



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102015662 A

(43) 申请公布日 2011.04.13

(21) 申请号 200980116113.5

代理人 黄革生 贾士聪

(22) 申请日 2009.05.11

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

C07D 241/28(2006.01)

08156060.9 2008.05.13 EP

C07D 403/12(2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

A61K 31/497(2006.01)

2010.11.04

A61P 11/00(2006.01)

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2009/055657 2009.05.11

(87) PCT申请的公布数据

W02009/138378 EN 2009.11.19

(71) 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 S·P·科林伍德 C·豪沙姆

T·A·亨特

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

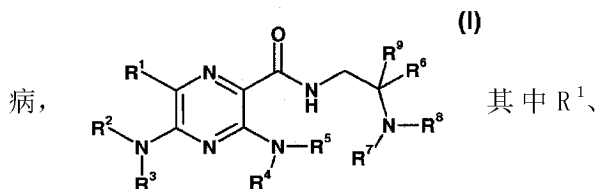
权利要求书 6 页 说明书 32 页

(54) 发明名称

3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸衍生物和它们作为上皮钠通道阻断剂用于治疗气道疾病的用途

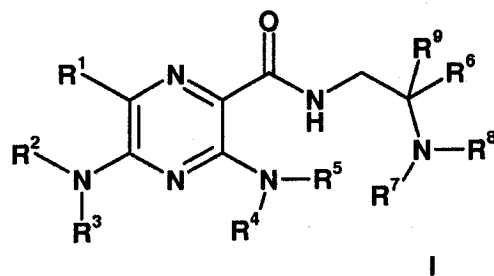
(57) 摘要

游离形式或盐形式或溶剂合物形式的式(I)化合物用于治疗对阻断上皮钠通道有响应的疾



R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和 R⁹具有说明书中所示的含义。本发明还描述了含有所述化合物的药物组合物和制备所述化合物的方法。

1. 式 I 的化合物：



或其溶剂合物、水合物或药学上可接受的盐，其中

R^1 是卤素；

R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 H 和 C_1-C_6 烷基；

R^6 是 $-(C_0-C_6 \text{ 亚烷基})-R^{10}$ ，其中亚烷基连接基任选被一个或多个选自 C_1-C_3 烷基、卤素和 OH 的基团取代，条件是当亚烷基连接基不存在时， R^{10} 不是 H；

R^7 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基和 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-$ 芳基，其中环烷基和芳基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

R^8 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和式 A-B 的基团，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；或

R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 10- 元的含氮杂环基，其任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；或

R^6 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成 4- 至 10- 元的含氮杂环基，其任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

A 是键、 $-C(=NH)NH-$ 、 $-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$ 或 $-C(=NH)NH-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$ ；B 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 芳基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂芳基和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂环基，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

D 选自 键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(=N)NH-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHS(O_2)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 和 $-NH-$ ；

d 是 1、2 或 3；

b 是 0、1、2 或 3；

y 是 1、2 或 3；

R^9 是 H 或 C_1-C_6 烷基；或

R^6 和 R^9 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基或 4- 至 10- 元杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

R^{10} 选自 H、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、芳基、杂芳基、杂环基和式 $P-(CH_2)_m-Q$ 的基团，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

P 选自 键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(=$

N) NH-、-S(O₂)-、-S(O₂)NH-、-NHC(O)-、-NHC(O)O-、-OC(O)NH-、-NHS(O₂)-、-NHC(O)NH- 和 -NH-；

Q 选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基、芳基、杂芳基和杂环基，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

m 是 0、1、2 或 3；

R¹¹ 选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基和 -(C₁-C₃ 亚烷基)-C₃-C₁₀ 环烷基；

R¹² 选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基、-(C₁-C₃ 亚烷基)-C₃-C₁₀ 环烷基、-C(O)C₁-C₆ 烷基、-C(O)C₃-C₁₀ 环烷基、-C(O)(C₁-C₃ 亚烷基)-C₃-C₁₀ 环烷基、-C(O)(CH₂)_x 芳基、-C(O)(CH₂)_x 杂芳基、-C(O)(CH₂)_x 杂环基、-C(O)O 烷基、C(O)O 芳基、(CH₂)_x 芳基、(CH₂)_x 杂芳基和 -(CH₂)_x 杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

R¹³ 选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基和 -(C₁-C₃ 亚烷基)-C₃-C₁₀ 环烷基；

R¹⁴ 选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基、-(C₁-C₃ 亚烷基)-C₃-C₁₀ 环烷基、-(CH₂)_z 芳基、(CH₂)_z 杂芳基和 (CH₂)_z 杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

x 是 0、1、2 或 3；

z 是 0、1、2 或 3；

Z 独立地选自 OH、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、任选被一个或多个卤素原子或 OH 基团取代的 C₁-C₆ 烷基、任选被一个或多个卤素原子或 OH 基团取代的 C₁-C₆ 烷氧基、-O 芳基、-O 苄基、-O(CH₂)_aC(O)E、NR¹⁵(SO₂)R¹⁷、(SO₂)NR¹⁵R¹⁶、(SO₂)R¹⁷、NR¹⁵C(O)R¹⁷、C(O)NR¹⁵R¹⁷、NR¹⁵C(O)NR¹⁶R¹⁷、NR¹⁵C(O)OR¹⁷、OC(O)NR¹⁵R¹⁷、NR¹⁵R¹⁷、C(O)OR¹⁵、OC(O)R¹⁵、C(O)R¹⁷、SR¹⁵、CN、NO₂ 和 卤素；

a 是 0、1、2、3 或 4，其中当 a 是 1、2、3 或 4 时，亚烷基任选被 OH 或 NH₂ 取代；

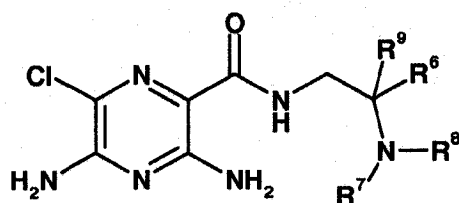
E 是 NR¹⁵R¹⁷ 或 OR¹⁷；

R¹⁵ 和 R¹⁶ 各自独立地选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基和 -(C₁-C₃ 亚烷基)-C₃-C₁₀ 环烷基；且

R¹⁷ 各自选自 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基、-(C₁-C₃ 亚烷基)-C₃-C₁₀ 环烷基、C₅-C₁₀ 环烯基、芳基、杂芳基、杂环基，其中每一个环系任选被 OH、卤素、C₁-C₃ 烷基和 C₁-C₃ 烷氧基取代，

条件是当 R⁷、R⁸ 和 R⁹ 均为氢时，R⁶ 不是苄基。

2. 权利要求 1 的化合物，其具有式 Ia 的结构，



Ia

或其溶剂合物、水合物或药学上可接受的盐，其中 R^6 是 $-(C_0-C_6 \text{ 亚烷基})-R^{10}$ ，其中亚烷基连接基任选被一个或多个选自 C_1-C_3 烷基、卤素和 OH 的基团取代，条件是当亚烷基连接基不存在时， R^{10} 不是 H；

R^7 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基和 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-$ 芳基，其中环烷基和芳基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

R^8 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和式 A-B 的基团，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；或

R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 10- 元的含氮杂环基，其任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；或

R^6 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成 4- 至 10- 元的含氮杂环基，其任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

A 是键、 $-C(=NH)NH-$ 、 $-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$ 或 $-C(=NH)NH-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$ ；B 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 芳基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂芳基和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂环基，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

D 选自 键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(=N)NH-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHS(O_2)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 和 $-NH-$ ；

d 是 1、2 或 3；

b 是 0、1、2 或 3；

y 是 1、2 或 3；

R^9 是 H 或 C_1-C_6 烷基；或

R^6 和 R^9 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基或 4- 至 10- 元杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

R^{10} 选自 H、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、芳基、杂芳基、杂环基和式 $P-(CH_2)_m-Q$ 的基团，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

P 选自 键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(=N)NH-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHS(O_2)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 和 $-NH-$ ；

Q 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、芳基、杂芳基和杂环基，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

m 是 0、1、2 或 3；

R^{11} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基和 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基；

R^{12} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基、 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)C_3-C_{10}$ 环烷基、 $-C(O)(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基

基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_x$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_x$ 杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_x$ 杂环基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_x$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_x$ 杂芳基和 $-(\text{CH}_2)_x$ 杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

R^{13} 选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 环烯基和 $-(\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基) $-\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基；

R^{14} 选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 环烯基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基) $-\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $-(\text{CH}_2)_z$ 芳基、 $(\text{CH}_2)_z$ 杂芳基和 $(\text{CH}_2)_z$ 杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

x 是 0、1、2 或 3；

z 是 0、1、2 或 3；

Z 独立地选自 OH、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、任选被一个或多个卤素原子或 OH 基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选被一个或多个卤素原子或 OH 基团取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $-\text{O}$ 芳基、 $-\text{O}$ 苄基、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_a\text{C}(\text{O})\text{E}$ 、 $\text{NR}^{15}(\text{SO}_2)\text{R}^{17}$ 、 $(\text{SO}_2)\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $(\text{SO}_2)\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{17}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{R}^{17}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 SR^{15} 、 CN 、 NO_2 和卤素；

a 是 0、1、2、3 或 4，其中当 a 是 1、2、3 或 4 时，亚烷基任选被 OH 或 NH_2 取代；

E 是 $\text{NR}^{15}\text{R}^{17}$ 或 OR^{17} ；

R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 环烯基和 $-(\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基) $-\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基；且

R^{17} 各自选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 环烯基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基) $-\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 环烯基、芳基、杂芳基、杂环基，其中每一个环系任选被 OH、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷氧基取代，条件是当 R^7 、 R^8 和 R^9 均为氢时， R^6 不是苄基。

3. 权利要求 1 或权利要求 2 的化合物，其中 R^9 是 H。

4. 上述任意一项权利要求的化合物，其中

R^7 是 H 或 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基；且

R^8 是 H；或

R^6 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成 5- 或 6- 元的含氮杂环基，其任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代。

5. 上述任意一项权利要求的化合物，其中

R^{10} 是 H、 $-\text{NHR}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{14}$ 、苄基或 $\text{C}_5\text{-C}_6$ 环烷基；

R^{12} 选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_x$ 苄基和 $-(\text{CH}_2)_x$ 苄基，其中每一个苄基任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

R^{14} 选自 H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基和 $-(\text{CH}_2)_z$ 芳基，其中每一个苄基任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

x 是 0、1、2 或 3；且

z 是 0、1、2 或 3。

6. 权利要求 1 的化合物，其选自：

3, 5- 二氨基 -6- 氯 - 吡嗪 -2- 甲酸 ((R)-1- 乙基 - 吡咯烷 -2- 基甲基) - 酰胺，

- 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 [2-氨基-5-(4-甲氧基-苯基)-戊基]-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 [5-[4-((S)-2, 3-二羟基-丙氧基)-苯基]-2-(2, 4-二甲氧基-苄基氨基)-戊基]-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-戊基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-2-氨基-戊基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-3-环己基-丙基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-3-甲基-丁基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-4-甲基-戊基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-1-吡咯烷-2-基甲基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-1-哌啶-2-基甲基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 (1-氨基-环戊基甲基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 {(S)-2-氨基-6-[3-(4-苄氧基-苯基)-丙酰基氨基]-己基}-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-己基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-2-氨基-丁基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-2-氨基-丙基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-丁基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-丙基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-1-哌啶-2-基甲基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-1-吡咯烷-2-基甲基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-2-氨基-3-甲基-丁基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 {(S)-2-氨基-6-[3-(4-苄氧基-苯基)-丙酰基氨基]-己基}-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-2-胍基-丁基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-胍基-戊基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-2-胍基-戊基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-3-环己基-2-胍基-丙基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 {(S)-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基氨基]-戊基}-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 {(S)-6-[2-(4-苄氧基-苯基)-乙酰基氨基]-2-胍基-己基}-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-{N-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-胍基}-戊基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-2-{N-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-胍基}-戊基)-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 [(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2, 3-二羟基-丙氧基)-苯基]-丙基}-胍基)-戊基]-酰胺,
3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-{N' -[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-胍基}-戊基)-酰胺,

3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-[N'-(4-甲氧基-苄基)-胍基]-戊基}-酰胺,

3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(R)-2-[N'-(4-甲氧基-苄基)-胍基]-戊基}-酰胺; 及其药学上可接受的盐。

7. 权利要求 1 至 6 中任意一项的化合物, 其用作药物。

8. 药物组合物, 其包含权利要求 1 至 6 中任意一项的化合物以及一种或多种药用赋形剂。

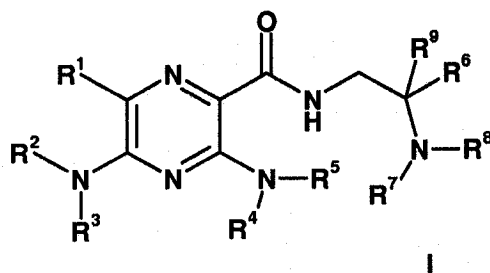
9. 权利要求 1 至 6 中任意一项的化合物在制备药剂中的用途, 所述药剂用于治疗能通过阻断上皮钠通道被治疗的疾病。

10. 权利要求 1 至 6 中任意一项的化合物在制备药剂中的用途, 所述药剂用于治疗炎性或变应性疾病, 特别是炎性或阻塞性气道疾病。

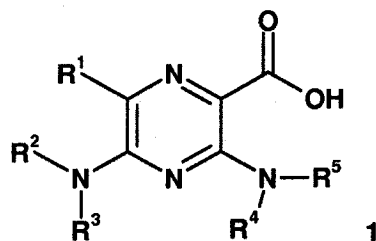
11. 权利要求 1 至 6 中任意一项的化合物在制备药剂中用途, 所述药剂用于治疗选自囊性纤维化、原发性睫运动障碍、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口干燥症和干燥性角结膜炎的炎性或变应性疾病。

