



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 106831556 A

(43)申请公布日 2017.06.13

(21)申请号 201611090991.2	A61K 31/444(2006.01)
(22)申请日 2016.12.01	A61K 31/4418(2006.01)
(66)本国优先权数据	A61P 19/06(2006.01)
201510891806.9 2015.12.07 CN	A61P 19/02(2006.01)
(71)申请人 成都海创药业有限公司	A61P 9/12(2006.01)
地址 610041 四川省成都市高新区科园南路88号天府生命科技园C1孵化楼801	A61P 9/00(2006.01)
(72)发明人 樊磊 杜武 李兴海 陈元伟	A61P 9/10(2006.01)
胥珂馨 陈镬 张少华 罗潼川	A61P 13/12(2006.01)
(74)专利代理机构 成都高远知识产权代理事务所(普通合伙) 51222	A61P 29/00(2006.01)
代理人 李高峡 左翔	A61P 13/04(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61P 39/02(2006.01)
C07D 213/76(2006.01)	A61P 5/16(2006.01)
C07D 213/75(2006.01)	A61P 17/06(2006.01)

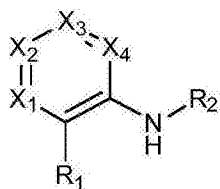
权利要求书6页 说明书33页

(54)发明名称

磺酰胺类化合物及其制备方法和作为尿酸盐转运体抑制剂类药物的用途

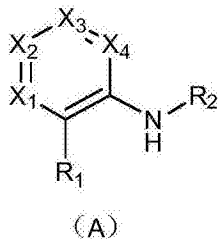
(57)摘要

本发明公开了一类式(A)所示的磺酰胺类化合物及其制备方法和作为尿酸盐转运体抑制剂类药物的用途。本发明提供的各种化合物及其盐类、水合物或溶剂合物,是一种选择性尿酸再吸收抑制剂,可以通过促进尿酸从体内排泄并减少血清尿酸来治疗高尿酸血症和痛风。



(A)

1. 式 (A) 所示的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,



其中:

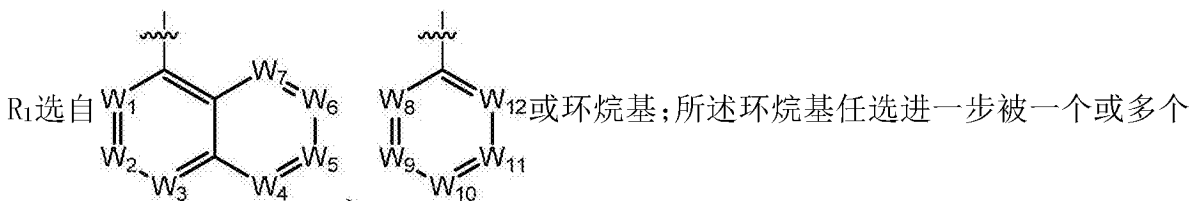
$X_1$  选自 N、CH 或  $C-R^a$ ;

$X_2$  选自 N、CH 或  $C-R^{a1}$ ;

$X_3$  选自 N、CH 或  $C-R^b$ ;

$X_4$  选自 N、CH 或  $C-R^{b1}$ ;

其中,  $R^a$ 、 $R^{a1}$ 、 $R^b$ 、 $R^{b1}$  分别独立地选自卤素或  $C_1 \sim C_4$  的烷基以及环烷基, 所述烷基或环烷基分别独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代; 且  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  中至少一个为 N;



选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代;

$R_2$  选自  $-SO_2R^r$  或  $-C(O)(CH_2)_yCOOH$ ;  $y$  为 1、2 或 3;

$W_1$  选自 N 或  $CR^c$ ;  $W_2$  选自 N 或  $CR^d$ ;  $W_3$  选自 N 或  $CR^e$ ;  $W_4$  选自 N 或  $CR^f$ ;  $W_5$  选自 N 或  $CR^g$ ;  $W_6$  选自 N 或  $CR^h$ ;  $W_7$  选自 N 或  $CR^i$ ;  $W_8$  选自 N 或  $CR^j$ ;  $W_9$  选自 N 或  $CR^k$ ;  $W_{10}$  选自 N 或  $CR^l$ ;  $W_{11}$  选自 N 或  $CR^m$ ;  $W_{12}$  选自 N 或  $CR^n$ ;

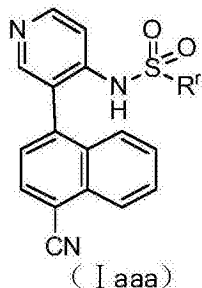
$R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^l$ 、 $R^m$ 、 $R^n$ 、 $R^r$  分别独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^o$ 、 $-S(O)_zR^o$ 、 $-C(O)R^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $-C(O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$  或  $NR^pC(O)R^q$ , 其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基分别独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^o$ 、 $-S(O)_mR^o$ 、 $-C(O)R^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $-C(O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$  或  $NR^pC(O)R^q$  的取代基所取代;

$R^o$  选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基分别独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、羟基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基、羧酸酯基、 $-C(O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$  或  $NR^pC(O)R^q$  的取代基所取代;

$R^p$ 、 $R^q$  分别独立选自氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基分别独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、羟基、氧

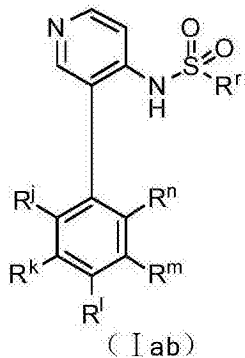
代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；且z为0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物，所述化合物具有如式 (Iaaa) 所示的结构：



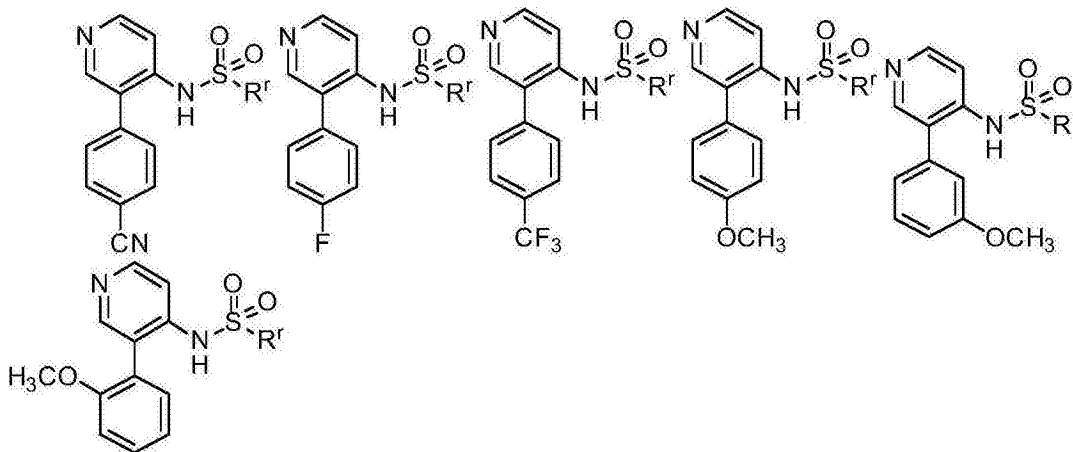
R<sup>r</sup>具有权利要求1中所述的含义。

3. 根据权利要求1所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物，所述化合物具有如式 (Iab) 所示的结构：



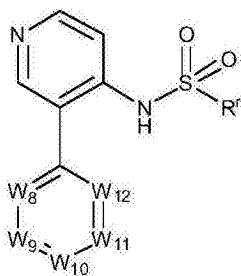
其中，R<sup>j</sup>、R<sup>k</sup>、R<sup>l</sup>、R<sup>m</sup>、R<sup>n</sup>分别独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基或烷氧基；优选的卤素为氟，优选的卤代烷基为三氟甲基，优选的烷氧基为甲氧基；

更优选的，所述化合物具有如下述任一项通式所示的结构：



R<sup>r</sup>具有权利要求1中所述的含义。

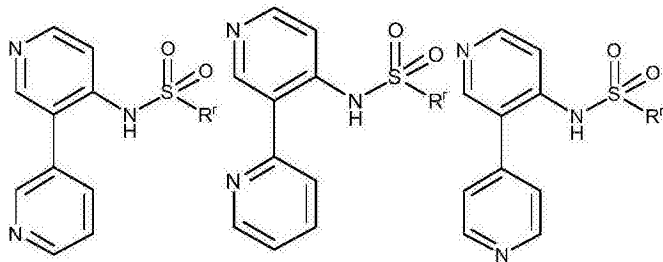
4. 根据权利要求1所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物，所述化合物具有如式 (Iac) 所示的结构：



(Iac)

$W_8 \sim W_{12}$ 、 $R^r$ 均具有权利要求1中所述的含义,且 $W_8 \sim W_{12}$ 中至少一个为N。

优选的,所述化合物具有如式(Iaca)、式(Iacb)或式(Iacc)所示的结构,优选式(Iaca)或式(Iacc)的结构:



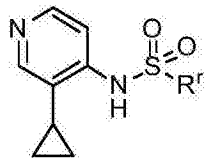
(Iaca)

(Iacb)

(Iacc)

$R^r$ 具有权利要求1中所述的含义。

5. 根据权利要求1所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,所述化合物具有如式(Iad)所示的结构:



(Iad)

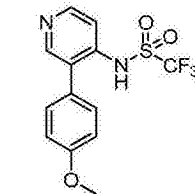
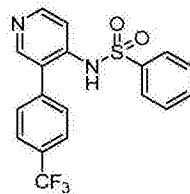
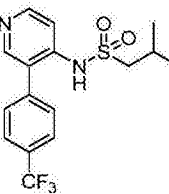
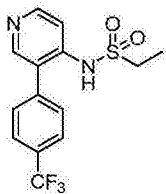
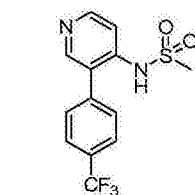
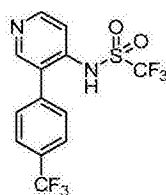
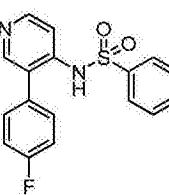
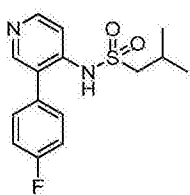
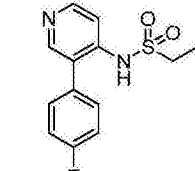
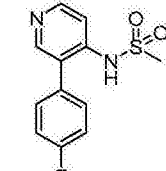
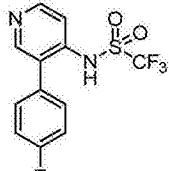
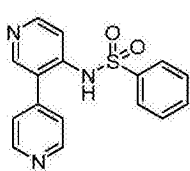
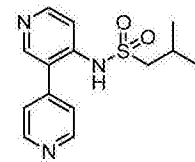
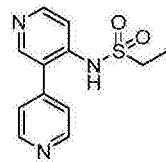
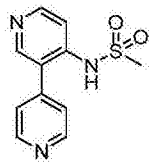
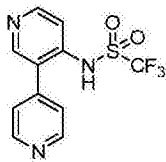
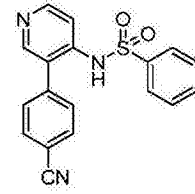
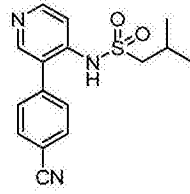
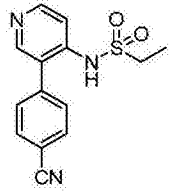
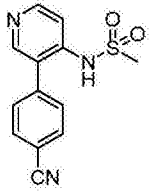
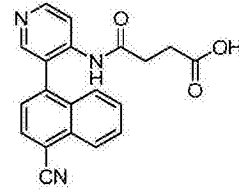
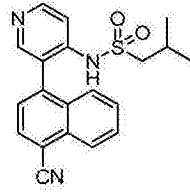
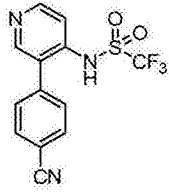
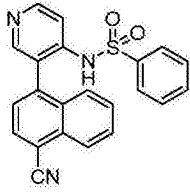
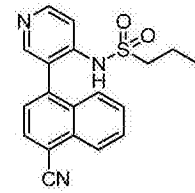
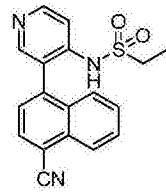
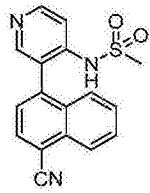
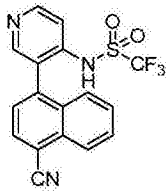
$R^r$ 具有权利要求1中所述的含义。

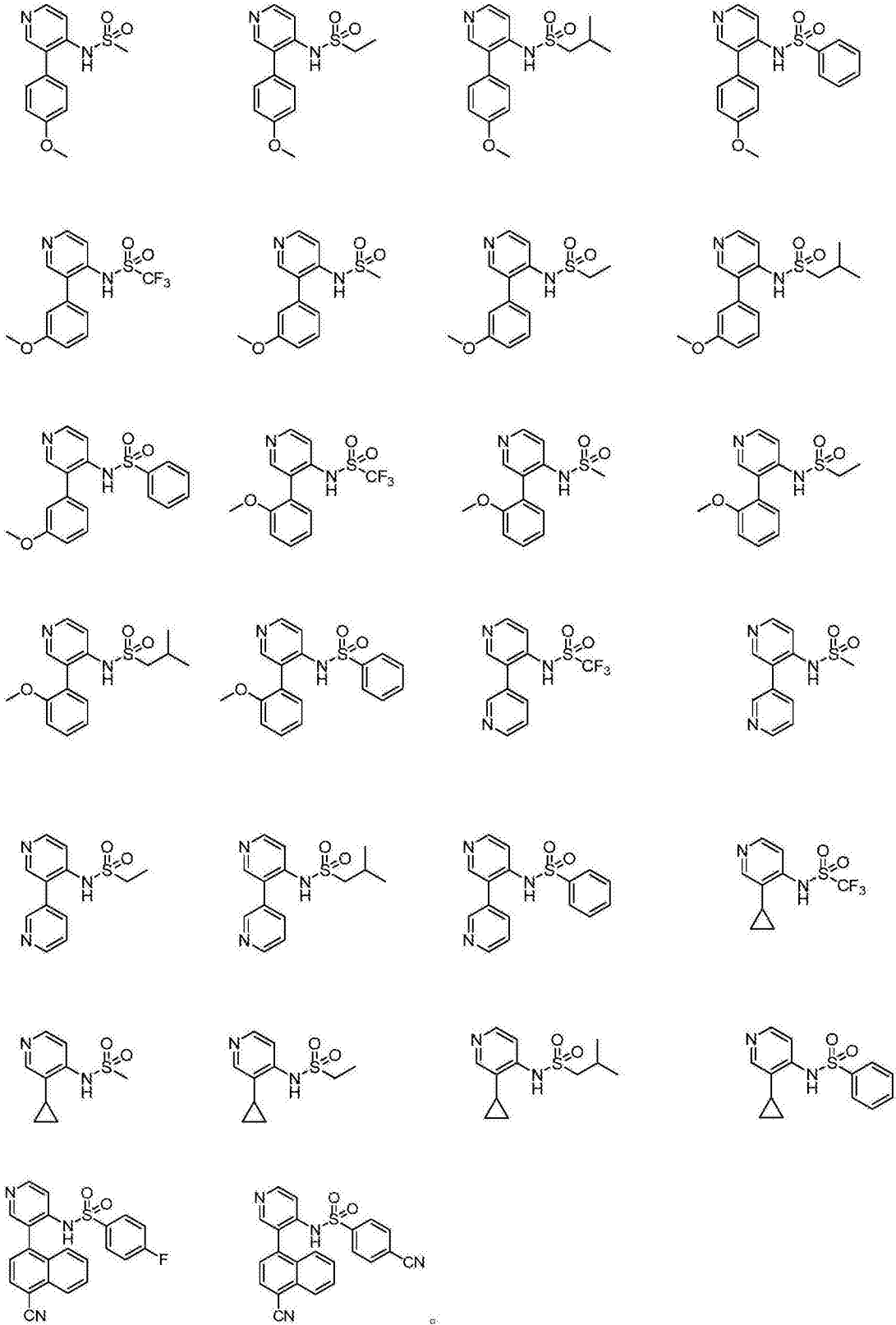
6. 根据权利要求1-5任一项所述的化合物,其中, $R^r$ 选自 $R_1$ 选自卤素、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的吡啶基、取代或未被取代的嘧啶基、取代或未被取代的吡咯基、取代或未被取代的咪唑基、或 $C_3 \sim C_6$ 的环烷基;

