (m,10H) 1.90 (m,24H)	10.45 (s,1H) 8.25 (s,1H) 8.00 (br,1H) 7.85 (d,2H) 7.75 (d,2H) 7.45 (br,1H) 3.60 (m,5H) 3.35 (m,2H) 2.80 (m,2H) 2.41 (t,2H) 1.90 (m,2H)	11.05 (s,1H) 8.35 (m,2H) 7.82 (d,1H) 7.65 (d,2H) 7.50 (t,1H) 4.05 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.96 (d,3H) 0.85 (d,3H)	8.90 (s,1H) 8.72 (s,1H) 7.95 (s,1H) 7.18 (m,1H) 7.05 (dd,1H) 6.75 (d,1H) 5.99 (d,1H) 4.74 (t,1H) 4.03 (m,1H) 3.70 (s,3H) 3.60 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.90 (m,6H)
产率	64%	7%	65%	40%
熔点	226	164	203	144
质量	525 (ES)	488 (ES)	395 (ES)	397 (ES)

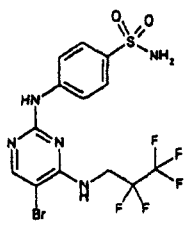
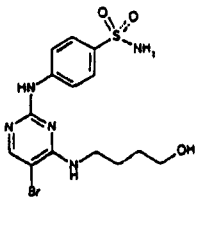
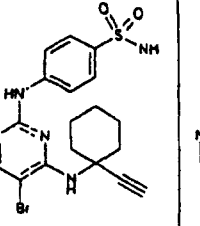
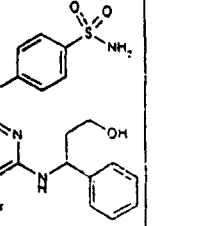
	 非对映体 1/2 (约.1:1)	 非对映体 3/4 (约.1:1)		
实施例号	174 *	175 *	176	177
	11.05 (m,3H) 10.48 (s,1H) 8.38 (s,2H) 7.80 (m,8H) 7.80 (br,4H) 7.10 (s,1H) 6.95 (s,1H) 4.42 (m,2H) 4.18 (m,2H) 3.70-2.90 (m,10H) 2.40-1.60 (m,20H)	11.15 (br,1H) 11.05 (s,2H) 10.65 (br,1H) 8.30 (s,2H) 8.13 (m,2H) 7.88 (m,8H) 7.30 (br,4H) 4.40 (m,2H) 4.00 (br,2H) 3.70-2.90 (m,10H) 2.40-1.40 (m,20H)	8.00 (s,1H) 7.80 (m,4H) 4.43 (m,1H) 3.65 (d,2H) 1.75 (m,1H) 1.59 (m,2H) 1.01 (d,3H) 0.92 (d,3H)	9.65 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.85 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.40 (br,1H) 7.15 (s,2H) 3.55 (m,2H) 2.55 (m,2H) 2.15 (m,2H) 1.80 (m,3H) 1.65 (m,1H)
产率	95%	51%	3%	8%
熔点				
质量	511 (ES)	511 (ES)	443 (EI)	456 (EI)

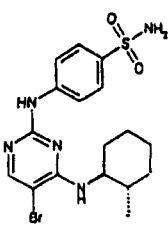
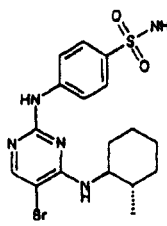
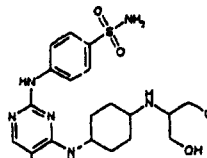
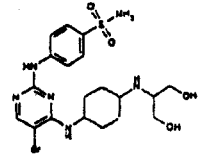
				
实施例号	178	179	180	181
	9.49 (s,1H) 8.25 (s,1H) 7.80 (m,4H) 7.32 (br,2H) 4.03 (m,2H) 3.75 (m,1H) 3.35 (m,2H) 1.80 (m,2H) 1.40 (m,2H)	9.61 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.60 (t,1H) 7.15 (s,2H) 3.45 (m,2H) 2.40 (t,2H) 2.20 (s,6H) 1.75 (t,2H)	9.65 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.81 (s,2H) 7.63 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.64 (d,1H) 4.28 (m,3H) 2.00 (m,1H) 1.98 (s,3H) 0.98 (d,3H) 0.93 (d,3H)	9.71 (s,1H) 8.06 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.61 (d,2H) 7.37 (t,1H) 6.56 (d,1H) 4.66 (m,2H) 3.90 (m,1H) 3.39 (m,3H) 2.78 (q,2H) 1.96 (m,4H) 1.56 (m,2H) 1.29 (m,2H)
产率	17%	9%	27%	24%
熔点				
质量	427 (EI)	428 (EI)	472 (ES)	486 (ES)

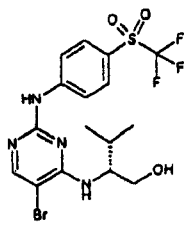
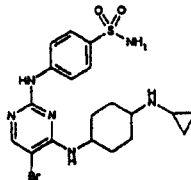
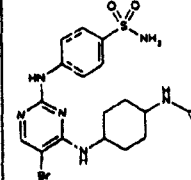
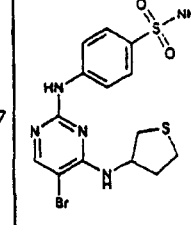
				
实施例号	182	183	184	185
	9.68 (s,1H) 9.47 (s,1H) 8.10 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.14 (s,2H) 6.76 (m,3H) 4.47 (m,2H) 4.30 (m,1H) 3.65 (s,6H) 3.54 (s,3H) 1.99 (m,1H) 0.98 (d,3H) 0.92 (d,3H)	10.97 (s,1H) 8.30 (s,1H) 8.02 (d,1H) 7.81 (m,4H) 7.30 (s,2H) 4.14 (m,1H) 1.80 (m,12H)	11.06 (s,1H) 8.04 (m,1H) 7.82 (m,2H) 7.70 (m,2H) 7.30 (s,2H) 6.72 (m,1H) 3.75 (m,5H) 1.88 (m,2H) 1.48 (m,2H)	11.01 (s,1H) 8.38 (s,1H) 7.82 (s,4H) 7.40 (d,1H) 7.32 (s,2H) 4.20 (m,1H) 3.70 (m,2H) 0.97 (s,9H)
产率	57%	78%	26%	76%
熔点				
质量	639 (ES)	439 (EI)	348 (EI)	445 (EI)

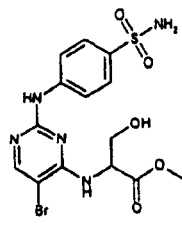
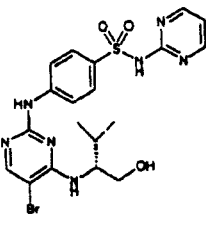
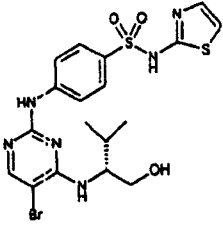
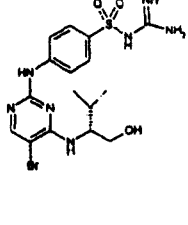
				
实施例号	186	187	188	189
	9.71 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.90 (d, 2H) 7.70 (d, 2H) 7.12 (s, 2H) 6.75 (d, 1H) 4.45 (m, 1H) 2.25 (m, 6H) 1.90 (m, 2H)	7.75 (s, 1H) 7.65 (d, 2H) 7.58 (d, 2H) 5.82 (s, 1H) 4.25 (s, 2H) 3.40 (t, 2H) 2.82 (t, 2H) 2.06 (s, 3H)	10.60 (s, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.79 (d, 2H) 7.71 (d, 2H) 7.23 (s, 2H) 6.60 (s, 1H) 3.53 (s, 2H) 2.10 (m, 2H) 1.73 (m, 2H) 1.55 (m, 4H)	11.19 (s, 1H) 8.03 (d, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.78 (d, 2H) 7.31 (s, 2H) 6.58 (d, 1H) 3.60 (m, 4H) 1.20 (m, 6H)
产率	16%	7%	61%	35%
熔点				
质量	440 (ES)	480 (ES)	443 (EI)	321 (EI)

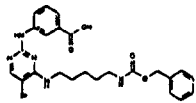
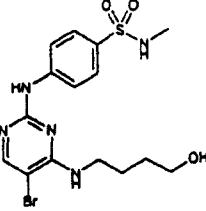
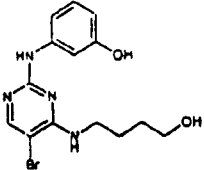
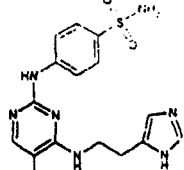
		 非对映体 1	 非对映体 2	
实施例号	190	191 *	192 *	193
	10.61 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 7.82 (d, 2H) 7.73 (d, 2H) 7.53 (br, 1H) 7.25 (s, 2H) 4.25 (m, 1H) 2.59 (br, 1H) 2.21 (br, 1H) 1.94 (m, 1H) 1.40 (m, 7H)	9.67 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.88 (d, 2H) 7.65 (d, 2H) 7.11 (s, 2H) 6.35 (d, 1H) 4.10 (m, 1H) 3.62 (m, 4H) 2.45 (m, 4H) 2.19 (m, 1H) 1.88 (m, 4H) 1.65 (m, 4H)	9.63 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.85 (d, 2H) 7.65 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 6.55 (d, 1H) 3.95 (m, 1H) 3.58 (m, 4H) 2.50 (m, 4H) 1.96 (m, 1H) 1.50 (m, 4H) 1.30 (m, 4H)	10.61 (s, 1H) 8.28 (s, 1H) 7.78 (m, 4H) 7.45 (d, 1H) 7.20 (s, 2H) 4.30 (br, 2H) 3.53 (m, 2H) 1.21 (d, 3H)
产率	63%	15%	17%	57%
熔点				
质量	437 (EI)	511 (ES)	511 (EI)	403 (EI)

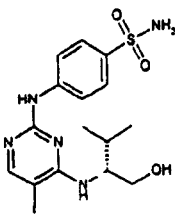
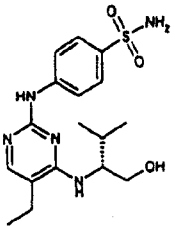
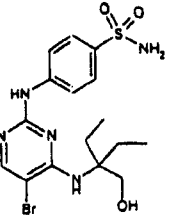
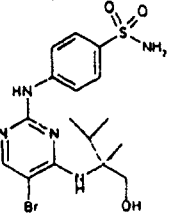
				
实施例号	194	195	196	197
	9.89 (s, 1H) 8.21 (s, 1H) 7.82 (d, 2H) 7.65 (m, 3H) 7.17 (br, 2H) 4.30 (m, 2H)	10.98 (s, 1H) 8.51 (br, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.81 (m, 4H) 7.29 (br, 2H) 3.45 (m, 4H) 1.68 (m, 2H) 1.45 (m, 2H)	10.39 (s, 1H) 8.30 (s, 1H) 8.04 (d, 2H) 7.70 (d, 2H) 7.21 (br, 2H) 6.55 (s, 1H) 3.49 (s, 1H) 2.32 (m, 2H) 1.85 (m, 2H) 1.60 (m, 5H) 1.29 (m, 1H)	10.85 (s, 1H) 8.71 (d, 1H) 8.31 (s, 1H) 7.72 (d, 2H) 7.55 (d, 2H) 7.30 (m, 6H) 5.41 (m, 1H) 3.49 (m, 2H) 2.11 (m, 2H)
产率	26%	56%	12%	61%
熔点				
质量	476 (EI)	417 (EI)	450 (EI)	479 (EI)

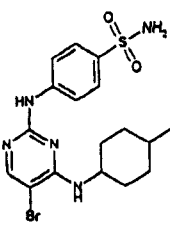
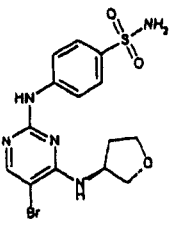
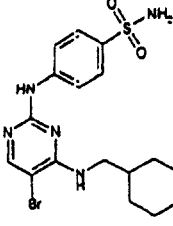
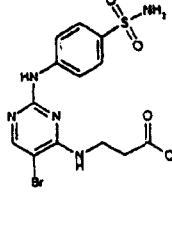
	 (+)- 对映体	 (-)- 对映体	 非对映体1	 非对映体 2
实施例号	198	199	200	201
	11.01 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.70 (m,1H) 1.80 (m,5H) 1.48 (m,1H) 1.29 (m,2H) 1.07 (m,1H) 0.83 (d,3H)	11.01 (s,1H) 8.32 (s,1H) 8.10 (d,1H) 7.80 (m,4H) 7.30 (br,2H) 3.70 (m,1H) 1.80 (m,5H) 1.48 (m,1H) 1.29 (m,2H) 1.07 (m,1H) 0.83 (d,3H)		9.16 (s,1H) 8.07 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.67 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.45 (d,1H) 4.35 (s,2H) 3.97 (m,1H) 3.40 (m,4H) 2.85 (m,1H) 2.55 (m,1H) 1.82 (m,2H) 1.61 (m,6H)
产率	4%	4%	7%	2%
熔点				
质量	439 (EI)	439 (EI)	515 (ES)	515 (ES)

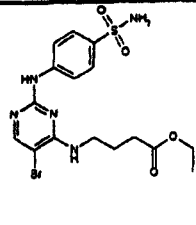
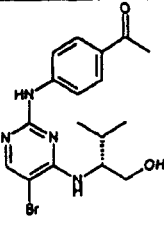
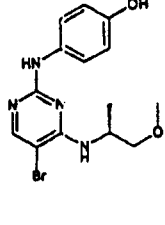
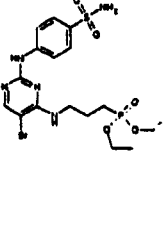
		 非对映体 1	 非对映体 2	
实施例号	202	203 *	204 *	205
	10.21 (s,1H) 8.18 (s,1H) 8.10 (d,2H) 7.92 (d,2H) 6.39 (d,1H) 4.80 (br,1H) 4.05 (m,1H) 3.62 (m,2H) 2.00 (m,1H) 0.99 (d,3H) 0.92 (d,3H)		9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.90 (d,2H) 7.69 (d,2H) 7.15 (s,2H) 6.53 (d,1H) 3.93 (m,1H) 2.05 (m,5H) 1.51 (m,2H) 1.15 (m,2H) 0.42 (m,2H) 0.25 (m,2H)	9.73 (s,1H) 8.11 (s,1H) 7.82 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.12 (s,2H) 6.80 (d,1H) 4.67 (m,1H) 3.13 (m,1H) 2.86 (m,3H) 2.18 (m,2H)
产率	10%	2%	2%	16%
熔点				
质量	483 (ES)	480 (EI)	480 (EI)	430 (ES)

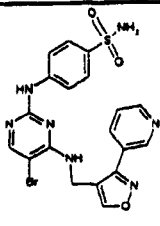
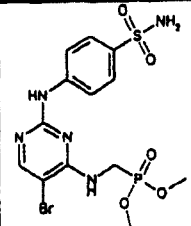
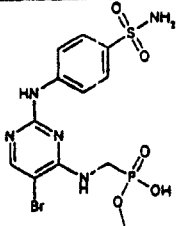
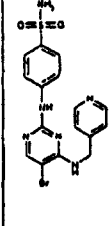
				
实施例号	206	207	208	209
	9.75 (s, 1H) 8.19 (s, 1H) 7.75 (d, 2H) 7.18 (d, 2H) 7.17 (s, 2H) 6.68 (d, 1H) 5.35 (t, 1H) 4.71 (m, 1H) 3.91 (m, 2H) 3.65 (s, 3H)	10.98 (s, 1H) 8.50 (d, 2H) 8.31 (s, 1H) 7.97 (d, 2H) 7.78 (d, 2H) 7.57 (d, 1H) 7.00 (t, 1H) 4.01 (m, 1H) 3.62 (m, 2H) 1.97 (m, 1H) 0.98 (d, 3H) 0.92 (d, 3H)	11.00 (s, 1H) 8.31 (s, 1H) 7.74 (m, 5H) 7.21 (d, 1H) 6.80 (d, 1H) 4.00 (m, 1H) 3.62 (m, 2H) 1.95 (m, 1H) 0.98 (d, 3H) 0.90 (d, 3H)	9.55 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.80 (d, 2H) 7.60 (d, 2H) 6.58 (br, 4H) 6.20 (d, 1H) 4.80 (br, 1H) 4.04 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 2.00 (m, 1H) 0.99 (d, 3H) 0.92 (d, 3H)
产率	5%	55%	44%	77%
熔点	223	248	228	231
质量	446 (ES)	507 (EI)	514 (EI)	

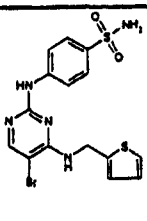
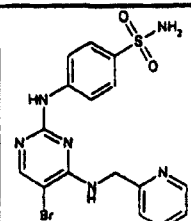
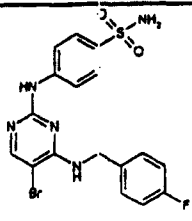
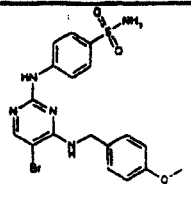
				
实施例号	210	211	212	71
	10.03 (s,1H) 8.38 (s,1H) 8.14 (s,1H) 7.81 (d,2H) 7.60 (d,1H) 7.30 (m,7H) 4.99 (s,2H) 3.42 (m,2H) 2.97 (m,2H) 1.58 (m,2H) 1.30 (m,4H)	10.90 (s,1H) 8.40 (m,1H) 8.30 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.73 (d,2H) 7.38 (br,1H) 3.45 (m,4H) 2.38 (s,3H) 1.62 (m,2H) 1.45 (m,2H)	9.18 (s,1H) 9.05 (s,1H) 7.98 (s,1H) 7.18 (m,2H) 6.98 (m,2H) 6.31 (m,1H) 4.45 (t,1H) 3.47 (m,4H) 1.63 (m,2H) 1.48 (m,2H)	9.66 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.63 (m,3H) 7.28 (t,1H) 7.11 (s,2H) 6.88 (s,1H) 3.65 (m,2H) 2.88 (t,2H)
产率	86%	22%	41%	77%
熔点				
质量	528 (CI)	429 (EI)	352 (EI)	437 (EI)

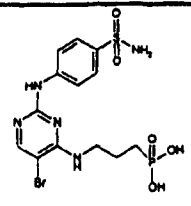
				
实施例号	213	61	214	215
	12.40 (br, 1H) 11.10 (s, 1H) 8.08 (d, 2H) 7.79 (m, 4H) 7.30 (s, 2H) 4.04 (m, 1H) 3.60 (m, 2H) 2.07 (s, 3H) 2.00 (m, 1H) 0.97 (d, 3H) 0.90 (d, 3H)	12.41 (br, 1H) 11.11 (s, 1H) 8.10 (d, 1H) 7.80 (m, 5H) 7.30 (s, 2H) 4.08 (m, 1H) 3.63 (m, 2H) 2.50 (m, 2H) 2.01 (m, 1H) 1.15 (t, 3H) 0.99 (d, 3H) 0.92 (d, 3H)	8.03 (s, 1H) 7.76 (m, 4h) 3.70 (s, 2H) 1.92 (m, 4H) 0.92 (m, 6H) (in MeOD)	9.55 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.80 (d, 2H) 7.68 (d, 2H) 7.15 (s, 2H) 5.82 (s, 1H) 3.74 (d, 1H) 3.52 (d, 1H) 2.72 (m, 1H) 1.35 (s, 3H) 0.97 (d, 3H) 0.91 (d, 3H)
产率	49%	25%	2%	9%
熔点				
质量	365 (EI)	379 (EI)	443 (ES)	444 (ES)