12. 权利要求 1 至 6 中任意一项的化合物与抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或止咳药的药物组合产品。

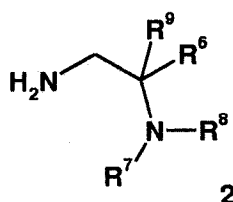
13. 制备式 (I) 化合物的方法:



其包括使式 1 的化合物:



与式 2 的化合物:



在碱的存在下反应,

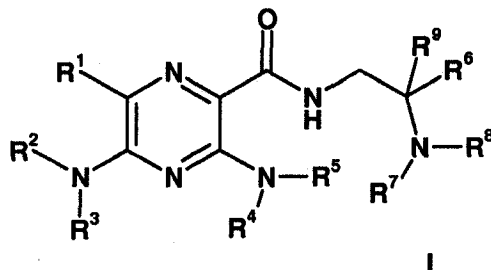
其中 R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 如权利要求 1 中所定义。

3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸衍生物和它们作为上皮钠通道阻断剂用于治疗气道疾病的用途

[0001] 本发明涉及有机化合物、它们的制备和作为药物的用途。

[0002] 在一个方面，本发明提供了式 I 的化合物：

[0003]



[0004] 或其溶剂合物、水合物或药学上可接受的盐，其中

[0005] R^1 是卤素；

[0006] R^2 、 R^3 、 R^4 和 R^5 各自独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基；

[0007] R^6 是 $-(C_0-C_6 \text{ 亚烷基})-R^{10}$ ，其中亚烷基连接基任选被一个或多个选自 C_1 - C_3 烷基、卤素和 OH 的基团取代，条件是当亚烷基连接基不存在时， R^{10} 不是 H；

[0008] R^7 选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_5 - C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基和 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})$ -芳基，其中环烷基和芳基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0009] R^8 选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{10} 环烷基、 C_5 - C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和式 A-B 的基团，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；或

[0010] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 10- 元的含氮杂环基，其任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；或

[0011] R^6 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成 4- 至 10- 元的含氮杂环基，其任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0012] A 是 键、 $-C(=NH)NH-$ 、 $-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$ 或 $-C(=NH)NH-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$ ；

[0013] B 选自 H、 C_1 - C_6 烷基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_5 - C_{10} 环烯基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})$ -芳基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})$ -杂芳基和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})$ -杂环基，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0014] D 选自 键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(=N)NH-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHS(O_2)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 和 $-NH-$ ；

[0015] d 是 1、2 或 3；

[0016] b 是 0、1、2 或 3；

[0017] y 是 1、2 或 3；

[0018] R^9 是 H 或 C_1-C_6 烷基；或

[0019] R^6 和 R^9 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基或 4- 至 10- 元杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0020] R^{10} 选自 H、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、芳基、杂芳基、杂环基和式 $P-(CH_2)_m-Q$ 的基团，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0021] P 选自键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(=N)NH-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHS(O_2)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 和 $-NH-$ ；

[0022] Q 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、芳基、杂芳基和杂环基，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0023] m 是 0、1、2 或 3；

[0024] R^{11} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基和 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基；

[0025] R^{12} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基、 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)C_3-C_{10}$ 环烷基、 $-C(O)(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基、 $-C(O)(CH_2)_x$ 芳基、 $-C(O)(CH_2)_x$ 杂芳基、 $-C(O)(CH_2)_x$ 杂环基、 $-C(O)O$ 烷基、 $C(O)O$ 芳基、 $(CH_2)_x$ 芳基、 $(CH_2)_x$ 杂芳基和 $-(CH_2)_x$ 杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0026] R^{13} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基和 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基；

[0027] R^{14} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_x-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基、 $-(CH_2)_z$ 芳基、 $(CH_2)_z$ 杂芳基和 $(CH_2)_z$ 杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0028] x 是 0、1、2 或 3；

[0029] z 是 0、1、2 或 3；

[0030] Z 独立地选自 OH、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、任选被一个或多个卤素原子或 OH 基团取代的 C_1-C_6 烷基、任选被一个或多个卤素原子或 OH 基团取代的 C_1-C_6 烷氧基、 $-O$ 芳基、 $-O$ 苄基、 $-O(CH_2)_aC(O)E$ 、 $NR^{15}(SO_2)R^{17}$ 、 $(SO_2)NR^{15}R^{16}$ 、 $(SO_2)R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{17}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)OR^{17}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{17}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $C(O)R^{17}$ 、 SR^{15} 、 CN 、 NO_2 和 卤素；

[0031] a 是 0、1、2、3 或 4，其中当 a 是 1、2、3 或 4 时，亚烷基任选被 OH 或 NH_2 取代；

[0032] E 是 $NR^{15}R^{17}$ 或 OR^{17} ；

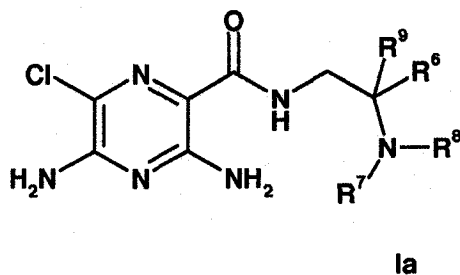
[0033] R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基和 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基；且

[0034] R^{17} 各自选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、芳基、杂芳基、杂环基，其中每一个环系任选被 OH、卤素、 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基取代，条件是当 R^7 、 R^8 和 R^9 均为氢时， R^6 不是

苯基。

[0035] 在本发明的一个实施方案中，提供了式 Ia 的化合物：

[0036]



[0037] 或其溶剂合物、水合物或药学上可接受的盐，其中

[0038] R^6 是 $-(C_0-C_6 \text{ 亚烷基})-R^{10}$ ，其中亚烷基连接基任选被一个或多个选自 C_1-C_3 烷基、卤素和 OH 的基团取代，条件是当亚烷基连接基不存在时， R^{10} 不是 H；

[0039] R^7 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基和 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-$ 芳基，其中环烷基和芳基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0040] R^8 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和式 A-B 的基团，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；或

[0041] R^7 和 R^8 与它们所连接的氮原子一起形成 4- 至 10- 元的含氮杂环基，其任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；或

[0042] R^6 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成 4- 至 10- 元的含氮杂环基，其任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0043] A 是 键、 $-C(=NH)NH-$ 、 $-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$ 或 $-C(=NH)NH-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$ ；B 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 芳基、 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂芳基和 $-(C_0-C_4 \text{ 亚烷基})-$ 杂环基，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0044] D 选自 键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(=N)NH-$ 、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHS(O_2)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 和 $-NH-$ ；

[0045] d 是 1、2 或 3；

[0046] b 是 0、1、2 或 3；

[0047] y 是 1、2 或 3；

[0048] R^9 是 H 或 C_1-C_6 烷基；或

[0049] R^6 和 R^9 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基或 4- 至 10- 元杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0050] R^{10} 选自 H、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $NR^{11}R^{12}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、芳基、杂芳基、杂环基和式 $P-(CH_2)_m-Q$ 的基团，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0051] P 选自 键、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(=$

N) NH-、 $-S(O_2)-$ 、 $-S(O_2)NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHS(O_2)-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 和 $-NH-$ ；

[0052] Q 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、芳基、杂芳基和杂环基，其中芳基、杂芳基和杂环基各自任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0053] m 是 0、1、2 或 3；

[0054] R^{11} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基和 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基；

[0055] R^{12} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基、 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)C_3-C_{10}$ 环烷基、 $-C(O)(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基、 $-C(O)(CH_2)_x$ 芳基、 $-C(O)(CH_2)_x$ 杂芳基、 $-C(O)(CH_2)_x$ 杂环基、 $-C(O)O$ 烷基、 $C(O)O$ 芳基、 $(CH_2)_x$ 芳基、 $(CH_2)_x$ 杂芳基和 $-(CH_2)_x$ 杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0056] R^{13} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基和 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基；

[0057] R^{14} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基、 $-(CH_2)_z$ 芳基、 $(CH_2)_z$ 杂芳基和 $(CH_2)_z$ 杂环基，其中每一个环系任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0058] x 是 0、1、2 或 3；

[0059] z 是 0、1、2 或 3；

[0060] Z 独立地选自 OH、芳基、杂芳基、杂环基、苄基、任选被一个或多个卤素原子或 OH 基团取代的 C_1-C_6 烷基、任选被一个或多个卤素原子或 OH 基团取代的 C_1-C_6 烷氧基、 $-O$ 芳基、 $-O$ 苄基、 $-O(CH_2)_aC(O)E$ 、 $NR^{15}(SO_2)R^{17}$ 、 $(SO_2)NR^{15}R^{16}$ 、 $(SO_2)R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{17}$ 、 $C(O)NR^{15}R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $NR^{15}C(O)OR^{17}$ 、 $OC(O)NR^{15}R^{17}$ 、 $NR^{15}R^{17}$ 、 $C(O)OR^{15}$ 、 $OC(O)R^{15}$ 、 $C(O)R^{17}$ 、 SR^{15} 、CN、 NO_2 和 卤素；

[0061] a 是 0、1、2、3 或 4，其中当 a 是 1、2、3 或 4 时，亚烷基任选被 OH 或 NH_2 取代；

[0062] E 是 $NR^{15}R^{17}$ 或 OR^{17} ；

[0063] R^{15} 和 R^{16} 各自独立地选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基和 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基；且

[0064] R^{17} 各自选自 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{10} 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、 $-(C_1-C_3$ 亚烷基) $-C_3-C_{10}$ 环烷基、 C_5-C_{10} 环烯基、芳基、杂芳基、杂环基，其中每一个环系任选被 OH、卤素、 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基取代，

[0065] 条件是当 R^7 、 R^8 和 R^9 均为氢时， R^6 不是苄基。

[0066] 在上文任意部分所定义的本发明的另一个实施方案中， R^9 是 H。

[0067] 在另一个实施方案中，A 是键、 $-C(=NH)NH-$ 或 $-(CH_2)_d-D-(CH_2)_b-$

[0068] 在上文任意部分所定义的本发明的又一个实施方案中， R^7 是 H 或 C_1-C_3 烷基；且

[0069] R^8 是 H；或

[0070] R^6 和 R^8 与它们所连接的原子一起形成 5- 或 6- 元的含氮杂环基，其任选被一个

或多个选自列表 Z 的取代基取代。

[0071] 在上文任意部分所定义的本发明的另一个实施方案中， R^{10} 是 H、 NHR^{12} 、 $C(O)NHR^{14}$ 、苯基或 C_5-C_6 环烷基；

[0072] R^{12} 选自 H、 C_1-C_6 烷基、 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)(CH_2)_x$ 苯基和 $(CH_2)_x$ 苯基，其中每一个苯基任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0073] R^{14} 选自 H、 C_1-C_6 烷基和 $-(CH_2)_z$ 芳基，其中每一个苯基任选被一个或多个选自列表 Z 的取代基取代；

[0074] x 是 0、1、2 或 3；且

[0075] z 是 0、1、2 或 3。

[0076] 任选地，当 R^6 是 Me 时， R^9 不是 Me。适合地，当 R^6 是 Me 时， R^9 不是 H 或 Me。

[0077] 在上文任意部分所定义的本发明的又一个实施方案中，提供了式 I 的化合物，其选自：

[0078] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-酰胺，

[0079] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[2-氨基-5-(4-甲氧基-苯基)-戊基]-酰胺，

[0080] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[5-[4-((S)-2, 3-二羟基-丙氧基)-苯基]-2-(2, 4-二甲氧基-苄基氨基)-戊基]-酰胺，

[0081] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-戊基)-酰胺，

[0082] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-戊基)-酰胺，

[0083] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-3-环己基-丙基)-酰胺，

[0084] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-3-甲基-丁基)-酰胺，

[0085] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-4-甲基-戊基)-酰胺，

[0086] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-1-吡咯烷-2-基甲基)-酰胺，

[0087] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-1-哌啶-2-基甲基)-酰胺，

[0088] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸(1-氨基-环戊基甲基)-酰胺，

[0089] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-氨基-6-[3-(4-苄氧基-苯基)-丙酰基氨基]-己基}-酰胺，

[0090] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-己基)-酰胺，

[0091] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-丁基)-酰胺，

[0092] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-丙基)-酰胺，

[0093] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-丁基)-酰胺，

[0094] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-丙基)-酰胺，

[0095] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-1-哌啶-2-基甲基)-酰胺，

[0096] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-1-吡咯烷-2-基甲基)-酰胺，

[0097] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-3-甲基-丁基)-酰胺，

[0098] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-氨基-6-[3-(4-苄氧基-苯基)-丙酰基氨基]-己基}-酰胺，

[0099] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-胍基-丁基)-酰胺，

- [0100] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-胍基-戊基)-酰胺,
- [0101] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-胍基-戊基)-酰胺,
- [0102] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-3-环己基-2-胍基-丙基)-酰胺,
- [0103] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基氨基]-戊基}-酰胺,
- [0104] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-6-[2-(4-苄氧基-苯基)-乙酰基氨基]-2-胍基-己基}-酰胺,
- [0105] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-{N-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-胍基}-戊基)-酰胺,
- [0106] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-{N-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-胍基}-戊基)-酰胺,
- [0107] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2, 3-二羟基-丙氧基)-苯基]-丙基}-胍基)-戊基]-酰胺,
- [0108] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-{N' -[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-胍基}-戊基)-酰胺,
- [0109] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-[N' -(4-甲氧基-苄基)-胍基]-戊基}-酰胺,
- [0110] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(R)-2-[N' -(4-甲氧基-苄基)-胍基]-戊基}-酰胺, 及其药学上可接受的盐。

[0111] 定义

[0112] 本说明书中所用的术语具有如下含义:

[0113] “任选被取代”意指所涉及的基团可以在一个或多个位置上被其后所列出的基团中的任意一个或其任意组合取代。

[0114] “任选被一个或多个 Z 基团取代”表示相关基团可以包括一个或多个取代基, 所述取代基各自独立地选自 Z 的定义内包括的基团。因此, 如果存在两个或更多个 Z 取代基, 则它们可以相同或不同。