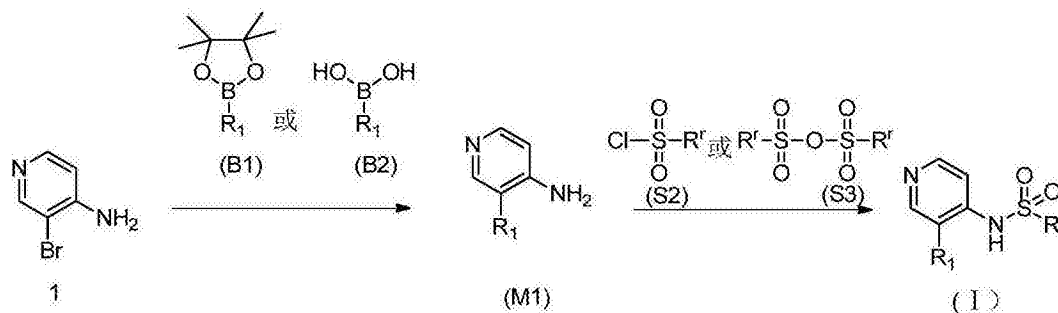
优选的, $R^r$ 选自F、Br、Cl、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、苯基或环丙基,其中所述的苯基任选进一步被一个或多个选自甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴或三氟甲基的取代基所取代;

更优选的, $R^r$ 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基或苯基。

7. 根据权利要求1-6任一项所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,其中,所述化合物为如下化合物之一:







$R_1$ 和 $R'$ 均具有权利要求1中所述的含义；

(1) 将化合物1与式 (B1) 所示的取代硼酸酯或式 (B2) 所示的取代硼酸在碱性条件下反应, 制备得到式 (M1) 所示化合物；

(2) 将式 (M1) 化合物与式 (S2) 所示的磺酰氯或式 (S3) 所示的磺酐反应制备得到式 (I) 化合物。

9. 权利要求1-7任一项所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物在制备URAT1抑制剂类药物中的用途。

10. 根据权利要求9所述的用途, 所述药物是预防和/或治疗痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱-蔡二氏综合症、凯-赛二氏综合症、肾病、肾结石、肾衰竭、关节炎、尿石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进、银屑病、结节病或次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺乏症的药物, 优选预防和/或治疗痛风或高尿酸血症的药物。

## 磺酰胺类化合物及其制备方法和作为尿酸盐转运体抑制剂类药物的用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及磺酰胺类化合物及其制备方法和作为尿酸盐转运体抑制剂类药物的用途。

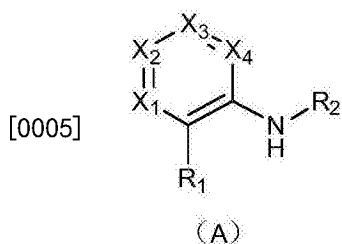
### 背景技术

[0002] 尿酸盐转运体 (URAT1) 抑制剂类药物可以用于治疗高尿酸血症、痛风等疾病。

### 发明内容

[0003] 本发明提供了一类磺酰胺类化合物,以及它们作为尿酸盐转运体抑制剂类药物的用途。

[0004] 本发明提供了式 (A) 所示的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,



[0006] 其中:

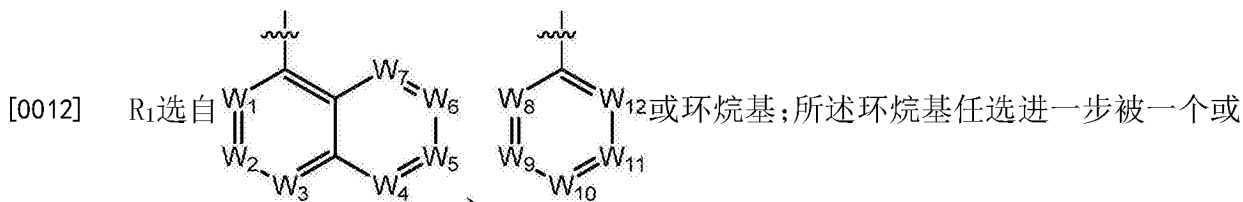
[0007]  $X_1$  选自 N、CH 或  $C-R^a$ ;

[0008]  $X_2$  选自 N、CH 或  $C-R^{a1}$ ;

[0009]  $X_3$  选自 N、CH 或  $C-R^b$ ;

[0010]  $X_4$  选自 N、CH 或  $C-R^{b1}$ ;

[0011] 其中,  $R^a$ 、 $R^{a1}$ 、 $R^b$ 、 $R^{b1}$  分别独立地选自卤素或  $C_1 \sim C_4$  的烷基以及环烷基,所述烷基或环烷基分别独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代;且  $X_1$ 、 $X_2$ 、 $X_3$ 、 $X_4$  中至少一个为 N;



多个选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代;

[0013]  $R_2$  选自  $-SO_2R^r$  或  $-C(O)(CH_2)_yCOOH$ ;  $y$  为 1、2 或 3;

[0014]  $W_1$  选自 N 或  $CR^c$ ;  $W_2$  选自 N 或  $CR^d$ ;  $W_3$  选自 N 或  $CR^e$ ;  $W_4$  选自 N 或  $CR^f$ ;  $W_5$  选自 N 或  $CR^g$ ;  $W_6$  选自 N



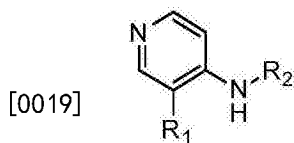
或 $CR^h$ ;  $W_7$ 选自N或 $CR^i$ ;  $W_8$ 选自N或 $CR^j$ ;  $W_9$ 选自N或 $CR^k$ ;  $W_{10}$ 选自N或 $CR^l$ ;  $W_{11}$ 选自N或 $CR^m$ ;  $W_{12}$ 选自N或 $CR^n$ ;

[0015]  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^l$ 、 $R^m$ 、 $R^n$ 、 $R^r$ 分别独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^o$ 、 $-S(O)_zR^o$ 、 $-C(O)R^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $-C(O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 或 $NR^pC(O)R^q$ ,其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基分别独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^o$ 、 $-S(O)_mR^o$ 、 $-C(O)R^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $-C(O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 或 $NR^pC(O)R^q$ 的取代基所取代;

[0016]  $R^o$ 选自氢、卤素、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基分别独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、羟基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基、羧酸酯基、 $-C(O)NR^pR^q$ 、 $-NR^pR^q$ 或 $NR^pC(O)R^q$ 的取代基所取代;

[0017]  $R^p$ 、 $R^q$ 分别独立选自氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基分别独立地任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、羟基、氧代基、烷基、卤代烷基、羟烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代;且 $z$ 为0、1或2。

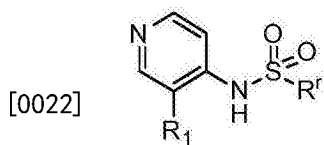
[0018] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,所述化合物具有如式(I)所示的结构:



(I)

[0020]  $R_1$ 和 $R_2$ 如前述所定义。

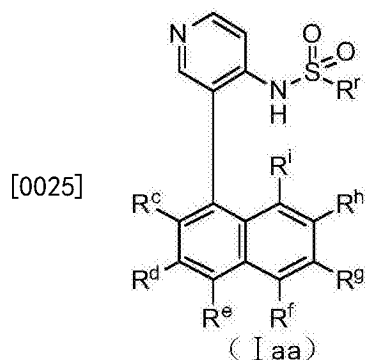
[0021] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,所述化合物具有如式(I a)所示的结构:



(I a)

[0023]  $R_1$ 和 $R^f$ 如前述所定义。

[0024] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,所述化合物具有如式(I aa)所示的结构:

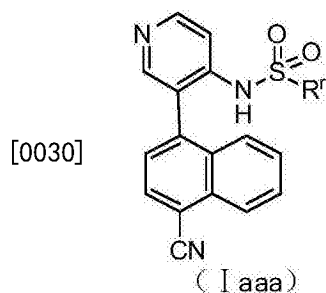


[0026]  $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 、 $R$ 如前述所定义。

[0027] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,其中, $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 中至少一个选自氰基。

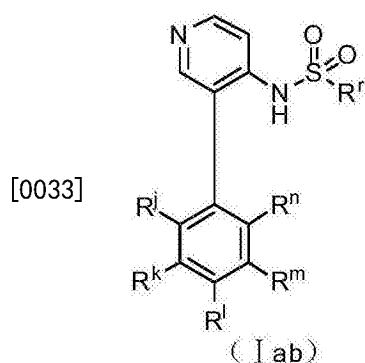
[0028] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,其中, $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 分别独立地选自氢或氰基,且 $R^c$ 、 $R^d$ 、 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 、 $R^i$ 中至少一个选自氰基。

[0029] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,所述化合物具有如式(I aaa)所示的结构:



[0031]  $R^r$ 如前述所定义。

[0032] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,所述化合物具有如式(I ab)所示的结构:



[0034]  $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^l$ 、 $R^m$ 、 $R^n$ 、 $R^r$ 如前述所定义。

[0035] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,其中, $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^l$ 、 $R^m$ 、 $R^n$ 分别独立地选自氢、卤素、氰基、硝基、烷基、卤代烷基或烷氧基;优选的卤素为氟,优选的卤代烷基为三氟甲基,优选的烷氧基为甲氧基。

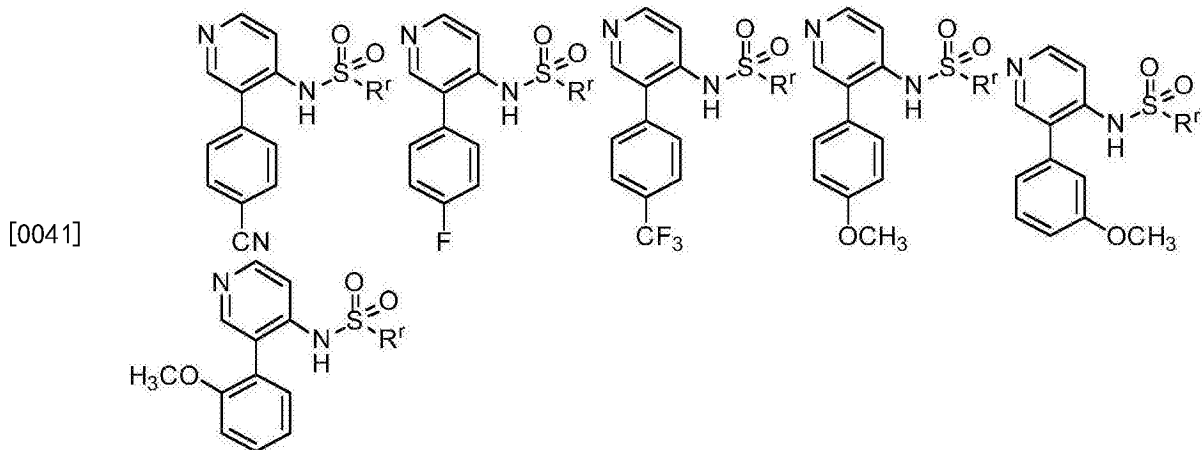
[0036] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,其中:

[0037]  $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^l$ 、 $R^m$ 、 $R^n$ 分别独立地选自氢、氰基、氟、三氟甲基、甲氧基；

[0038] 且 $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^l$ 、 $R^m$ 、 $R^n$ 中至少一个选自氰基、氟、三氟甲基或甲氧基。

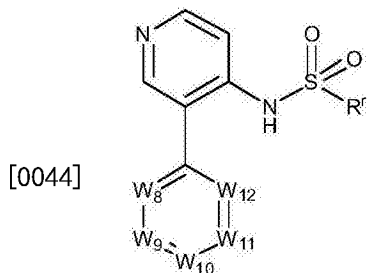
[0039] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,其中, $R^j$ 、 $R^k$ 、 $R^l$ 、 $R^m$ 、 $R^n$ 任一个选自氰基、氟、三氟甲基或甲氧基,其他四个选自氢。

[0040] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,所述化合物具有如下述任一项通式所示的结构:



[0042]  $R^r$ 如前述所定义。

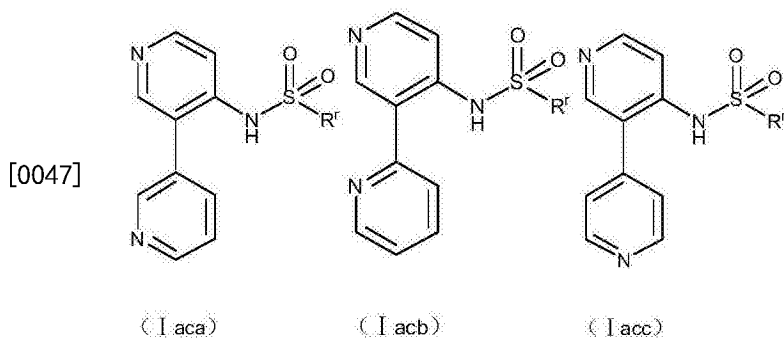
[0043] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,所述化合物具有如式(I ac)所示的结构:



(I ac)

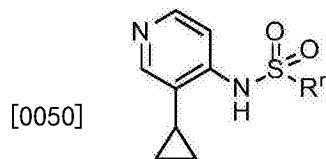
[0045] W<sub>8</sub>~W<sub>12</sub>、 $R^r$ 如前述所定义,且W<sub>8</sub>~W<sub>12</sub>中至少一个为N。

[0046] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,所述化合物具有如式(I aca)、式(I acb)或式(I acc)所示的结构,优选式(I aca)或式(I acc)的结构:



[0048] R<sup>r</sup>如前述所定义。

[0049] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,所述化合物具有如式(I ad)所示的结构:



(I ad)

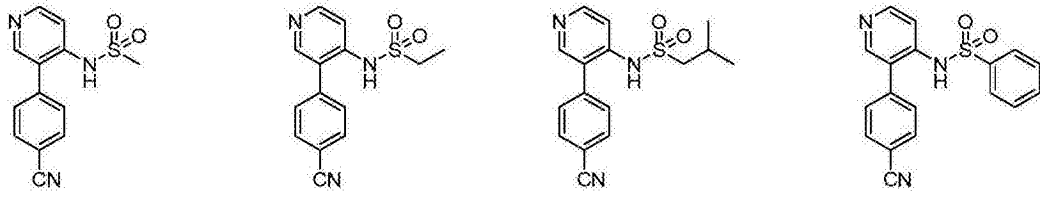
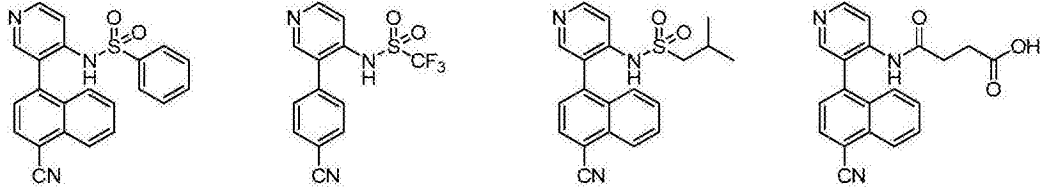
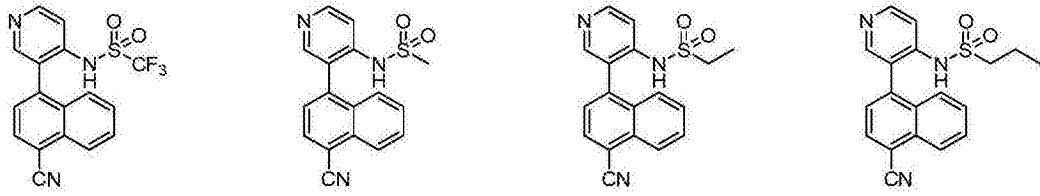
[0051] R<sup>r</sup>如前述所定义。