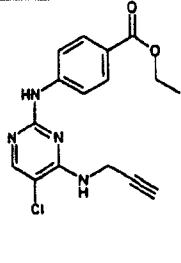
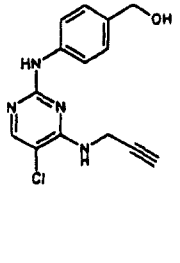
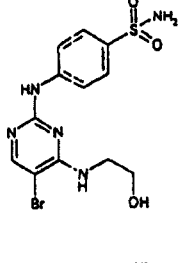
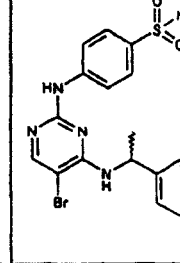
				
实施例号	216	217	218	219
	10.88 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.03 (d, 1H) 7.79 (m, 4H) 7.28 (br, 2H) 4.65 (m, 1H) 3.89 (m, 2H)	10.88 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 8.03 (d, 1H) 7.79 (m, 4H) 7.28 (br, 2H) 4.65 (m, 1H) 3.89 (m, 2H) 3.71 (m, 2H) 2.19 (m, 2H)	11.01 (s, 1H) 8.52 (br, 1H) 8.29 (s, 1H) 7.78 (m, 4H) 7.32 (s, 2H) 3.39 (m, 2H) 1.70 (m, 6H) 1.15 (m, 3H) 0.96 (m, 2H)	11.11 (s, 1H) 8.53 (m, 1H) 8.36 (s, 1H) 7.80 (m, 4H) 7.31 (s, 2H) 3.71 (m, 2H) 2.65 (m, 2H)
产率	65%	34%	58%	88%
熔点	239	239	238	280
质量	439 (EI)	413 (EI)	439 (EI)	416 (EI)

				
实施例号	74	56	220	221
	9.67 (s, 1H)	9.70 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.88 (m, 4H) 6.25 (d, 1H) 4.81 (m, 1H) 4.05 (m, 1H) 3.61 (m, 2H) 2.01 (m, 1H) 0.97 (d, 3H) 0.92 (d, 3H)	8.92 (m, 1H) 8.81 (m, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.43 (d, 2H) 6.67 (d, 2H) 6.20 (m, 1H) 4.38 (m, 1H) 3.48 (m, 1H) 3.37 (m, 1H) 1.20 (d, 3H)	9.66 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.83 (d, 2H) 7.68 (d, 2H) 7.22 (t, 1H) 7.11 (s, 2H) 3.95 (m, 4H) 3.48 (m, 2H) 1.79 (m, 4H) 1.18 (t, 6H)
产率	7%	17%	65%	19%
熔点	285	158	166	
质量	457 (EI)	392 (EI)	354 (EI)	522 (ES)

				
实施例号	222	223	224	225
	9.81 (s,1H) 9.08 (s,1H) 8.68 (s,1H) 8.35 (m,1H) 8.20 (s,1H) 8.02 (t,1H) 7.63 (m,5H) 7.17 (s,2H) 7.03 (s,1H) 4.82 (d,2H)	9.71 (s,1H) 8.13 (s,1H) 7.89 (d,2H) 7.66 (d,2H) 7.31 (t,1H) 7.14 (s,2H) 3.98 (m,2H) 3.69 (s,3H) 3.64 (s,3H)	9.70 (s,1H) 8.08 (s,1H) 7.88 (d,2H) 7.65 (d,2H) 7.25 (m,3H) 6.11 (m,1H) 3.40 (m,5H)	10.29 (s,1H) 8.83 (m,2H) 8.51 (m,1H) 8.26 (s,1H) 7.93 (d,2H) 7.60 (d,2H) 7.51 (d,2H) 7.25 (br,2H) 4.90 (d,2H)
产率	54%	23%	7%	43
熔点	300	300		243
质量	501 (EI)	465 (EI)		434 (EI)

				
实施例号	226	227	228	229
	10.38 (s, 1H) 8.52 (br, 1H) 8.23 (s, 1H) 7.72 (m, 4H) 7.36 (m, 1H) 7.22 (s, 2H) 7.03 (m, 1H) 6.95 (m, 1H) 4.80 (d, 2H)	10.30 (s, 1H) 8.78 (m, 1H) 8.36 (m, 3H) 7.81 (m, 2H) 7.60 (m, 4H) 7.22 (br, 2H) 4.94 (d, 2H)	10.52 (s, 1H) 8.66 (m, 1H) 8.28 (s, 1H) 7.63 (m, 4H) 7.26 (m, 6H) 4.63 (d, 2H)	10.88 (s, 1H) 8.92 (m, 1H) 8.33 (s, 1H) 7.72 (d, 2H) 7.62 (d, 2H) 7.30 (m, 4H) 6.89 (d, 2H) 4.62 (d, 2H) 3.70 (s, 3H)
产率	47%	41%	88%	89%
熔点	229	287	259	233
质量	440 (CI)	434 (EI)	451 (EI)	463 (EI)

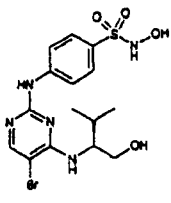
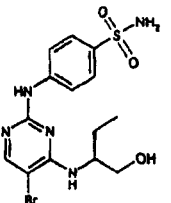
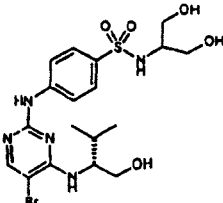
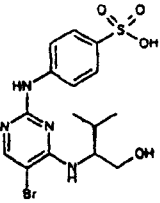
	
实施例号	230
	10.45 (s, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.05 (m, 1H) 7.79 (m, 4H) 7.21 (s, 2H) 3.50 (m, 2H) 1.83 (m, 2H) 1.56 (m, 2H)
产率	58%
熔点	>300
质量	466 (ES)

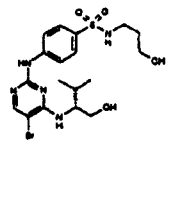
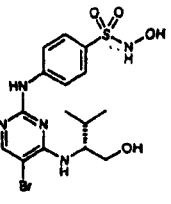
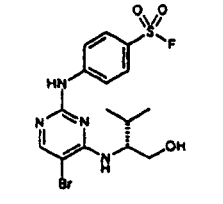
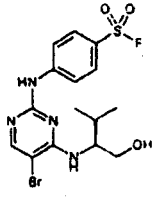
				
实施例号	231	232	233	234
	10.3 (s, 1H) 8.34 (tr, 1H) 8.2 (s, 1H) 7.9 (m, 4H) 4.3 (q, 2H) 4.2 (m, 2H) 3.23 (tr, 1H) 1.32 (tr, 3H)	9.28 (s, 1H) 8.0 (s, 1H) 7.73 (d, 2H) 7.63 (tr, 1H) 7.18 (d, 2H) 5.0 (m, 1H) 4.3 (s, 2H) 4.14 (m, 2H) 3.11 (tr, 1H)	10.48 (s, 1H) 8.25 (s, 1H) 7.85 (m, 4H) 7.25 (m, 1H) 7.15 (s, 1H) 5.1 (m, 1H) 3.58 (m, 4H)	9.63 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 7.65 (m, 4H) 7.42 (d, 2H) 7.35 (tr, 2H) 7.21 (m, 1H) 7.16 (s, 1H) 5.35 (m, 1H) 1.55 (d, 3H)
产率	85%	35%	33%	25%
熔点				
质量	330 (EI)	288 (EI)	389 (CI)	448 (ESI)

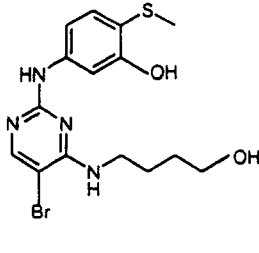
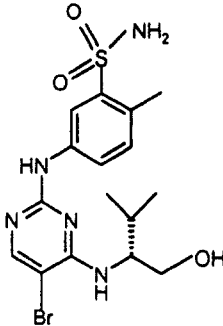
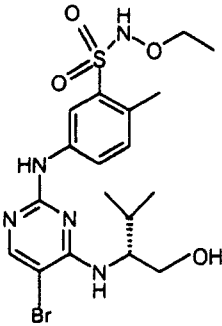
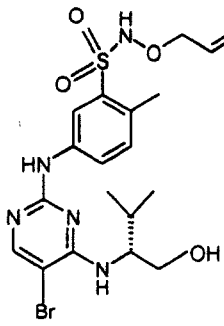
实施例号	235	236	237	238
熔点 [°C]				
质量	486 (ES)	516 (ES)	504 (ES)	488 (ES)

实施例号	239	240	241	242
熔点 [°C]				
质量	536 (ES)	502 (ES)	484 (ES)	551 (ES)

实施例号	243	244	245
熔点 [°C]			
质量	516 (ES)	514 (ES)	433 (ES)

				
实施例号	246	247	248	249
熔点 [°C]			205	>300
质量	446 (ES)	415 (EI)	504 (ES)	431 (ES)

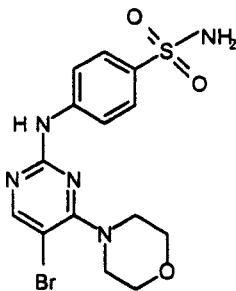
				
实施例号	250	251	252	253
熔点 [°C]	113	231	187	
质量	488 (ES)	446 (ES)	433 (ES)	

				
实施例号	254	255	256	257
熔点(°C)				
质量	399 (ES)	444 (ES)	474 (ES)	486 (ES)

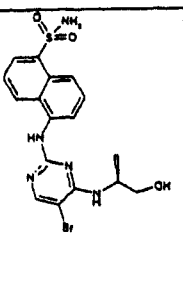
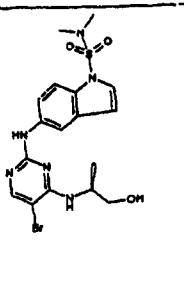
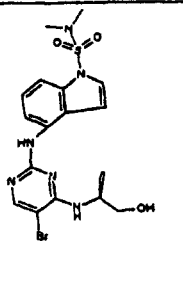
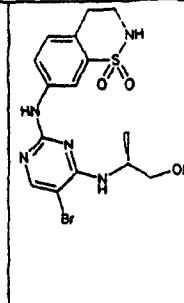
标有*) 的化合物 159、160、161、163、167、168、170、174、175、191、192、203 和 204 可按照实施例 295 中所述的方法来制备。

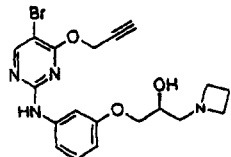
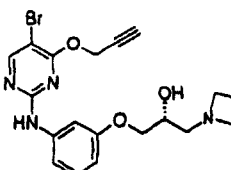
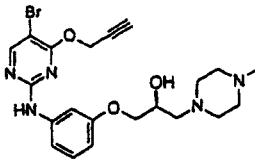
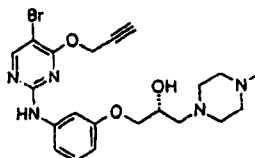
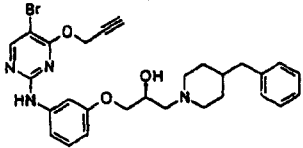
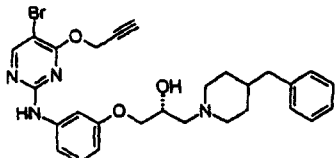
实施例 258

制备 4-((5-溴-4-吗啉-4-基-嘧啶-2-基氨基)-苯磺酰胺



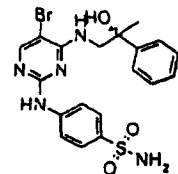
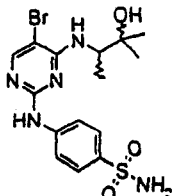
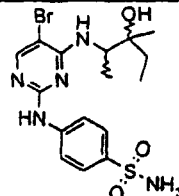
使 202 mg (0.60 mmol) 实施例 122 的化合物与 1 ml 的水和 0.2 g (1.2 mmol) 的溴混合, 然后在室温下搅拌。24 小时后, 再添加 0.2 g (1.2 mmol) 的溴, 并在室温下再搅拌 24 小时。减压蒸发溶剂, 残留物通过色谱纯制 (Flashmaster II, DCM/MeOH 7:3。得到白色固体产物 17 mg (0.04 mmol, 7%)。

				
实施例号	259	260	261	262
熔点 [°C]		205-207	202-203	
质量	MS (ES) 452, 454 (M+ H, 100 %)			428 (ES)

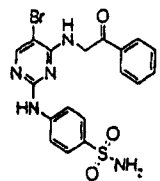
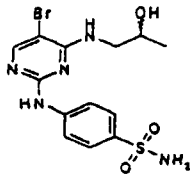
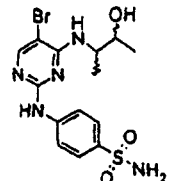
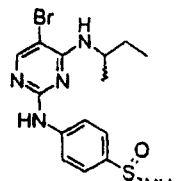
实施例号	化合物	ESI-MS
263		434
264		434
265		477
266		477
267		552
268		552

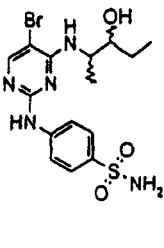
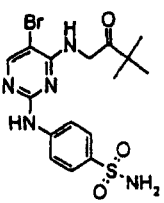
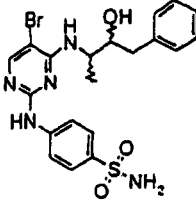
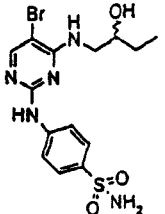
类似于实施例6.0中用于制备中间产物的方法(中间产物的制备, 第186页)

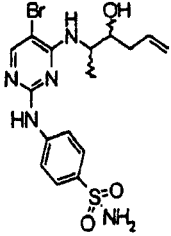
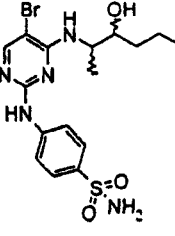
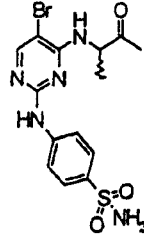
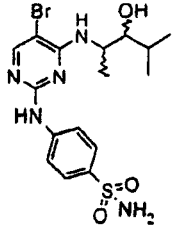
制备以下化合物:

实施例号	269	270	271
			
产率	47%	90%	
质量	ESI : MH ⁺ 480 (100%) 478 (97%) 115 (30%)	ESI : MH ⁺ 432 (100%) 430 (94%) 157 (43%)	ESI : MH ⁺ 446 (18%)

类似于制备例1制备以下化合物:

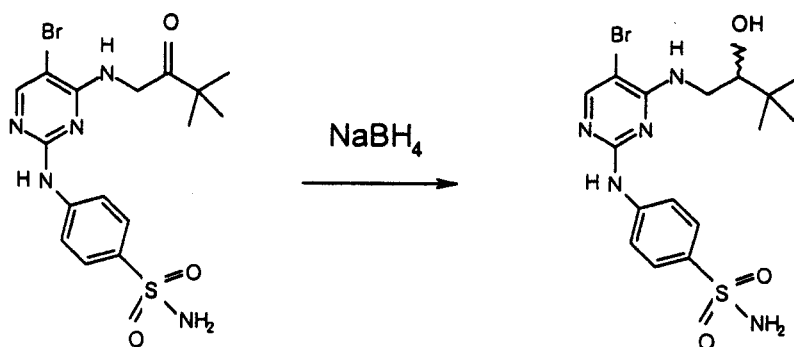
				
实施例号	272	273	274	275
产率	61%	44%	42%	68%
质量	EI : M ⁺ 463 (4%) 277 (8%) 105 (100%)	EI : M ⁺ 403 (24%) 358 (100%) 277 (52%)	ESI : MH ⁺ 418 100% 416 (94%) 346 (8%)	EI : M ⁺ 401 (33%) 372 (100%) 344 (38%)

				
实施例号	276	277	278	279
产率	81%	58%	~20%	30%
质量	El : M ⁺ 431 (5%) 372 (100%) 291 (46%)	ESI : MH ⁺ 444 (100%) 442 (97%) 115 (20%)	ESI : MH ⁺ 494 (75%) 346 (18%) 214 (55%)	ESI : MH ⁺ 418 (100%) 416 (97%) 310 (27%)

				
实施例号	280	281	282	283
产率	55%	43%	~18%	35%
质量	ESI : MH ⁺ 444 (100%) 442 (97%) 214 (12%)	ESI : MH ⁺ 446 (100%) 444 (95%) 346 (5%)	ESI : MH ⁺ 416 (100%) 414 (96%) 317 (4%)	ESI : MH ⁺ 446 (100%) 444 (90%)

	手性	手性		
实施 例号	284	285	286	287
产率	51%	46%	47%	61%
质量	ESI: MH^+ 520 (100%) 518 (97%) 115 (27%)	ESI: MH^+ 520 (100%) 518 (97%) 115 (27%)	ESI: MH^+ 432 (100%) 430 (95%) 346 (5%)	ESI: MH^+ 446 (100%) 444 (93%) 115 (13%)

根据以下的制备方法合成下述化合物:



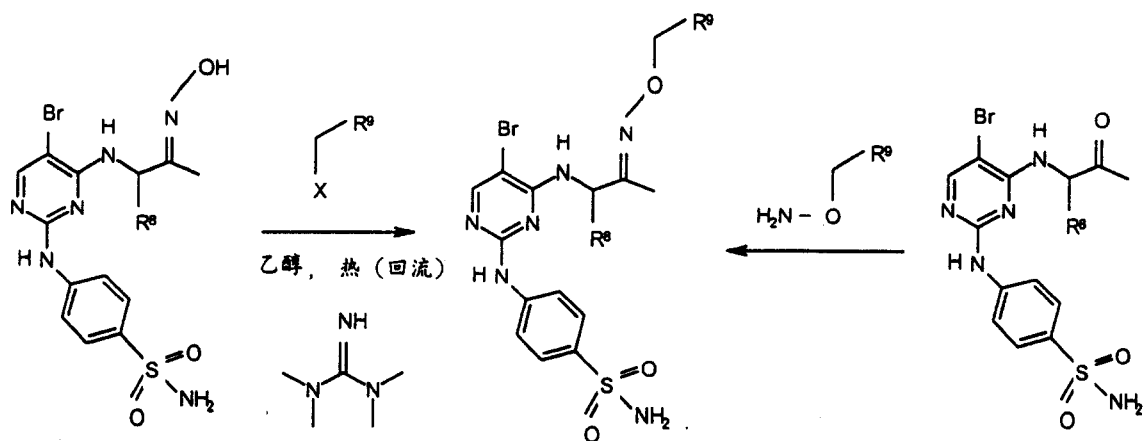
将 30 mg (0.0678 mmol) 的化合物 277 溶解在 1 ml 的甲醇/四氢呋喃 1: 1 中。添加约 10 mg 的硼氢化钠后, 继续搅拌 2 小时。用约 3—4 滴的冰乙酸使反应停止并同时冷却, 然后蒸发浓缩。之后, 粗产物用少量的水处理, 抽滤, 重新用乙腈洗涤, 然后在 60℃ 下真空干燥。所希望化合物的产量为 21 mg (理论值的 70%)。