[0115] 本文所用的“卤代”或“卤素”可以是氟、氯、溴或碘。

[0116] 本文所用的“C₁-C₆-烷基”表示具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷基。如果给出了不同的碳原子数, 如 C₄ 或 C₃, 则定义被相应地修改。

[0117] 本文所用的“C₁-C₆-烷氧基”表示具有 1-6 个碳原子的直链或支链烷氧基。如果给出了不同的碳原子数, 如 C₄ 或 C₃, 则定义被相应地修改。

[0118] 术语“亚烷基”表示含有相关碳原子数的直链或支链的饱和烃链。

[0119] 术语“-(C₁-C₄亚烷基)-”或“-(C₁-C₃亚烷基)-”表示具有相关碳原子数的烃连接基团。

[0120] 本文所用的“C₃-C₁₀-碳环基团”或“C₃-C₁₀环烷基”表示具有 3-至 10-个环碳原子的饱和的碳环基团。任选地, 该环系含有 3-6 个碳原子, 即 C₃-C₆环烷基或 C₃-C₆碳环基团。C₃-C₁₀-碳环基团的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基或环辛基或二环基团如二环辛基、二环壬基, 包括茛满基和二环癸基。如果给出了不同的碳原子数, 如 C₆, 则定义被相应地修改。

[0121] 本文所用的“C₅-C₁₀环烯基”表示具有5-至10-个环碳原子的、含有一个或多个碳-碳双键的非芳族碳环基团。任选地，该环系含有5或6个碳原子，即C₅-C₆环烯基。

[0122] 本文所用的术语“芳基”和“C₆-C₁₅-芳族碳环基团”表示具有6-至15-个环碳原子的芳族基团。C₆-C₁₅-芳族碳环基团的实例包括但不限于苯基、亚苯基、三价苯基(benzenetriyl)、萘基、亚萘基、三价萘基(naphthalenetriyl)或亚蒽基。如果给出了不同的碳原子数，如C₁₀(例如C₆-C₁₀芳基)，则定义被相应地修改。在某些实施方案中，芳基是苯基或萘基。在另一些实施方案中，芳基是苯基。

[0123] 术语“杂环基”和“4-至10-元杂环基团”是指含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的4-至10-元的杂环，其可以是饱和的或部分饱和的。这类杂环基的实例包括但不限于吡咯烷、哌啶、哌嗪、吡咯烷酮、吗啉、四氢呋喃、四氢噻吩、四氢噻喃、四氢吡喃、1,4-二噁烷和1,4-氧硫杂环己烷。适合地，杂环基可以是5-至6-元基团。

[0124] 术语“杂芳基”和“杂芳族基团”表示含有至少一个选自氮、氧和硫的环杂原子的5-至10-元的芳族杂环。这种杂芳基的实例包括但不限于吡咯、吡唑、咪唑、三唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、喹啉、异喹啉、吲哚、异吲哚、吲嗪、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、吡嗪、噌啉、喹唑啉、喹喔啉、茶啶、酞嗪、蝶啶、吡啶、吩嗪和菲咯啉。适合地，杂芳基可以是5-至6-元基团。

[0125] 应当理解的是，本发明的任意和所有实施方案可以与描述本发明另外的实施方案的任意其它实施方案结合。此外，实施方案的任意要素可以与来自描述另外的实施方案的任意实施方案的任意和所有其它要素组合。本领域技术人员应当理解的是，不可能的取代基组合不是本发明的方面。

[0126] 本发明的第二个方面提供了游离形式或药学上可接受的盐形式的任意上述实施方案中的式(I)化合物在制备药剂中的用途，所述药剂用于治疗炎性或变应性疾病，特别是炎性或阻塞性气道疾病或粘膜水化(mucosalhydration)。

[0127] 本发明的一个实施方案提供了游离形式或药学上可接受的盐形式的任意上述实施方案中的式(I)化合物在制备药剂中的用途，所述药剂用于治疗炎性或变应性疾病，其选自囊性纤维化、原发性睫运动障碍、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、呼吸道感染、肺癌、口干燥症和干燥性角结膜炎(keratoconjunctivitis sive)。

[0128] 在本说明书和下面的权利要求中，除非上下文另有要求，否则术语“包含”、“包括”或其变体应理解为意指包括所述的整数或步骤或者整数或步骤组，但不排除任意其它整数或步骤或者整数或步骤组。

[0129] 尤其优选的具体的式(I)化合物是下文在实施例中所描述的那些。

[0130] 含有碱性中心的式I化合物能形成酸加成盐，特别是药学上可接受的酸加成盐。式I化合物的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸和有机酸的药学上可接受的盐，所述的无机酸例如氢卤酸如氢氟酸、盐酸、氢溴酸或氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸；所述的有机酸例如脂肪族一元羧酸，如甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸和丁酸、辛酸、二氯乙酸、马尿酸；脂肪族羟酸，如乳酸、柠檬酸、酒石酸或苹果酸、葡糖酸、扁桃酸；二元羧酸，如马来酸或琥珀酸、己二酸、天冬氨酸、富马酸、谷氨酸、丙二酸、癸二酸；芳族羧

酸，如苯甲酸、对-氯苯甲酸、烟酸、二苯基乙酸或三苯基乙酸；芳族羧酸，如邻-羟基苯甲酸、对-羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-甲酸或3-羟基萘-2-甲酸；以及磺酸，如甲磺酸或苯磺酸、乙磺酸、乙-1, 2-二磺酸、2-羟基-乙磺酸、(+)-樟脑-10-磺酸、萘-2-磺酸、萘-1, 5-二磺酸或对-甲苯磺酸。可以通过已知的成盐方法由式 I 的化合物制备这些盐。药学上可接受的溶剂合物一般是水合物。

[0131] 含有酸性基团如羧基的式 I 化合物也能与碱、特别是药学上可接受的碱如本领域众所周知的那些碱成盐；合适的这类盐包括金属盐，特别是碱金属或碱土金属盐，如钠、钾、镁或钙盐；或者与氨或药学上可接受的有机胺或杂环碱如乙醇胺、苄胺或吡啶、精氨酸、苯乙苄胺、benzathine、二乙醇胺、4-(2-羟基-乙基)吗啉、1-(2-羟基乙基)吡咯烷、N-甲基谷氨酰胺、哌嗪、三乙醇胺或氨丁三醇形成的盐。可以通过已知的成盐方法由式 I 的化合物制备这些盐。含有酸性基团例如羧基的式 I 化合物还可以以具有季铵中心的两性离子的形式存在。

[0132] 根据本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中结晶的溶剂可以被同位素替代（例如 D_2O 、 d_6 -丙酮或 d_6 -DMSO）的那些。

[0133] 可以用常规方法将游离形式的式 (I) 化合物转化为盐形式，反之亦然。游离形式或盐形式的化合物可以以水合物或含有用于结晶的溶剂的溶剂合物的形式获得。式 I 化合物可从反应混合物中回收和用常用方法纯化。异构体例如对映体可以用常用方法获得，例如通过分步结晶获得或由相应的不对称取代的（例如旋光活性的）原料通过不对称合成获得。

[0134] 本发明的一些化合物含有至少一个不对称碳原子，因此它们以单个的旋光活性异构体形式或者以其混合物如外消旋混合物的形式存在。在存在另外的不对称中心的情况下，本发明还包括单个的旋光活性异构体及其混合物，例如非对映体混合物。

[0135] 本发明包括所有此类形式，特别是纯的异构体形式。不同的异构体形式可以通过常规方法被相互分离或拆分开，或者任何给定的异构体可以通过常规的合成方法或通过立体特异性或不对称合成获得。由于预期将本发明的化合物应用于药物组合物中，因此很容易理解，它们优选各自是基本上纯的形式，例如至少 60% 的纯度，更合适的是至少 75% 的纯度，优选至少 85%、尤其是至少 98% 的纯度（% 是重量百分比）。不纯的化合物制备物可以用于制备用在药物组合物中的更纯的形式；这些较不纯的化合物制备物应当含有至少 1%、更合适地至少 5% 并且优选 10-59% 的本发明的化合物。

[0136] 本发明包括所有药学上可接受的同位素标记的式 I 化合物，其中一个或多个原子被具有相同原子序数但是原子质量或质量数与自然界中通常见到的原子质量或质量数不同的原子替代。适合包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括：氢的同位素，例如 2H 和 3H ；碳的同位素，例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ；氯的同位素，例如 ^{36}Cl ；氟的同位素，例如 ^{18}F ；碘的同位素，例如 ^{123}I 和 ^{125}I ；氮的同位素，例如 ^{13}N 和 ^{15}N ；氧的同位素，例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ；和硫的同位素，例如 ^{35}S 。

[0137] 某些同位素标记的式 I 化合物（例如含有放射性同位素的那些）在药物和 / 或底物组织分布研究中有用。因为放射性同位素氚 (3H) 和碳 14 (^{14}C) 很容易被引入且很容易被检测，所以它们对于上述目的而言是特别有用的。用较重的同位素如氘 (2H) 替代可以提供某些治疗优点，因为其具有更高的代谢稳定性，例如增加在体内的半衰期或减少剂

量需求，并且因此在一些情况中可以是优选的。用正电子发射同位素如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 替代在用于测试底物受体占据的正电子放射层扫描术 (PET) 中可能是有用的。

[0138] 一般可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过在与所附实施例中描述的方法类似的方法使用适宜的同位素标记试剂代替之前使用的未标记试剂制备同位素标记的式 I 化合物。

[0139] 一些式 I 化合物可以以不同的互变异构形式存在。互变异构现象是本领域技术人员众所周知的，本领域技术人员将容易地理解哪些基团能互变异构成不同的互变异构形式。本发明包括式 I 化合物的所有互变异构形式。

[0140] 合成

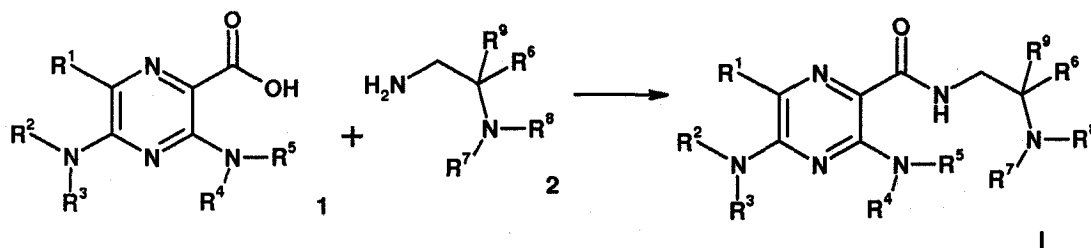
[0141] 一般而言，可以通过流程图 1 和实施例中所述的途径合成式 I 化合物。

[0142] 例如，可以使中间体 1 与中间体 2 在适合的偶联剂和有机碱的存在下在有机溶剂中反应，得到游离碱形式的式 I 化合物。然后可以用适宜的酸处理将该游离碱转化成盐形式。

[0143] 中间体可以通过本领域技术人员已知的方法制备或是可商购获得的。

[0144] 流程图 1

[0145]



[0146] 可以按照本领域技术人员所理解的常规方式将游离形式的式 (I) 化合物转化成盐形式，反之亦然。游离形式或盐形式的化合物可以以水合物或含有用于结晶的溶剂的溶剂合物的形式获得。可以以常规方式从反应混合物中回收和纯化式 (I) 化合物。可以以常规方式、例如通过分级结晶或由相应的不对称取代的例如旋光活性的原料通过不对称合成得到异构体，如立体异构体。

[0147] 式 (I) 的化合物可以例如使用下文和实施例中所述的反应和技术制备。反应可以在适合于所用试剂和材料且适合于所进行的转化的溶剂中进行。本领域技术人员应当理解的是，存在于分子上的官能团应与打算进行的转化一致。有时需要判断改变合成步骤的顺序或较之另一种反应路线选择一种特定的反应路线，以便获得所需的本发明的化合物。

[0148] 下面的反应流程图中所示的合成中间体和终产物上的各种取代基在本领域技术人员认为需要的情况下可以用合适的保护基充分加工的形式存在，或者以前体形式存在，所述前体随后能通过本领域技术人员熟悉的方法被加工成其最终形式。取代基也能在整个合成顺序过程中的各种阶段或者在合成顺序完成后加入。在很多情况下，通常使用的官能团操作可以用于将一种中间体转化为另一种中间体，或者将一种式 (I) 化合物转化为另一种式 (I) 化合物。这类操作的实例包括将酯或酮转化为醇；将酯转化为酮；酯、酸和酰胺的互相转化；醇和胺的烷基化、酰化和磺酰化等。也可以使用常见的反应如烷基化、酰化、卤化或氧化加入取代基。这类操作在本领域内是众所周知

的，许多参考著作总结了用于这类操作的步骤和方法。许多文献著作给出了用于许多官能团操作的有机合成的实例和原始文献参考以及有机合成领域中常用的其它转化，例如 March' s Organic Chemistry, 第 5 版, Wiley 和 Chichester 编辑 (2001) ; Comprehensive Organic Transformations, Larock 编辑, VCH(1989) ; Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky 等人 (系列编辑), Pergamon(1995) ; 和 Comprehensive Organic Synthesis, Trost 和 Fleming(系列编辑), Pergamon(1991)。还公认的是，在本领域内设计任何合成路线的另一项主要考虑是明智地选择用于保护本发明中所述的化合物中存在的反应性官能团的保护基。可以选择在同一分子内有多个保护基，所述选择使得这些保护基中的每一个均可以在不除去该分子中其它保护基的情况下被除去，或者使用同一反应步骤可以除去多个保护基，这取决于所需的结果。为技术人员描述了许多供选方法的权威说明是 Greene 和 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons(1999)。

[0149] 药理学活性

[0150] 鉴于其对上皮钠通道 (ENaC) 的阻断作用，游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物 (或者在下文中称为“本发明的活性剂”) 可用于治疗对上皮钠通道的阻断有响应的病症，特别是受益于粘膜水化的病症。