[0052] 进一步地,所述的化合物,其中,R<sup>r</sup>选自R<sub>1</sub>选自卤素、取代或未被取代的芳基、取代或未被取代的吡啶基、取代或未被取代的嘧啶基、取代或未被取代的吡咯基、取代或未被取代的咪唑基、或C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>的环烷基。

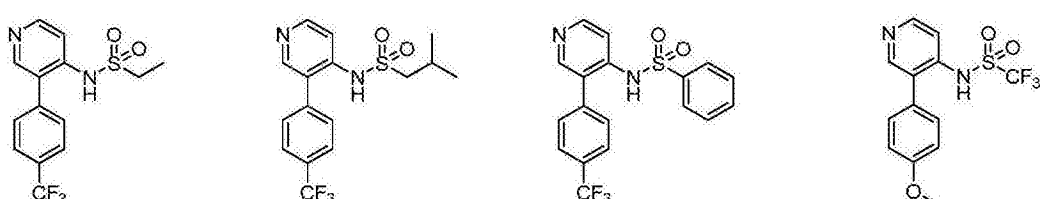
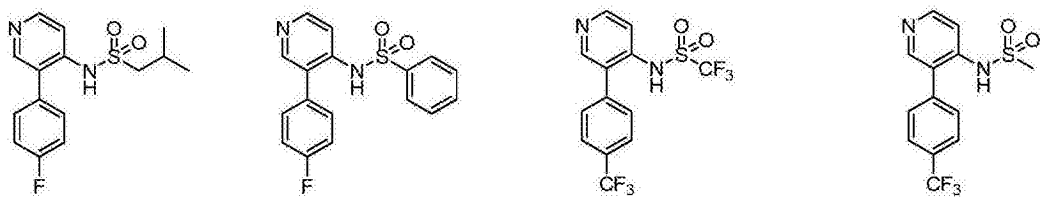
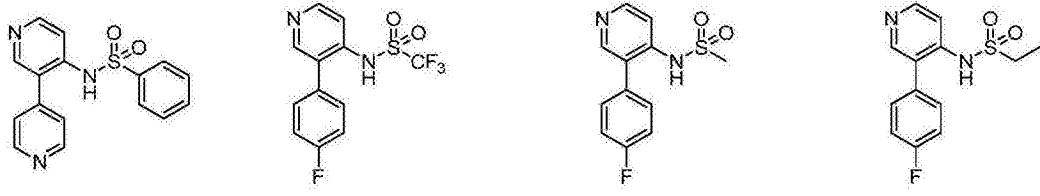
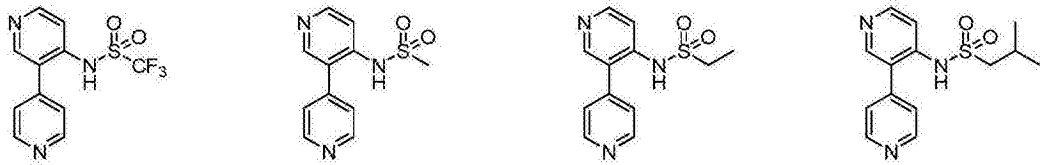
[0053] 进一步地,所述的化合物,R<sup>r</sup>选自F、Br、Cl、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、咪唑基、苯基或环丙基,其中所述的苯基任选进一步被一个或多个选自甲氧基、乙氧基、氟、氯、溴或三氟甲基的取代基所取代。

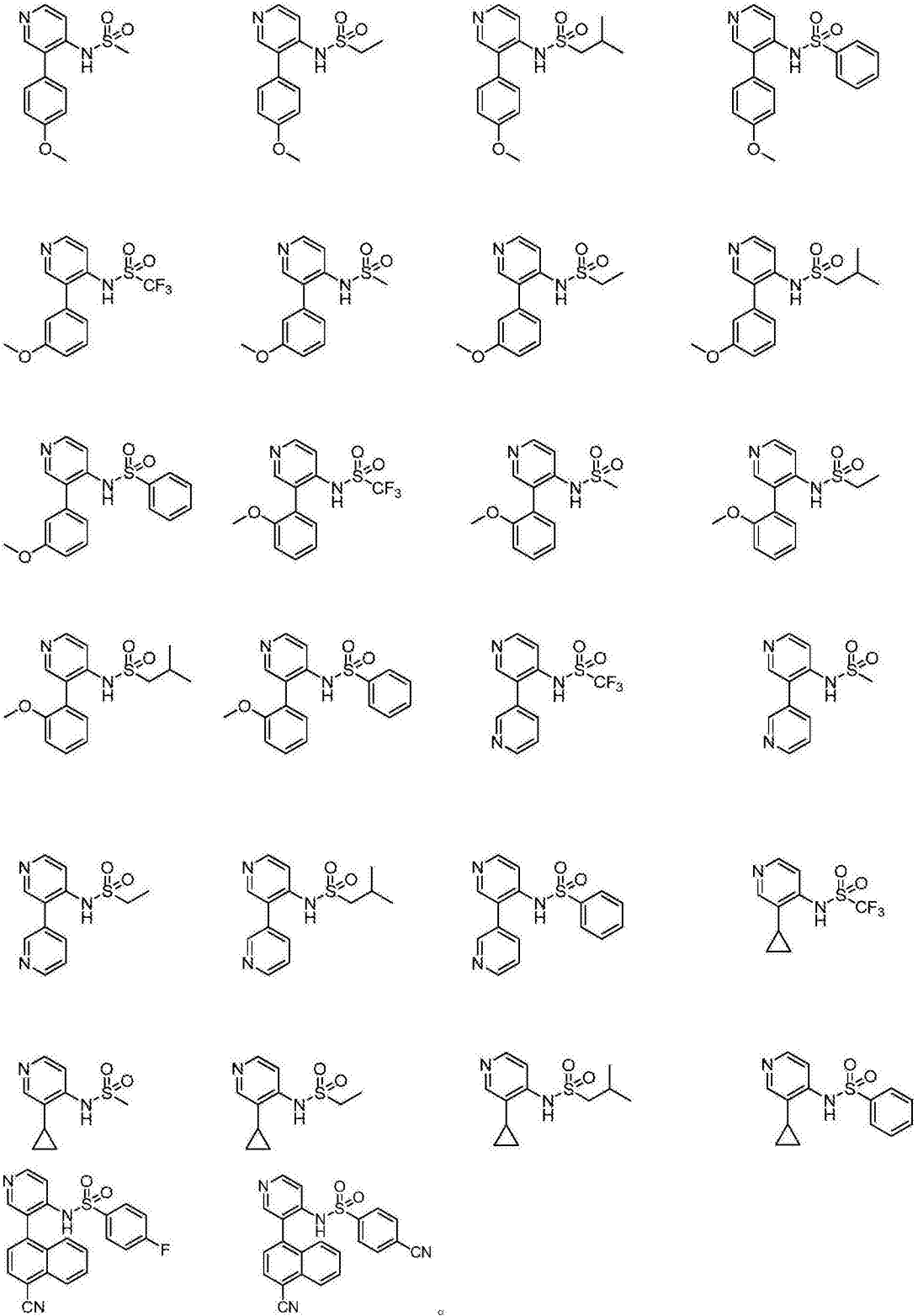
[0054] 进一步地,所述的化合物,R<sup>r</sup>选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、三氟甲基或苯基。

[0055] 进一步地,所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物,其中,所述化合物为如下化合物之一:

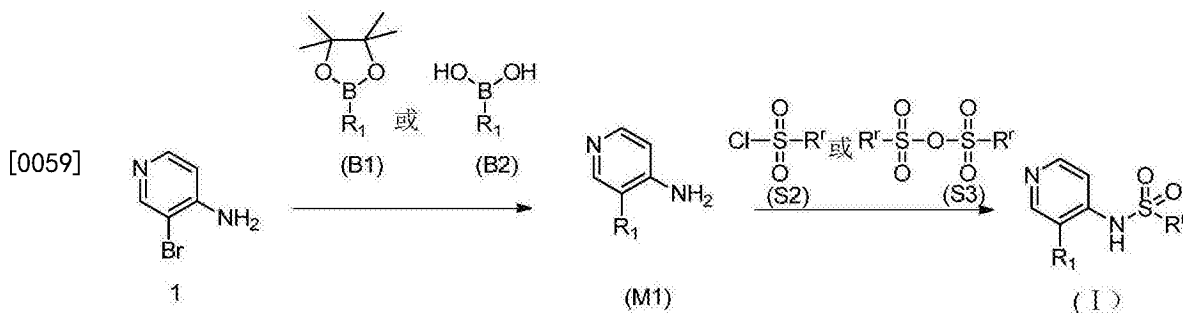


[0056]





[0058] 本发明还提供了前述的化合物的方法,其特征在于:包括下述步骤:



[0060]  $R_1$ 和 $R^r$ 如前述所定义；

[0061] (1) 将化合物1与式 (B1) 所示的取代硼酸酯或式 (B2) 所示的取代硼酸在碱性条件下反应, 制备得到式 (M1) 所示化合物；

[0062] (2) 将式 (M2) 化合物与式 (S2) 所示的磺酰氯或式 (S3) 所示的磺酸酐反应制备得到。

[0063] 本发明还提供了所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物在制备URAT1抑制剂类药物中的用途。

[0064] 进一步地, 所述药物是预防和/或治疗痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱-蔡二氏综合症、凯-赛二氏综合症、肾病、肾结石、肾衰竭、关节炎、尿石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进、银屑病、结节病或次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺乏症的药物, 优选预防和/或治疗痛风或高尿酸血症的药物。

[0065] 本发明还提供了一种药物组合物, 它是以所述的化合物、或其光学异构体、或其溶剂合物、或其药学上可接受的盐、或其前体药物为活性成分, 加上药学上可接受的辅料制备而成的制剂。

[0066] 本发明还提供了所述的药物组合物在制备URAT1抑制剂类药物中的用途。

[0067] 进一步地, 所述药物是预防和/或治疗痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱-蔡二氏综合症、凯-赛二氏综合症、肾病、肾结石、肾衰竭、关节炎、尿石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进、银屑病、结节病或次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺乏症的药物, 优选预防和/或治疗痛风或高尿酸血症的药物。

[0068] 本发明提供的各种化合物及其盐类、水合物或溶剂合物, 是一种选择性尿酸再吸收抑制剂, 可以通过促进尿酸从体内排泄并减少血清尿酸来治疗高尿酸血症和痛风。

[0069] 此外, 对于本发明的化合物而言, 其同位素取代物, 如氘代、氚代、 $^{14}\text{C}$ 代以及 $^{15}\text{N}$ 代也具有相同的活性和用途。上述同位素取代物均属于本发明的范围。

[0070] 本发明中, 所述 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 的烷基是指 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 的烷基, 即具有1~4个碳原子的直链或支链的烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基等等。

[0071] 本发明中, “药学上可接受的”是指某载体、运载物、稀释剂、辅料, 和/或所形成的盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容, 并在生理上与受体相兼容。

[0072] 本发明中, “盐”是将化合物或其立体异构体, 与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐, 也包括两性离子盐 (内盐), 还包括季铵盐, 例如烷基铵盐。这些盐可以在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将化合物, 或其立体异构体, 与一定数量的酸或碱适当 (例如等当量) 进行混合而得到。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法

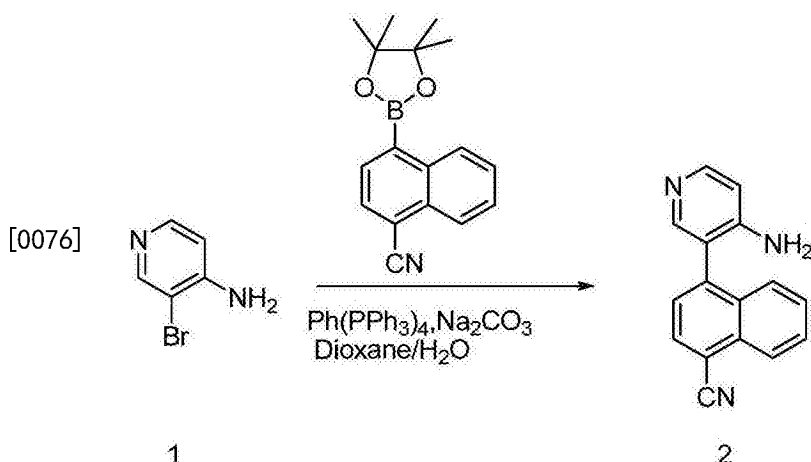
收集,或在溶剂蒸发后回收而得到,或在水介质中反应后冷冻干燥制得。本发明中所述盐可以是化合物的盐酸盐、硫酸盐、枸橼酸盐、苯磺酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、磷酸盐、乙酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、草酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐或三氟乙酸盐。

[0073] 显然,根据本发明的上述内容,按照本领域的普通技术知识和惯用手段,在不脱离本发明上述基本技术思想前提下,还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

[0074] 以下通过实施例形式的具体实施方式,对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

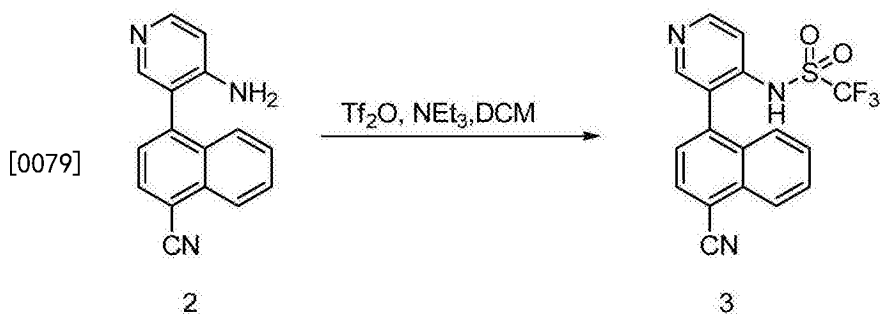
### 具体实施方式

[0075] 实施例1 4-(4-氨基吡啶-3-基)-1-萘甲腈(中间体2)的合成



[0077] 向100mL的反应瓶中加入3-溴-4-氨基吡啶(1.73g,10mmol),4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1-萘甲腈(3.35g,12mmol),无水碳酸钠(1.59g,15mmol),二氧六环(20mL),和水(10mL)。换成氮气保护,加入四(三苯基膦)钯(578mg,0.5mmol),加热搅拌到80℃,反应大约3个小时,反应完毕后,加入水(20mL),用乙酸乙酯萃取三次(3×20mL),有机层合并,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸后过柱得化合物2(2g),收率82%。MS(M+1):246.2。