实施例号	288	289
产率	52%	70%
质量	EI: M^+ 465 (5%) 358 (40%) 207 (31%)	ESI: MH^+ 446 (100%) 444 (93%) 117 (20%)

实施例 290

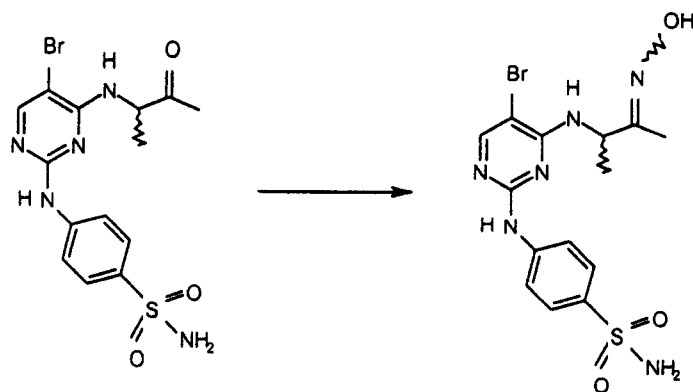
制备通式 I 之脒醚-嘧啶化合物

根据以下反应路线制备脒醚化合物:



R^8 和 R^9 与通式 I 中的定义相同。

实施例 290 的制备



使 50 mg (0.12 mmol) 的化合物 282、34 mg 的羟基氯化铵和 150 mg 的氢氧化钾粉末在 2 ml 的甲醇中回流 2 小时。将反应混合物倾倒在冰水中，用冰乙酸进行酸化，用二氯甲烷/异丙醇 4: 1 萃取 3 次，用硫酸镁干燥，然后蒸发浓缩。将残留物悬浮在乙腈中，抽滤，然后在 60℃ 下干燥。所希望产物的产量为 28 mg (理论值的 54%)。

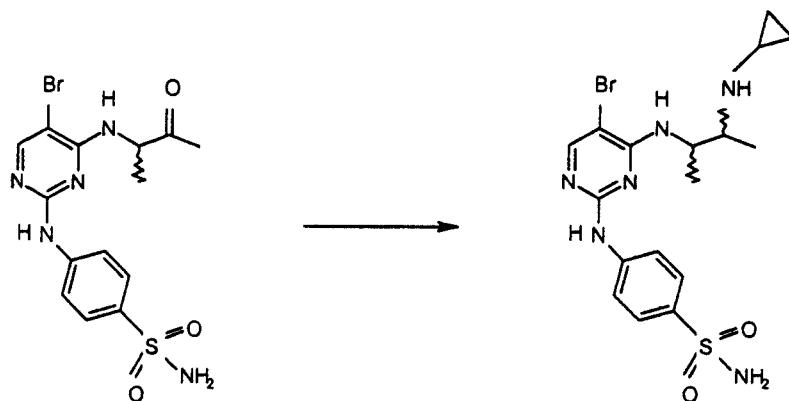
质量: ESI MH^+ 429 (29%), 371 (61%), 289 (91%)

按照类似的方法制备以下化合物:

实施例号	291	292	293
产率	34%	36%	40%
质量	ESI: MH^+ 443 (95%) 445 (99%) 373 (32%)	ESI: MH^+ 485 (92%) 487 (99%)	ESI: MH^+ 487 (91%) 489 (89%) 373 (32%)

实施例 294

还原氨化



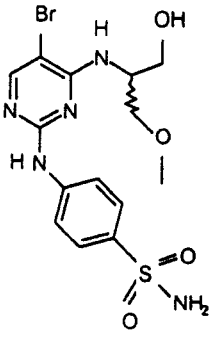
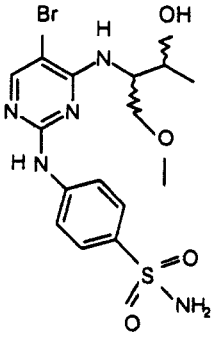
将 50 mg (0.12 mmol) 的化合物 282 和 7.5 mg (0.132 mmol) 的环丙胺溶解在 2 ml 的 1, 2-二氯乙烷中。添加 9.1 mg (0.144 mmol) 的氰基硼氢化钠后, 搅拌 12 小时。用二氯甲烷/异丙醇 4: 1 稀释, 用水洗涤 2 次, 用硫酸镁干燥, 然后蒸发浓缩。残留物在硅胶上用二氯甲烷/甲醇 (95: 5) 进行色谱纯制。所希望化合物的产量为 18 mg (理论值的 33%)。

产率	33%
质量	ESI: MH^+ 457 (98%) 455 (93%), 249 (55%)

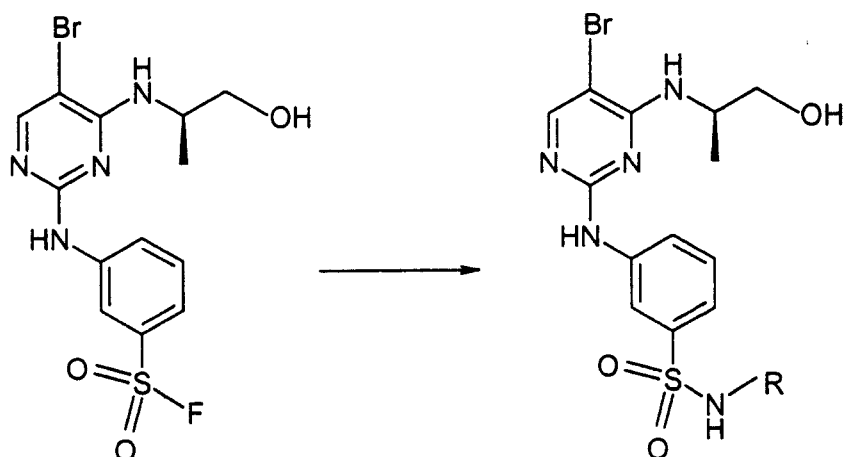
还类似地制备化合物 159、160、161、163、167、168、170、174、175、191、192、203 和 204。

实施例 295 和 296

按照类似于实施例 1 的方法制备以下两个化合物：

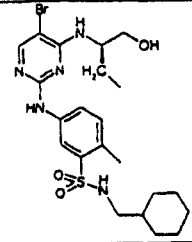
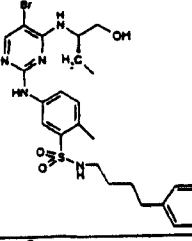
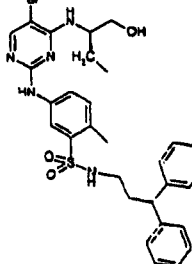
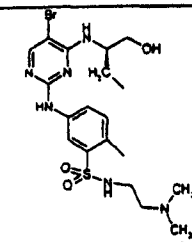
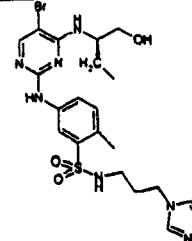
		
实施例号	295	296
产率	46%	47%
质量	ESI: MH ⁺ 432 (30%) 434 (31%) 123 (100%)	ESI: MH ⁺ 446 (45%) 448 (49%) 123 (90%)

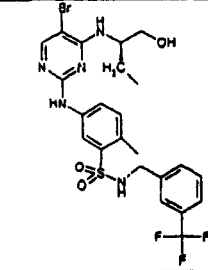
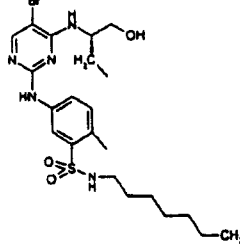
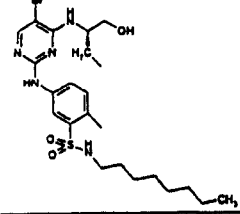
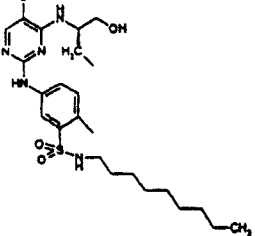
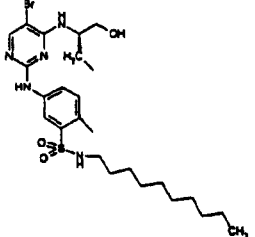
通式 I 之磺酰胺的制备

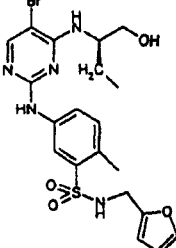
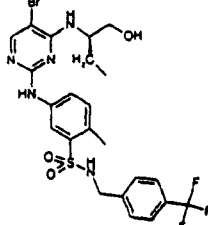
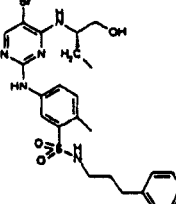
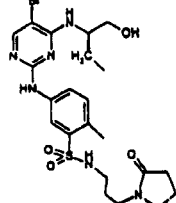
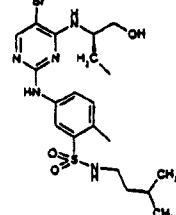


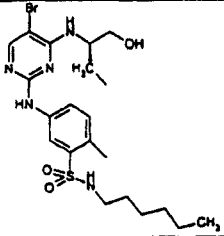
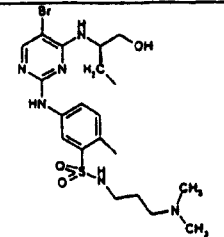
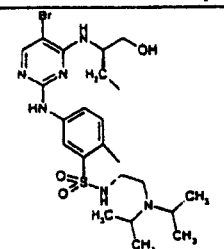
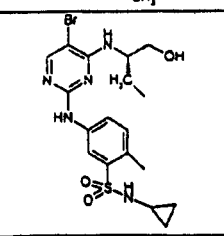
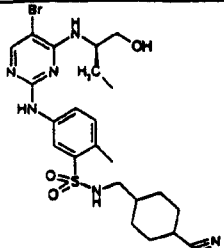
将 0.2 mmol 的磺酰氟引入合成机的反应器中。添加 1.0 ml 的溶剂，优选 2-丁醇。通过移液管顺序地添加 0.2 ml (0.2 mmol) 溶解在溶剂（例如 DMSO 或 2-丁醇）中的 DMAP 以及 0.2 ml (0.2 mmol) 溶解在 2-丁醇中的胺。在 80℃ 下搅拌反应混合物 20 小时。反应完成后，粗产物用吸液管取出粗产物，并用 1.0 ml 的 THF 重新洗涤反应器。粗产物的溶液进行蒸发浓缩，然后通过 HPLC 纯制。

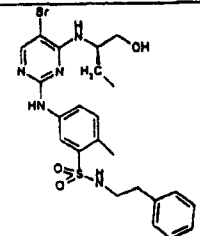
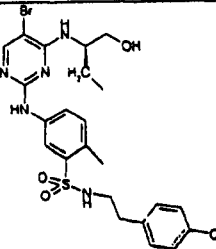
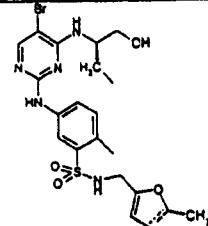
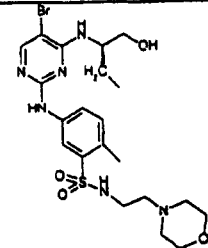
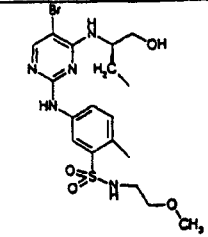
制备以下化合物:

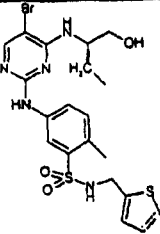
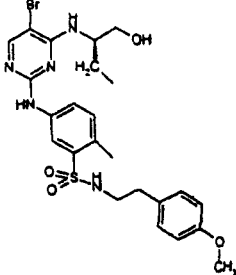
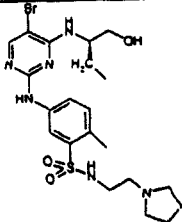
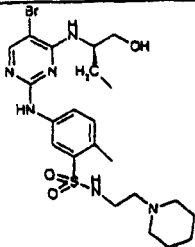
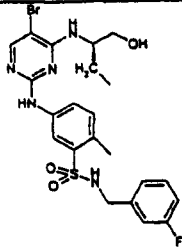
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
297		526,4968	526/528
298		562,5298	562/564
299		624,6006	624/626
300		501,4471	501/503
301		538,4682	538/540

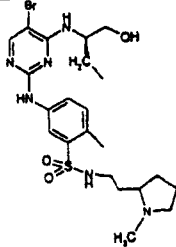
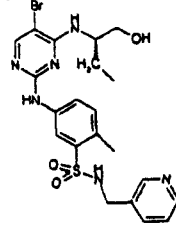
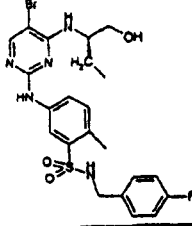
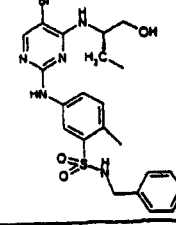
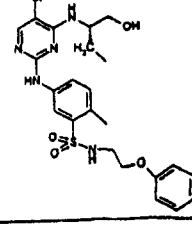
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
302		588,4465	588/590
303		528,5126	528/530
304		542,5394	542/544
305		556,5662	556/558
306		570,593	570/572

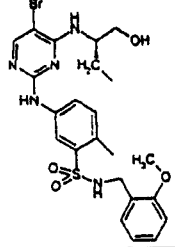
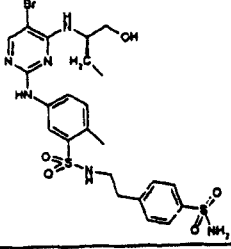
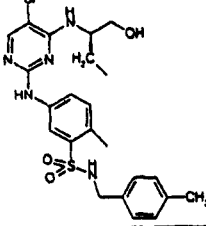
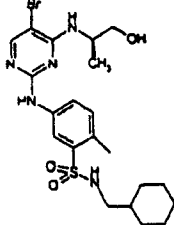
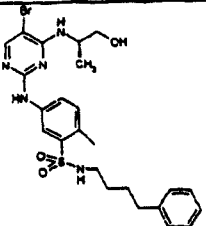
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
307		510,4106	510/512
308		588,4465	588/590
309		548,503	548/550
310		555,4949	555/557
311		500,459	500/502

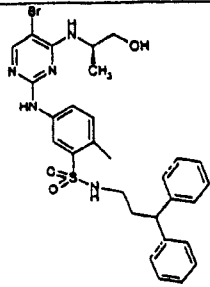
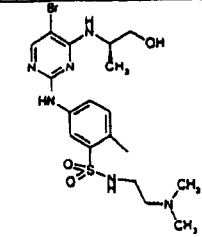
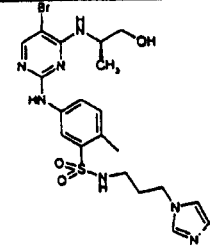
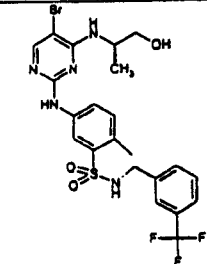
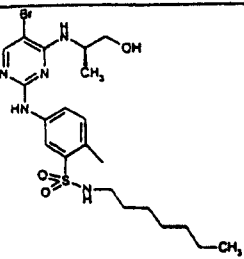
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
312		514,4858	514/516
313		515,4739	515/517
314		557,5543	557/559
315		470,3896	470/472
316		551,5069	551/553

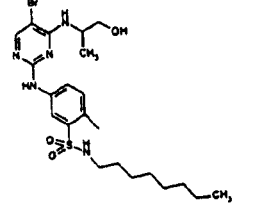
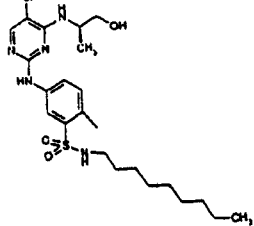
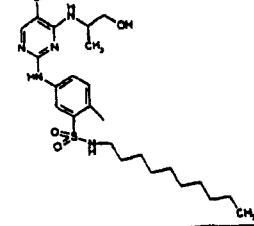
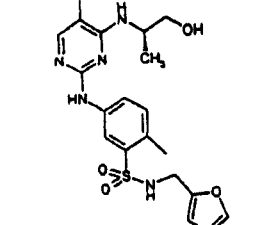
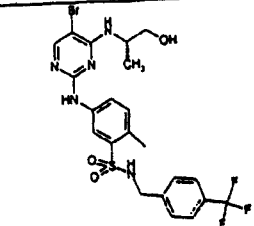
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
317		534,4762	534/536
318		568,9213	568/570
319		524,4374	524/526
320		543,4839	543/545
321		488,4044	488/490

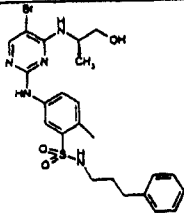
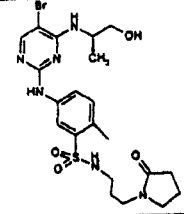
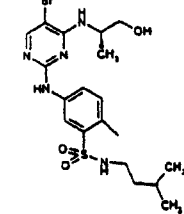
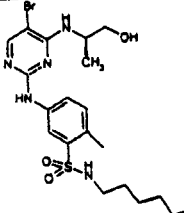
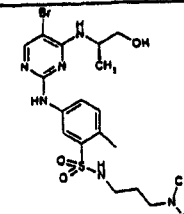
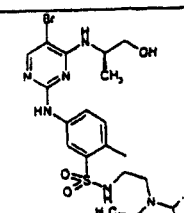
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
322		526,4776	526/528
323		564,502	564/566
324		527,4849	527/529
325		541,5117	541/543
326		538,4395	538/540

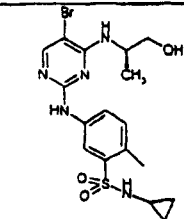
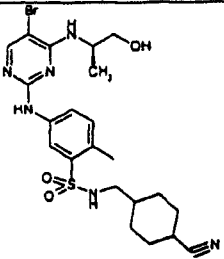
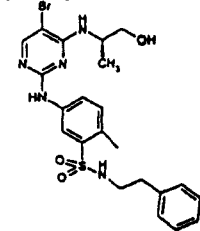
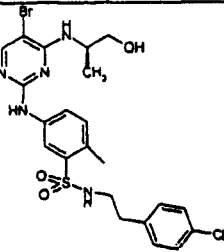
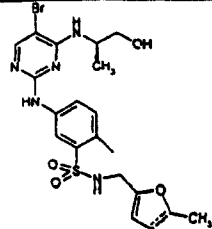
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
327		541,5117	541/543
328		521,4375	521/523
329		538,4395	538/540
330		521,4375	521/523
331		550,4752	550/552