[0151] 能通过阻断上皮钠通道被治疗的疾病包括与调节通过上皮膜的流体体积相关的疾病。例如，气道表面液体的体积是粘膜纤毛清除和保持肺健康的关键调节因素。阻断上皮钠通道会促进气道上皮粘膜一侧的流体蓄积，由此促进粘液清除以及防止粘液和痰在呼吸组织 (包括肺气道) 中的蓄积。这类疾病包括呼吸系统疾病，如囊性纤维化、原发性睫运动障碍、慢性支气管炎、慢性阻塞性肺疾病 (COPD)、哮喘、呼吸道感染 (急性的和慢性的；病毒性的和细菌性的) 和肺癌。能通过阻断上皮钠通道被治疗的疾病除了呼吸系统疾病以外还包括与跨上皮的流体调节异常 (可能涉及其表面上的保护性表面液体的异常生理学) 相关的疾病，例如口干干燥症 (口干) 或干燥性角结膜炎 (干眼)。此外，阻断肾的上皮钠通道能用于促进利尿，并由此诱导降血压作用。

[0152] 根据本发明的治疗可以是对症治疗或预防性治疗。

[0153] 哮喘包括内源性 (非变应性) 哮喘和外源性 (变应性) 哮喘、轻度哮喘、中度哮喘、重度哮喘、支气管炎性哮喘、运动诱发性哮喘、职业性哮喘和细菌感染后诱发的哮喘。还应当理解的是，哮喘的治疗包括对例如小于 4 或 5 岁的、显示出喘鸣症状和已诊断为或可被诊断为“喘鸣婴幼儿” (一种确定的主要医疗关注的患者类型，并且现在经常被鉴定为初期或早期哮喘) 的个体的治疗。(为了方便，将这种特定的哮喘病症称为“婴幼儿喘鸣综合征 (wheezy infant syndrome)”。)

[0154] 治疗哮喘的预防性功效将通过降低症状发作例如急性哮喘的症状发作或支气管收缩发作的频率或严重程度、改善肺功能或改善气道高反应性来证实。还可以通过减少对其它对症治疗 (即当症状出生时用于或试图用来限制或中止症状发作的治疗) 例如抗炎 (如皮质类固醇) 或支气管扩张治疗的需求来证明。哮喘的预防益处可以在易发生“晨降 (morning dipping)” 的患者中特别明显。“晨降”是一种公认的哮喘综合征，常见于很大比例的哮喘患者，其特征在于例如上午约 4-6 点的数小时内哮喘发作，即在正常来说离任何之前施用的对症哮喘治疗很远的时间发作。

[0155] 慢性阻塞性肺疾病包括慢性支气管炎或与其相关的呼吸困难、肺气肿，以及因其它药物治疗、特别是其它吸入药物治疗而导致的气道高反应性的恶化。本发明也适用于治疗任何类型或起源的支气管炎，包括例如急性支气管炎、花生仁吸入性支气管炎、卡他性支气管炎、格鲁布性 (croup) 支气管炎、慢性支气管炎或结核性支气管炎。

[0156] 上皮钠通道阻断剂作为治疗受益于粘膜水化的疾病的适合性可以使用 Hirsh 等人, J Pharm Exp Ther (2004) 中所述的方法通过测定上皮通道阻断剂对适合的离体细胞或汇合上皮中的离子通道 / 离子转运功能的抑制作用来测试。

[0157] 包括式 (I) 化合物在内的上皮钠通道阻断剂还可作为共同治疗剂与其它药物例如抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或止咳药组合使用，特别是用于治疗囊性纤维化或者阻塞性或炎性气道疾病，例如上文提及的那些，例如作为这类药物的治疗活性的增强剂或作为减少这类药物的所需剂量或潜在副作用的手段。

[0158] 上皮钠通道阻断剂可以与其它药物混合在固定药物组合物中，或者其可以在另一种药物之前、同时或之后单独施用。

[0159] 因此，作为另一方面，本发明还包括上皮钠通道阻断剂与下列物质的组合：渗透剂 (osmotic agents) (高张力的盐水、右旋糖酐、甘露醇、木糖醇)+CFTR 功能调节剂，其是野生型的和突变型的 (矫正剂+增强剂)，例如，WO 2007/021982、WO 2006/099256、WO 2006/127588、WO 2004/080972、WO 2005/026137、WO 2005/035514、WO 2005/075435、WO 2004/111014、WO 2006/101740、WO 2004/110352、WO 2005/120497 和 US 2005/0176761 中所述的那些，抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药、止咳药、抗生素或 DNase 药物，所述上皮钠通道阻断剂和所述药物在相同或不同的药物组合物中。

[0160] 适合的抗生素包括大环内酯类抗生素，例如妥布霉素 (TOBI™)。

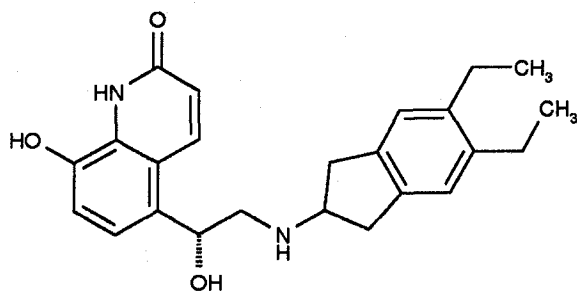
[0161] 适合的 DNase 药物包括阿法链道酶 (Pulmozyme™)、高度纯化的选择性裂解 DNA 的重组人脱氧核糖核酸酶 I 溶液 (rhDNase)。阿法链道酶用于治疗囊性纤维化。

[0162] 上皮钠通道阻断剂与抗炎药的其它有用的组合是与趋化因子受体拮抗剂的那些组合，所述趋化因子受体拮抗剂例如 CCR-1、CCR-2、CCR-3、CCR-4、CCR-5、CCR-6、CCR-7、CCR-8、CCR-9 和 CCR10、CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4、CXCR5、特别是 CCR-5 拮抗剂，例如 Schering-Plough 的拮抗剂 SC-351125、SCH-55700 和 SCH-D；Takeda 的拮抗剂如氯化 N-[[4-[[[6, 7-二氢 -2-(4-甲基-苯基)-5H-苯并-环庚烯-8-基]羰基]氨基]苯基]-甲基]四氢-N, N-二甲基-2H-吡喃-4-铵 (TAK-770)；和美国专利 6,166,037 (特别是权利要求 18 和 19)、WO 00/66558 (特别是权利要求 8)、WO 00/66559 (特别是权利要求 9)、WO 04/018425 和 WO 04/026873 中所述的 CCR-5 拮抗剂。

[0163] 合适的抗炎药包括：甾族化合物，特别是糖皮质激素，如布地奈德、丙酸倍氯米松、丙酸氟替卡松、环索奈德或糠酸莫米松；或者 WO 02/88167、WO 02/12266、WO 02/100879、WO 02/00679 (尤其是实施例 3、11、14、17、19、26、34、37、39、51、60、67、72、73、90、99 和 101 中的那些化合物)、WO 03/35668、WO 03/48181、WO 03/62259、WO 03/64445、WO 03/72592、WO 04/39827 和 WO 04/66920 中所述的甾族化合物；非甾族糖皮质激素受体激动剂，如 DE 10261874、WO 00/00531、

WO 02/10143、WO 03/82280、WO 03/82787、WO 03/86294、WO 03/104195、WO 03/101932、WO 04/05229、WO 04/18429、WO 04/19935 和 WO 04/26248 中所述的那些；LTD4 拮抗剂，如孟鲁司特和扎鲁司特；PDE4 抑制剂，如西洛司特（**Ariflo**[®] GlaxoSmithKline）、罗氟司特（Byk Gulden）、V-11294A (Napp)、BAY19-8004 (Bayer)、SCH-351591 (Schering-Plough)、阿罗茶碱 (Almirall Prodesfarma)、PD189659/PD168787 (Parke-Davis)、AWD-12-281 (Asta Medica)、CDC-801 (Celgene)、SelCID (TM) CC-10004 (Celgene)、VM554/UM565 (Vernalis)、T-440 (Tanabe)、KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) 和 WO 92/19594、WO 93/19749、WO 93/19750、WO 93/19751、WO 98/18796、WO 99/16766、WO 01/13953、WO 03/104204、WO 03/104205、WO 03/39544、WO 04/000814、WO 04/000839、WO04/005258、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/018431、WO 04/018449、WO 04/018450、WO 04/018451、WO 04/018457、WO 04/018465、WO 04/019944、WO 04/019945、WO04/045607 和 WO 04/037805 中所述的那些；腺苷 A2B 受体拮抗剂，如 WO 02/42298 中所述的那些；和 β -2 肾上腺素受体激动剂，如沙丁胺醇（舒喘灵）、奥西那林、特布他林、沙美特罗、非诺特罗、丙卡特罗，并且尤其是福莫特罗、卡莫特罗及其药学上可接受的盐，和 WO 0075114 中的式 (I) 化合物（游离形式或盐形式或溶剂合物形式），将该文献引入本文作为参考，优选其实施例中的化合物，尤其是对应于茚达特罗的下式的化合物及其药学上可接受的盐：

[0164]



[0165] 以及 WO 04/16601 中的式 (I) 化合物（游离形式或盐形式或溶剂合物形式），还有 EP 1440966、JP 05025045、WO 93/18007、WO 99/64035、USP 2002/0055651、WO 01/42193、WO 01/83462、WO 02/66422、WO02/70490、WO 02/76933、WO 03/24439、WO 03/42160、WO 03/42164、WO 03/72539、WO 03/91204、WO 03/99764、WO 04/16578、WO 04/22547、WO 04/32921、WO 04/33412、WO 04/37768、WO 04/37773、WO 04/37807、WO 04/39762、WO 04/39766、WO 04/45618、WO 04/46083、WO 04/80964、WO 04/108765 和 WO 04/108676 中所述的化合物。

[0166] 合适的支气管扩张药包括抗胆碱能药或抗毒蕈碱药，特别是异丙托溴铵、氧托溴铵、噻托铵盐和 CHF 4226 (Chiesi) 和格隆溴铵，还有 EP 424021、USP 3,714,357、USP 5,171,744、WO 01/04118、WO 02/00652、WO 02/51841、WO 02/53564、WO 03/00840、WO 03/33495、WO 03/53966、WO 03/87094、WO 04/018422 和 WO 04/05285 中所述的那些。

[0167] 合适的双重抗炎和支气管扩张药包括双重 β -2 肾上腺素受体激动剂 / 毒蕈碱拮抗剂, 例如 USP 2004/0167167、WO 04/74246 和 WO 04/74812 中公开的那些。

[0168] 合适的抗组胺药包括盐酸西替利嗪、对乙酰氨基酚、富马酸氯马斯汀、异丙嗪、氯雷他定、地氯雷他定、苯海拉明和盐酸非索非那定、阿伐斯汀、阿司咪唑、氮革斯汀、依巴斯汀、依匹斯汀、咪唑斯汀和特非那定 (tefenadine), 以及 JP 2004107299、WO 03/099807 和 WO 04/026841 中公开的那些。

[0169] 根据前述内容, 另一方面, 本发明还提供了治疗对上皮钠通道的阻断有响应的病症例如与调节通过上皮膜的流体体积相关的疾病、特别是阻塞性气道疾病的方法, 所述方法包括向有需要的个体、特别是人类个体施用游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物。

[0170] 另一方面, 本发明提供了用于制备药剂的游离形式或药学上可接受的盐形式的 (I) 化合物, 所述药剂用于治疗对上皮钠通道的阻断有响应的病症, 特别是阻塞性气道疾病, 例如囊性纤维化和 COPD。

[0171] 本发明的活性剂可以通过任何适宜的途径施用, 例如口服施用, 例如以片剂或胶囊剂的形式口服施用; 胃肠外施用, 例如静脉内施用; 吸入施用, 例如在阻塞性气道疾病的治疗中; 鼻内施用, 例如在变应性鼻炎的治疗中; 局部施用于皮肤; 或者直肠施用。另一方面, 本发明还提供了药物组合物, 其包含游离形式或药学上可接受的盐形式的式 (I) 化合物, 并任选包含药学上可接受的稀释剂或载体。所述组合物可以含有共用治疗剂, 如上文所述的抗炎药、支气管扩张药、抗组胺药或止咳药。这类组合物可以使用常规稀释剂或赋形剂以及盖伦制剂领域中已知的技术制备。因此, 口服剂型可以包括片剂和胶囊剂。用于局部施用的制剂可以采用乳膏剂、软膏剂、凝胶剂或透皮递送系统如贴剂的形式。用于吸入的组合物可以包括气雾剂或其它可雾化的制剂或干粉制剂。当组合物包含气雾剂时, 它优选含有例如氢-氟-烷烃 (HFA) 抛射剂, 如 HFA134a 或 HFA227 或它们的混合物, 并且可以含有一种或多种本领域已知的助溶剂如乙醇 (至多 20% 重量), 和 / 或一种或多种表面活性剂如油酸或失水山梨醇三油酸酯, 和 / 或一种或多种增充剂如乳糖。当组合物包含干粉制剂时, 它优选含有例如粒度至多 10 微米的式 (I) 化合物, 并且任选含有所需粒度分布的稀释剂或载体如乳糖和有助于防止产品性能因湿度变质的化合物, 例如硬脂酸镁。当组合物包含雾化制剂时, 它优选含有例如溶解或混悬在含有水、助溶剂如乙醇或丙二醇的介质中的式 (I) 化合物以及稳定剂, 所述稳定剂可以是表面活性剂。本发明的其它方面包括:

[0172] (a) 可吸入形式的式 (I) 化合物, 所述可吸入形式例如是气雾剂或其它可

[0173] 雾化的组合物或可吸入微粒, 例如微粉化的形式;

[0174] (b) 包含可吸入形式的式 (I) 化合物的可吸入药剂;