[0078] 实施例2 N-(3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(3)的合成



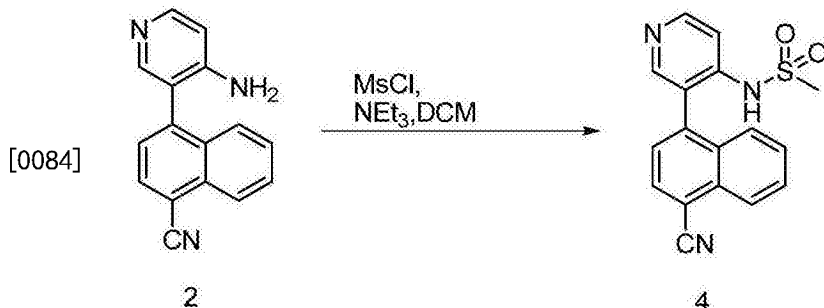
[0080] 向50mL的反应瓶中加入化合物2(100mg,0.41mmol),三乙胺(207mg,2.1mmol)和二氯甲烷(8mL),搅拌下慢慢滴加三氟甲磺酸酐(231mg,0.82mmol)反应液搅拌4个小时,加入水(5mL),分层,用二氯甲烷萃取三次(3×3mL)将合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩溶剂,残留物通过反相柱纯化得到化合物3(21mg),收率14%。



[0081]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz) :  $\delta$  (ppm) 8.44 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H) , 8.42 (s, 1H) , 8.26 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.19 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H) , 7.86-7.80 (m, 2H) , 7.68-7.63 (m, 1H) , 7.59 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.56 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H) . MS (M+1) : 378.3。

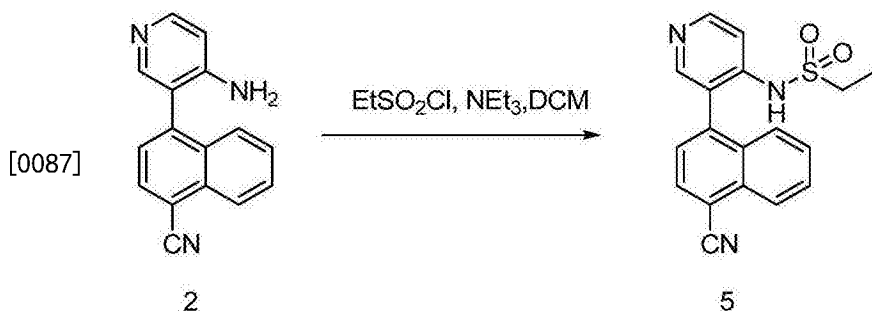
[0082] 使用相同的合成方式, 化合物4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11使用中间体2和相应的磺酰氯或磺酰胺制得。

[0083] N-(3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)-甲烷磺酰胺(4)的合成



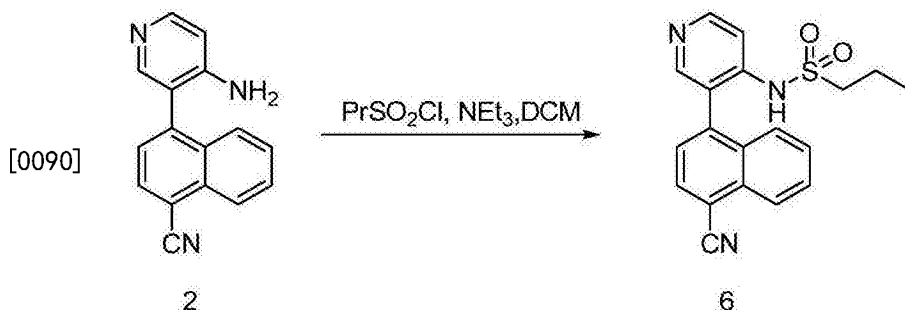
[0085]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400MHz) :  $\delta$  (ppm) 12.75 (1H, s) , 8.23 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 8.17 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ) , 8.13 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ) , 8.09 (1H, s) , 7.81 (1H, dt,  $J_1=7.2\text{Hz}, J_2=1.2\text{Hz}$ ) , 7.66-7.71 (2H, m) , 7.56 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ) , 7.48 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ) , 2.60 (3H, s) . MS (M+1) : 324.0。

[0086] N-(3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)-乙烷磺酰胺(5)的合成



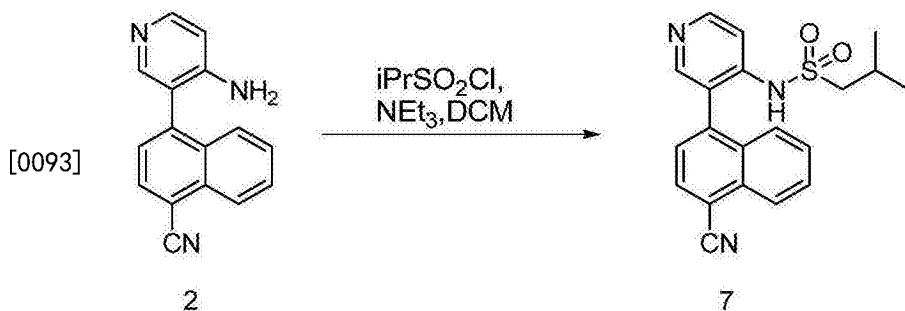
[0088]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.23 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 8.17 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H) , 8.08 (s, 2H) , 7.80 (t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H) , 7.74-7.62 (m, 2H) , 7.55 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H) , 7.45 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H) , 1.19 (dd,  $J=19.5, 12.2\text{Hz}$ , 2H) , 0.85-0.77 (m, 3H) . MS (M+1) : 338.2。

[0089] N-(3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)-丙烷磺酰胺(6)的合成



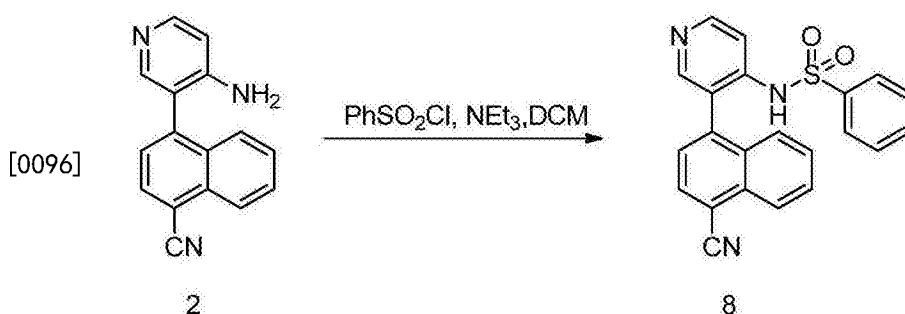
[0091]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H) , 8.16 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H) , 8.08 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H) , 7.83-7.77 (m, 1H) , 7.72-7.61 (m, 2H) , 7.54 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H) , 7.45 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H) , 1.40-0.84 (m, 4H) , 0.66 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 3H) . MS (M+1) : 352.2。

[0092] N-(3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺(7)的合成



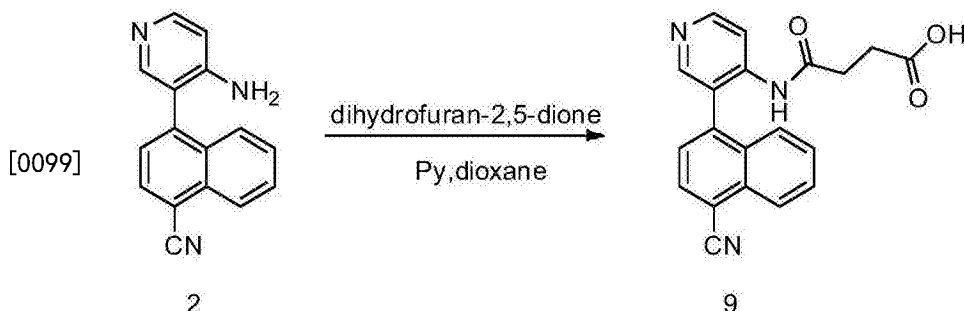
[0094]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 2H), 7.80 (ddd,  $J=8.3, 6.2, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (tt,  $J=8.5, 4.1\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 1.76-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 1H), 0.68 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.62 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H). MS (M+1): 366.3.

[0095] N-(3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)-苯磺酰胺 (8) 的合成



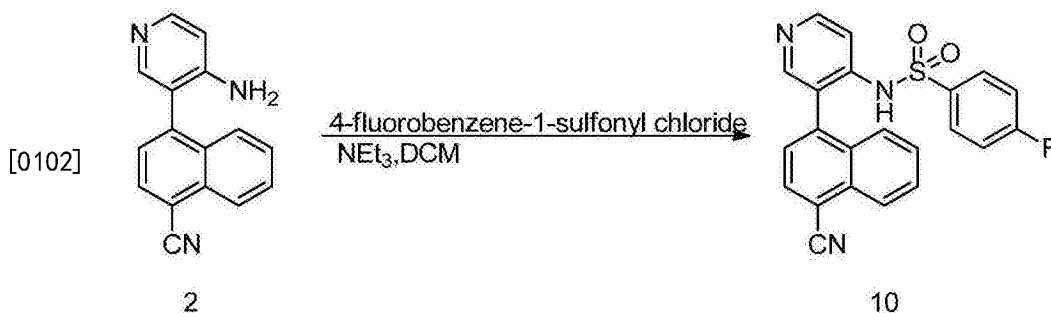
[0097]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.82 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.54 (dt,  $J=12.2, 6.3\text{Hz}$ , 4H), 7.47 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H). MS (M+1): 386.2.

[0098] 4-(3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基胺基)-4-氧代丁酸 (9) 的合成



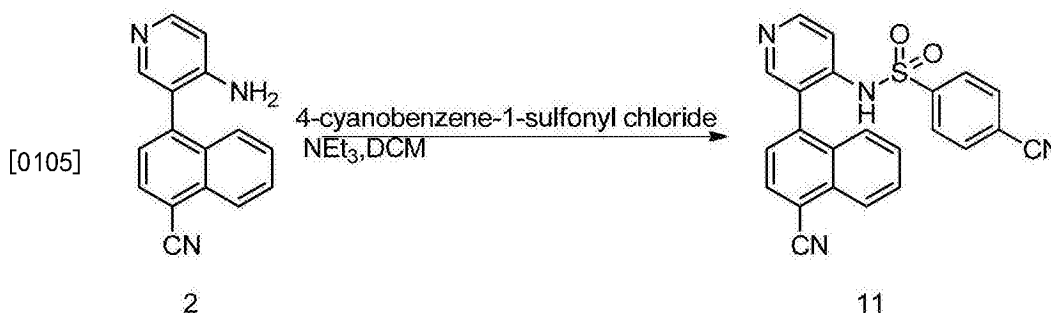
[0100]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.22 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 2H), 7.80 (ddd,  $J=8.3, 6.2, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (tt,  $J=8.5, 4.1\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 2.74 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.49 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H). MS (M+1): 346.2.

[0101] N-(3-(4-氰基萘-1-基)吡啶-4-基)-对氟苯磺酰胺 (10) 的合成



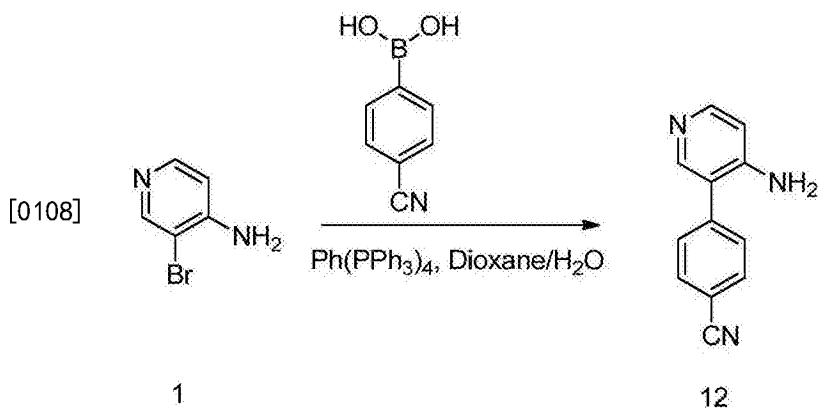
[0103]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.82 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.54 (dt,  $J=12.2, 6.3\text{Hz}$ , 4H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H). MS (M+1): 404.2.

[0104] N-(3-(4-氰基苯-1-基)吡啶-4-基)-对氟基苯磺酰胺 (11) 的合成



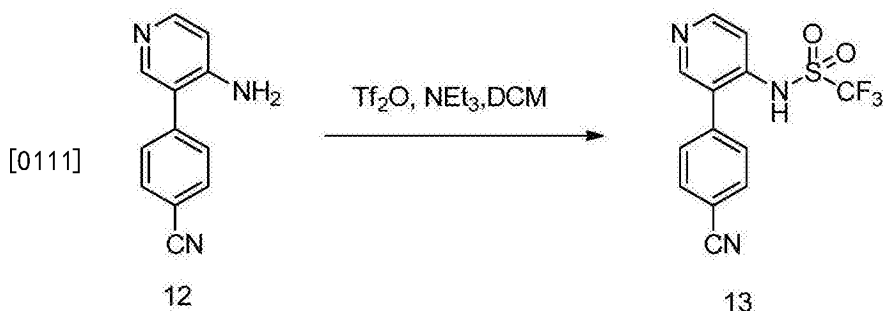
[0106]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 8.18 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 8.09 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 7.82 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.54 (dt,  $J=12.2, 6.3\text{Hz}$ , 4H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H). MS (M+1): 411.2.

[0107] 实施例3 4-(4-氨基吡啶-3-基)苯甲腈(中间体12)的合成



[0109] 向100mL的反应瓶中加入3-溴-4-氨基吡啶(1.73g, 10mmol), 对氰基苯硼酸(1.76g, 12mmol), 无水碳酸钠(1.59g, 15mmol), 二氧六环(20mL), 和水(10mL). 换成氮气保护, 加入四(三苯基膦)钯(578mg, 0.5mmol), 加热搅拌到80℃, 反应大约3个小时, 反应完毕后, 加入水(20mL), 用乙酸乙酯萃取三次(3×20mL), 有机层合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸后过柱得化合物12(1.76g), 收率90%. MS (M+1): 196.2.