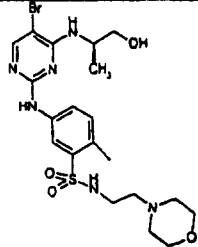
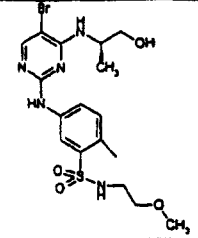
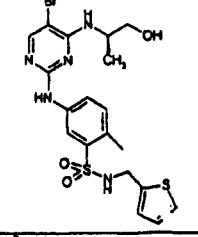
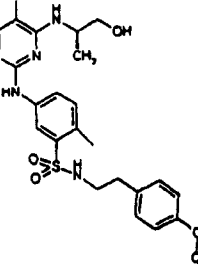
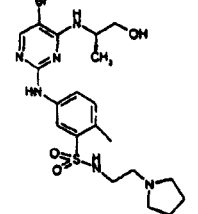
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
332		550,4752	550/552
333		613,5551	613/615
334		534,4762	534/536
335		512,47	512/514
336		548,503	548/550

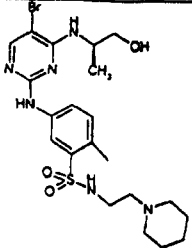
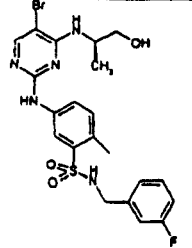
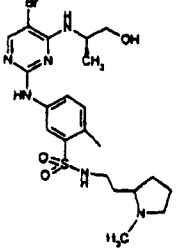
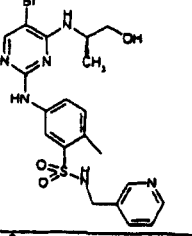
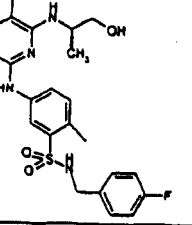
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
337		610,5738	610/612
338		487,4203	487/489
339		524,4414	524/526
340		574,4197	574/576
341		514,4858	516/514

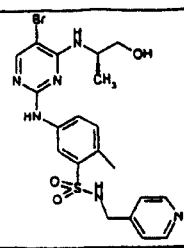
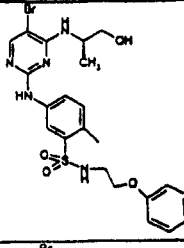
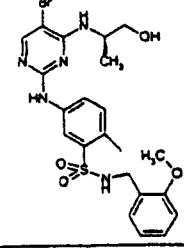
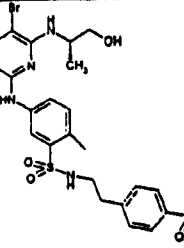
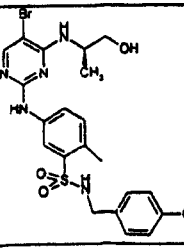
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
342		528,5126	528/530
343		542,5394	542/544
344		556,5662	556/558
345		496,3838	496/498
346		574,4197	574/576

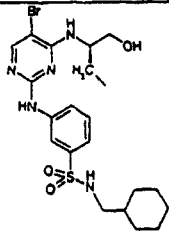
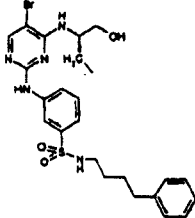
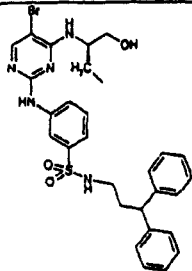
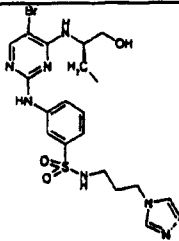
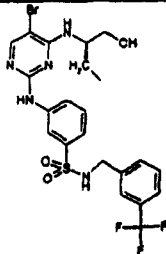
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
347		534,4762	534/536
348		541,4681	541/543
349		486,4322	486/488
350		500,459	500/502
351		501,4471	501/503
352		543,5275	543/545

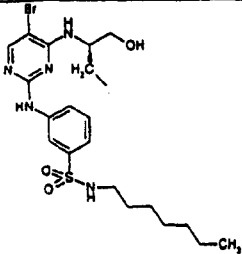
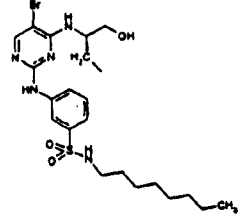
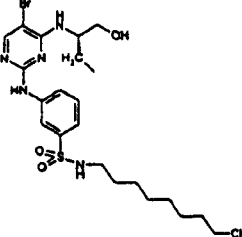
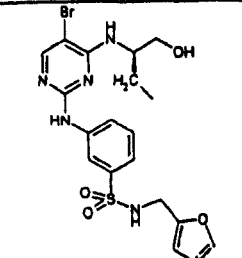
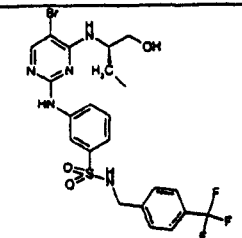
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
353		456,3628	456/458
354		537,4801	537/539
355		520,4494	520/522
356		554,8945	554/556
357		510,4106	510/512

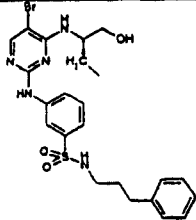
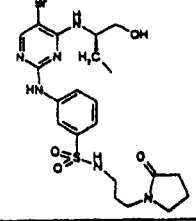
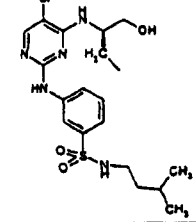
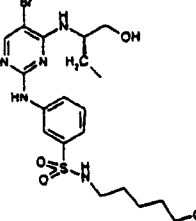
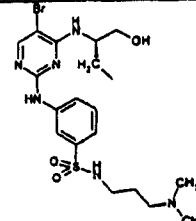
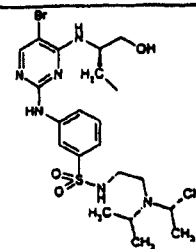
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
358		529,4571	529/531
359		474,3776	474/476
360		512,4508	541/514
361		550,4752	550/552
362		513,4581	513/515

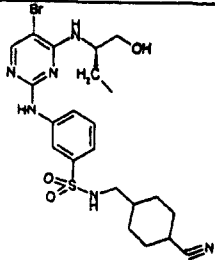
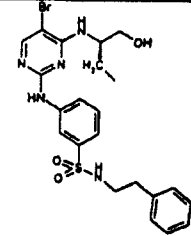
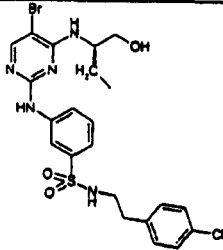
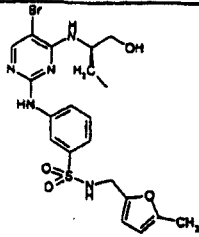
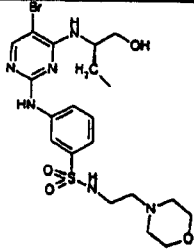
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
363		527,4849	527/529
364		524,4127	524/526
365		527,4849	527/529
366		507,4107	507/509
367		524,4127	524/526

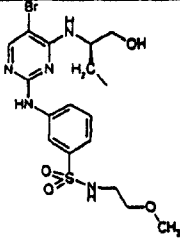
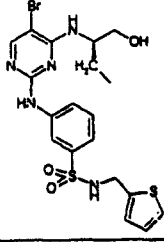
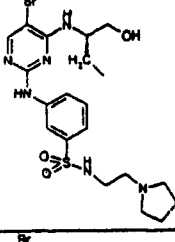
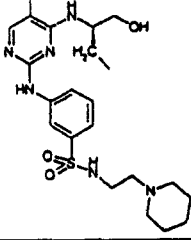
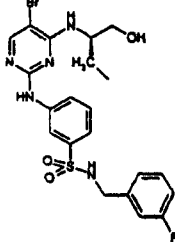
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
368		507,4107	507/509
369		536,4484	536/538
370		536,4484	536/538
371		599,5283	599/601
372		520,4494	520/522

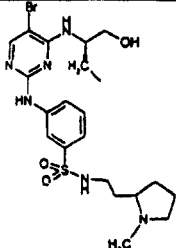
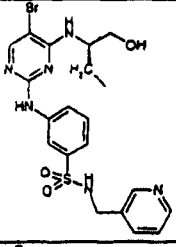
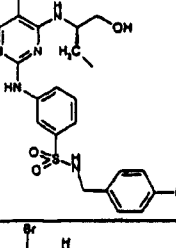
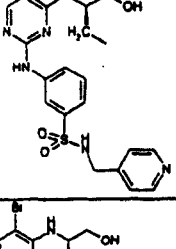
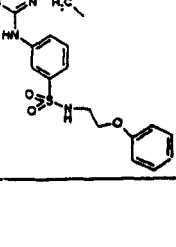
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
373		512,47	512/514
374		548,503	548/550
375		610,5738	610/612
376		524,4414	524/526
377		574,4197	574/576

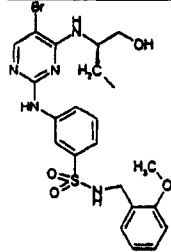
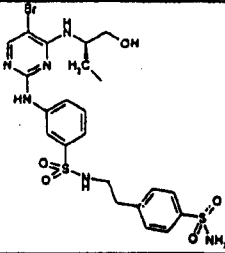
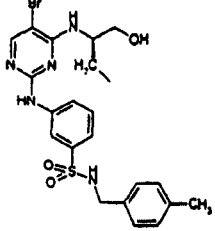
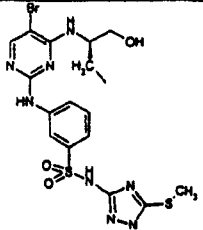
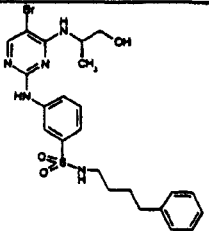
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
378		514,4858	514/516
379		528,5126	528/530
380		542,5394	542/544
381		496,3838	496/498
382		574,4197	574/576

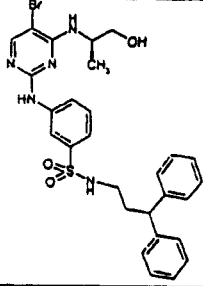
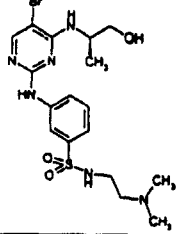
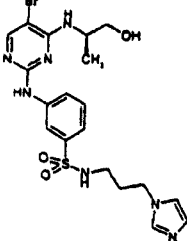
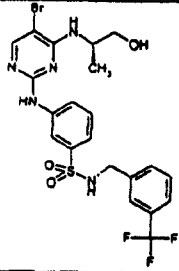
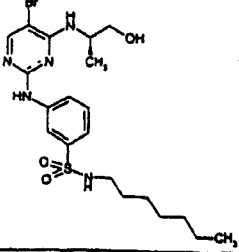
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
383		534,4762	534/536
384		541,4681	541/543
385		486,4322	486/488
386		500,459	500/502
387		501,4471	501/503
388		543,5275	543/545

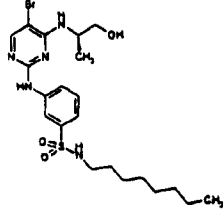
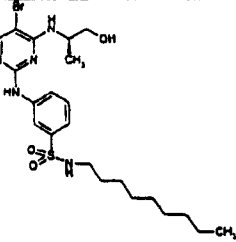
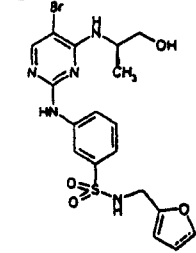
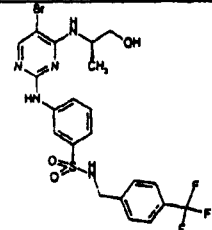
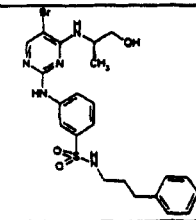
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
389		537,4801	537/539
390		520,4494	520/522
391		554,8945	554/556
392		510,4106	510/512
393		529,4571	529/531

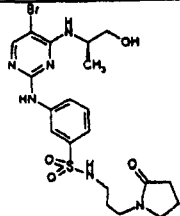
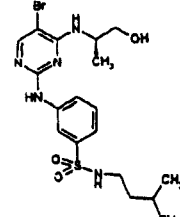
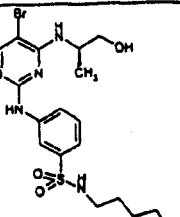
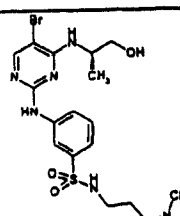
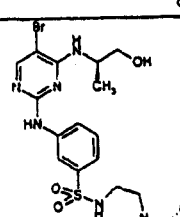
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
394		474,3776	474/476
395		512,4508	512/514
396		513,4581	513/515
397		527,4849	527/529
398		524,4127	524/526

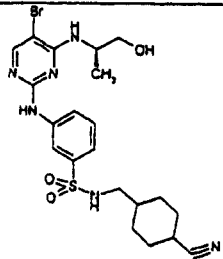
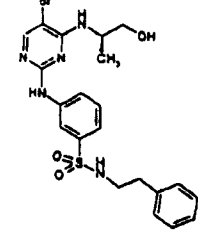
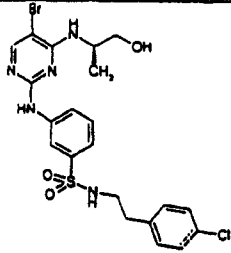
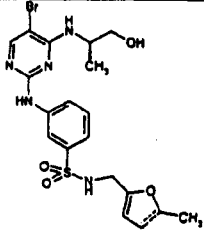
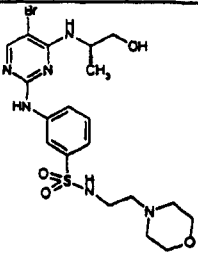
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
399		527,4849	527/529
400		507,4107	507/509
401		524,4127	524/526
402		507,4107	507/509
403		536,4484	526/538

实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
404		536,4484	536/538
405		599,5283	599/601
406		520,4494	520/522
407		529,4419	529/531
408		534,4762	534/536

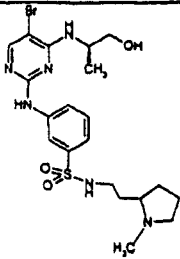
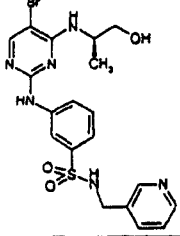
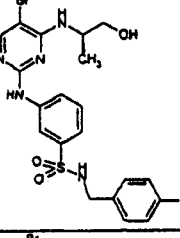
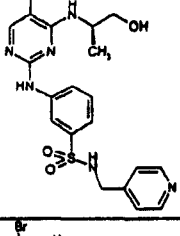
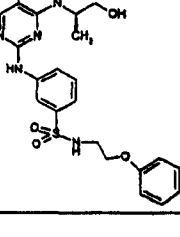
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
409		596,547	596/598
410		473,3935	473/475
411		510,4146	510/512
412		560,3929	560/562
413		500,459	500/502

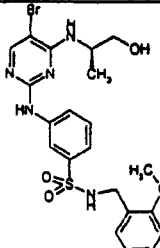
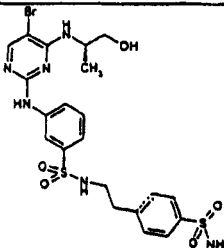
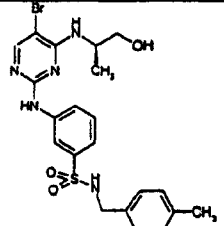
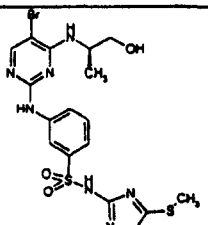
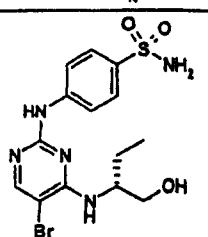
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
414		514,4858	514/516
415		528,5126	528/530
416		482,357	482/484
417		560,3929	560/562
418		520,4494	520/522

实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
419		527,4413	527/529
420		472,4054	472/474
421		486,4322	486/488
422		487,4203	487/489
423		529,5007	529/531

实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
424		523,4532	523/525
425		506,4226	506/508
426		540,8677	540/542
427		496,3838	496/498
428		515,4303	515/517

实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
429		460,3508	460/462
430		498,424	498/500
431		499,4313	499/501
432		513,4581	513/515
433		510,3859	510/512

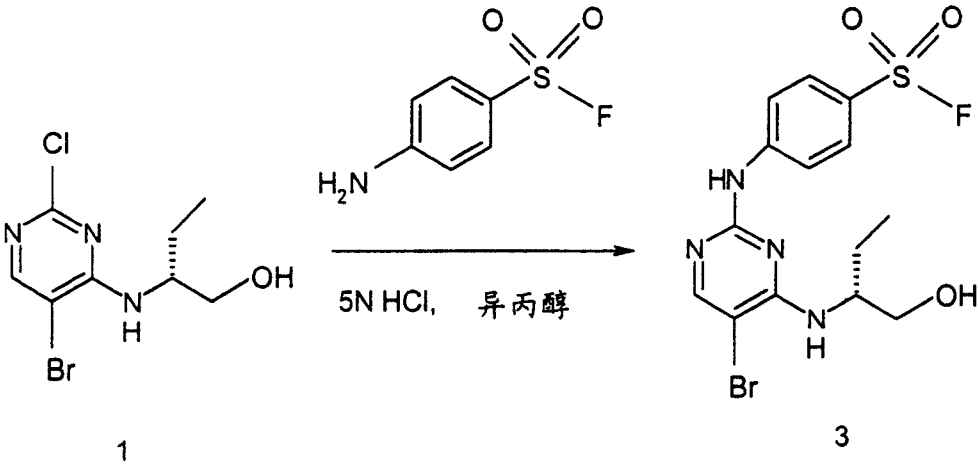
实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
434		513,4581	513/515
435		493,3839	493/495
436		510,3859	510/512
437		493,3839	493/495
438		522,4216	522/524

实施例号	化合物	摩尔重量	ESI-MS
439		522,4216	522/524
440		585,5015	585/587
441		506,4226	506/508
442		515,4151	515/517
443 *)		416,30	416/418

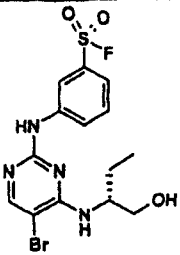
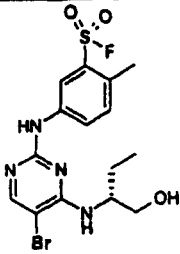
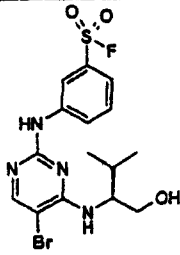
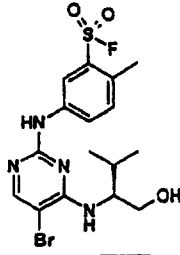
*) 根据磺酰胺中描述的方法制得的

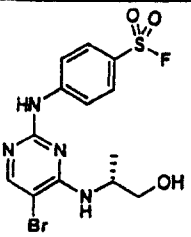
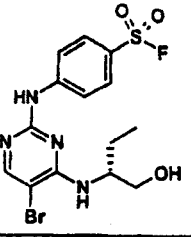
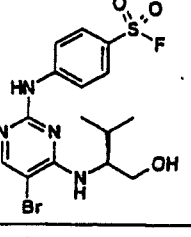
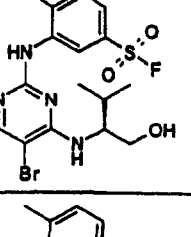
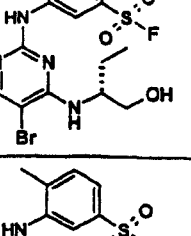
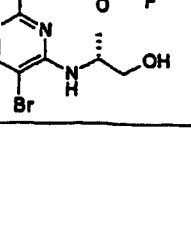
通式 I 之嘧啶-磺酰氟的制备