[0175] (c) 包含可吸入形式的式 (I) 化合物以及吸入装置的药物产品; 和

[0176] (d) 含有可吸入形式的式 I 化合物的吸入装置。

[0177] 在实施本发明中所用的式 (I) 化合物的剂量当然将根据例如所治疗的具体病症、所需的作用和施用方式而变化。一般而言, 吸入施用的合适日剂量为 0.005-10mg 级别, 而口服施用的合适日剂量为 0.05-100mg 级别。

[0178] 药物用途和测定法

[0179] 式 (I) 化合物及其药学上可接受的盐（或者在下文称作“本发明的活性剂”）可用作药物。具体而言，这些化合物具有良好的 ENaC 阻断剂活性，可以在下面的测定法中进行测试。

[0180] 细胞培养

[0181] 在气-液界面条件下培养人支气管上皮细胞 (HBEC) (Cambrex) 以提供分化良好的粘膜纤毛表型。

[0182] 使用 Gray 和同事 (Gray 等人, 1996) 所述方法的改进方法培养 HBEC。将细胞接种在塑料 T-162 烧瓶中, 在支气管上皮细胞生长培养基 (BEGM; Cambrex) 中培养, 所述培养基添加了牛垂体提取物 (52 μ g/ml)、氢化可的松 (0.5 μ g/ml)、人重组表皮生长因子 (0.5ng/ml)、肾上腺素 (0.5 μ g/ml)、转铁蛋白 (10 μ g/ml)、胰岛素 (5 μ g/ml)、视黄酸 (0.1 μ g/ml)、三碘甲腺原氨酸 (6.5 μ g/ml)、庆大霉素 (50 μ g/ml) 和两性霉素 B (50ng/ml)。每 48 小时更换一次培养基, 直到细胞达到 90% 汇合。然后将细胞在分化培养基中传代并接种 (8.25 $\times 10^5$ 个细胞 / 插入物) 在聚碳酸酯 Snapwell 插入物 (Costar) 上, 所述分化培养基含有 50% DMEM 的 BEGM 溶液和如上所述的相同添加物, 但不含三碘甲腺原氨酸, 并且视黄酸最终浓度为 50nM (全反式视黄酸)。前 7 天将细胞浸没在培养基中供养, 此后在剩余的培养期中使其暴露于顶层气体界面。此时, 将培养基换成含有 2% (v/v) Ultrosor G 的 DMEM: F12 培养基, 用于进行剩余的培养。从所有培养基的 3 种接种物中除去两性霉素 B, 然后用在尤斯灌流室 (Ussing chamber) 中。在建立顶层气体界面后第 7-21 天使用细胞。在所有培养阶段, 将细胞在空气恒温箱中于 37°C 供养在 5% CO₂ 中。

[0183] 短路电流 (ISC) 测量

[0184] 将 Snapwell 插入物固定在立式扩散室 (Costar) 中, 浸泡在维持于 37°C 的持续通气的林格氏液 (含 5% CO₂ 的 O₂; pH 7.4) 中, 所述林格氏液含有 (以 mM 计): 120NaCl、25NaHCO₃、3.3KH₂PO₄、0.8K₂HPO₄、1.2CaCl₂、1.2MgCl₂ 和 10 葡萄糖。所有使用的生理盐水溶液的溶液容积渗透克分子浓度在 280 至 300mOsmol/kg H₂O 之间。将细胞电压钳调到 0mV (EVC4000 型; WPI)。通过以 30 秒的间隔施加 1- 或 2-mV 脉冲并通过欧姆定律计算 RT 来测量 RT。使用 PowerLab 工作站 (AD Instruments) 记录数据。

[0185] 将供试化合物制备为在 DMSO 中的 10mM 储备液 (95%)。用适宜的介质 (蒸馏水或林格氏液) 新鲜制备 3- 倍系列稀释液。将在 5 μ L 中的 1000 \times 浓缩液形式的初始浓度加入到顶室中, 得到尤斯灌流室的 5ml 体积的最终 1 \times 浓度。随后以 3.3 μ L 体积的 1000 \times 系列稀释储备液加入化合物。在完成浓度-响应实验时, 将阿米洛利 (10 μ M) 加入到顶室中, 以便能测量阿米洛利-敏感的总电流。在每次实验开始时建立阿米洛利对照 IC₅₀。

[0186] 将结果表示为抑制阿米洛利-敏感的 ISC 的平均%。绘制浓度-响应曲线并且使用 GraphPad Prism 3.02 得到 IC₅₀ 值。典型地一式两份地使用细胞插入物, 根据平均% 抑制数据计算 IC₅₀。

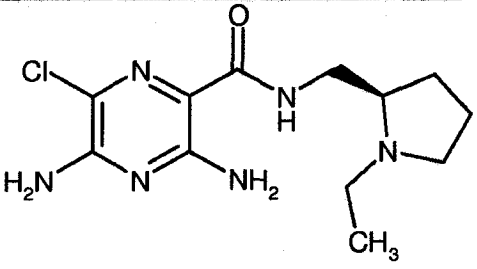
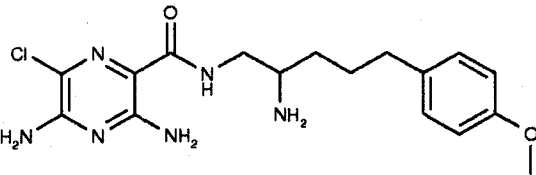
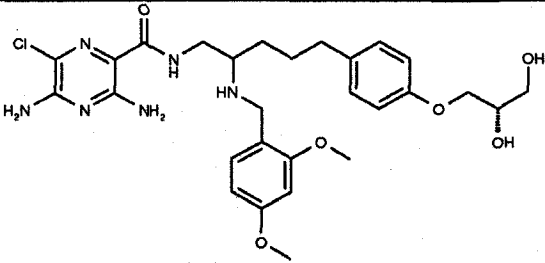
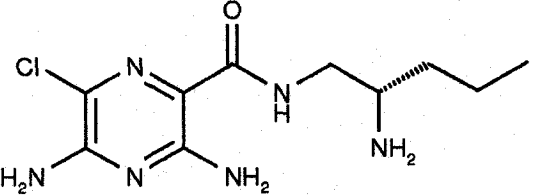
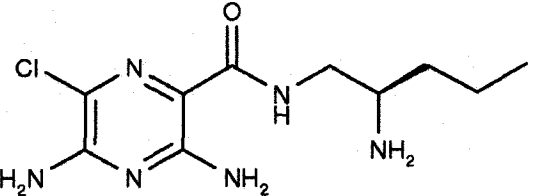
[0187] 概括而言, 下文的实施例化合物在上述数据测量中具有低于 10 μ M 的 IC₅₀ 值。例如, 实施例 4、9、11、12、21、24、26、27、29、31 和 32 的化合物分别具有 0.29、2.74、5.90、0.032、0.064、0.045、0.060、0.20、0.005、0.049 和 0.006 μ M 的 IC₅₀ 值。

[0188] 通过以下实施例举例说明本发明。

实施例

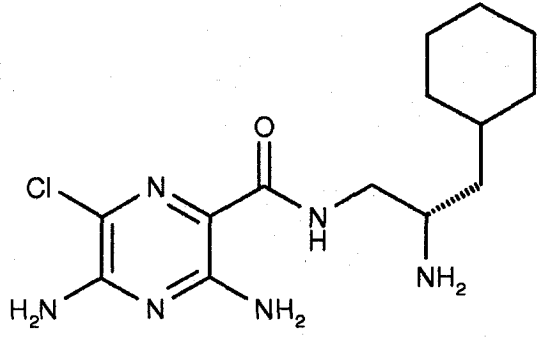
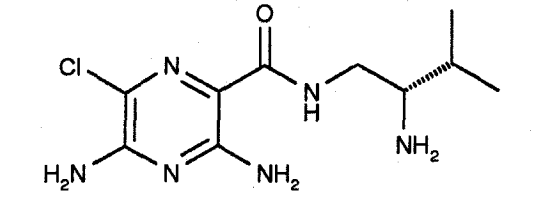
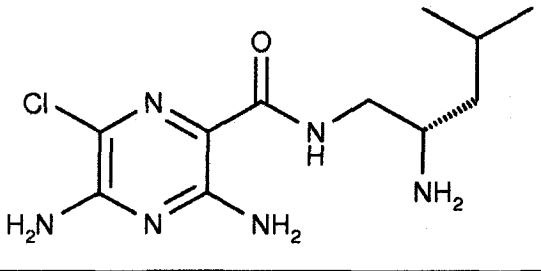
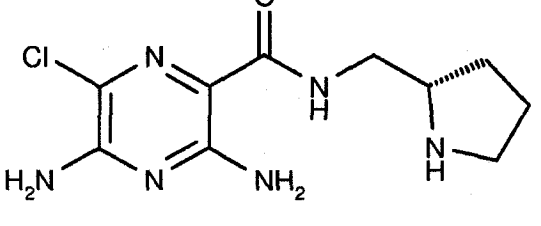
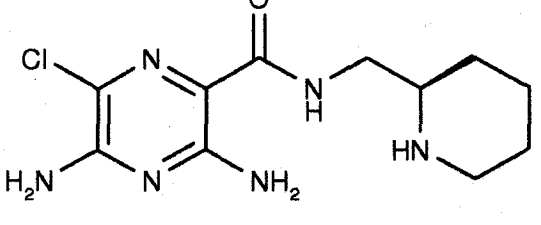
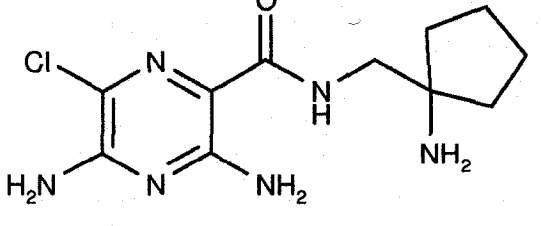
[0189] 本发明的实施例化合物包括下面表 1 中所示的式 Ia 的化合物。制备方法如下文所述。

[0190] 表 1

实施例	结构	[M+H] ⁺
1		299
2		379
3		589
4		273
5		273

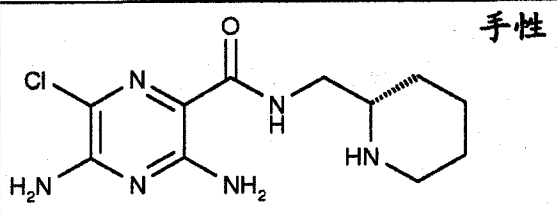
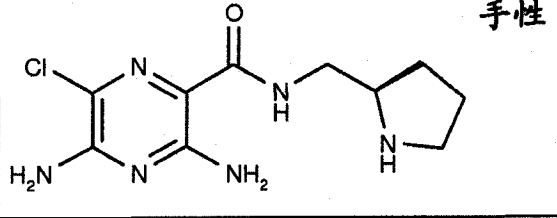
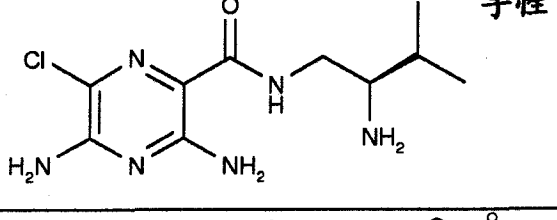
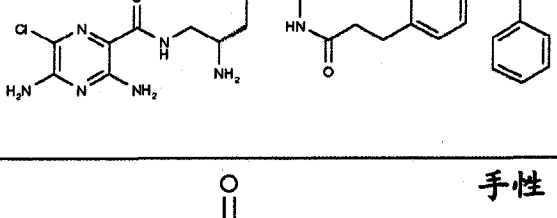
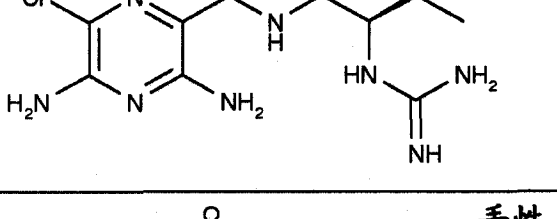
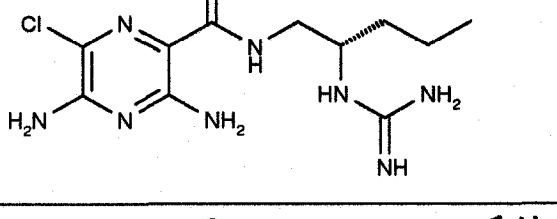
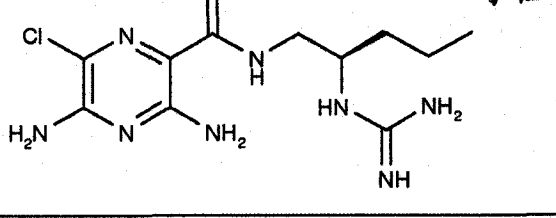
[0191]

[0192]

6		327
7		273
8		287
9		271
10		285
11		285

[0193]

12	<p>手性</p>	526
13	<p>手性</p>	287
14	<p>手性</p>	259
15	<p>手性</p>	245
16	<p>手性</p>	259
17	<p>手性</p>	245

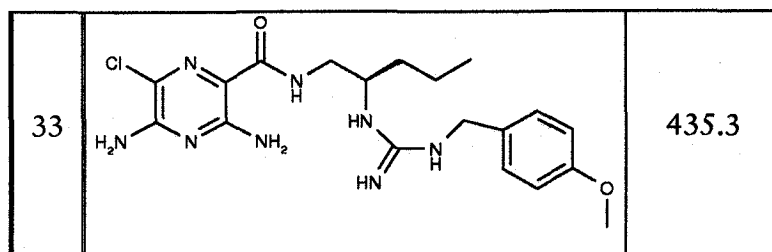
18	 <p style="text-align: right;">手性</p>	285
19	 <p style="text-align: right;">手性</p>	271
20	 <p style="text-align: right;">手性</p>	273
21		540
22	 <p style="text-align: right;">手性</p>	301
23	 <p style="text-align: right;">手性</p>	315
24	 <p style="text-align: right;">手性</p>	315