[0110] 实施例4 N-(3-(4-氰基苯-1-基)吡啶-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(13)的合成

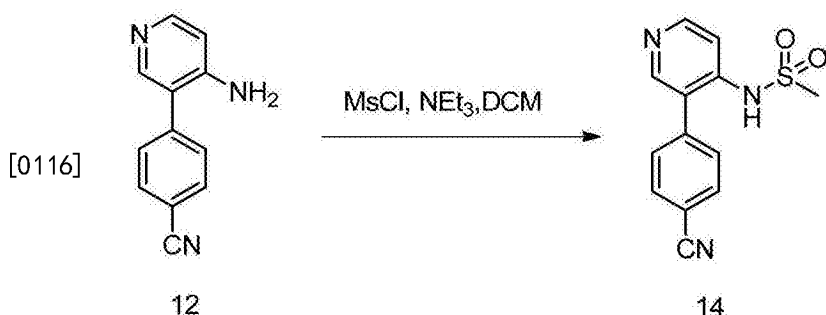


[0112] 向50mL的反应瓶中加入化合物12(100mg,0.51mmol),三乙胺(258mg,2.6mmol)和二氯甲烷(8mL),搅拌下慢慢滴加三氟甲磺酸酐(282mg,1mmol).反应液搅拌4个小时,加入水(5mL),分层,用二氯甲烷萃取三次(3×3mL)将合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩溶剂,残留物通过反相柱纯化得到化合物13(27mg),收率16%。

[0113]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H). MS (M+1): 328.2。

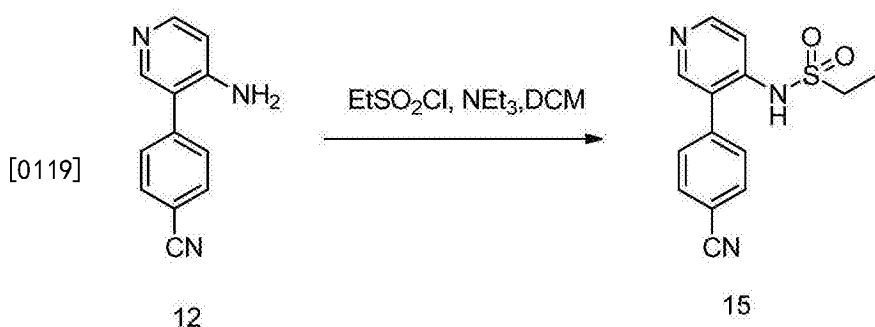
[0114] 使用相同的合成方式,化合物14,15,16,17,18使用中间体12和相应的磺酰氯或磺酰胺制得。

[0115] N-(3-(4-氰基苯-1-基)吡啶-4-基)-甲烷磺酰胺(14)的合成



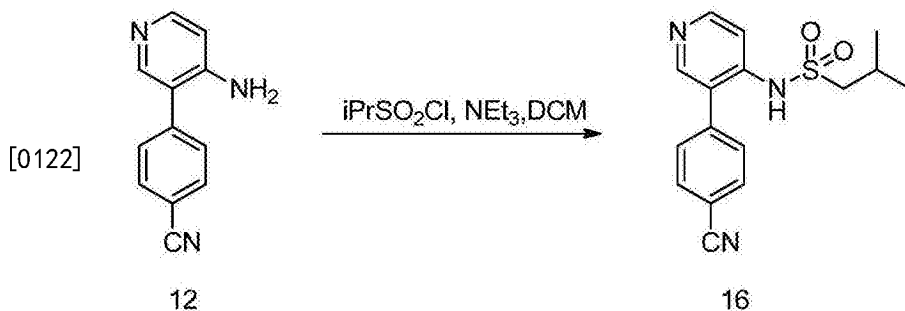
[0117]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.10 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 2.81 (s, 3H). MS (M+1): 274.3。

[0118] N-(3-(4-氰基苯-1-基)吡啶-4-基)-乙烷磺酰胺(15)的合成



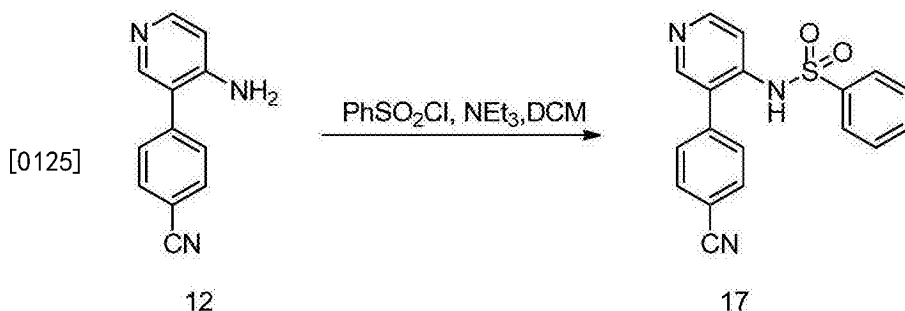
[0120]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 1.19 (dd,  $J=19.5, 12.2\text{Hz}$ , 2H), 0.85-0.77 (m, 3H). MS (M+1): 288.3。

[0121] N-(3-(4-氰基苯-1-基)吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺(16)的合成



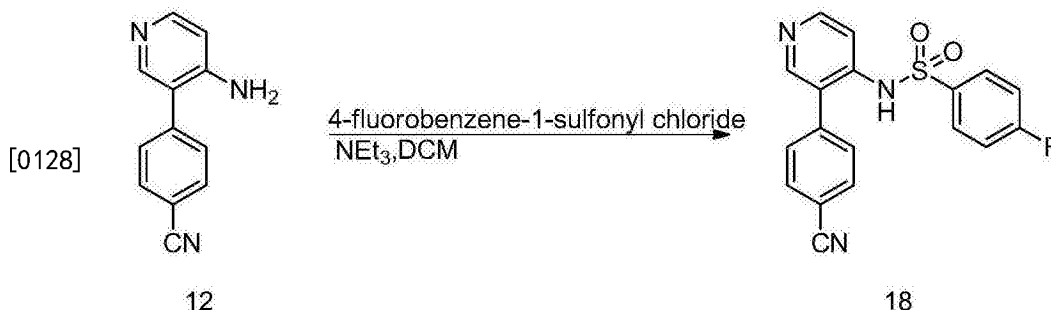
[0123]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 1.76-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 1H), 0.68 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.62 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H). MS (M+1): 316.2.

[0124] N-(3-(4-氰基苯-1-基)吡啶-4-基)-苯磺酰胺(17)的合成



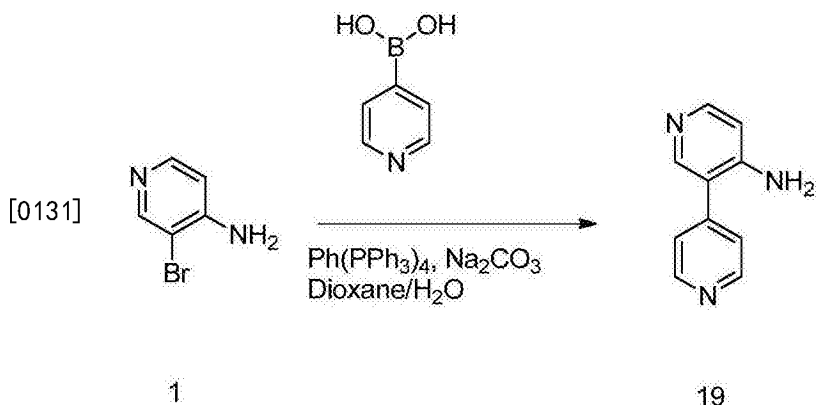
[0126]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H). MS (M+1): 336.3.

[0127] N-(3-(4-氰基苯-1-基)吡啶-4-基)-4-氟苯磺酰胺(18)的合成



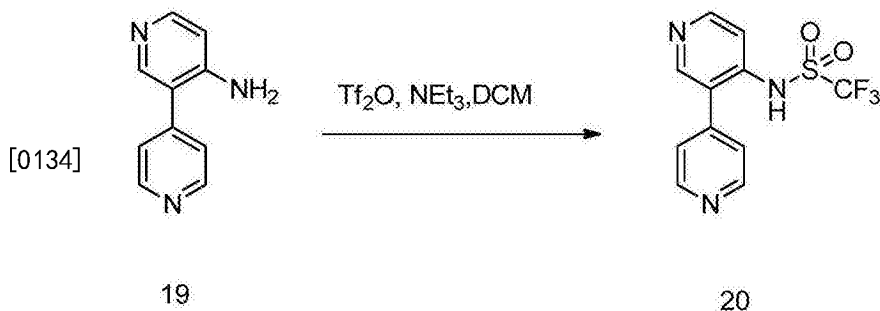
[0129]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H). MS (M+1): 354.3.

[0130] 实施例5 3,4'-联吡啶-4-胺(中间体19)的合成



[0132] 向100mL的反应瓶中加入3-溴-4-氨基吡啶 (1.73g, 10mmol), 吡啶-4-硼酸 (1.48g, 12mmol), 无水碳酸钠 (1.59g, 15mmol), 二氧六环 (20mL), 和水 (10mL). 换成氮气保护, 加入四(三苯基膦) 钯 (578mg, 0.5mmol), 加热搅拌到80℃, 反应大约3个小时, 反应完毕后, 加入水 (20mL), 用乙酸乙酯萃取三次 (3×20mL), 有机层合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸后过柱得化合物19 (1.45g), 收率85%. MS (M+1): 172.2.

[0133] 实施例6 N-(3,4'-联吡啶-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺 (20) 的合成

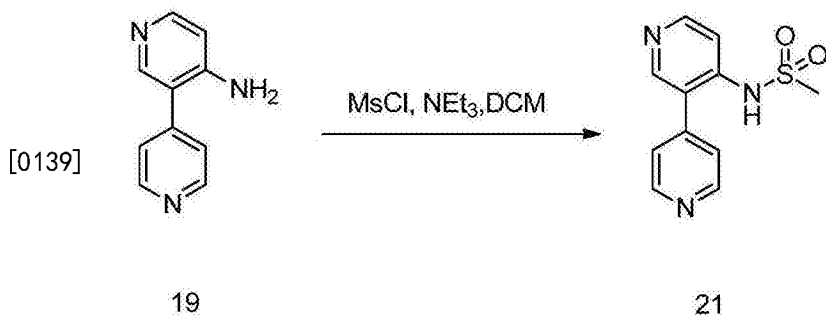


[0135] 向50mL的反应瓶中加入化合物19 (100mg, 0.58mmol), 三乙胺 (295mg, 2.9mmol) 和二氯甲烷 (8mL), 搅拌下慢慢滴加三氟甲磺酸酐 (327mg, 1.2mmol). 反应液搅拌4个小时, 加入水 (5mL), 分层, 用二氯甲烷萃取三次 (3×3mL) 将合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩溶剂, 残留物通过反相柱纯化得到化合物20 (15mg), 收率9%.

[0136]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.44 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.0, 1.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=4.4, 2.5Hz, 2H). MS (M+1): 304.2.

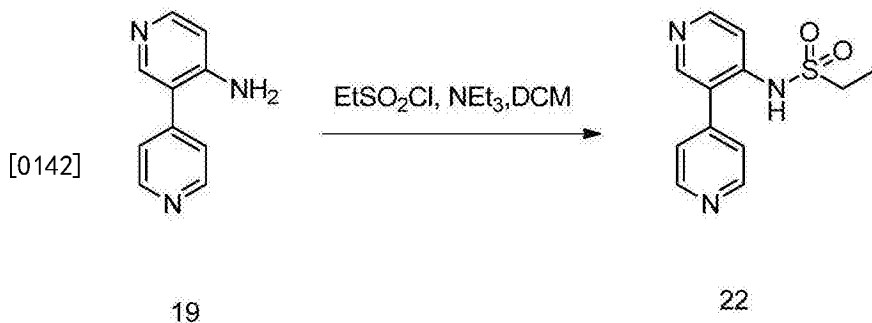
[0137] 使用相同的合成方式, 化合物21, 22, 23, 24使用中间体19和相应的磺酰氯或磺酰胺制得。

[0138] N-(3,4'-联吡啶-4-基)-甲烷磺酰胺 (21) 的合成



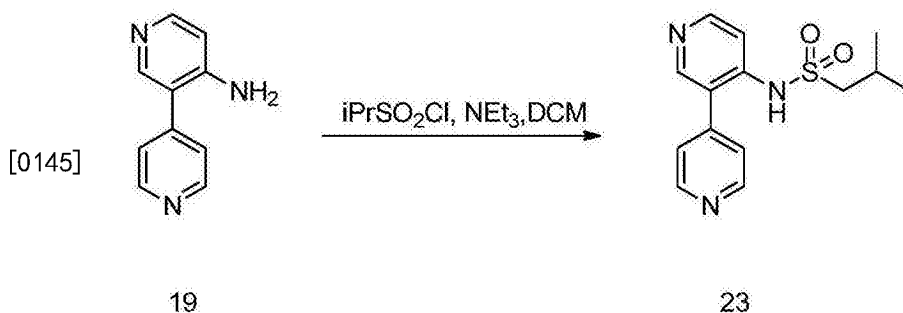
[0140]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.81 (s, 3H). MS (M+1): 250.3.

[0141] N-(3,4'-联吡啶-4-基)-乙烷磺酰胺 (22) 的合成



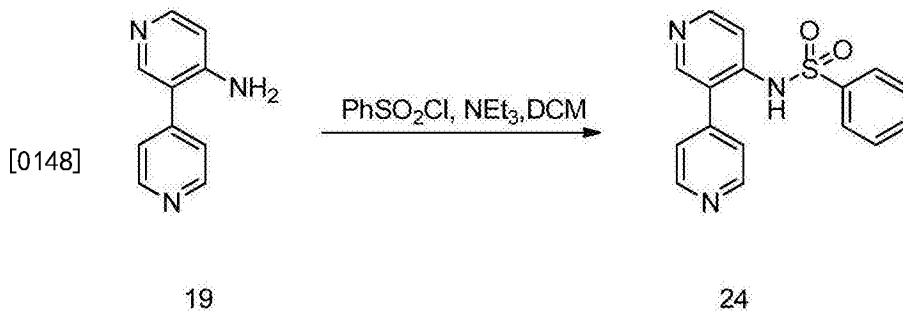
[0143]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 1.19 (dd,  $J=19.5, 12.2\text{Hz}$ , 2H), 0.85-0.77 (m, 3H). MS (M+1): 264.3。

[0144] N-(3,4'-联吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺 (23) 的合成



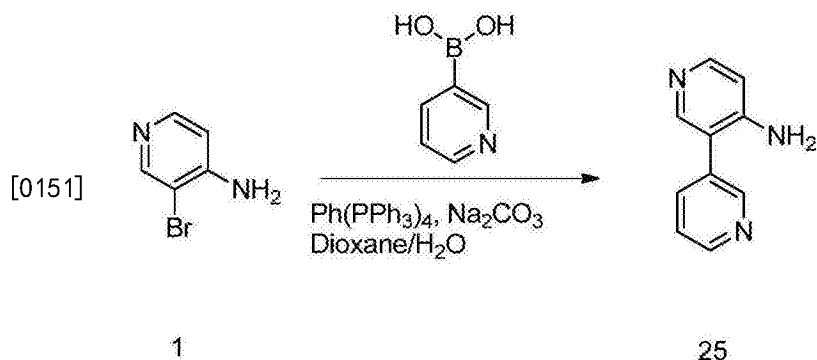
[0146]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 1.76-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 1H), 0.68 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.62 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H). MS (M+1): 292.3。

[0147] N-(3,4'-联吡啶-4-基)-苯磺酰胺 (24) 的合成



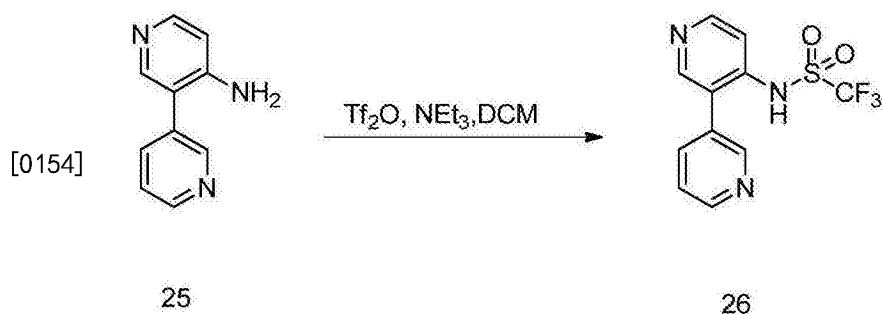
[0149]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H). MS (M+1): 312.3。

[0150] 实施例7 3,3'-联吡啶-4-胺 (中间体25) 的合成



[0152] 向100mL的反应瓶中加入3-溴-4-氨基吡啶 (1.73g, 10mmol), 吡啶-3-硼酸 (1.48g, 12mmol), 无水碳酸钠 (1.59g, 15mmol), 二氧六环 (20mL), 和水 (10mL). 换成氮气保护, 加入四 (三苯基膦) 钯 (578mg, 0.5mmol), 加热搅拌到80℃, 反应大约3个小时, 反应完毕后, 加入水 (20mL), 用乙酸乙酯萃取三次 (3×20mL), 有机层合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸后过柱得化合物25 (1.42g), 收率83%。MS (M+1): 172.2。