类似于磺酰胺的制备方法制备嘧啶-磺酰氟

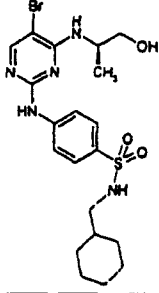
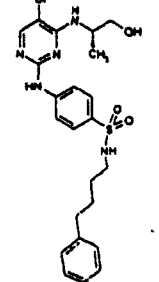
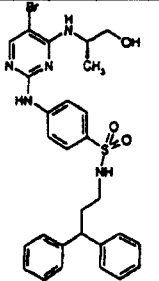
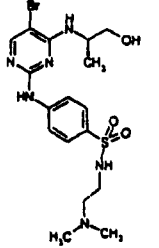


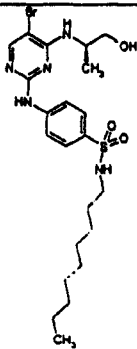
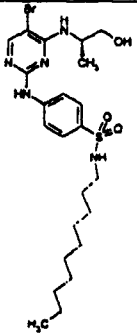
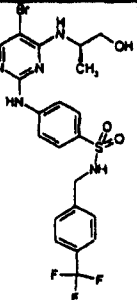
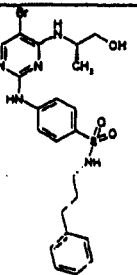
实施例号	化合物	摩尔重量	熔点 (°C) 和 EIS-MS
444		405.25	217-220 405/407
445		419.27	196-202 419/421

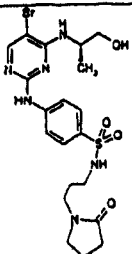
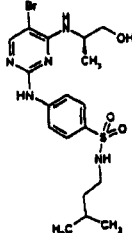
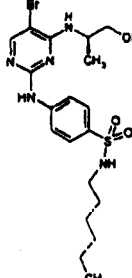
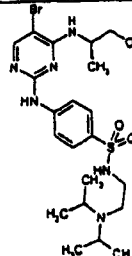
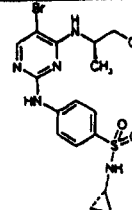
实施例号	化合物	摩尔重量	熔点 [°C] 和 ESI-MS
446		419,27	165-196 419/421
447		433,30	198-204 433/435
448		433,30	144-149 433/435
449		447,33	219-222 447/449

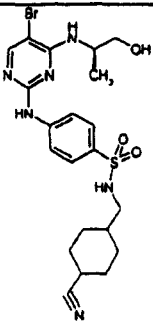
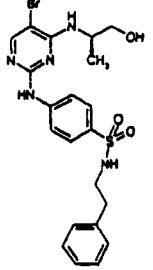
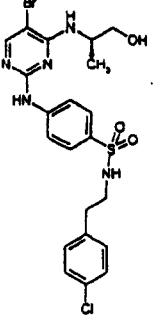
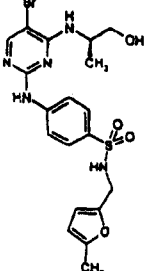
实施例号	化合物	摩尔重量	熔点 [°C] 和 ESI-MS
450		405,25	170-173 405/407
451		419,27	226-228 419/421
452		433,30	 433/435
453		447,33	 447/449
454		433,30	 433/435
455		419,27	 419/421

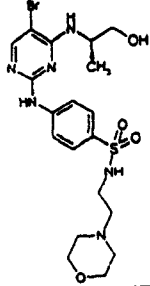
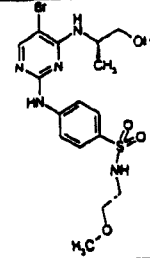
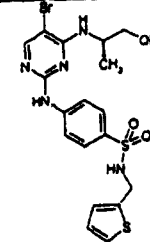
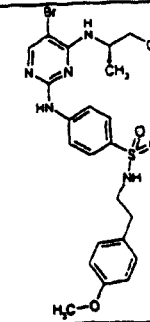
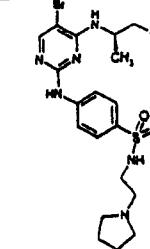
按照类似于上述实施例的方法制备以下对位化合物:

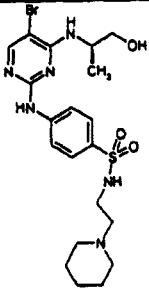
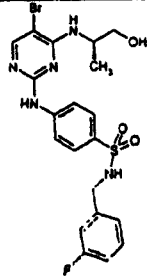
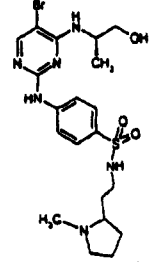
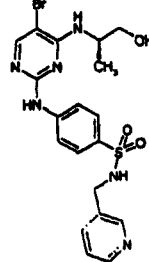
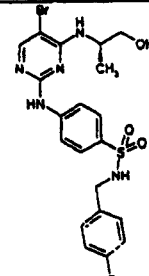
实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
456		498,4432	498/500
457		534,4762	534/536
458		596,547	596/598
459		473,3935	473/475

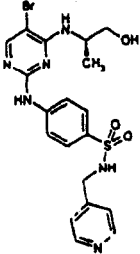
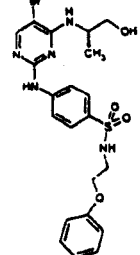
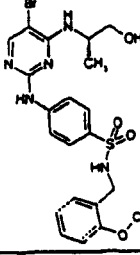
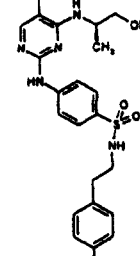
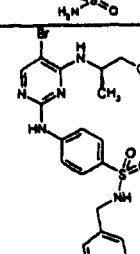
实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
464		528,5126	528/530
465		542,5394	542/544
466		560,3929	560/562
467		520,4494	520/522

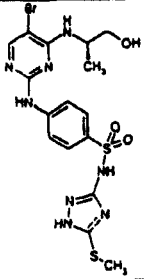
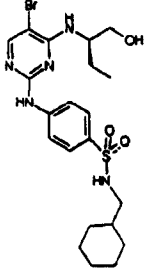
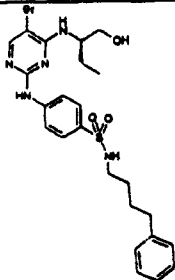
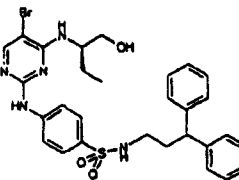
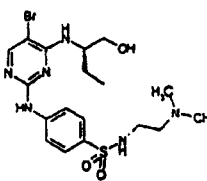
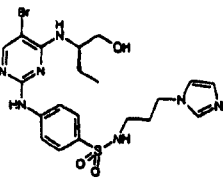
实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
468		527,4413	527/529
469		472,4054	472/474
470		486,4322	486/488
471		529,5007	529/531
472		442,336	442/444

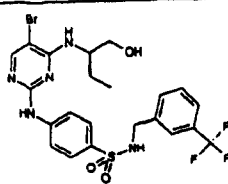
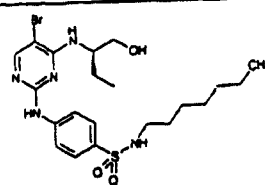
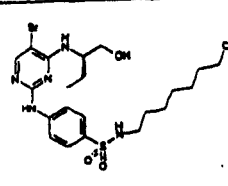
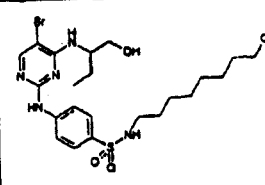
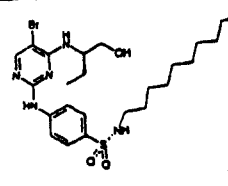
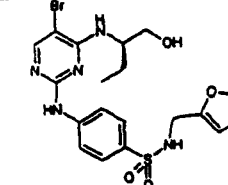
实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
473		523,4532	523/525
474		506,4226	506/508
475		540,8677	540/542
476		496,3838	496/498

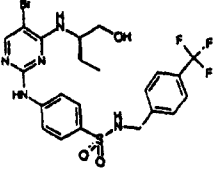
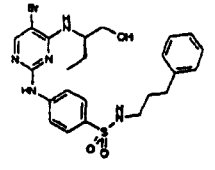
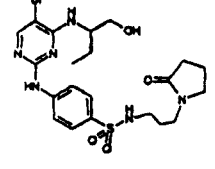
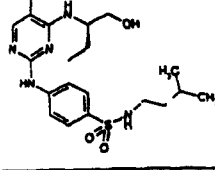
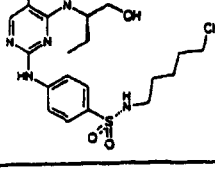
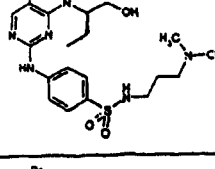
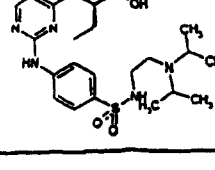
实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
477		515,4303	515/517
478		460,3508	460/462
479		498,424	498/500
480		536,4484	536/538
481		499,4313	499/501

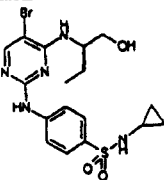
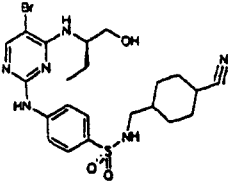
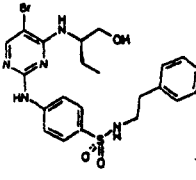
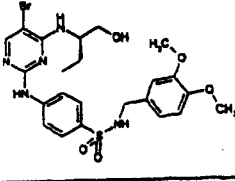
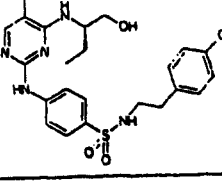
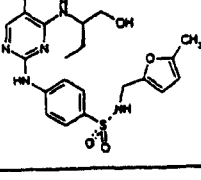
实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
482		513,4581	513/515
483		510,3859	510/512
484		513,4581	513/515
485		493,3839	493/495
486		510,3859	510/512

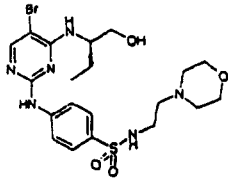
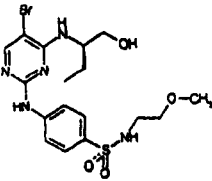
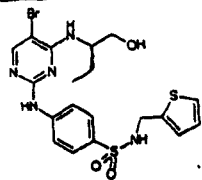
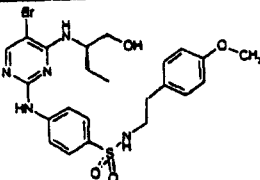
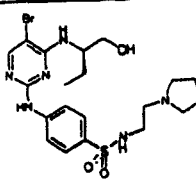
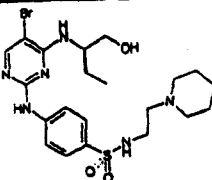
实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
487		493,3839	493/495
488		522,4216	522/524
489		522,4216	522/524
490		585,5015	585/587
491		506,4226	506/508

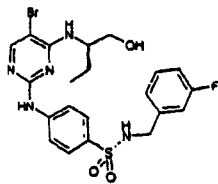
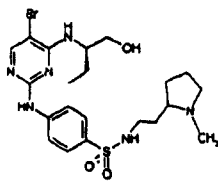
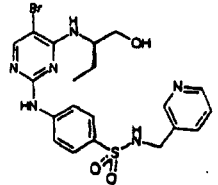
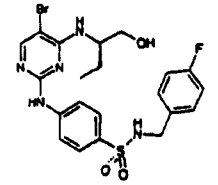
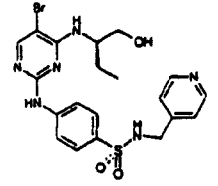
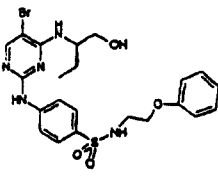
实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
492		515,4151	515/517
493		512,47	
494		548,503	
495		610,5738	
496		487,4203	
497		524,4414	

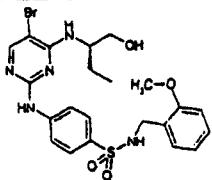
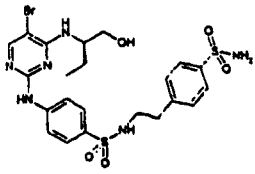
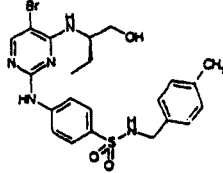
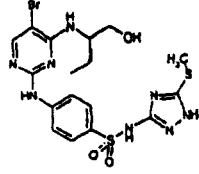
实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
498		574,4197	
499		514,4858	
500		528,5126	
501		542,5394	
502		556,5662	
503		496,3838	

实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
504		574,4197	
505		534,4762	
506		541,4681	
507		486,4322	
508		500,459	
509		501,4471	
510		543,5275	

实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
511		456,3628	
512		537,4801	
513		520,4494	
514		566,4742	
515		554,8945	
516		510,4106	

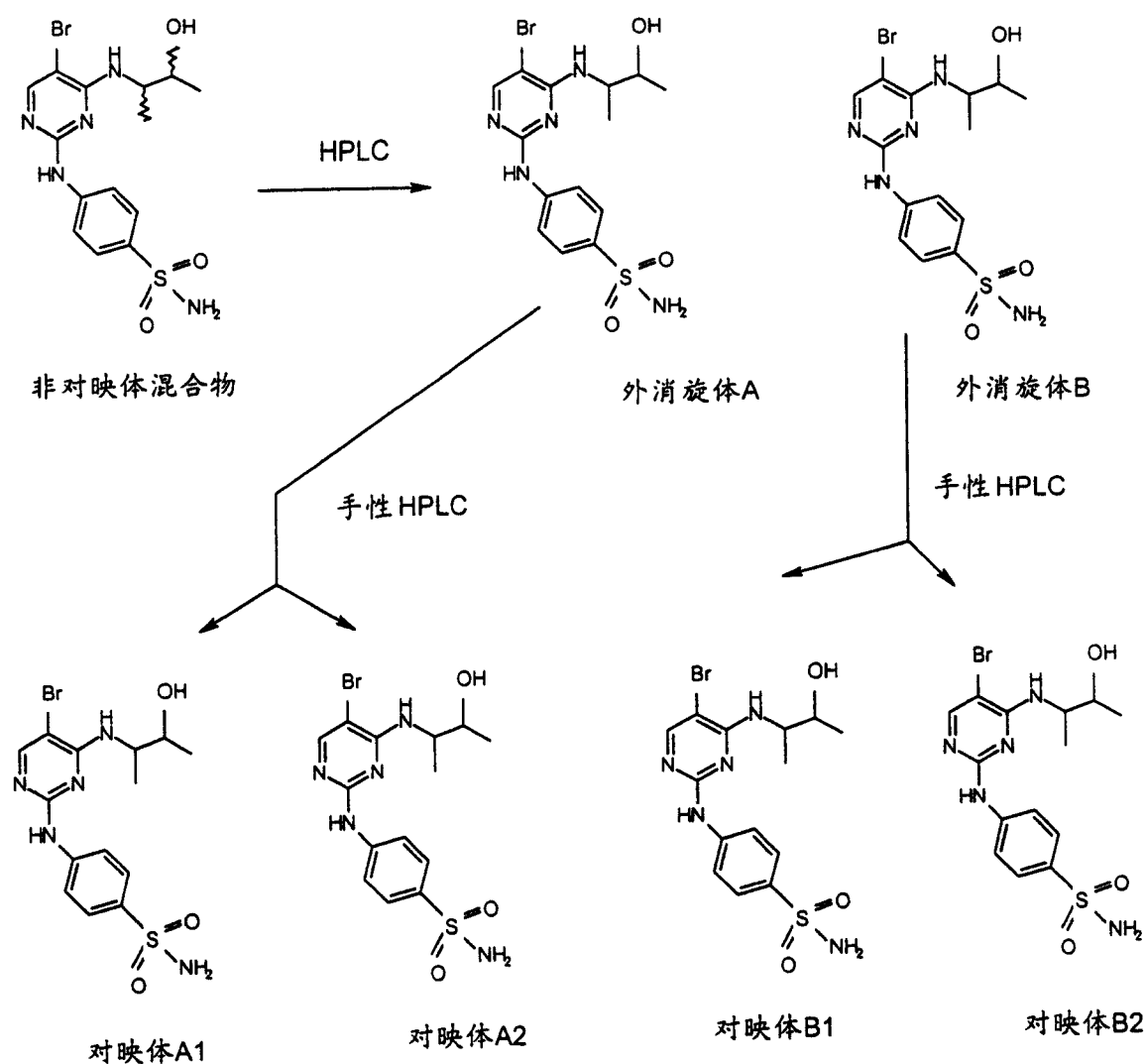
实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
517		529,4571	
518		474,3776	
519		512,4508	
520		550,4752	
521		513,4581	
522		527,4849	

实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
523		524,4127	
524		527,4849	
525		507,4107	
526		524,4127	
527		507,4107	
528		536,4484	

实施例号	化合物	分子量	ESI-MS
529		536,4484	
530		599,5283	
531		520,4494	
532		529,4419	

本发明化合物的非对映体混合物的分离

化合物 274 之非对映体混合物的分离



非对映体混合物通过 HPLC 被分离为两个相应的外消旋体(A 和 B)。

分离条件是：

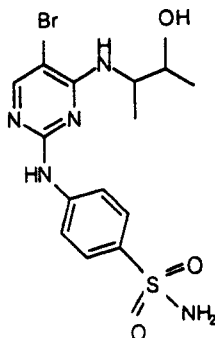
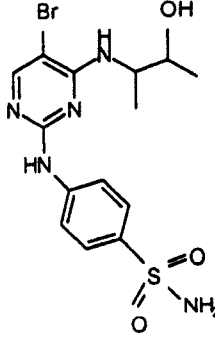
柱：Kromasil C18 (5 μ m) 150 $\times$ 4.6 mm

洗脱剂：25%乙腈 / 含有 1 ml NH₃/L 的水

流速：1.0 ml/min

检测：PDA 300 nm

保留时间：外消旋体 A 11.6 min，外消旋体 B 12.4 min

		
NMR	DMSO-d ₆ : 9.68, s, 1H 8.12, s, 1H 7.87, d, 2H 7.70, d, 2H 7.14, s, 2H 6.15, d, 1H 5.01, d, 1H 4.10, m, 1H 3.80, m, 1H 1.22, d, 3H 1.1, d, 3H	DMSO-d ₆ : 9.68, s, 1H 8.11, s, 1H 7.85, d, 2H 7.69, d, 2H 7.16, s, 2H 6.35, d, 1H 4.90, d, 1H 4.08, m, 1H 3.80, m, 1H 1.18, d, 3H 1.12, d, 3H

非对映体混合物通过 HPLC 被分离为两个相应的外消旋体(A 和 B)。

分离条件是:

柱: Chiralpak AD (10 μ m) 250 $\times$ 4.6 mm

洗脱剂: 己烷 / 乙醇 80: 20

流速: 1.0 ml/min

检测: PDA 300 nm

保留时间: 对映体 A1—16.6 min, 对映体 A2—19.6 min

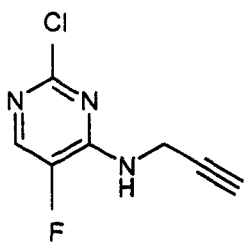
对映体 B1—16.0 min, 对映体 B2—17.8 min

优选用于制备根据本发明之式 I 化合物的中间制备阶段。

实施例 1.0

制备 N-(2-氯-5-氟-4-嘧啶基)-N-2-丙炔基胺

将 11.1 g (66 mmol) 的 2, 4-二氯-5-氟嘧啶溶解在 60 ml 的乙腈中, 然后添加 10.2 ml (73 mmol) 的三乙胺和 6.0 ml (86 mmol) 的丙炔基胺。反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后倾倒在水中。混合物用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相在硫酸镁上干燥, 然后减压蒸发溶剂。残留物用异丙基醚/己烷重结晶后, 得到 10.6 g (理论值的 87%) 的产物。



5-H 8.18 (3.3Hz, 1H) 溶剂: DMSO

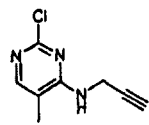
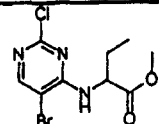
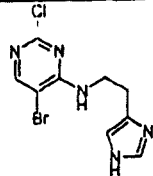
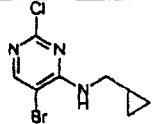
4CH 4.14 (dd, 2H) 产率 87%

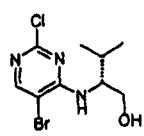
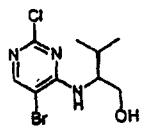
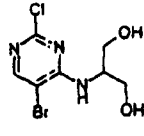
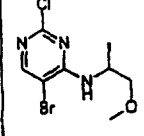
3.20 (t, 1H) 熔点: 96°C

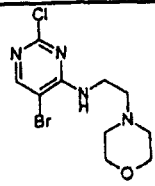
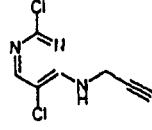
NH8.65 (tb, 1H)

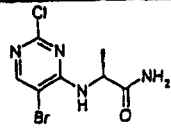
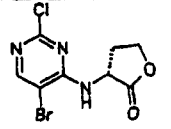
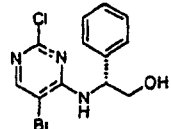
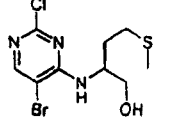
以下描述的 4-(二氨基环己基) 衍生物是通过用三乙酰氧基硼氢化物对所述的酮基衍生物进行还原氨化而合成的 (Abdel-Magid, Carson, Harris, Maryanoff, Sha, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3849)。酮基衍生物是通过相应醇的 TPAP 氧化反应而得到的 (Griffith, Ley, *Aldrichimica Acta* 1990, 23, 13)。

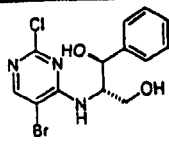
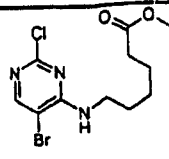
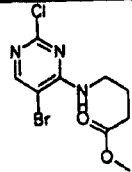
按照类似的方法制备以下中间产物:

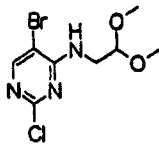
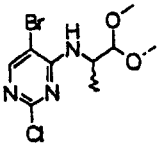
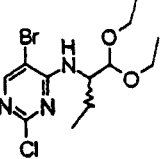
				
实施例号	1.1	1.2	1.3	1.4
溶剂	CDCl ₃	DMSO	DMSO	DMSO
5-H	7.87 (s,1H)	8.34 (s,1H)	8.24 (s,1H)	8.23 (s,1H)
4CH	4.32 (dd,2H)	4.48 (q,1H)	3.59 (td,2H)	3.21 (t,2H)
	2.30 (t,1H)	1.93 (dq,2H)	2.78 (t,2H)	1.10 (mc,1H)
5CH	2.03 (s,3H)	0.92 (t,3H)	7.57 (s,1H)	0.42 (mc,2H)
		3.66 (s,3H)	6.85 (s,1H)	0.37 (mc,2H)
NH	4.91 (sb,1H)	7.69 (d,1H)	7.90 (tb,1H)	7.84 (t,1H)
			11.92 (sb,1H)	
产率	80%	42%	33%	74%
熔点	121-121.5°C	73°C	90°C	98°C

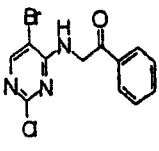
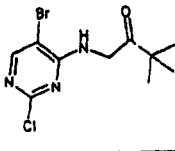
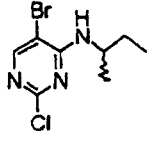
				
实施例号	1.5	1.6	1.7	1.8
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.26 (s, 1H)	8.26 (s, 1H)	8.27 (s, 1H)	8.37 (s, 1H)
4CH	3.59 (mc, 2H)	3.58 (mc, 2H)	3.53 (sb, 4H)	4.40 (m, 1H)
	3.90 (mc, 1H)	3.97 (mc, 1H)	4.14 (mc, 1H)	3.49 (dd, 1H)
	1.98 (mc, 1H)	1.96 (mc, 1H)		3.33 (dd, 1H)
	0.94 (d, 3H)	0.92 (d, 3H)		3.26 (s, 3H)
	0.86 (d, 3H)	0.84 (d, 3H)		1.15 (d, 3H)
OH	4.67 (mb, 1H)	4.74 (t, 1H)	4.78 (sb, 2H)	
NH	6.75 (sb, 1H)	6.87 (d, 1H)	6.73 (sb, 1H)	7.29 (d, 1H)
产率	82%	91%	41%	74%
熔点	113-114°C	121 - 122°C	155-156°C	油

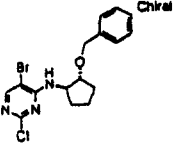
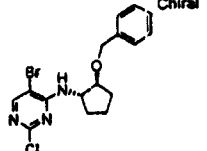
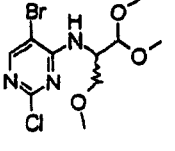
		
实施例号	1.9	1.10
溶剂	DMSO	DMSO
6-H	8.24 (s, 1H)	8.36 (s, 1H)
4CH	3.49 (q, 2H)	4.14 (d, 2H)
	2.50 (t, 2H)	3.18 (t, 1H)
	2.42 (t, 4H)	
	3.56 (t, 4H)	
OH		
NH	7.57 (sb, 1H)	8.40 (s, 1H)
产率	31%	73
熔点	118 – 119°C	103 – 104°C

				
实施例号	1.11	1.12	1.13	1.14
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.30 (s,1H) 4.46 (dq,1H) 1.38 (d,3H)	8.32 (s,1H) 5.04 (q,1H) 2.39 (m,2H)	8.29 (s,1H) 3.7-3.9 (2H) 5.19 (m,1H) 7.2-7.4 (5H)	8.24 (s,1H) 4.25 (m,1H) 3.48 (m,2H)
NH	7.60 (sb,1H)	4.31 (q,1H)	7.72 (d,1H) 5.09 (t,1H)	1.86 (m,2H)
OH	7.29 (sb,1H) 7.21 (d,1H)	4.40 (t,1H) 8.13 (d,1H)		2.43 (m,2H) 2.03(s,3H) 7.13 (d,1H) 4.88 (t,1H)
产率	87%	63%	99%	78%
熔点	234°C 分解	210°C 分解	152-153°C	130°C

			
实施例号	1.15	1.16	1.17
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO
6-H	8.20 (s, 1H) 3.55 (m, 2H) 4.22 (m, 1H) 5.03 (m, 2H) 7.1-7.4 (5H)	8.21 (s, 1H) 3.33 (q, 2H) 1.53 (m, 4H) 1.28 (m, 2H) 2.29 (t, 2H)	8.22 (s, 1H) 3.39 (q, 2H) 2.26 (t, 2H) 1.79 (q, 2H)
NH	6.53 (d, 1H) 5.93 (d, 1H)	7.74 (t, 1H)	7.78 (t, 1H) 12.11 (sb, 1H)
产率	93%	99%	11%
熔点	油	油	油

			
实施例号	1.18	1.19	1.20
产率	86 %	64 %	87%
质量	ESI : MH ⁺ 297(2%) 266 (22%) 234 (30%)	ESI : MH ⁺ 311 (2%) 248 (20%) 236 (18%)	CI : M ⁺ 354 (100%) 352 (72%) 308 (54%)

			
实施例号	1.21	1.22	1.23
产率	26 %	~20%	89%
质量	EI : M ⁺ 327 (10%) 222 (36%) 105 (100%)	NMR, CDCl ₃ 8,16 (s, 1H) 6,55 (s, 1H) 4,43 (d, 2H) 1,29 (s, 9H)	EI : M ⁺ 265 (15%) 236 (100%) 209 (18%)

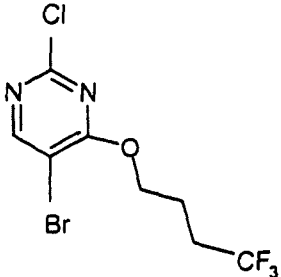
			
实施例号	1.24	1.25	1.26
产率	75 %	70 %	83 %
质量	CI : M ⁺ 384 (100%) 212 (21%) 91 (7%)	CI M ⁺ 384 (100%) 212 (21%) 91 (7%)	ESI : 319 3% 278 100% 220 68%

实施例号	1.27
产率	98 %
质量	ESI: MH ⁺ 296 (90%) 298 (100%) 210 (12%)

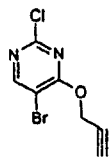
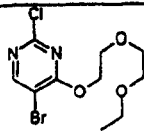
实施例 2.0

制备 5-溴-2-氯-4-(4,4,4-三氟丁氧基)嘧啶

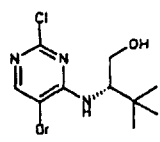
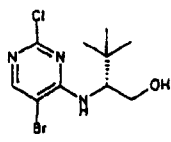
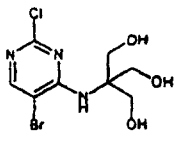
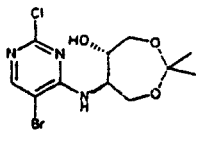
3.19 g (14 mmol) 的 5-溴-2,4-二氯嘧啶与 8.06 g (63 mmol) 的 4,4,4-三氟丁醇混合, 然后向其中缓慢添加 0.74 ml (8.4 mmol) 的三氟甲烷磺酸。在室温下搅拌反应混合物过夜, 然后倾倒在水中。混合物用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相在硫酸镁上干燥, 然后减压蒸发溶剂。产物中还总是含有各种量的 2,4-二烷氧基嘧啶。因此, 残留物用硅胶作为载体介质通过梯度色谱进行纯制(洗脱剂: 己烷和己烷/乙酸乙酯 9:1)。该过程中产物的产量为 1.70 g (38%), 另外还得到 1.93 g (34%) 的 5-溴-2,4-二(4,4,4-三氟丁氧基)嘧啶(起始物)。

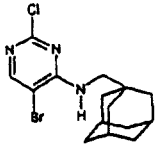
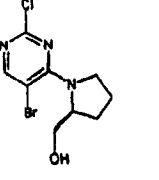
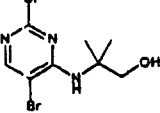
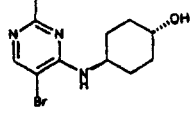
	5-H 8.74 (s, 1H) 4C 4.48 (t, 2H) H 2.00 (mc, 2H) 2.44 (mc, 2H) 5C H	色谱: H 至 H/EA 9: 1 产率: 38% 熔点: 66.5–67.5°C
---	--	---

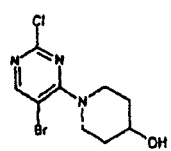
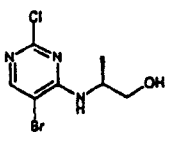
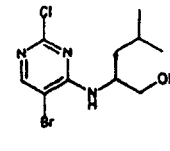
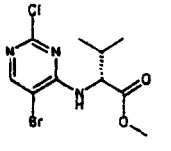
按照类似的方法制备以下化合物:

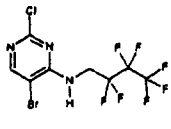
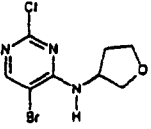
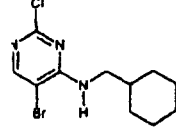
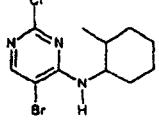
		
实施例号	2.1	2.2
	CDCl ₃	DMSO
5-H	8.49 (s,1H)	8.75 (s,1H)
4CH	5.10 (d,2H)	4.05 (mc,2H) 3.79 (mc,2H) 3.60 (mc,2H)
5CH	2.59 (t,1H)	3.48 (mc,2H) 3.40 (t,2H) 1.07 (t,3H)
色谱	H to H/EA 4:1	DCM to DCM/ MeOH 95:5
产率	78%	11%
熔点	55°C	油

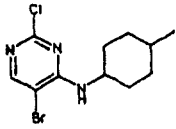
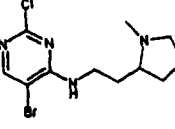
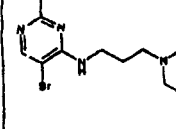
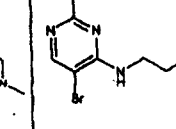
按照方法实施例1和2制备以下中间产物:

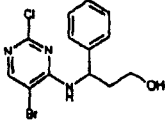
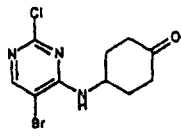
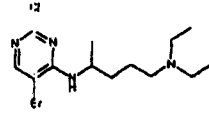
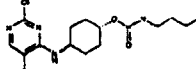
				
实施例号	1-2.1	1-2.2	1-2.3	1-2.4
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.26 (s, 1H) 6.65 (d, 1H) 4.70 (t, 1H) 4.10 (dt, 1H) 3.65 (at, 2H) 0.90 (s, 9H)	8.26 (s, 1H) 6.65 (d, 1H) 4.70 (t, 1H) 4.10 (dt, 1H) 3.65 (at, 2H) 0.90 (s, 9H)	8.29 (s, 1H) 6.32 (s, 1H) 4.39 (t, 3H) 3.74 (d, 6H)	8.28 (s, 1H) 7.09 (d, 1H) 5.05 (d, 1H) 3.95 (m, 1H) 3.60 (m, 5H) 1.30 (s, 3H) 1.28 (s, 3H)
产率	49%	70%	16%	92%
质量	309 (EI)	309 (EI)	314 (EI)	354 (EI)

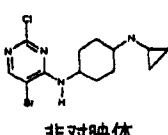
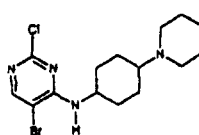
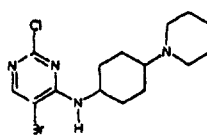
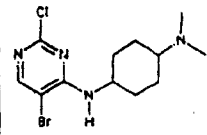
				
实施例号	1-2.5	1-2.6	1-2.7	1-2.8
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.15 (s,1H) 7.25 (t,1H) 3.16 (s,2H) 1.90 (s,3H) 1.61 (q,6H) 1.41 (s,6H)	8.22 (s,1H) 4.82 (t,1H) 4.49 (br,1H) 3.85 (m,1H) 3.76 (m,1H) 3.54 (m,1H) 3.40 (m,1H) 1.93 (m,3H) 1.80 (m,1H)	8.28 (s,1H) 6.29 (s,1H) 5.31 (t,1H) 3.39 (d,2H) 1.39 (s,6H)	8.22 (s,1H) 7.23 (d,1H) 4.60 (d,1H) 3.85 (m,1H) 3.35 (m,1H) 1.80 (m,4H) 1.53 (m,2H) 1.20 (m,2H)
产率	70%	75%	46%	24%
质量	357 (EI)	293 (EI)	281 (EI)	305 (EI)

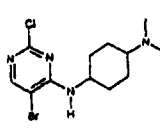
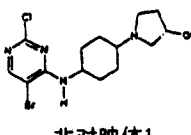
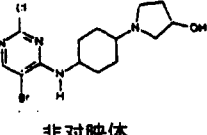
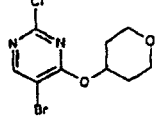
				
实施例号	1-2.9	1-2.10	1-2.11	1-2.12
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.38 (s, 1H) 4.81 (br, 1H) 3.96 (m, 2H) 3.72 (m, 1H) 3.30 (m, 2H) 1.81 (m, 2H) 1.48 (m, 2H)	8.22 (s, 1H) 7.05 (d, 1H) 4.82 (t, 1H) 4.18 (m, 1H) 3.42 (m, 2H) 1.15 (d, 3H)	8.21 (s, 1H) 7.36 (d, 1H) 4.31 (t, 1H) 4.22 (m, 1H) 3.47 (m, 2H) 1.51 (m, 2H) 1.37 (m, 1H) 0.68 (m, 6H)	8.31 (s, 1H) 7.32 (d, 1H) 4.35 (s, 1H) 3.68 (s, 3H) 2.32 (m, 1H) 0.90 (dd, 6H)
产率	19%	71%	99%	77 %
质量	292 (EI)	266 (EI)	308 (EI)	322 (ES)

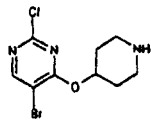
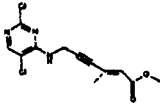
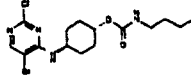
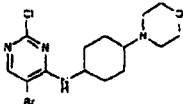
				 trans
实施例号	1-2.13	1-2.14	1-2.15	1-2.16
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.41 (s,1H) 8.11 (s,1H) 4.28 (t,2H)	8.25 (s,1H) 4.53 (m,1H) 3.88 (m,2H) 3.70 (dd,1H) 3.62 (dd,1H) 2.16 (m,1H) 2.02 (m,1H) 7.56 (d,1H)	8.19 (s,1H) 7.65 (t,1H) 3.18 (t,2H) 1.62 (m,6H) 1.16 (m,3H) 0.90 (m,2H)	8.19 (s,1H) 7.30 (d,1H) 3.65 (m,1H) 1.68 (m,5H) 1.25 (m,4H) 0.78 (d,3H)
产率	46%	72%	68%	31%
质量	390 (FAB)	277 (EI)	303 (EI)	305 (EI)

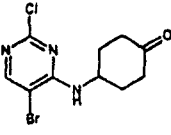
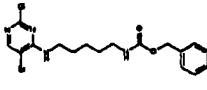
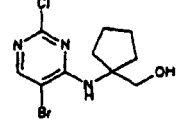
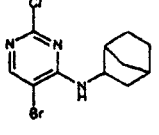
				