[0194]

25	<p>手性</p>	369
26		421
27	<p>手性</p>	568
28	<p>手性</p>	463
29	<p>手性</p>	463
30	<p>手性</p>	523
31		463.2
32	<p>手性</p>	435.2

[0195]

[0196]



[0197] 就下面的实例而言，使用本文所述的方法或其它本领域公知的方法合成优选实施方案的化合物。

[0198] 应当理解的是，优选实施方案的有机化合物可以显示出互变异构现象。当本说明书内的化学结构仅能代表可能的互变异构形式之一时，应当理解为所述优选实施方案包括所示结构的任何互变异构形式。

[0199] 应当理解的是，本发明不限于本文用于举例说明所给出的实施方案，而是包括上文公开范围内的其所有这类形式。

[0200] 一般条件：

[0201] 使用电喷雾离子化在 LCMS 系统上采集质谱。它们是 Agilent 1100HPLC/Micromass Platform Mass Spectrometer 组合或具有 SQD MassSpectrometer 的 Waters Acquity UPLC。[M+H]⁺ 是指单同位素分子量。

[0202] 如果适宜，可以使用常规技术例如沉淀、过滤、结晶、蒸发、蒸馏和色谱法来分离和纯化优选实施方案的各种原料、中间体和化合物。除非另有说明，否则所有原料均获自商品供应商并且无需进一步纯化即使用。可以通过已知的成盐方法由化合物制备盐。

[0203] 此外，已经使用了可获得的各种商标试剂和材料。这类试剂和材料包括：IsoluteTM（可获自 Biotage）和 **Celite®**（可获自 Aldrich），并且可从所示的供应商处容易地获得。

[0204] 就下面的实施例以及本申请全文而言，下列缩写具有如下含义。如果未进行定义，则术语具有其普遍接受的含义。

[0205] 缩写：

[0206] RT 室温

[0207] DMF 二甲基 - 甲酰胺

[0208] THF 四氢呋喃

[0209] MeOH 甲醇

[0210] DCM 二氯甲烷

[0211] EtOAc 乙酸乙酯

[0212] EtOH 乙醇

[0213] LCMS 液相色谱质谱法

[0214] TEA 三乙胺

[0215] TFA 三氟乙酸

[0216] HPLC 高效液相色谱法

[0217] DMSO 二甲亚砜

- [0218] Et₃N 三乙胺
- [0219] HPLC 高效液相色谱法
- [0220] HATU 六氟磷酸 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脒
脒
- [0221] CDI 1, 1'-羰基-二咪唑
- [0222] DEAD 偶氮二甲酸二乙酯
- [0223] PS 聚合物-支持的
- [0224] 9-BBN 9-硼杂二环 [3.3.1] 壬烷
- [0225] dppf (二苯基膦基)二茂铁
- [0226] 最终化合物的制备
- [0227] 实施例 1
- [0228] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-1-乙基-吡咯烷-2-基甲基)-酰胺三氟乙酸盐
- [0229] 向 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸(0.20g, 1.06mmol) 和 HATU(0.404g, 1.06mmol) 在 DMF(5mL) 中的溶液中加入 N-甲基吗啉(0.466mL, 4.25mmol), 然后加入 (R)-(+)-2-氨基甲基-1-乙基吡咯烷(0.136g, 1.06mmol), 将该反应混合物于 RT 搅拌过夜。真空除去溶剂, 通过反相色谱法(Isolute™ C18, 含有 0.1% TFA 的 0-100% 的乙腈水溶液) 纯化粗产物, 得到标题化合物。[M+H]⁺ 299。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ 3.81(1H, dd), 3.75-3.66(2H, m), 3.62-3.54(2H, m), 3.21-3.12(2H, m), 2.29-1.94(4H, m), 1.41(3H, t)。
- [0230] 实施例 2
- [0231] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[2-氨基-5-(4-甲氧基-苯基)-戊基]-酰胺三氟乙酸盐
- [0232] 向 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸(0.21g, 1.09mmol) 和 HATU(0.42g, 1.09mmol) 在 DMF(10mL) 中的溶液中加入 N-甲基吗啉(0.48mL, 4.40mmol), 然后加入 2-(叔丁氧基甲基-氨基)-5-(4-甲氧基-苯基)-戊酸酰胺(中间体 A)(0.35g, 1.09mmol), 将该混合物于 RT 搅拌过夜。过滤反应混合物, 真空浓缩滤液。将残余物与水(2×15mL) 一起研磨, 将得到的固体用 MeOH(20mL) 吸收, 将混悬液加热至回流达 0.5h。此后, 通过过滤除去固体杂质。向滤液中加入 DCM(10mL) 和 TFA(2mL), 将反应于 RT 搅拌 1h, 此后真空浓缩反应混合物。通过反相色谱法(Isolute™ C18, 含有 0.1% TFA 的 0-100% 的乙腈水溶液) 纯化得到的残余物, 得到标题化合物, 为外消旋混合物。[M+H]⁺ 379。¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄) δ 7.12(2H, d), 6.82(2H, d), 3.75(3H, s), 3.47-3.37(2H, m), 3.39-3.31(1H, m), 2.64(2H, t), 1.81-1.52(4H, m)。
- [0233] 实施例 3
- [0234] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[5-[4-((S)-2, 3-二羟基-丙氧基)-苯基]-2-(2, 4-二甲氧基-苄基氨基)-戊基]-酰胺
- [0235] 步骤 1: 2-(2, 4-二甲氧基-苄基氨基)-5-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-戊腈:
- [0236] 向 2-氨基-5-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-戊腈:

基]-戊腈(中间体B)(480mg, 1.6mmol)在DCM(13mL)中的溶液中加入2,4-二甲氧基苯甲醛(319mg, 1.92mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(529mg, 2.49mmol),将反应于RT搅拌15h。此后加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL),将反应于RT搅拌0.5h。加入DCM(20mL),分离各层。用盐水(20mL)洗涤有机相,然后用Na₂SO₄干燥,真空除去溶剂,进行色谱法(SiO₂, EtOAc:异-己烷2:3),得到标题化合物,为无色油状物。

[0237] 步骤2: N^{*}2^{*}-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-[4-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苄基]-戊烷-1,2-二胺:

[0238] 在氩气气氛下向2-(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-5-[4-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苄基]-戊腈(513mg, 1.12mmol)在乙醚(15mL)中的溶液中缓慢加入氢化铝锂(2.25mL 1.0M的乙醚溶液, 2.25mmol)。将得到的反应混合物于RT搅拌3h,然后于RT保持静置过夜。小心加入水(0.1mL),然后加入氢氧化钠(0.2mL 15%水溶液),加入另一份水(0.1mL)。用乙醚(5mL)稀释该反应混合物,然后用MgSO₄干燥,真空浓缩溶剂,得到标题化合物,为淡黄色油状物,将其不经进一步纯化即使用。
[M+H]⁺459。

[0239] 步骤3: 3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{2-(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-5-[4-((S)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苄基]-戊基}-酰胺:

[0240] 向3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸(161mg, 0.86mmol)和HATU(325mg, 0.86mmol)在DMF(10mL)中的溶液中加入N-甲基吗啉(0.38mL, 3.42mmol),然后加入N^{*}2^{*}-(2,4-二甲氧基-苄基)-5-[4-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苄基]-戊烷-1,2-二胺(391mg, 0.86mmol),将该混合物于RT搅拌过夜。真空除去溶剂。向粗残余物中加入水(10mL),然后离心出水,剩余橙色固体,用乙醚(10mL)洗涤,于50°C真空干燥,得到标题化合物。[M+H]⁺629。

[0241] 步骤4: 3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[5-[4-((S)-2,3-二羟基-丙氧基)-苄基]-2-(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-戊基]-酰胺:

[0242] 向3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{2-(2,4-二甲氧基-苄基氨基)-5-[4-((R)-2,2-二甲基-[1,3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苄基]-戊基}-酰胺(391mg, 0.62mmol)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(3mL),将该反应于RT搅拌72h。真空除去溶剂,用水(20mL)和EtOAc(20mL)稀释残余物。分离各层,用氢氧化钠水溶液中和水相,然后用EtOAc(2×20mL)萃取。合并EtOAc萃取物,干燥(MgSO₄),过滤,真空除去溶剂。进行色谱法(SiO₂, MeOH:DCM, 1:9),得到标题化合物,为无色固体,为非对映异构体混合物。[M+H]⁺589。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.63(1H, br), 7.05和7.04(1H, 2×d), 6.98和6.97(2H, 2×d), 6.73和6.71(2H 2×d), 6.36和6.35(1H, 2×d), 6.34和6.30(1H, 2×s), 5.15(2H, br), 4.08-3.59(8H, m), 3.71(3H, s), 3.65(3H, s), 3.50-3.41(2H, m) 2.55和2.49(2H, 2×t), 1.80-1.29(4H, m)。

[0243] 实施例4

[0244] 3,5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐

[0245] 步骤1: [(S)-1-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吡啶-2-基甲基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯:

[0246] 于 0°C 向苯邻二甲酰亚胺 (1.43g, 9.72mmol)、((S)-1-羟基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯 (根据 US 2007/0032433 第 232 页中所述的方法制备) (1.97g, 9.69mmol) 和三苯膦 (2.55g, 9.72mmol) 在 DCM (25mL) 中的混合物中滴加 DEAD (1.6mL, 10.2mmol)。将反应混合物于 RT 搅拌过夜。使反应混合物吸附在 SiO₂ 上, 通过色谱法 (SiO₂, EtOAc/异-己烷, 0-15% EtOAc 梯度) 纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。[M+H]⁺233。

[0247] 步骤 2: ((S)-1-氨基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯:

[0248] 将 [(S)-1-(1, 3-二氧代-1, 3-二氢-异吡啶-2-基甲基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯 (2.80g, 8.42mmol) 和一水合肼 (3.0mL, 60.0mmol) 在 EtOH (50mL) 和 DCM (75mL) 中的混合物于 RT 搅拌 48h。通过过滤收集沉淀的固体, 过滤, 用 DCM 洗涤, 得到粗产物, 为白色固体, 将其不经进一步纯化即使用。

[0249] 步骤 3: ((S)-1-[(3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-氨基]-甲基)-丁基)-氨基甲酸叔丁酯:

[0250] 将 ((S)-1-氨基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.70g, 8.40mmol)、3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 (1.59g, 8.43mmol)、N-甲基吗啉 (3.8mL, 34.5mmol) 和 HATU (3.2g, 8.42mmol) 在无水 DMF (50mL) 中的混合物于 RT 搅拌 16h。真空浓缩该反应混合物, 通过柱色谱法 (碱性氧化铝, MeOH : DCM) 纯化得到的残余物, 得到标题化合物, 为黄色固体。[M+H]⁺333。

[0251] 步骤 4: 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐:

[0252] 向 ((S)-1-[(3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-氨基]-甲基)-丁基)-氨基甲酸叔丁酯 (1.30g, 3.49mmol) 在 1, 4-二噁烷 (20mL) 中的溶液中加入 HCl (50mL 4M 的 1, 4-二噁烷溶液, 200mmol), 将该反应混合物于 RT 搅拌 16h。真空浓缩反应混合物, 将得到的黄色固体与乙醚一起研磨; 滗析乙醚层, 将产物溶于最小体积的 MeOH, 通过添加乙醚沉淀出产物。滗析溶剂, 真空干燥得到的固体, 得到标题化合物。[M+H]⁺233。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.16 (1H, t), 7.89 (2H, br), 7.07 (4H, br), 3.42-3.38 (2H, m), 3.27-3.18 (1H, m), 1.54-1.47 (2H, m), 1.44-1.35 (2H, m), 0.89 (3H, t)。

[0253] 实施例 5

[0254] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐

[0255] 用 ((R)-1-羟基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯 (根据 WO 1998/050029 第 638 页中所述的方法制备) 替代步骤 1 中的 ((S)-1-羟基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺233。

[0256] 实施例 6

[0257] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-3-环己基-丙基)-酰胺盐酸盐

[0258] 用 ((S)-1-氨基甲基-2-环己基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯 (根据 WO2007/070201 第 177 页中所述的方法制备) 替代步骤 3 中的 ((S)-1-氨基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺327。

[0259] 实施例 7

[0260] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-3-甲基-丁基)-酰胺盐酸盐
[0261] 用N-(叔丁氧羰基)-L-缬氨酸(valinol)替代步骤1中的((S)-1-羟基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例4类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺273。

[0262] 实施例8

[0263] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-4-甲基-戊基)-酰胺盐酸盐

[0264] 用((S)-1-氨基甲基-3-甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯替代步骤3中的((S)-1-氨基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例4类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺287。

[0265] 实施例9

[0266] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-1-吡咯烷-2-基甲基)-酰胺盐酸盐

[0267] 用(S)-2-氨基甲基-1-N-Boc-吡咯烷替代步骤3中的((S)-1-氨基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例4类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺271。

[0268] 实施例10

[0269] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-1-哌啶-2-基甲基)-酰胺盐酸盐

[0270] 用(R)-2-氨基甲基-1-N-Boc-哌啶替代步骤3中的((S)-1-氨基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例4类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺285。

[0271] 实施例11

[0272] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸(1-氨基-环戊基甲基)-酰胺盐酸盐

[0273] 用(1-氨基甲基-环戊基)-氨基甲酸叔丁酯替代步骤3中的((S)-1-氨基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例4类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺285。

[0274] 实施例12

[0275] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-氨基-6-[2-(4-苄氧基-苯基)-乙酰基氨基]-己基}-酰胺三氟乙酸盐

[0276] 步骤1: ((S)-5-[2-(4-苄氧基-苯基)-乙酰基氨基]-1-[(3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-氨基]-甲基)-戊基)-氨基甲酸叔丁酯:

[0277] 向4-苄氧基-苯基-乙酸(39mg, 0.16mmol)和HATU(61mg, 0.16mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入N-甲基吗啉(64mg, 0.64mmol), 然后加入((S)-5-氨基-1-[(3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-氨基]-甲基)-戊基)-氨基甲酸叔丁酯(中间体C)(64mg, 0.16mmol)在DMF(2mL)中的溶液。将得到的混合物于RT搅拌17h。真空除去溶剂, 得到标题化合物, 将其不经进一步纯化即用于下一步。[M+H]⁺626。

[0278] 步骤2: 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-氨基-6-[2-(4-苄氧基-苯基)-乙酰基氨基]-己基}-酰胺三氟乙酸盐:

[0279] 将((S)-5-[2-(4-苄氧基-苯基)-乙酰基氨基]-1-[(3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-氨基]-甲基)-戊基)-氨基甲酸叔丁酯(0.1g, 0.16mmol)在DCM(3mL)和TFA(1mL)中的溶液于RT搅拌6h。真空除去溶剂, 将得到的残余物溶于DMSO, 通过反相色谱法(IsoluteTM C18, 含有0.1% TFA的0-100%乙腈水溶液)纯化, 得到标题化合物。[M+H]⁺526。 ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.16(1H, t), 8.05(1H, t), 7.94(4H, br), 7.42(2H, d), 7.37(2H, dd), 7.31(1H, dd), 7.16(2H, d), 7.04(2H, br), 6.92(2H, d), 5.05(2H, s), 3.38(2H, m), 3.31(2H, s), 3.18(1H,

m), 3.02(2H, m), 1.52(2H, m), 1.38(4H, m)。

[0280] 实施例 13

[0281] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-己基)-酰胺盐酸盐

[0282] 用((S)-1-羟基甲基-戊基)-氨基甲酸叔丁酯替代步骤 1 中的((S)-1-羟基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺287。
用(S)-(+)-2-氨基-1-己醇替代烯丙基甘氨酸通过与 2-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-烯酸(中间体 A, 步骤 1)类似的方法制备标题化合物。

[0283] 实施例 14

[0284] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-丁基)-酰胺盐酸盐

[0285] 用((R)-1-羟基甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯替代步骤 1 中的((S)-1-羟基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺259。

[0286] 实施例 15

[0287] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-丙基)-酰胺盐酸盐

[0288] 用((R)-2-羟基-1-甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯替代步骤 1 中的((S)-1-羟基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺245。

[0289] 实施例 16

[0290] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-丁基)-酰胺盐酸盐

[0291] 用((S)-1-羟基甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯替代步骤 1 中的((S)-1-羟基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺259。

[0292] 实施例 17

[0293] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-丙基)-酰胺盐酸盐

[0294] 用((S)-2-羟基-1-甲基-乙基)-氨基甲酸叔丁酯替代步骤 1 中的((S)-1-羟基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺245。

[0295] 实施例 18

[0296] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-1-哌啶-2-基甲基)-酰胺盐酸盐

[0297] 用(S)-2-氨基甲基-1-N-Boc-哌啶替代步骤 3 中的((S)-1-氨基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺285。

[0298] 实施例 19

[0299] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-1-吡咯烷-2-基甲基)-酰胺盐酸盐

[0300] 用(R)-2-氨基甲基-1-N-Boc-吡咯烷替代步骤 3 中的((S)-1-氨基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺271。

[0301] 实施例 20

[0302] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-3-甲基-丁基)-酰胺盐酸盐

[0303] 用((R)-1-羟基甲基-2-甲基-丙基)-氨基甲酸叔丁酯替代步骤 1 中的((S)-1-羟基甲基-丁基)-氨基甲酸叔丁酯通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺273。

[0304] 实施例 21

[0305] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-氨基-6-[3-(4-苄氧基-苯基)-丙

酰基氨基]-己基}-酰胺盐酸盐

[0306] 用 3-(4-苄氧基苯基)丙酸替代步骤 1 中的 4-苄氧基-苯基-乙酸通过与实施例 4 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺540。

[0307] 实施例 22

[0308] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-胍基-丁基)-酰胺三氟乙酸盐

[0309] 将 N, N'-二-Boc-1H-吡嗪-1-甲脒(211mg, 0.68mmol)、3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-丁基)-酰胺(实施例 14)(200mg, 0.68mmol)和三乙胺(0.20ml, 1.43mmol)在 DMF(10ml)中的溶液于 RT 搅拌 2 天。然后真空浓缩该反应混合物,将残余物在 EtOAc 与饱和碳酸氢钠溶液之间分配。用水、饱和 NaCl 水溶液洗涤有机相,用 MgSO₄干燥,真空浓缩。将粗物质溶于 DCM(30mL),用过量 TFA 处理,于 RT 搅拌 4 天。真空除去溶剂,通过反相色谱法(Isolute™ C18,含有 0.1% TFA 的 0-100%乙腈水溶液)纯化残余物,得到标题化合物。[M+H]⁺301。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04(1H, t), 7.44(1H, d), 7.37(3H, br), 7.06(2H, br), 6.81(2H, br), 3.52-3.42(1H, m), 3.40-3.31(1H, m), 3.25-3.19(1H, m), 1.64-1.53(1H, m), 1.44-1.33(1H, m), 0.89(3H, t)。

[0310] 实施例 23

[0311] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-胍基-戊基)-酰胺三氟乙酸盐

[0312] 用 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐(实施例 4)替代 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-丁基)-酰胺(实施例 14)通过与实施例 23 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺315。

[0313] 实施例 24

[0314] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-胍基-戊基)-酰胺三氟乙酸盐

[0315] 用 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐(实施例 5)替代 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-丁基)-酰胺(实施例 14)通过与实施例 23 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺315。

[0316] 实施例 25

[0317] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-3-环己基-2-胍基-丙基)-酰胺三氟乙酸盐

[0318] 用 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-3-环己基-丙基)-酰胺盐酸盐(实施例 6)替代 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-丁基)-酰胺(实施例 14)通过与实施例 23 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺369。

[0319] 实施例 26

[0320] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基氨基]-戊基}-酰胺盐酸盐

[0321] 将 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐(实施例 4)(400mg, 1.467mmol)、3-(4-甲氧基苯基)丙醛(181mg, 1.103mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(467mg, 2.205mmol)在 DCM(150mL)中的溶液在回流下加热过夜。使该反应混合物冷却,加入 1N NaOH 溶液(50mL)和 DCM(50mL)。分离有机相,用 DCM 将水相萃取一次。用饱和 NaCl 水溶液洗涤合并的有机相,干燥(MgSO₄),真空浓缩,得到

黄色固体。通过闪式柱色谱法 (SiO_2 , MeOH : DCM, 梯度 2-10% +0.1% TEA) 纯化, 得到标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]^+421$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.69(2H, br), 8.23(1H, t), 7.25(4H, br), 7.11(2H, d), 6.84(2H, d), 3.72(3H, s), 3.55-3.45(2H, m), 3.25-3.15(1H, m), 3.03-2.92(2H, m), 2.58(2H, t), 1.85-1.73(2H, m), 1.65-1.27(4H, m), 0.89(3H, t)。

[0322] 实施例 27

[0323] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-6-[2-(4-苄氧基-苯基)-乙酰基氨基]-2-胍基-己基}-酰胺三氟乙酸盐

[0324] 用 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-氨基-6-[2-(4-苄氧基-苯基)-乙酰基氨基]-己基}-酰胺(实施例 22) 替代 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-丁基)-酰胺(实施例 14) 通过与实施例 23 类似的方法制备标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]^+568$ 。

[0325] 实施例 28

[0326] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-{N-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-胍基}-戊基)-酰胺盐酸盐

[0327] 向 N, N'-二-Boc-硫脲(342mg, 1.237mmol) 在无水 DCM(50mL) 中的溶液中加入 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基氨基]-戊基}-酰胺盐酸盐(实施例 27)(347mg, 0.824mmol) 和聚合物支持的 CDI(1.74g, 2.473mmol)。将反应混合物于 RT 搅拌 6h。通过过滤除去树脂, 用 DCM(20mL) 洗涤。向合并的滤液中加入聚合物支持的缓血酸胺(Trisamine)(602mg, 1.65mmol), 将反应于 RT 搅拌 1h。过滤除去树脂, 用 DCM(10mL) 洗涤。真空浓缩合并的滤液, 通过闪式柱色谱法(SiO_2 , 2% MeOH 的 DCM 溶液) 纯化, 得到淡黄色油状物。将该油状物溶于 DCM(200mL), 加入 4M HCl 的 1, 4-二噁烷溶液(10mL), 将该溶液于 RT 搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 通过反相柱色谱法(Isolute™ C18, 含有 0.1% TFA 的 0-100% 乙腈水溶液) 纯化, 得到标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]^+463$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.04(1H, br), 7.44(4H, br), 7.34-6.88(4H, br), 7.11(2H, d), 6.83(2H, d), 6.10-4.30(3H, br), 3.92(1H, m), 3.71(3H, s), 3.49-3.48(1H, m), 3.42-3.3.14(3H, m), 2.55-2.48(2H, m), 1.80-1.61(2H, m), 1.51-1.48(2H, m), 1.27-1.1.15(2H, m), 0.84(3H, t)。

[0328] 实施例 29

[0329] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-{N-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-胍基}-戊基)-酰胺三氟乙酸盐

[0330] 用 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(R)-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基氨基]-戊基}-酰胺盐酸盐(中间体 D) 替代 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基氨基]-戊基}-酰胺盐酸盐(实施例 27) 通过与实施例 29 类似的方法制备标题化合物。 $[\text{M}+\text{H}]^+463$ 。

[0331] 实施例 30

[0332] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸[(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2, 3-二羟基-丙氧基)-苯基]-丙基}-胍基)-戊基]-酰胺盐酸盐

[0333] 步骤 1: 3-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-丙醛:

[0334] 向在 DCM (150mL) 中的 (3-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-丙烷-1-醇 (中间体 B, 步骤 2) (1.18g, 4.42mmol) 中加入戴斯-马丁过碘烷 (Dess-Martin periodinane) (1.88g, 4.42mmol)。将该反应混合物于 RT 搅拌 3h, 然后用 1N NaOH 溶液 (50mL) 处理, 于 RT 搅拌 1h。分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到澄清油状物。通过闪式柱色谱法 (SiO₂, EtOAc : 异-己烷, 梯度 17-25%) 纯化, 得到标题化合物。[M+H]⁺265。

[0335] 步骤 2: 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-{3-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-丙基氨基}-戊基)-酰胺:

[0336] 用 3-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-丙醛替代 3-(4-甲氧基苯基)丙醛通过与实施例 27 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺521。

[0337] 步骤 3: 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 [(S)-2-(N-{3-[4-((S)-2, 3-二羟基-丙氧基)-苯基]-丙基}-胍基)-戊基]-酰胺盐酸盐:

[0338] 用 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-{3-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-丙基氨基}-戊基)-酰胺替代 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 {(S)-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基氨基]-戊基}-酰胺盐酸盐 (实施例 27) 通过与实施例 29 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺ 523。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (1H, t), 7.36 (2H, br), 7.34 (2H, s), 7.11 (2H, d), 7.05 (2H, br), 6.84 (2H, d), 5.78 (3H, br), 3.97-3.91 (2H, m), 3.83-3.74 (2H, m), 3.49-3.34 (3H, m), 3.35-3.10 (3H, m), 2.51 (2H, t), 1.81-1.58 (2H, m), 1.51-1.48 (2H, m), 1.25-1.10 (2H, m), 0.85 (3H, t)。

[0339] 实施例 31

[0340] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-{N' -[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-胍基}-戊基)-酰胺

[0341] 步骤 1: (S, E)-1-(3, 5-二氨基-6-氯吡嗪-2-基)-7-(3-(4-甲氧基苯基)丙基)-10, 10-二甲基-1, 8-二氧代-4-丙基-9-氧杂-2, 5, 7-三氮杂十一烷-6-亚氨基甲酸叔丁酯:

[0342] 向搅拌着的 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐 (实施例 4) (0.2g, 0.73mmol) 在 DMF (3mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.22mL, 1.54mmol), 然后加入 [(Z)-叔丁氧基羰基亚氨基]-吡啶-1-基-甲基-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯 (中间体 E), 将得到的深黄色溶液于 RT 搅拌 3 天。用水 (50mL) 稀释反应混合物, 用 EtOAc (100mL) 萃取。用水 (50ml) 洗涤有机相, 干燥 (MgSO₄), 真空除去溶剂, 得到黄色油状物。进行色谱法 (SiO₂, EtOAc : 异-己烷, 梯度 0-100%), 得到 (S, E)-1-(3, 5-二氨基-6-氯吡嗪-2-基)-7-(3-(4-甲氧基苯基)丙基)-10, 10-二甲基-1, 8-二氧代-4-丙基-9-氧杂-2, 5, 7-三氮杂十一烷-6-亚氨基甲酸叔丁酯, 为无色油状物。[M+H]⁺663。

[0343] 步骤 2: 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-{N' -[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-胍基}-戊基)-酰胺:

[0344] 将4N HCl的1, 4-二噁烷溶液(5mL)加入到(S, E)-1-(3, 5-二氨基-6-氯吡嗪-2-基)-7-(3-(4-甲氧基苯基)丙基)-10, 10-二甲基-1, 8-二氧代-4-丙基-9-氧杂-2, 5, 7-三氮杂十一烷-6-亚氨基甲酸叔丁酯(0.14g, 0.21mmol)在1, 4-二噁烷(5mL)中的溶液中, 将得到的黄色溶液于RT搅拌过夜。加入乙醚(20mL), 橙色胶状物从溶液中沉淀出来。滗析出溶剂, 用乙醚(2×15mL)洗涤胶状物, 于40℃真空干燥。将固体溶于1:1的2N NaOH和EtOAc的混合物。分离有机相, 用MgSO₄干燥, 真空除去溶剂, 得到黄色油状物。加入Et₂O(10mL), 真空除去溶剂, 得到黄色泡沫, 于40℃真空干燥15小时, 得到标题化合物。[M+H]⁺463。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.10(2H, d), 7.00(2H, br s), 6.82(2H, d), 3.71(3H, s), 3.55-3.45(1H, m), 3.45-3.10(2H, m), 3.03(2H, t), 2.54(2H, m), 1.72(2H, t), 1.50-1.20(4H, m), 0.85(3H, t)。