[0153] 实施例8 N-(3,3'-联吡啶-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺 (26) 的合成

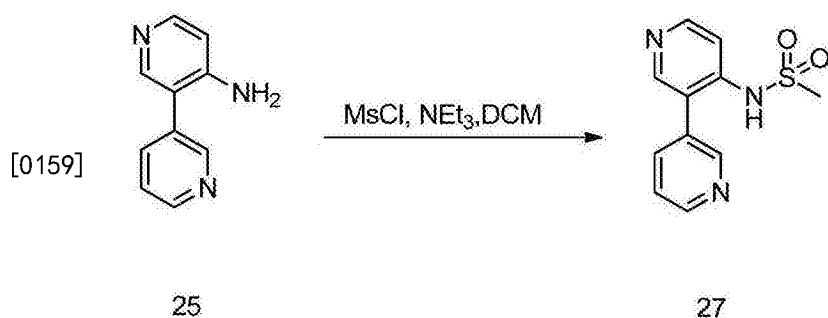


[0155] 向50mL的反应瓶中加入化合物25 (100mg, 0.58mmol), 三乙胺 (295mg, 2.9mmol) 和二氯甲烷 (8mL), 搅拌下慢慢滴加三氟甲磺酸酐 (327mg, 1.2mmol). 反应液搅拌4个小时, 加入水 (5mL), 分层, 用二氯甲烷萃取三次 (3×3mL) 将合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩溶剂, 残留物通过反相柱纯化得到化合物26 (29mg), 收率18%。

[0156]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.44 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.0, 1.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=4.4, 2.5Hz, 2H). MS (M+1): 304.2。

[0157] 使用相同的合成方式, 化合物27, 28, 29, 30使用中间体25和相应的磺酰氯或磺酰胺制得。

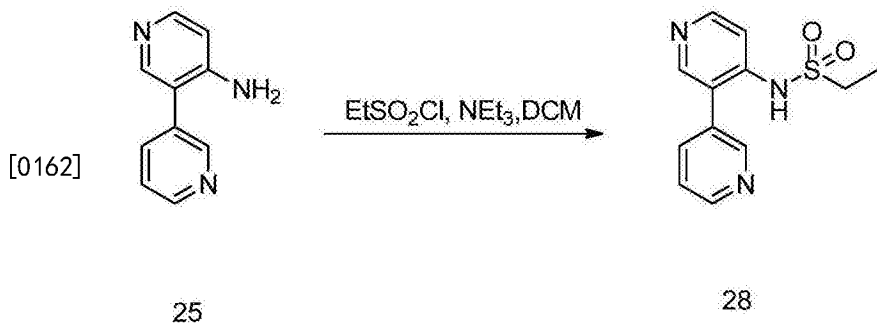
[0158] N-(3,3'-联吡啶-4-基)-甲烷磺酰胺 (27) 的合成



[0160]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.81 (s, 3H). MS (M+1): 250.2。

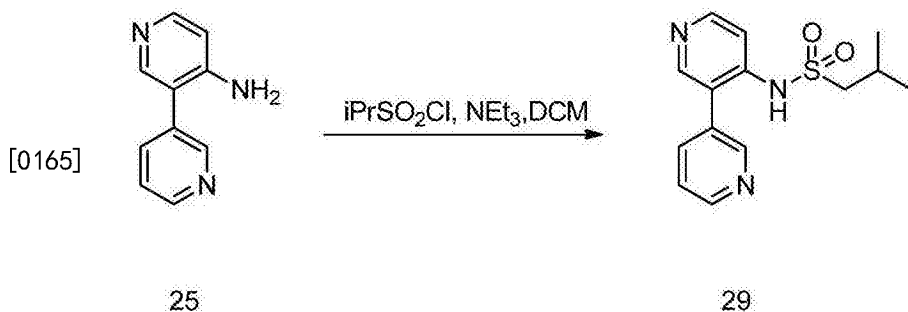
[0161] N-(3,3'-联吡啶-4-基)-乙烷磺酰胺 (28) 的合成





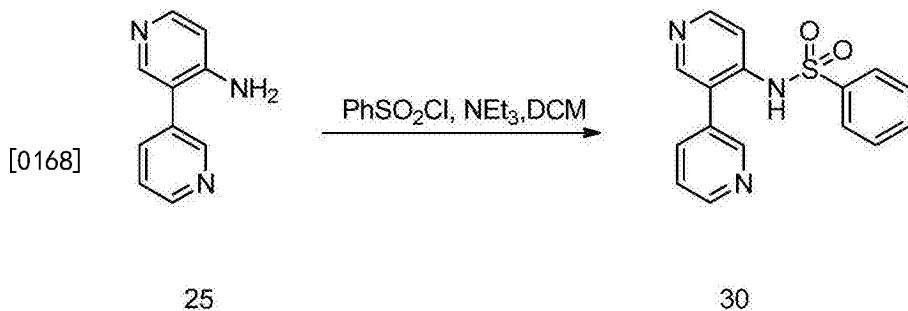
[0163]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 1.19 (dd,  $J=19.5, 12.2\text{Hz}$ , 2H), 0.85-0.77 (m, 3H). MS (M+1): 264.3.

[0164] N-(3,3'-联吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺 (29) 的合成



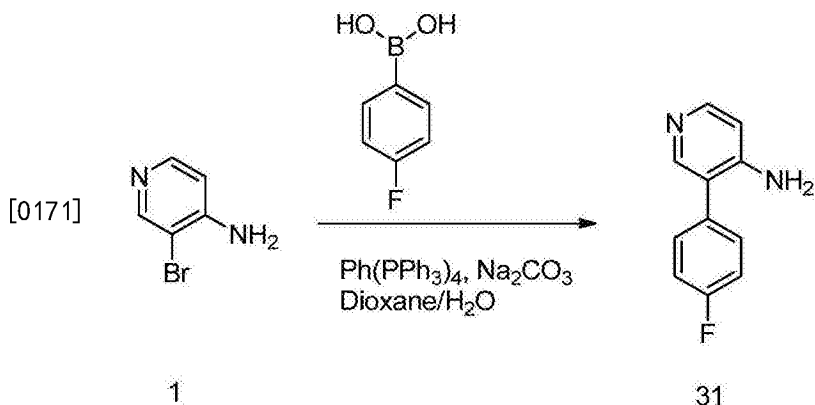
[0166]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 1.76-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 1H), 0.68 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.62 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H). MS (M+1): 292.3.

[0167] N-(3,3'-联吡啶-4-基)-苯磺酰胺 (30) 的合成



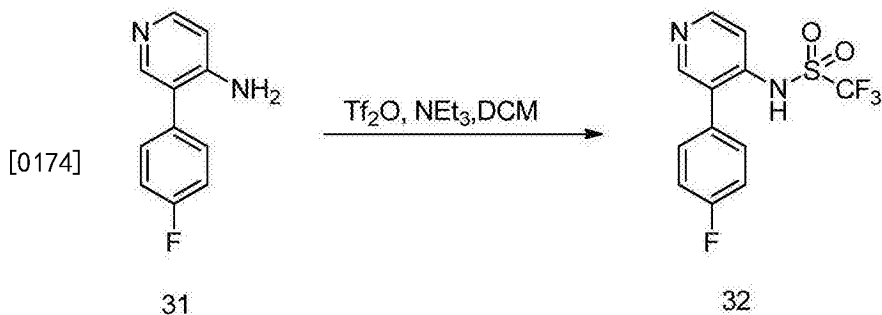
[0169]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H). MS (M+1): 312.3.

[0170] 实施例9 3-(4-氟苯基)-4-氨基吡啶 (中间体31) 的合成



[0172] 向100mL的反应瓶中加入3-溴-4-氨基吡啶(1.73g,10mmol),对氟苯硼酸(1.68g,12mmol),无水碳酸钠(1.59g,15mmol),二氧六环(20mL),和水(10mL).换成氮气保护,加入四(三苯基膦)钯(578mg,0.5mmol),加热搅拌到80℃,反应大约3个小时,反应完毕后,加入水(20mL),用乙酸乙酯萃取三次(3×20mL),有机层合并,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸后过柱得化合物31(1.73g),收率92%。MS(M+1):189.2。

[0173] 实施例10 N-(3-(4-氟苯-1-基)吡啶-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(32)的合成

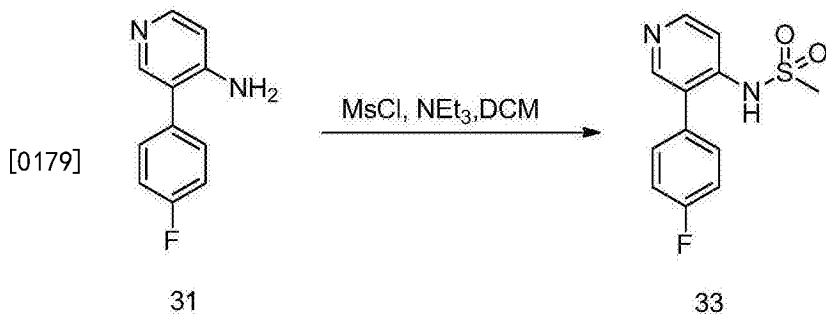


[0175] 向50mL的反应瓶中加入化合物31(100mg,0.53mmol),三乙胺(269mg,2.7mmol)和二氯甲烷(8mL),搅拌下慢慢滴加三氟甲磺酸酐(282mg,1mmol).反应液搅拌4个小时,加入水(5mL),分层,用二氯甲烷萃取三次(3×3mL)将合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩溶剂,残留物通过反相柱纯化得到化合物32(23mg),收率14%。

[0176]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.44(d,J=0.9Hz,1H),8.33(dd,J=7.0,1.1Hz,1H),7.94(d,J=8.5Hz,2H),7.75(s,1H),7.73(dd,J=4.4,2.5Hz,2H).MS(M+1):321.2。

[0177] 使用相同的合成方式,化合物33,34,35,36使用中间体31和相应的磺酰氯或磺酰胺制得。

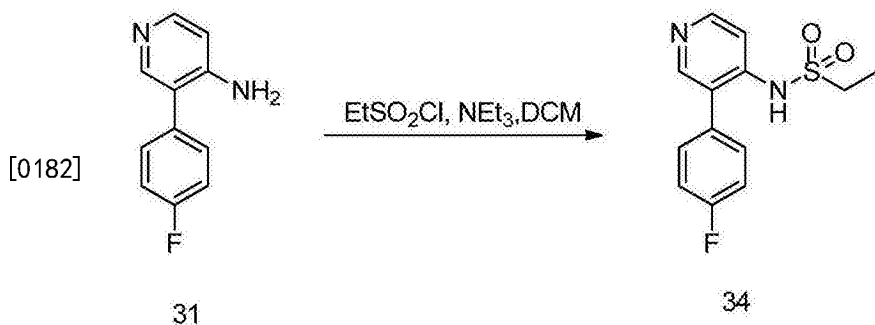
[0178] N-(3-(4-氟苯-1-基)吡啶-4-基)-甲烷磺酰胺(33)的合成



[0180]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.10(s,1H),7.96(d,J=7.0Hz,1H),7.87(d,J=

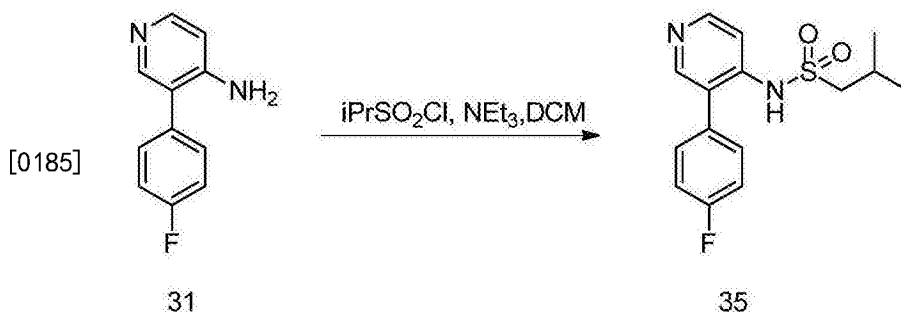
8.4Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.81 (s, 3H). MS (M+1): 267.2。

[0181] N-(3-(4-氟苯-1-基)吡啶-4-基)-乙烷磺酰胺 (34) 的合成



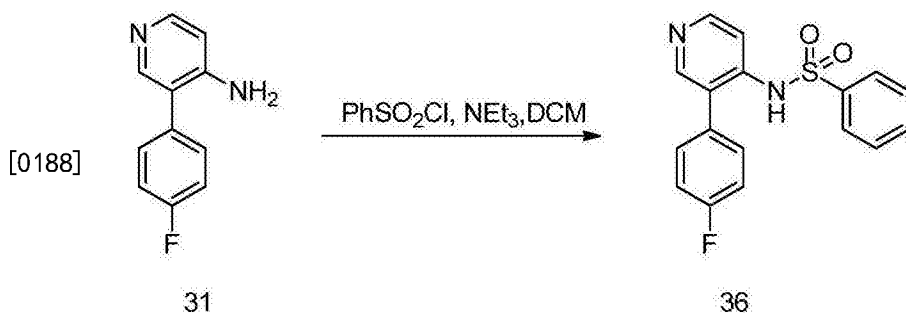
[0183]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 8.44 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.0, 1.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=4.4, 2.5Hz, 2H), 1.19 (dd, J=19.5, 12.2Hz, 2H), 0.85-0.77 (m, 3H). MS (M+1): 281.3。

[0184] N-(3-(4-氟苯-1-基)吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺 (35) 的合成



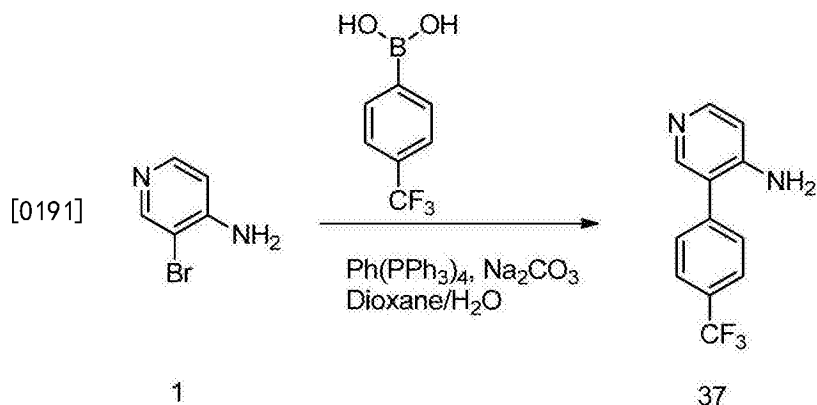
[0186]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 8.44 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.0, 1.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=4.4, 2.5Hz, 2H), 1.76-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 1H), 0.68 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.62 (d, J=6.6Hz, 3H). MS (M+1): 309.3。

[0187] N-(3-(4-氟苯-1-基)吡啶-4-基)-苯磺酰胺 (36) 的合成



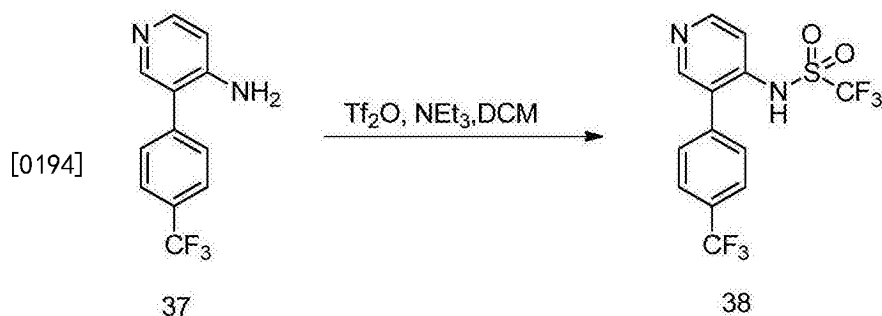
[0189]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 8.44 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.0, 1.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=4.4, 2.5Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.38 (d, J=7.2Hz, 1H). MS (M+1): 329.3。