实施例号	1-2.17	1-2.18	1-2.19	1-2.20
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.21 (s, 1H) 7.22 (d, 1H) 3.88 (m, 1H) 1.70 (m, 4H) 1.50 (m, 2H) 1.28 (m, 1H) 1.01 (m, 2H) 0.82 (d, 3H)	8.35 (t, 1H) 8.19 (s, 1H) 3.40 (m, 2H) 2.97 (p, 1H) 2.22 (m, 4H) 2.08 (dd, 1H) 1.70 (m, 6H)	8.21 (s, 1H) 7.81 (t, 1H) 3.41 (dd, 2H) 2.31 (m, 10H) 2.13 (s, 3H) 1.70 (p, 2H)	8.20 (s, 1H) 7.71 (t, 1H) 4.45 (br, 1H) 3.40 (m, 4H) 1.60 (m, 2H) 1.44 (m, 2H)
产率	22%	32%	28%	98%
质量	303 (EI)	320 (EI)	349 (EI)	281 (EI)

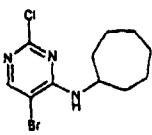
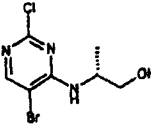
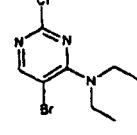
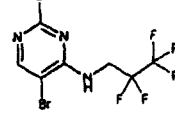
				
实施例号	1-2.21	1-2.22	1-2.23	1-2.24
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.25 (s,1H) 8.08 (d,1H) 7.35 (m,5H) 5.30 (m,1H) 4.81 (t,1H) 3.45 (m,2H) 2.05 (m,2H)	8.25 (s,1H) 7.38 (d,1H) 4.44 (m,1H) 2.60 (m,2H) 2.24 (m,2H) 2.07 (m,2H) 1.90 (m,2H)	8.20 (s,1H) 7.23 (d,1H) 4.19 (m,1H) 2.40 (m,6H) 1.50 (m,4H) 1.15 (d,3H) 0.91 (t,6H)	8.21 (s,1H) 7.24 (d,1H) 7.02 (t,1H) 4.40 (m,1H) 3.92 (m,1H) 2.95 (q,2H) 1.95 (m,2H) 1.82 (m,2H) 1.59 (m,2H) 1.3 (m,6H) 0.82 (t,3H)
产率	97%	58%	52%	70%
质量	343 (EI)	304 (ES)	348 (EI)	

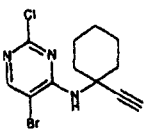
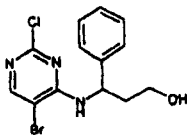
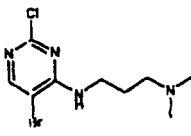
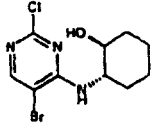
	 非对映体 1/2	 非对映体1	 非对映体2	 非对映体1
实施例号	1-2.25	1-2.26	1-2.27	1-2.28
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
		8.22 (s,1H) 7.21 (d,1H) 3.82 (m,1H) 2.45 (m,4H) 2.22 (m,1H) 1.78 (m,8H) 1.45 (m,6H)	8.25 (s,1H) 6.87 (d,1H) 4.02 (m,1H) 2.45 (m,4H) 2.22 (m,1H) 1.78 (m,8H) 1.45 (m,6H)	8.22 (s,1H) 7.28 (d,1H) 3.85 (m,1H) 2.19 (s,6H) 2.15 (m,1H) 1.82 (m,4H) 1.50 (m,2H) 1.25 (m,2H)
产率	n.b.	26%	23%	51%
质量	344 (EI)	374 (EI)	374 (EI)	334 (EI)

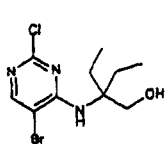
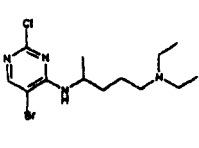
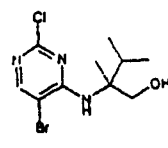
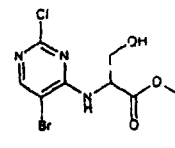
	 非对映体 1+2 (约. 1:1)	 非对映体1 1+2 (约. 1:1)	 非对映体 3+4 (约. 1:1)	
实施例号	1-2.29	1-2.30	1-2.31	1-2.32
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.22 (s,2H) 7.28 (d,1H) 7.10 (d,1H) 4.00 (m,1H) 3.85 (m,1H) 2.19 (s,6H) 2.17 (s,6H) 2.15 (m,1H) 2.00 (m,1H) 1.82 (m,8H) 1.50 (m,6H) 1.25 (m,2H)	8.21 (s,1H) 7.18 (d,1H) 4.62 (s,1H) 4.20 (m,1H) 3.95 (m,1H) 2.75 (dd,1H) 2.50 (m,2H) 2.31 (dd,1H) 2.15 (s,1H) 2.00 (m,1H) 1.82 (m,4H) 1.55 (m,5H)	8.21 (s,1H) 7.22 (d,1H) 4.65 (s,1H) 4.15 (m,1H) 3.85 (m,1H) 2.78 (m,1H) 2.60 (m,1H) 2.38 (dd,1H) 1.95 (m,3H) 1.80 (m,2H) 1.52 (m,3H) 1.20 (m,2H)	8.71 (s,1H) 5.32 (m,1H) 3.82 (m,2H) 3.55 (m,2H) 2.00 (m,2H) 1.70 (m,2H)
产率	13%	35%	21%	40%
质量	334 (EI)	374 (EI)	374 (EI)	292 (EI)

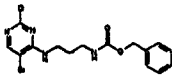
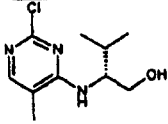
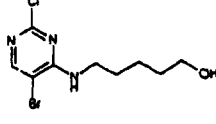
				 非对映体 1+2 (约1:1)
实施例号	1-2.33	1-2.34	1-2.35	1-2.36
溶剂	DMSO	CDCl3	DMSO	CDCl3
	8.50 (s,1H) 4.10 (m,2H) 3.72 (m,1H) 3.30 (m,2H) 1.75 (m,2H) 1.35 (m,2H)	8.08 (s,1H) 6.04 (m,1H) 5.71 (br,1H) 4.48 (d,2H) 3.71 (s,3H) 2.25 (s,3H)	8.23 (s,1H) 7.27 (d,1H) 7.04 (t,1H) 4.46 (m,1H) 3.95 (m,1H) 2.94 (m,2H) 1.92 (m,4H) 1.62 (m,2H) 1.32 (m,6H) 0.84 (t,3H)	8.11 (s,2H,1+2) 5.55 (m,1H,1) 5.29 (m,1H,2) 4.25 (m,1H,1) 3.98 (m,1H,2) 3.72 (m,8H,1+2) 2.65 (m,8H,1+2) 1.70 (m,18H,1+2)
产率	3%	30%	70%	66%
质量	291 (EI)	300 (ES)	405 (ES)	375 (ES)

				
实施例号	1-2.37	1-2.38	1-2.39	1-2.40
溶剂	CDCl3	CDCl3	DMSO	DMSO
	8.14 (s,1H) 5.41 (m,1H) 4.49 (m,1H) 2.44 (m,6H) 1.79 (m,2H)	8.20 (s,1H) 7.71 (m,1H) 7.30 (m,6H) 4.97 (s,2H) 3.00 (m,2H) 1.40 (m,8H)	8.22 (s,1H) 6.35 (s,1H) 5.19 (t,1H) 3.54 (d,2H) 2.00 (m,2H) 1.75 (m,4H) 1.53 (m,2H)	8.22 (s,1H) 7.12 (d,1H) 4.10 (m,1H) 2.20 (m,1H) 1.89 (m,1H) 1.35 (m,8H)
产率	58%	77%	48%	60%
质量	304 (ES)	427 (ES)	308 (EI)	301 (EI)

				
实施例号	1-2.41	1-2.42	1-2.43	1-2.44
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.19 (s,1H) 7.21 (d,1H) 4.03 (m,1H) 1.60 (m,12H)	8.21 (s,1H) 7.03 (d,1H) 4.83 (t,1H) 4.13 (m,1H) 3.47 (m,2H) 1.12 (d,3H)	8.28 (s,1H) 3.62 (q,4H) 1.18 (t,6H)	8.41 (s,1H) 8.15 (t,1H) 4.21 (td,2H)
产率	73%	61%	13%	21%
质量	303 (EI)	267 (EI)	265 (EI)	339 (EI)

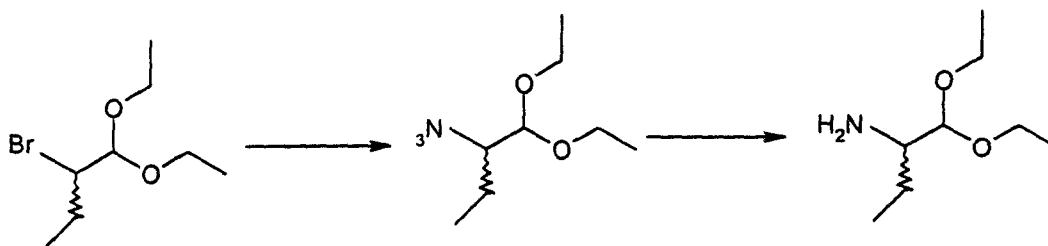
				
实施例号	1-2.45	1-2.46	1-2.47	1-2.48
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	DMSO
	8.36 (s,1H) 6.56 (s,1H) 3.81 (s,1H) 2.28 (m,2H) 1.83 (m,2H) 1.58 (m,6H)	8.26 (s,1H) 8.06 (d,1H) 7.30 (m,5H) 5.29 (m,1H) 4.81 (t,1H) 3.42 (m,2H) 2.10 (m,2H)	8.32 (t,1H) 8.15 (s,1H) 3.40 (m,2H) 2.34 (m,2H) 2.18 (s,6H) 1.69 (m,2H)	8.15 (s,1H) 7.06 (d,1H) 4.65 (br,1H) 3.79 (m,1H) 3.52 (m,1H) 1.86 (m,2H) 1.61 (m,2H) 1.25 (m,4H)
产率	84%	97%	22%	53%
质量	314 (EI)	343 (EI)	294 (EI)	307 (EI)

				
实施例号	1-2.49	1-2.50	1-2.51	1-2.52
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO	
	8.29 (s, 1H) 6.05 (s, 1H) 5.18 (m, 1H) 3.54 (s, 2H) 1.92 (m, 2H) 1.70 (m, 2H)	8.18 (s, 1H) 7.25 (d, 1H) 4.15 (m, 1H) 2.40 (m, 6H) 1.50 (m, 4H) 1.17 (d, 3H) 0.90 (dd, 6H)	8.29 (s, 1H) 6.18 (s, 1H) 5.15 (t, 1H) 3.73 (m, 1H) 3.43 (m, 1H) 2.60 (m, 1H) 0.92 (d, 3H) 0.83 (d, 3H)	8.38 (s, 1H) 7.28 (d, 1H) 5.28 (t, 1H) 4.65 (m, 1H) 3.86 (m, 2H) 3.65 (s, 3H)
产率	16%	52%	27%	63%
质量	308 (EI)	350 (EI)	308 (EI)	309 (EI)

			
实施例号	1-2.53	1-2.54	1-2.55
溶剂	DMSO	DMSO	DMSO
	8.22 (s, 1H) 7.65 (t, 1H) 7.30 (m, 6H) 5.01 (s, 2H) 3.38 (m, 2H) 3.04 (m, 2H) 1.68 (m, 2H)	7.75 (s, 1H) 6.55 (d, 1H) 4.54 (m, 1H)	8.18 (s, 1H) 7.69 (t, 1H) 4.32 (br, 1H) 3.35 (m, 4H) 1.40 (m, 6H)
产率	77%	50%	45%
质量	398 (EI)	229 (EI)	295 (EI)

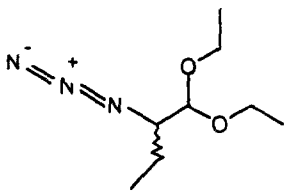
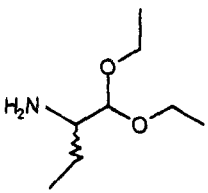
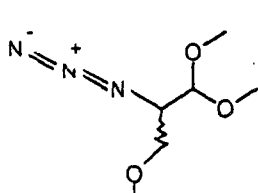
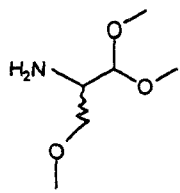
实施例 3.0

制备胺



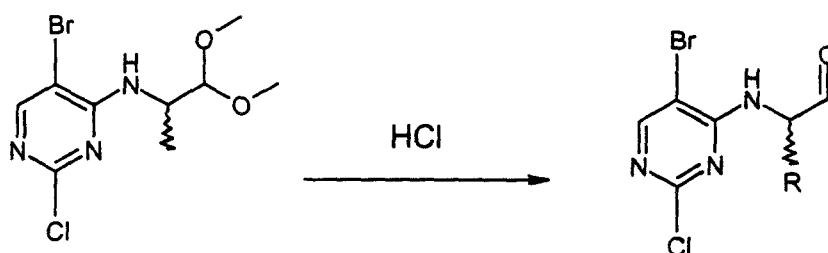
4.5 g (20 mmol) 的 2-溴丁醛二乙缩醛 (Pfaltz-Bauer Company) 和 5.2 g (80 mmol) 的叠氮化钠在 100°C 下于 15 ml 的 DMF 中搅拌 5 天。倾倒在冷的碳酸氢钠稀溶液中, 用乙醚萃取 3 次, 有机相用硫酸镁干燥, 然后蒸发浓缩: 粗产物 1.87 g (理论值的 50%)。

将 936 mg 的粗产物溶解在 50 ml 的甲醇中, 与钯/炭 (10%) 混合, 然后在氢气氛下搅拌 12 小时。过滤出催化剂并蒸发浓缩后, 得到 457 mg (理论值的 57%) 所希望的胺。

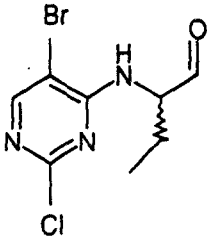
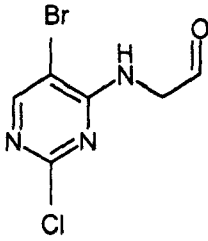
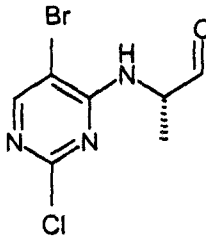
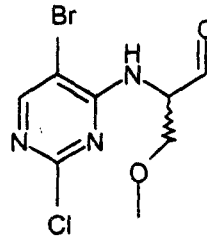
				
实施 例 号	3.0	3.1	3.2	3.3
产率	50%	57%	50%	71%
NMR CDCl3	4.38 (d, 1H) 3.72 (m, 2H) 3.6 (m, 2H) 3.25 (m, 1H) 1.7 (m, 1H) 1.46 (m, 1H) 1.25 (trtr, 6H) 1.0 (tr, 3H)	4.19 (d, 1H) 3.68 (m, 2H) 3.52 (m, 2H) 2.7 (m, 1H) 1.60 (m, 1H) 1.25 (m, 1H) 1.2 (trtr, 6H) 0.95 (tr, 3H)	4.38 (d, 1H) 3.58 (m, 2H) 3.5 (m, 1H) 3.49 (s, 3H) 3.43 (s, 3H) 3.39 (s, H)	4.25 (d, 1H) 3.5 (m, 1H) 3.42 (s, 3H) 3.41 (s, 3H) 3.40 (m, 1H) 3.08 (m, 1H)

实施例 4.0

制备游离醛

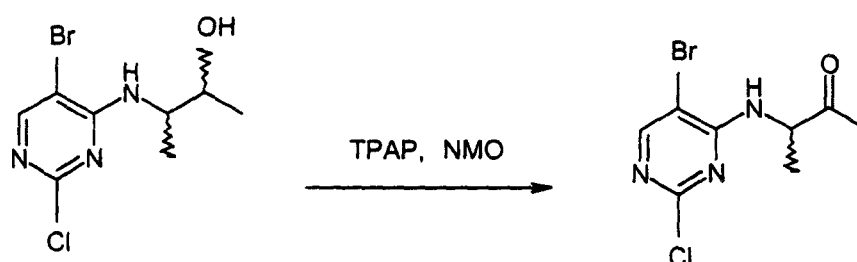


将 148 mg (0.5 mmol) 的中间产物 1.18 溶解在 1 ml 的冰乙酸中。在室温下，添加 0.5 ml 的 1N 盐酸，并搅拌 12 小时。在后处理时，将反应物倾倒在冰水中，然后仔细用碳酸氢钠粉末中和。接着，用乙酸乙酯萃取 3 次，用硫酸镁干燥有机相，然后蒸发浓缩，得到醛化合物 4.0 的粗产物 104 mg (理论值的 83%)。粗产物无需进一步纯制也可使用。

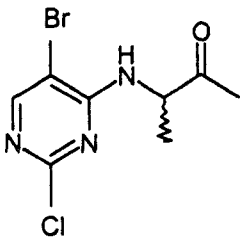
				
实施例	4.1	4.0	4.2	4.3
产率	82%	83%	89%	79%
质量	ESI: MH ⁺ 278 (39%) 210 (100%)	ESI: MH ⁺ 250 (9%)	ESI: MH ⁺ 266 (8%)	ESI: MH ⁺ 294 (10%)

实施例 5.0

制备酮

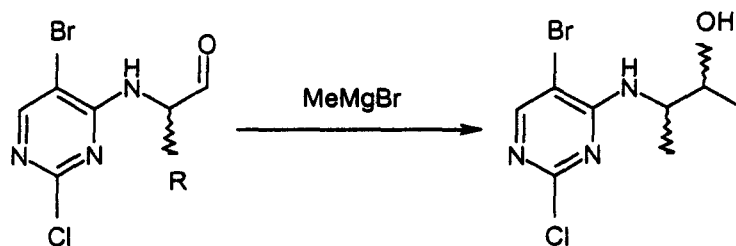


将 100 mg (0.356 mmol) 的化合物 6.0 和 126 mg 的 N-甲基吗啉-N-氧化物溶解在 5 ml 的二氯甲烷中, 然后与分子筛 (4A) 粉末一起搅拌 10 分钟。添加 6 mg 的四丙基过钨酸铵, 并在室温下继续搅拌 4 小时。蒸发浓缩后, 在硅胶上进行色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 4: 1 > 2: 1)。得到 75 mg (理论值的 76%) 的酮化合物 5.0。

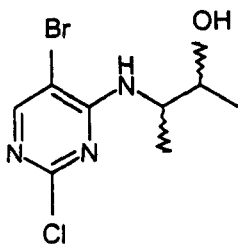
	
实施例	5.0
产率	76%
质量	ESI: MH^+ 280 (100), 200 (37%), 156 (30%)

实施例 6.0

制备醇

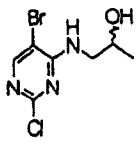
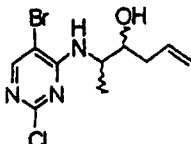
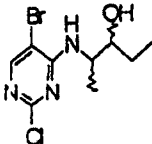


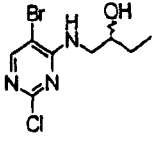
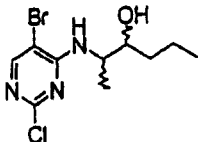
将 265 mg (1 mmol) 的化合物 4.2 溶解在 20 ml 的四氢呋喃中。用冰浴冷却的同时，分批添加 5 当量的甲基溴化镁 (3 M 的乙醚溶液)。在室温下搅拌 3 小时，然后用水使反应停止并同时冷却。与氯化铵溶液混合，用乙酸乙酯萃取 3 次，有机相用硫酸镁干燥，然后蒸发浓缩。通过快速色谱纯制 (己烷/乙酸乙酯 2: 1)，得到 213 mg (理论值的 76%) 的醇化合物 6.0。