[0345] 实施例 32

[0346] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(S)-2-[N'-(4-甲氧基-苄基)-胍基]-戊基}-酰胺

[0347] 用{[(E)-叔丁氧基羰基亚氨基]-吡唑-1-基-甲基}-(4-甲氧基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯(中间体F)替代{[(Z)-叔丁氧基羰基亚氨基]-吡唑-1-基-甲基}-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯(中间体E)通过与实施例32类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺435。

[0348] 实施例 33

[0349] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸{(R)-2-[N'-(4-甲氧基-苄基)-胍基]-戊基}-酰胺

[0350] 用3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((R)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐(实施例5)替代步骤1中的3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸((S)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐(实施例4)通过与实施例33类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺435。

[0351] 中间体化合物的制备:

[0352] 中间体 A

[0353] 2-(叔丁氧基甲基-氨基)-5-(4-甲氧基-苯基)-戊烯酸酰胺:

[0354] 步骤 1: 2-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-烯酸:

[0355] 用三乙胺(9mL, 69.4mmol)处理烯丙基甘氨酸(5.0g, 43.4mmol)在干燥DCM(60mL)中的混悬液, 冷却至0℃。向该混合物中加入冷却的焦碳酸二叔丁酯(12.3g, 56.7mmol)在干燥DCM(30mL)中的溶液, 将得到的混合物温热至RT, 搅拌3天。用2M HCl(水溶液)将该混合物洗涤两次, 分离有机部分, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩, 得到标题化合物, 为浅绿色油状物, 将其不经进一步纯化即用于下一步。

[0356] 步骤 2: 2-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-烯酸甲酯:

[0357] 用固体碳酸钾(11.9g, 86.6mmol)处理在丙酮(70mL)中的2-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-烯酸(9.3g, 43.3mmol), 然后加入碘甲烷(5.4mL, 86.6mmol)。将得到的混合物加热至回流达4h, 然后冷却至RT。真空除去溶剂, 将粗残余物溶于EtOAc, 用水、饱和碳酸氢钠溶液、盐水洗涤, 干燥(MgSO₄), 真空浓缩。通过闪式色谱法(SiO₂, 异-己烷: EtOAc 7:3)纯化粗残余物, 得到标题化合物, 为浅黄色油状物。

[0358] 步骤 3：2-叔丁氧基羰基氨基-5-(4-甲氧基-苯基)-戊酸甲酯：

[0359] 在惰性氩气气氛下向冷却的 (0°C) 在干燥 THF (60mL) 中包含 2-叔丁氧基羰基氨基-戊-4-烯酸甲酯 (4.0g, 17.46mmol) 的混合物中加入 9-BBN (70mL 的 0.5M 的 THF 溶液, 35.0mmol)。将该反应于 RT 搅拌 2h。向该混合物中加入脱气的 DMF (50mL)，然后加入磷酸钾水溶液 (12mL 3M 水溶液, 36mmol)。加入 4-碘苯甲醚 (4.3g, 18.8mmol)，然后加入 PdCl₂(dppf) (0.63g, 0.86mmol)，将该混合物于 RT 搅拌过夜。真空除去溶剂，将粗残余物溶于 EtOAc，通过 **Celite®** (过滤材料) 过滤。用饱和碳酸氢钠溶液、水 (×3)、盐水洗涤滤液，然后干燥 (MgSO₄)，真空浓缩。通过闪式色谱法 (SiO₂, 异-己烷：EtOAc, 9：1) 纯化粗产物，得到标题化合物，为浅棕色油状物。

[0360] 步骤 4：[1-氨基甲酰基-4-(4-甲氧基-苯基)-T 基]-氨基甲酸叔丁酯：

[0361] 用氨水溶液 (100mL 28% 水溶液, 28mmol) 处理 2-叔丁氧基羰基氨基-5-(4-甲氧基-苯基)-戊酸甲酯 (5.6g, 16.6mmol) 在 MeOH (100mL) 中的溶液，于 RT 搅拌过夜。真空除去有机溶剂，用 EtOAc (×3) 萃取剩余的含水部分。用盐水洗涤合并的有机萃取物，然后干燥 (MgSO₄)，真空浓缩，得到标题化合物，为黄色油状物。

[0362] 步骤 5：[1-氨基甲基-4-(4-甲氧基-苯基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯：

[0363] 通过滴加 1M 硼烷-THF 复合物 (4.47mL, 4.47mmol) 处理 [1-氨基甲酰基-4-(4-甲氧基-苯基)-丁基]-氨基甲酸叔丁酯 (0.5g, 1.48mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液，然后在回流下加热 2h。冷却至 RT 后，加入 MeOH (20mL)，再将该化合物在回流下加热 2h。真空除去溶剂，将得到的油状物溶于 DCM (10mL)，通过 **Celite®** (过滤材料) 过滤。真空浓缩滤液，得到标题化合物，为无色油状物。 [M+H]⁺308。

[0364] 中间体 B

[0365] 2-氨基-5-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-戊腈

[0366] 步骤 1：(S)-3-[4-(3-羟基-丙基)-苯氧基]-丙烷-1, 2-二醇：

[0367] 向 3-(4-羟基苯基)-1-丙醇 (10.0g, 66.0mmol) 和碳酸钾 (13.5g, 100mmol) 在丙酮 (200mL) 中的溶液中加入 (S)-缩水甘油 (6.5mL, 100mmol)。将该混合物在回流下加热 18h。冷却至 RT 后，真空除去溶剂。将残余物在 EtOAc 与水之间分配。再用 EtOAc 将水层萃取两次，用水、盐水洗涤合并的有机部分，然后干燥 (MgSO₄)，过滤，真空浓缩。通过闪式色谱法 (SiO₂, EtOAc：异-己烷, 1：1) 纯化粗残余物，得到标题化合物，为白色固体。

[0368] 步骤 2：(3-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-丙烷-1-醇)：

[0369] 向在干燥 DMF (150mL) 中的 (S)-3-[4-(3-羟基-丙基)-苯氧基]-丙烷-1, 2-二醇 (11.5g, 50.9mmol) 中加入对甲苯磺酸吡啶鎓 (1.28g, 5.0mmol) 和 2, 2-二甲氧基丙烷 (31mL, 250mmol)。将该混合物于 RT 搅拌 18h，然后真空除去溶剂。将残余物溶于 EtOAc (150mL)，用水、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤，干燥 (MgSO₄)，真空浓缩。通过闪式色谱法 (SiO₂, EtOAc：异-己烷, 梯度 20% -50% EtOAc) 纯化残余物，得到标题化合物，为无色油状物。

[0370] 步骤 3：甲磺酸 3-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-丙基酯：

[0371] 向在干燥乙醚 (150mL) 中的 (3-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-丙烷-1-醇 (12.2g, 46mmol) 中加入三乙胺 (12.8mL, 92mmol)。将该混合物冷却至 0°C, 通过滴加甲磺酰氯 (5.3mL, 69mmol) 处理。将反应混合物温热至 RT, 然后持续搅拌 3h。用水 (2×100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤得到的混合物, 然后干燥 (MgSO₄), 真空浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0372] 步骤 4: (R)-4-[4-(3-溴-丙基)-苯氧基甲基]-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环:

[0373] 用溴化锂 (8.9g, 100mmol) 处理在丙酮 (200mL) 中的甲磺酸 3-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-丙基酯 (11.8g, 34.2mmol), 然后加热至回流达 5h。冷却至 RT 后, 真空浓缩该混合物。将得到的残余物溶于 EtOAc (150mL), 用水 (2×50mL)、盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到油状物。通过闪式色谱法 (SiO₂, 异-己烷: EtOAc, 4: 1) 纯化, 得到标题化合物, 为无色油状物, 在静置时固化。

[0374] 步骤 5: 2-(二苯亚甲基-氨基)-5-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]戊腈:

[0375] 用在 DCM (12mL) 中的 (R)-4-[4-(3-溴-丙基)-苯氧基甲基]-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环 (8.1g, 24mmol) 处理 N-(二苯亚甲基)氨基乙腈 (5.14g, 23.4mmol) 在 DCM (12mL) 中的溶液, 冷却至 0°C。加入 NaOH 水溶液 (20mL 48% 水溶液), 然后加入氯化苄基三乙基铵 (530mg, 2.4mmol), 将得到的混合物温热至 RT。剧烈搅拌 4h 后, 用 DCM (100mL) 稀释该混合物, 除去含水部分。用水 (2×50mL)、盐水洗涤有机层, 然后干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩。通过闪式色谱法 (SiO₂, 异-己烷: 乙醚) 纯化粗产物, 得到标题化合物, 为黄色油状物, 为非对映异构体混合物。

[0376] 步骤 6: 2-氨基-5-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]-戊腈:

[0377] 向 2-(二苯亚甲基-氨基)-5-[4-((R)-2, 2-二甲基-[1, 3]二氧戊环-4-基甲氧基)-苯基]戊腈 (7.2g, 15.5mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中加入 HCl 水溶液 (5mL 2M 溶液)。将该溶液于 40°C 加热 4h, 然后使其冷却至 RT。使用饱和碳酸氢钠水溶液将 pH 调整至 9-10, 真空除去有机溶剂。将粗残余物溶于 EtOAc (100mL), 用水、盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩。通过色谱法 (SiO₂, 含有 1% 三乙胺的异-己烷: EtOAc) 纯化得到的残余物, 得到标题化合物, 为无色油状物, 在静置时固化, 为非对映异构体混合物。 [M+H]⁺305。

[0378] 中间体 C

[0379] ((S)-5-氨基-1-[(3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-氨基]-甲基)-戊基)-氨基甲酸叔丁酯

[0380] 步骤 1: ((S)-5-苄氧基羰基氨基-1-[(3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-氨基]-甲基)-戊基)-氨基甲酸叔丁酯:

[0381] 向 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 (386mg, 2.05mmol) 和 HATU (781mg, 2.05mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入 N-甲基吗啉 (831mg, 8.22mmol), 然后加入 ((S)-1-氨基甲基-5-苄氧基羰基氨基-戊基)-氨基甲酸叔丁酯 (根据 WO1997/01204

第 20 页中所述的方法制备) (750mg, 2.05mmol)。将得到的溶液于 RT 搅拌 18h, 然后真空浓缩, 得到橙色油状物。将该油状物溶于 MeOH (10mL), 使其于 RT 静置, 然后霜样沉淀形成, 通过过滤收集, 真空干燥, 得到标题化合物。[M+H]⁺ 536。

[0382] 步骤 2: ((S)-5-氨基-1-[(3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-氨基]-甲基)-戊基)-氨基甲酸叔丁酯:

[0383] 在 N₂ 惰性气体气氛下用活化披钨炭 (10%) 处理 ((S)-5-苄氧基羰基氨基-1-[(3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-羰基)-氨基]-甲基)-戊基)-氨基甲酸叔丁酯 (680mg, 1.27mmol) 在 EtOH (20mL) 中的混悬液。然后将该反应混合物放入正压氢气中, 于 RT 搅拌。3h 后, 用 N₂ 净化该混合物, 通过经 **Celite®** (过滤材料) 过滤除去催化剂。真空浓缩滤液, 将得到的无色油状物溶于 MeOH (10mL), 使其于 RT 静置过夜。霜样沉淀形成, 通过过滤除去, 真空浓缩溶液。通过反相色谱法 (Isolute™ C18, 含有 0.1% NH₃ 的 0-100% 乙腈水溶液) 纯化得到的粗产物, 得到标题化合物。[M+H]⁺ 402。

[0384] 中间体 D

[0385] 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 {(R)-2-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基氨基]-戊基}-酰胺盐酸盐

[0386] 用 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((R)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐 (实施例 5) 替代 3, 5-二氨基-6-氯-吡嗪-2-甲酸 ((S)-2-氨基-戊基)-酰胺盐酸盐 (实施例 4) 通过与实施例 27 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺ 421。

[0387] 中间体 E

[0388] {[(Z)-叔丁氧基羰基亚氨基]-吡啶-1-基-甲基}-[3-(4-甲氧基-苯基)-丙基]-氨基甲酸叔丁酯

[0389] 将 PS-三苯膦 (6.40g, 12.03mmol) 加入到 3-(4-甲氧基苯基)-1-丙醇 (1.00g, 6.02mmol) 在 DCM (300mL) 中的溶液中, 然后加入 N, N'-二-Boc-1H-吡啶-1-甲脒 (1.87g, 6.02mmol)。将该反应混合物冷却至 4°C, 逐份加入偶氮二甲酸二叔丁酯 (1.39g, 6.02mmol)。将反应于 4°C 搅拌 5 分钟, 然后使其温热至 RT。将得到的黄色混悬液于 RT 搅拌过夜。过滤反应, 以除去 PS-三苯膦, 用 MeOH (20mL) 冲洗。真空浓缩合并的滤液, 得到无色油状物。加入异-己烷 (50mL), 细霜样沉淀从溶液中沉淀出来, 通过过滤除去。真空浓缩滤液, 用异-己烷 (50mL) 洗涤得到的白色固体。真空浓缩异-己烷, 通过色谱法 (SiO₂, EtOAc 的异己烷溶液, 0%-25%) 纯化得到的淡黄色油状物, 得到标题化合物, 为无色油状物。将该油状物不经进一步纯化即用于进一步的反应。[M+H]⁺ 459。

[0390] 中间体 F

[0391] {[(E)-叔丁氧基羰基亚氨基]-吡啶-1-基-甲基}- (4-甲氧基-苄基)-氨基甲酸叔丁酯

[0392] 用 4-甲氧基苄醇替代 3-(4-甲氧基苯基)-1-丙醇通过与中间体 E 类似的方法制备标题化合物。[M+H]⁺ 431。