[0190] 实施例11 3-(4-三氟甲基苯基)-4-氨基吡啶 (中间体37) 的合成



[0192] 向100mL的反应瓶中加入3-溴-4-氨基吡啶(1.73g,10mmol),对三氟甲基苯硼酸(2.28g,12mmol),无水碳酸钠(1.59g,15mmol),二氧六环(20mL),和水(10mL).换成氮气保护,加入四(三苯基膦)钯(578mg,0.5mmol),加热搅拌到80℃,反应大约3个小时,反应完毕后,加入水(20mL),用乙酸乙酯萃取三次(3×20mL),有机层合并,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸后过柱得化合物37(2.14g),收率90%。MS(M+1):239.2。

[0193] 实施例12 N-(3-(4-三氟甲基苯-1-基)吡啶-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(38)的合成

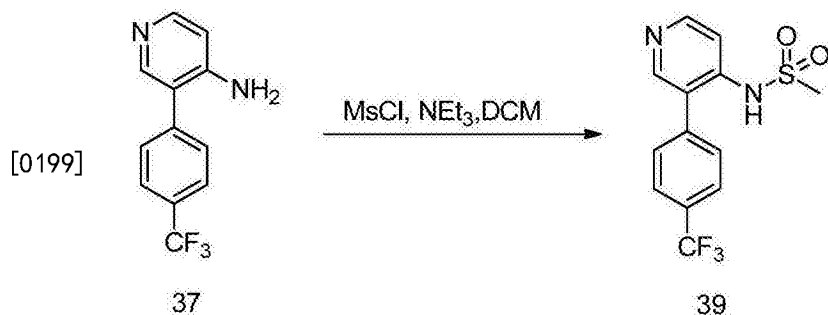


[0195] 向50mL的反应瓶中加入化合物37(100mg,0.42mmol),三乙胺(212mg,2.1mmol)和二氯甲烷(8mL),搅拌下慢慢滴加三氟甲磺酸酐(237mg,0.84mmol).反应液搅拌4个小时,加入水(5mL),分层,用二氯甲烷萃取三次(3×3mL)将合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩溶剂,残留物通过反相柱纯化得到化合物38(29mg),收率19%。

[0196]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.44 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.0, 1.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=4.4, 2.5Hz, 2H). MS(M+1):371.2。

[0197] 使用相同的合成方式,化合物39,40,41,42使用中间体37和相应的磺酰氯或磺酰胺制得。

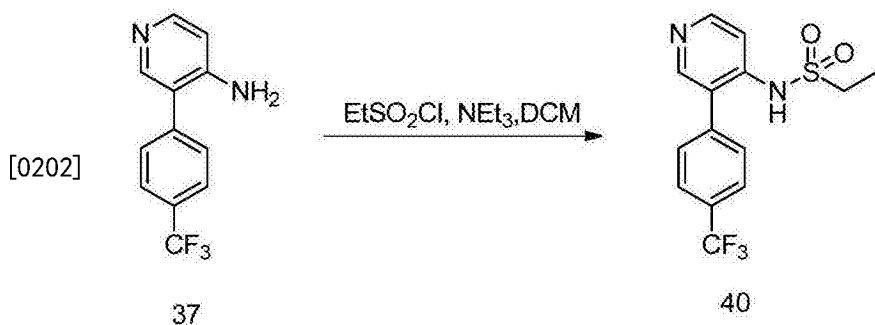
[0198] N-(3-(4-三氟甲基苯-1-基)吡啶-4-基)-甲烷磺酰胺(39)的合成



[0200]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.87 (d, J=

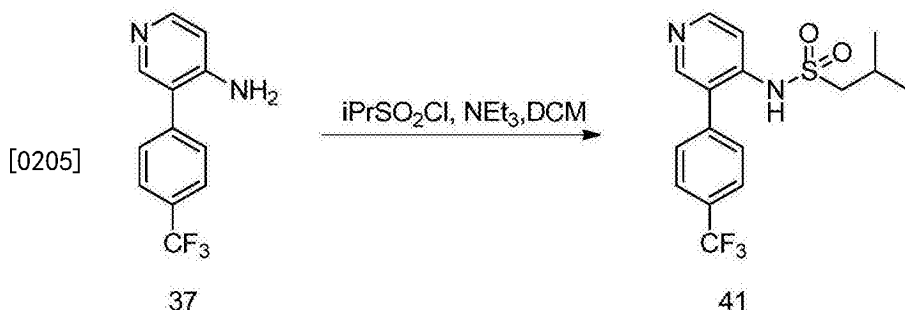
8.4Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=7.2Hz, 1H), 2.81 (s, 3H). MS (M+1): 317.3。

[0201] N-(3-(4-三氟甲基苯-1-基)吡啶-4-基)-乙烷磺酰胺(40)的合成



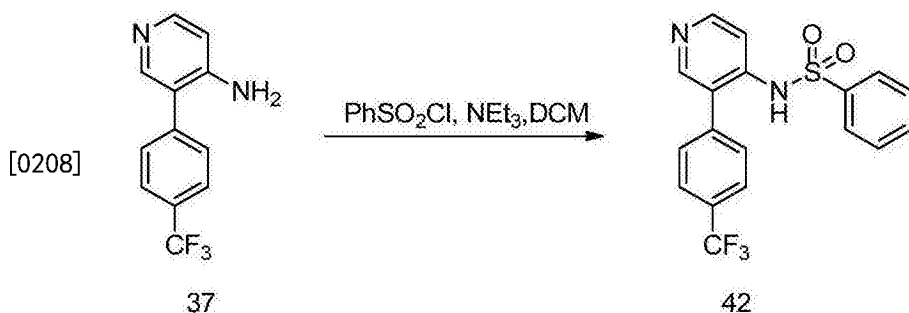
[0203]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.44 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.0, 1.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=4.4, 2.5Hz, 2H), 1.19 (dd, J=19.5, 12.2Hz, 2H), 0.85-0.77 (m, 3H). MS (M+1): 331.3。

[0204] N-(3-(4-三氟甲基苯-1-基)吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺(41)的合成



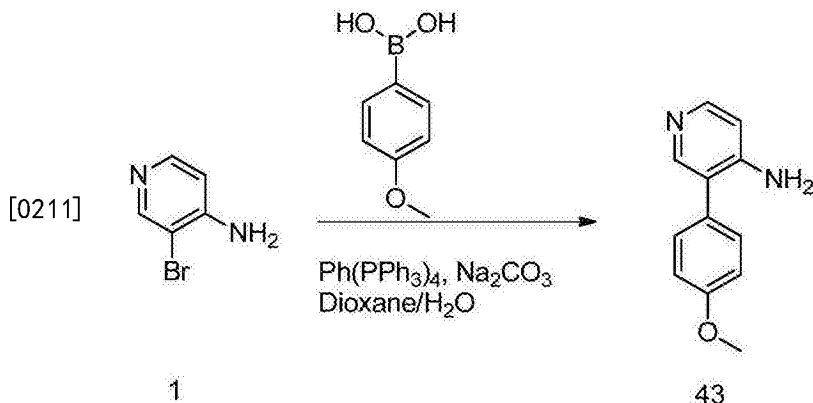
[0206]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.44 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.0, 1.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=4.4, 2.5Hz, 2H), 1.76-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 1H), 0.68 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.62 (d, J=6.6Hz, 3H). MS (M+1): 359.3。

[0207] N-(3-(4-三氟甲基苯-1-基)吡啶-4-基)-苯磺酰胺(42)的合成



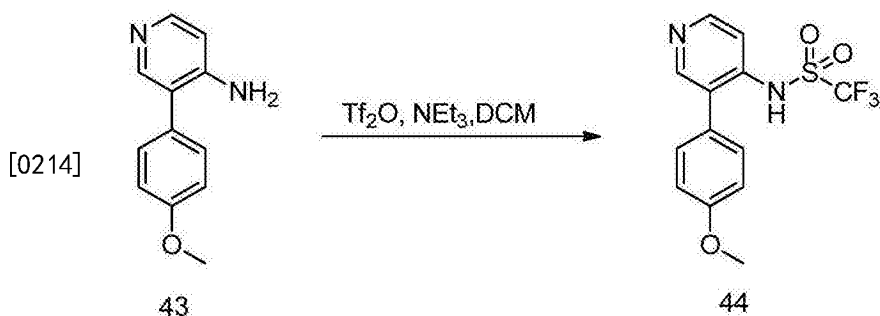
[0209]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.44 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.0, 1.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=4.4, 2.5Hz, 2H), 7.47 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.38 (d, J=7.2Hz, 1H). MS (M+1): 379.3。

[0210] 实施例13 3-(4-甲氧基苯基)-4-胺基吡啶(中间体43)的合成



[0212] 向100mL的反应瓶中加入3-溴-4-氨基吡啶(1.73g,10mmol),对甲氧基苯硼酸(1.82g,12mmol),无水碳酸钠(1.59g,15mmol),二氧六环(20mL),和水(10mL).换成氮气保护,加入四(三苯基膦)钯(578mg,0.5mmol),加热搅拌到80℃,反应大约3个小时,反应完毕后,加入水(20mL),用乙酸乙酯萃取三次(3×20mL),有机层合并,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸后过柱得化合物43(1.8g),收率90%。MS(M+1):201.2。

[0213] 实施例14 N-(3-(4-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(44)的合成

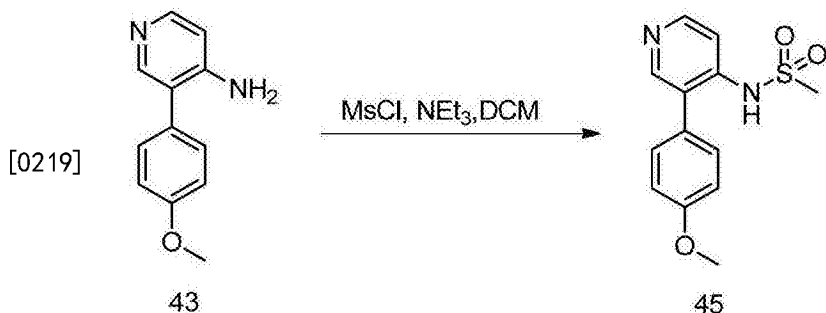


[0215] 向50mL的反应瓶中加入化合物43(100mg,0.5mmol),三乙胺(253mg,2.5mmol)和二氯甲烷(8mL),搅拌下慢慢滴加三氟甲磺酸酐(282mg,1mmol).反应液搅拌4个小时,加入水(5mL),分层,用二氯甲烷萃取三次(3×3mL)将合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩溶剂,残留物通过反相柱纯化得到化合物44(20mg),收率12%。

[0216]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.44(d,J=0.9Hz,1H),8.33(dd,J=7.0,1.1Hz,1H),7.94(d,J=8.5Hz,2H),7.75(s,1H),7.73(dd,J=4.4,2.5Hz,2H),3.83(s,3H).MS(M+1):333.3。

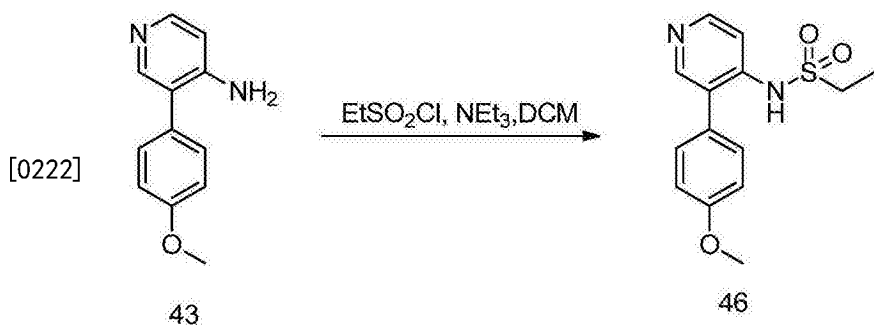
[0217] 使用相同的合成方式,化合物45,46,47,48使用中间体43和相应的磺酰氯或磺酰胺制得。

[0218] N-(3-(4-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-甲烷磺酰胺(45)的合成



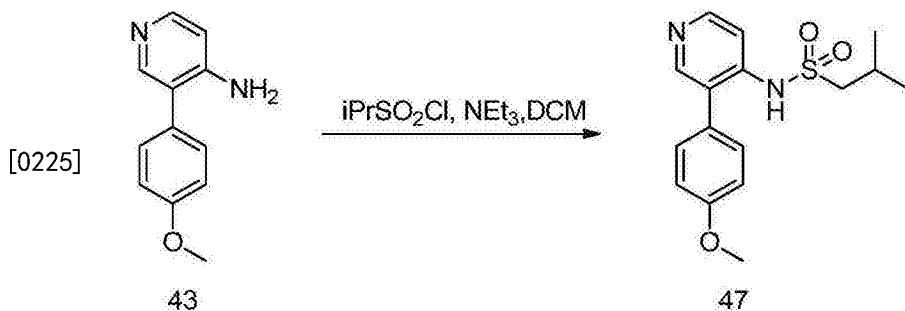
[0220]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H), 2.81 (s, 3H). MS (M+1): 279.3。

[0221] N-(3-(4-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-乙烷磺酰胺(46)的合成



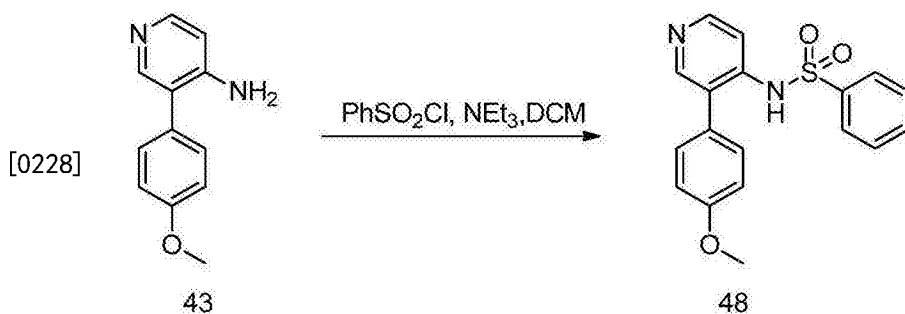
[0223]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 1.19 (dd,  $J=19.5, 12.2\text{Hz}$ , 2H), 0.85-0.77 (m, 3H). MS (M+1): 293.3。

[0224] - (3-(4-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺(47)的合成



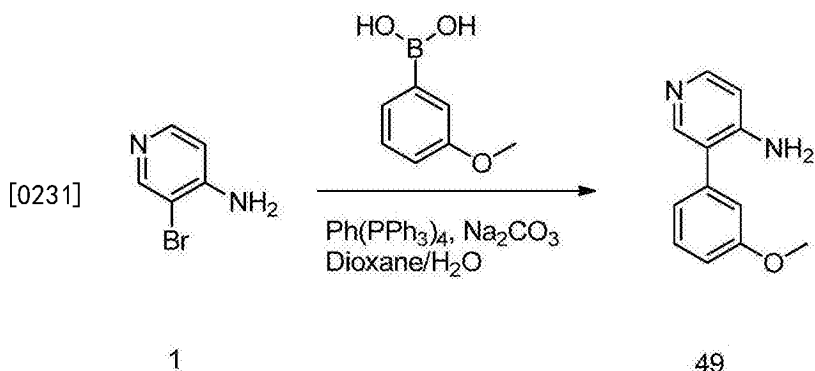
[0226]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 1.76-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 1H), 0.68 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.62 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H). MS (M+1): 321.2。