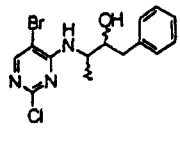
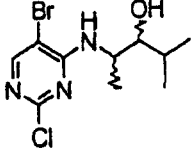
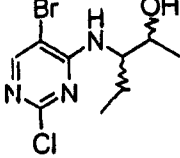


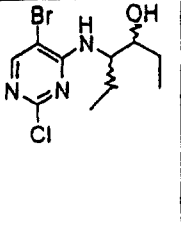
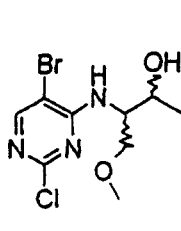
ESI: MH^+ 282 (100%), 276 (5%)

按照类似的方法制备以下中间产物:

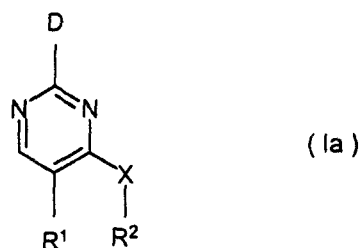
			
实施例号	6.1	6.2	6.3
产率	46%	32%	39%
质量	El: M ⁺ 267 (3%) 223 (100%) 132 (27%)	ESI : MH ⁺ 308 (100%) 306 (71%) 268 (31%)	ESI : MH ⁺ 296 (100%) 294 (73%) 217 (4%)

		
实施例号	6.4	6.5
产率	36%	50%
质量	El : M+ 281 (3%) 223 (100%) 114 (38%)	ESI: MH+ 310 (100%) 308 (87%) 298 (9%)

			
实施例号	6.6	6.7	6.8
产率	40%	~20%	35%
质量	El : M ⁺ 358 (100%) 356 (97%) 277 (29%)	Cl: M ⁺ 310 (100%) 308 (84%) 130 (54%)	ESI : MH ⁺ 294 (23%) 296 (36%) 210 (100%)

		
实施例号	6.9	6.10
产率	29 %	67 %
质量	ESI : MH ⁺ 308 (28%) 310 (38%) 210 (100%)	ESI: MH ⁺ 310 (87%) 312 (100%) 123 (24%)

本发明的主题还包括通式 Ia 的化合物：

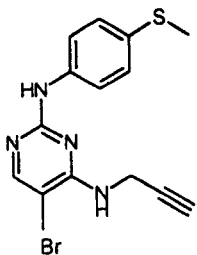
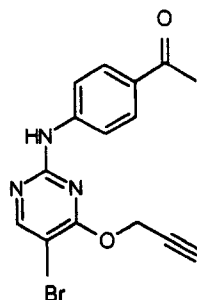
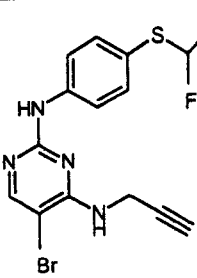
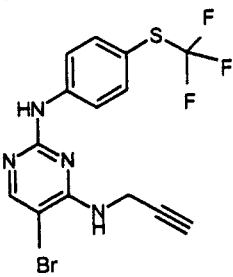
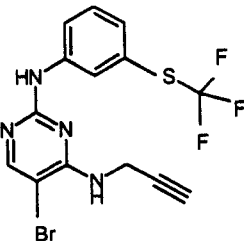


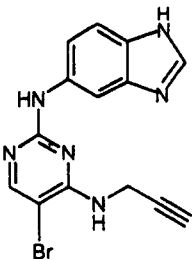
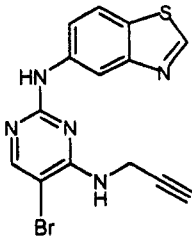
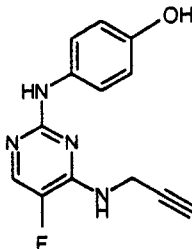
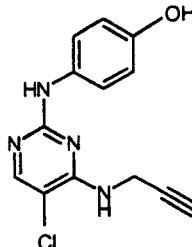
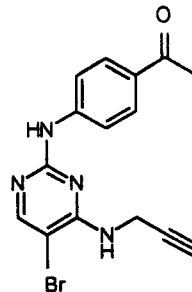
其中 D 代表卤素，而 X、R¹ 和 R² 与通式 (I) 中的定义相同。

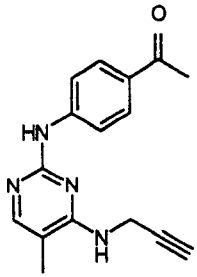
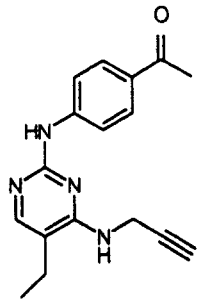
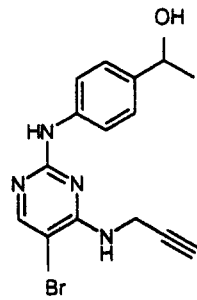
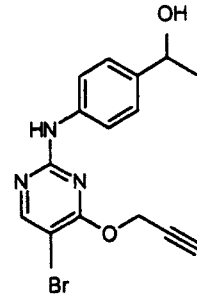
特别有价值的通式 Ia 中间产物是，其中 D 代表氯，而 X、R¹ 和 R² 与通式 (I) 中的定义相同。

本发明的另一个主题是受到 DE 4029650 之工业产权保护的那些化合物，这些化合物的作用是作为杀真菌剂，但是没有描述它们作为 CDK 抑制剂的作用，而且也没有描述它们可以用于治疗癌症。

号	结构	名称
5		4-[[5-溴-4-(2-丙炔基氨基)-2-嘧啶基]氨基]—苯酚
6		4-[[5-溴-4-(2-丙炔基氧基)-2-嘧啶基]氨基]—苯酚

号	结构	名称
16		5-溴-N2-(4-甲硫基苯基)-N4-2-丙炔基-2,4-嘧啶二胺
22		1-[4-[(5-溴-4-(2-丙炔基氧基)-2-嘧啶基)氨基]苯基]乙烷酮
23		5-溴-N2-(4-二氟甲硫基苯基)-N4-2-丙炔基-2,4-嘧啶二胺
24		5-溴-N4-2-丙炔基-N2-(4-三氟甲硫基苯基)-2,4-嘧啶二胺
35		5-溴-N4-2-丙炔基-N2-(3-三氟甲硫基苯基)-2,4-嘧啶二胺

号	结构	名称
37		N-[5-溴-4-(2-丙炔基氨基)-2-吡啶基]-吲唑-5-胺
38		N-[5-溴-4-(2-丙炔基氨基)-2-吡啶基]-苯并噻唑-5-胺
42		4-[[5-氟-4-(2-丙炔基氧基)-2-吡啶基]氨基]苯酚
43		4-[[5-氯-4-(2-丙炔基氧基)-2-吡啶基]氨基]苯酚
50		1-[4-[(5-溴-4-(2-丙炔基氨基)-2-吡啶基)氨基]苯基]-乙烷酮

号	结构	名称
54		1-[4-[(5-碘-4-(2-丙炔基氨基)-2-嘧啶基)氨基]苯基]-乙烷酮
70		1-[4-[(5-乙基-4-(2-丙炔基氨基)-2-嘧啶基)氨基]苯基]-乙烷酮
81		1-[4-[(5-溴-4-(2-丙炔基氨基)-2-嘧啶基)氨基]苯基]-乙醇
82		1-[4-[(5-溴-4-(2-丙炔基氧基)-2-嘧啶基)氨基]苯基]-乙醇

本发明还涉及一种药物，其包含通式 I 的化合物及其异构体、非对映体、对映体和盐，其中

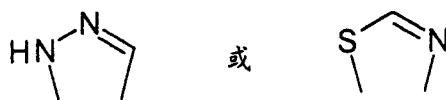
R¹ 代表卤素或 C₁-C₃ 烷基，

X 代表氧或-NH，

A 代表氢,

B 代表羟基、 $-\text{CO}-$ 烷基- R^7 、 $-\text{S}-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}-\text{R}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{S}-\text{CF}_3$ 、或 $-\text{CH}-(\text{OH})-\text{CH}_3$, 或者

A 和 B 一起形成以下基团



R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 和 R^8 与通式 I 中的定义相同。

根据本发明的药物可用于治疗癌症、自体免疫性疾病、心血管疾病、化疗剂诱发的脱发和内膜炎、感染性疾病、肾疾病、慢性和急性神经变性疾病和病毒感染, 其中癌症定义为实体瘤和白血病; 自体免疫性疾病定义为牛皮癣、脱发和多发性硬化; 心血管疾病定义为狭窄、动脉硬化和再狭窄; 感染性疾病定义为由单细胞寄生虫导致的疾病; 肾疾病定义为肾小球肾炎; 慢性神经变性疾病定义为 Huntington 病、肌萎缩性侧索硬化、Parkinson 病、AIDS 痴呆和 Alzheimer 病; 急性神经变性疾病定义为脑缺血和神经外伤; 而病毒感染定义为巨细胞感染、疱疹、乙型肝炎或丙型肝炎、以及 HIV 疾病。

以下实施例将描述本发明化合物的生物作用, 但本发明的范围绝不仅限于这些实施例中。

实施例 1

CDK2/CycE 激酶实验

从 Freiburg 的肿瘤生物学临床医生 Dieter Marmé 处得到由杆状病毒感染的昆虫细胞 (Sf9) 纯制的重组 CDK2 和 CycE-GST 融合蛋白。用作激酶底物的组蛋白 H1S 是由 Sigma 公司购得的。

在各种浓度的测试物质 ($0 \mu\text{m}$, 以及 $0.01-100 \mu\text{m}$ 的范围) 存在

下, CDK2/CycE (50 ng/测量点) 在 22℃ 下于实验缓冲液 (50 mmol 的 tris/HCl pH 8.0、10 mmol 的 MgCl_2 、0.1 mmol 的原钒酸钠、1.0 mmol 的二硫苏糖醇、0.5 μM 的三磷酸腺苷(ATP)、10 μg /测量点的组蛋白 H1S、0.2 μCi /测量点的 ^{33}P -gamma ATP、0.05% NP40、12.5% 二甲基亚砜) 中温育 15 分钟。添加 EDTA 溶液 (250 mmol, pH 8.0, 14 μl /测量点), 由此使反应停止。

对于每个反应溶液, 取 10 μl 施加在 P30 滤纸条 (Wallac Company) 上, 对滤纸条进行洗涤 3 次共 10 分钟, 每次都在 0.5% 的磷酸中, 由此除去未掺入的 ^{33}P -ATP。滤纸条在 70℃ 下干燥 1 小时后, 用闪烁剂条 (MeltiLex™ A, Wallac Company) 将其覆盖, 然后在 90℃ 下烘烤 1 小时。在 gamma-放射测量仪 (Wallac) 中通过闪烁测量测定所掺入的 ^{33}P 的量 (底物磷酸化)。

实施例 2

增殖实验

将所收集的人肿瘤细胞 (如上所述) 以 500 细胞/测量点的浓度铺板在 96 孔多滴定板上, 该板在 200 μl 相应的生长介质中。24 小时后, 一个板的细胞 (0 点板) 用结晶紫染色 (如以下所述), 同时其他板的介质用新的培养基 (200 μl) 替换, 在该新的培养基中添加了各种浓度的测试物质 (0 μM , 以及 0.01–30 μM 的范围; 溶剂二甲基亚砜的最终浓度为 0.5%)。细胞在有测试物质存在的情况下培养 4 天。通过用结晶紫染色细胞来测定细胞增殖: 在室温下添加 20 μl /测量点的 11% 戊二醛溶液共 15 分钟, 由此固定细胞。用水洗涤固定的细胞 3 次后, 所述板在室温下干燥。添加 100 μl /测量点的 0.1% 结晶紫溶液 (添加乙酸将 pH 设定为 3), 由此使细胞着色。用水洗涤着色细胞 3 次后, 所述板在室温下干燥。将添加 100 μl /测量点的 10% 乙酸溶液, 由此使染料溶。在 595 nm 的波

长下用光度计测定消光。使0点板的消光测量值(=0%)和未处理(0 μ m)细胞的消光测量值(=100%)标准化,由此计算细胞的生长百分数。

实施例1和2的结果示于以下表中。

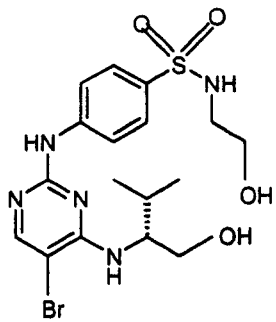
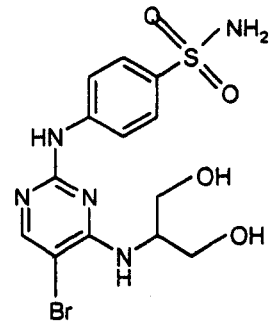
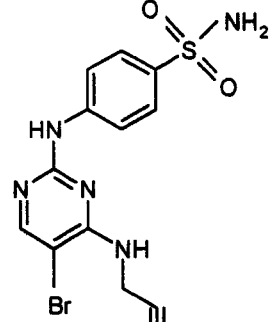
实施例	抑制 IC ₅₀ [nm]	增殖 IC ₅₀ [nm]				Sw (g/l)
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	
22	40	1.2	1.5	1.5	1.5	0.003
37	70	4				0.006
6	70	4	6			0.008
40	20	1	3	3	9	0.002
51	70	8				
20	60	4				
21	400	2				
1	300	8				
2	700					
16	300	3				
24	400	5				
26	300	3				
35	120	> 10				
23	180	3				
11	6	0.2	0.5	0.3	0.2	
38	80	> 10				
34	1800					
10	4	0.2	0.5	0.5	0.5	
12	400	4				
25	70	1.2	1.5	1.1	1.2	0.017

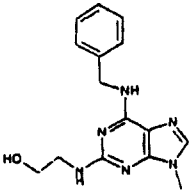
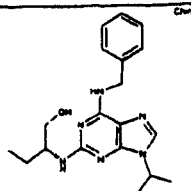
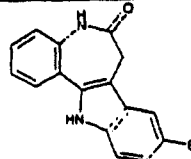
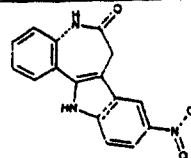
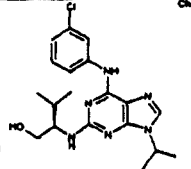
实施例	抑制 IC ₅₀ [nm]	增殖 IC ₅₀ [nm]				Sw (g/l)
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	
9	7	0.9		3	3	
7	6	0.7	1.5	1.2	0.5	0.028
31	800	7				0.0023
14	200	3				0.013
18	2000					0.09
3	200	8				0.039
19	800	> 10				0.041
13	2000	> 10				
17	1000	> 10				0.04
4	40	8				0.042
15	300	> 10				0.024
8	< 10	4				0.007
43	200	6				0.04
36	30	0.4	0.6	0.5	0.6	0.018
27	> 10000					
42	2000					0.043
39	300					0.0016
44	8	1.2	0.4	0.4	0.3	0.005
45	10	2	1.7	1.2	0.5	0.0094
50	150					
5	90	10				0.043
46	7	2				0.0069
52	200	0.2	1.6	1.2	2	0.0005
53	300	1.6				0.026

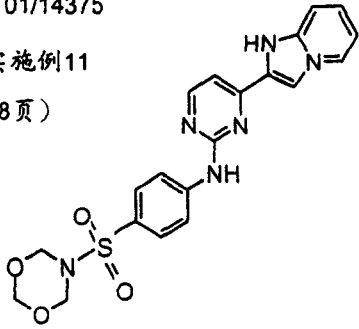
实施例	抑制 IC ₅₀ [nm]	增殖 IC ₅₀ [nm]				Sw (g/l)
	CDK2/CycE	MCF7	H460	HCT116	DU145	
54	100	1.1				0.0015
47	12	0.7	1.8	1.3	0.9	
56	80	4				0.023
49	50	> 10				0.044
48	4	0.2	1	0.4	0.3	0.042
96	400					0.0005
98	2000					
85	2000					0.001
84	400					0.0005
86	3000					
87	250	0.8				0.003
22	40	1.2	1.5	1.5	1.5	0.003
37	70	4				0.006
6	70	4	6			0.008
16	300	3				
24	400	5				
35	120	> 10				
23	180	3				
8	80	> 10				
43	200	6				0.04
42	2000					0.043
50	150					
5	90	10				0.043
54	100	1.1				0.0015

本发明化合物与已知化合物相比具有优异性的证明

为证明根据本发明的化合物与已知化合物相比具有优异性，使根据本发明的化合物与已知的参考化合物以及结构上类似的已知化合物在酶实验中进行比较。结果见以下表所示。

实施例	R ²	A	CDK2/CycE IC ₅₀ [nm]	MCF-7 IC ₅₀ [nm]	溶解度 (g/l)
 48	CH(C ₃ H ₇)- CH ₂ -OH-	-SO ₂ -N- (CH ₂) ₂ -OH	4	0.2	0.042
 9	CH(CH ₂ OH) ₂	SO ₂ NH ₂	7	0.9	0.009
 11	丙炔基-NH-	SO ₂ NH ₂	6	0.2	

实施例号	R ²	A	CDK2/ CycE IC ₅₀ [nM]	MCF-7 IC ₅₀ [μM]	溶解度 (g/l)
 奥罗莫星			7000	30	
 Roscovitine			1500	8	
 Kenpauillone			1800	6	
 Alsterpauillone			90	1.2	
 Purvalanol A			10	2	

实施例	R ²	A	CDK2/CycE IC ₅₀ [nm]	MCF-7 IC ₅₀ [nm]	溶解度 (g/l)
WO 01/14375 的实施例11 (38页) 			190		

由以上酶实验和细胞实验中的结果可以看出，根据本发明的化合物在酶和 MCF-7 中比本领域已知的化合物具有显著更高的活性。因此，根据本发明的化合物远远优于已知化合物。

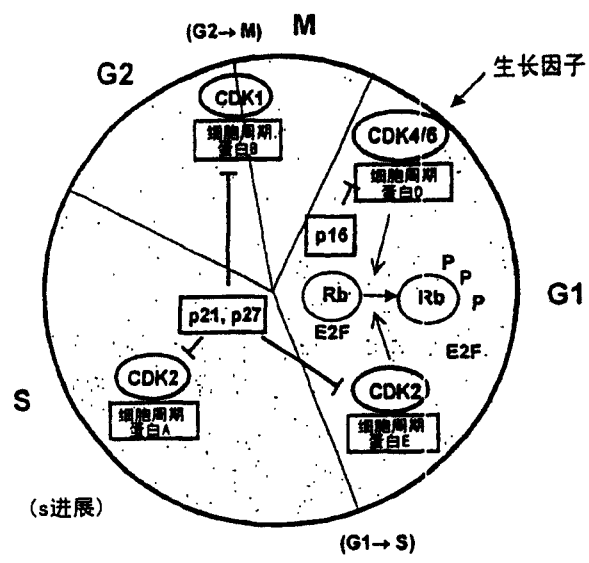


图1