[0227] N-(3-(4-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-苯磺酰胺(48)的合成



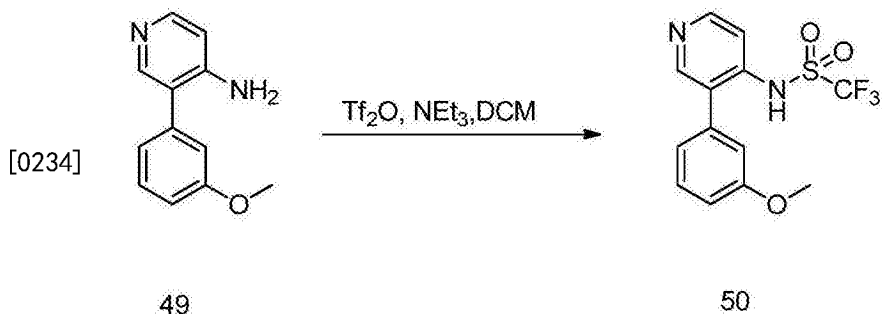
[0229]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H). MS (M+1): 341.3。

[0230] 实施例15 3-(3-甲氧基苯基)-4-氨基吡啶(中间体49)的合成



[0232] 向100mL的反应瓶中加入3-溴-4-氨基吡啶(1.73g,10mmol),3-甲氧基苯硼酸(1.82g,12mmol),无水碳酸钠(1.59g,15mmol),二氧六环(20mL),和水(10mL).换成氮气保护,加入四(三苯基膦)钯(578mg,0.5mmol),加热搅拌到80℃,反应大约3个小时,反应完毕后,加入水(20mL),用乙酸乙酯萃取三次(3×20mL),有机层合并,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸后过柱得化合物49(1.7g),收率85%。MS(M+1):201.2。

[0233] 实施例16 N-(3-(3-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(50)的合成

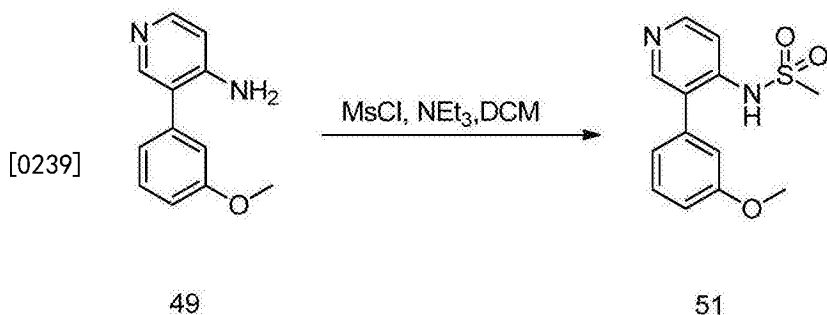


[0235] 向50mL的反应瓶中加入化合物49(100mg,0.5mmol),三乙胺(253mg,2.5mmol)和二氯甲烷(8mL),搅拌下慢慢滴加三氟甲磺酸酐(282mg,1mmol).反应液搅拌4个小时,加入水(5mL),分层,用二氯甲烷萃取三次(3×3mL)将合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩溶剂,残留物通过反相柱纯化得到化合物50(30mg),收率18%。

[0236]  $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.44(d,J=0.9Hz,1H),8.33(dd,J=7.0,1.1Hz,1H),7.94(d,J=8.5Hz,2H),7.75(s,1H),7.73(dd,J=4.4,2.5Hz,2H),3.83(s,3H).MS(M+1):333.3。

[0237] 使用相同的合成方式,化合物51,52,53,54使用中间体49和相应的磺酰氯或磺酰胺制得。

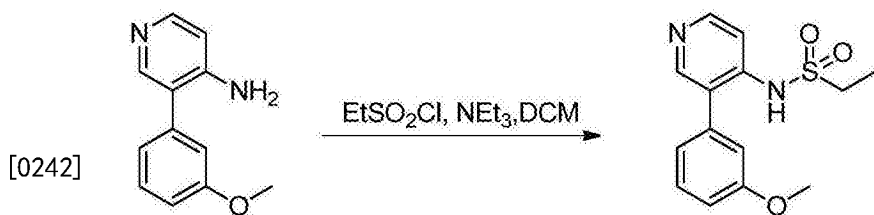
[0238] N-(3-(3-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-甲烷磺酰胺(51)的合成





[0240]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H), 2.81 (s, 3H). MS (M+1): 279.3。

[0241] N-(3-(3-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-乙烷磺酰胺 (52) 的合成

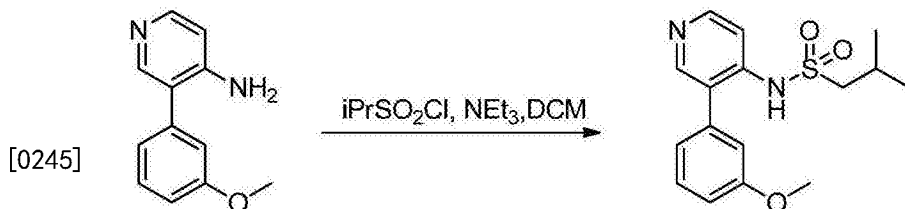


49

52

[0243]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 1.19 (dd,  $J=19.5, 12.2\text{Hz}$ , 2H), 0.85-0.77 (m, 3H). MS (M+1): 293.3。

[0244] N-(3-(3-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺 (53) 的合成

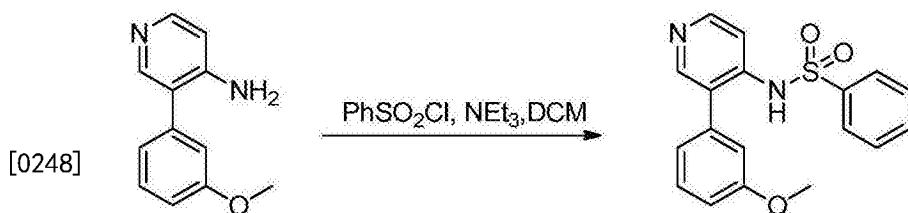


49

53

[0246]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 1.76-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 1H), 0.68 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.62 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H). MS (M+1): 321.3。

[0247] N-(3-(3-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-苯磺酰胺 (54) 的合成

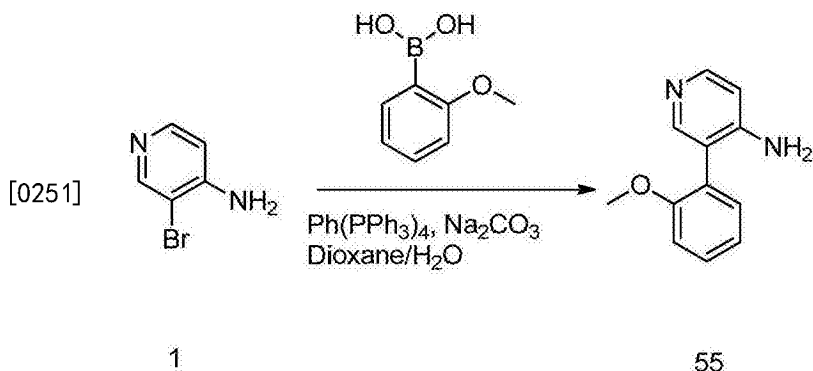


49

54

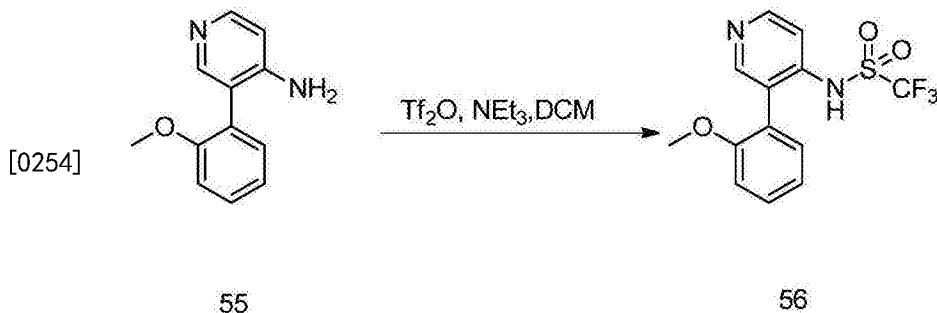
[0249]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H). MS (M+1): 341.2。

[0250] 实施例17 3-(2-甲氧基苯基)-4-氨基吡啶 (中间体55) 的合成



[0252] 向100mL的反应瓶中加入3-溴-4-氨基吡啶 (1.73g, 10mmol), 3-甲氧基苯硼酸 (1.82g, 12mmol), 无水碳酸钠 (1.59g, 15mmol), 二氧六环 (20mL), 和水 (10mL). 换成氮气保护, 加入四 (三苯基膦) 钯 (578mg, 0.5mmol), 加热搅拌到80℃, 反应大约3个小时, 反应完毕后, 加入水 (20mL), 用乙酸乙酯萃取三次 (3×20mL), 有机层合并, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋蒸后过柱得化合物55 (1.8g), 收率90%. MS (M+1): 201.2.

[0253] 实施例18 N-(3-(2-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺 (56) 的合成

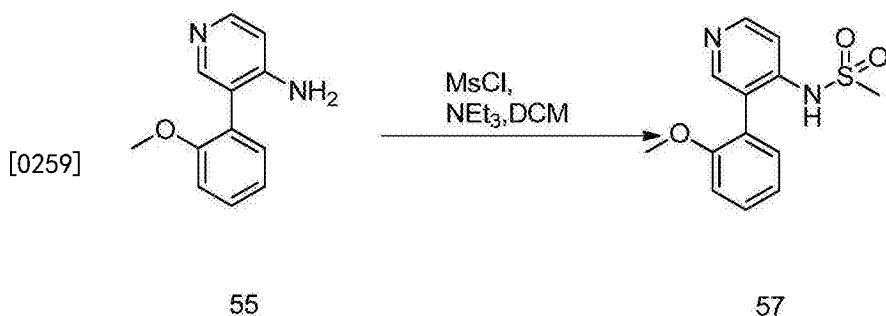


[0255] 向50mL的反应瓶中加入化合物55 (100mg, 0.5mmol), 三乙胺 (253mg, 2.5mmol) 和二氯甲烷 (8mL), 搅拌下慢慢滴加三氟甲磺酸酐 (282mg, 1mmol). 反应液搅拌4个小时, 加入水 (5mL), 分层, 用二氯甲烷萃取三次 (3×3mL) 将合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩溶剂, 残留物通过反相柱纯化得到化合物56 (25mg), 收率15%.

[0256]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.44 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.33 (dd, J=7.0, 1.1Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd, J=4.4, 2.5Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). MS (M+1): 333.3.

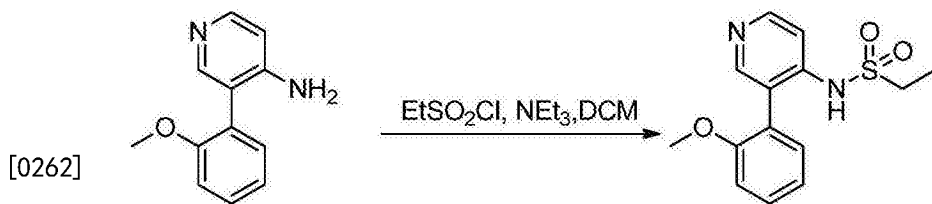
[0257] 使用相同的合成方式, 化合物57, 58, 59, 60使用中间体55和相应的磺酰氯或磺酰胺制得。

[0258] N-(3-(2-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-甲磺酰胺 (57) 的合成



[0260]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 7.96 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.87 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.80 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.37 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H), 2.81 (s, 3H). MS (M+1): 279.3。

[0261] N-(3-(2-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-乙烷磺酰胺 (58) 的合成

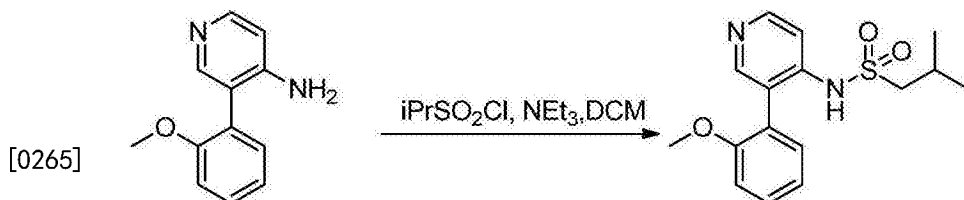


55

58

[0263]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 1.19 (dd,  $J=19.5, 12.2\text{Hz}$ , 2H), 0.85-0.77 (m, 3H). MS (M+1): 293.3。

[0264] N-(3-(2-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺 (59) 的合成

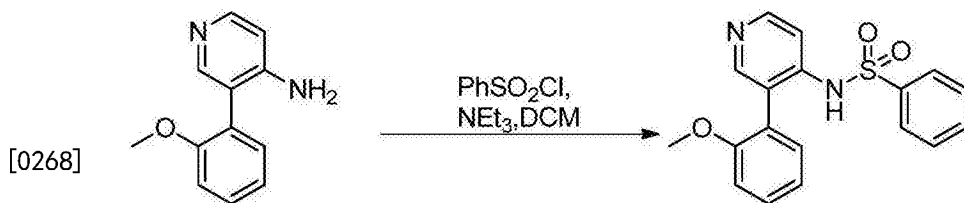


55

59

[0266]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 3.83 (s, 3H), 1.76-1.20 (m, 2H), 1.19-0.80 (m, 1H), 0.68 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H), 0.62 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H). MS (M+1): 321.3。

[0267] N-(3-(2-甲氧基苯-1-基)吡啶-4-基)-苯磺酰胺 (60) 的合成

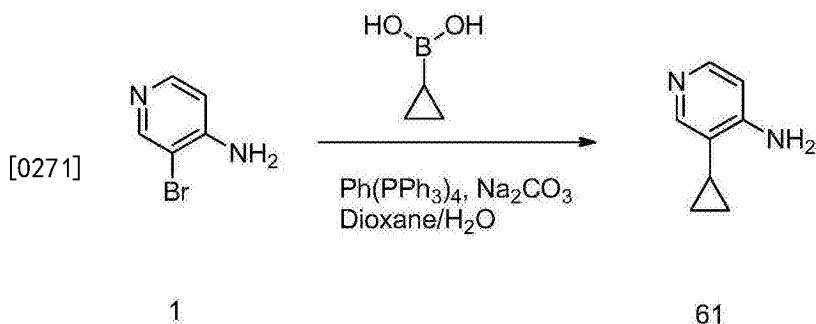


55

60

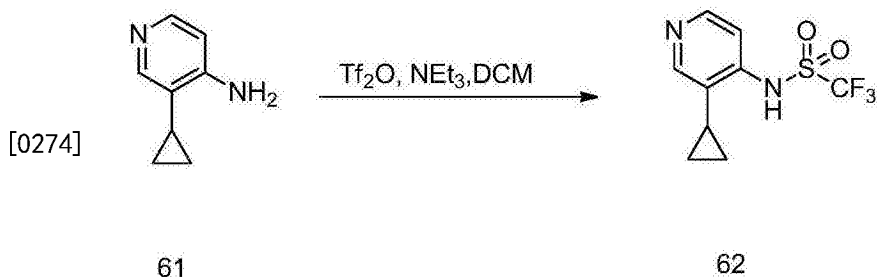
[0269]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.44 (d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (dd,  $J=7.0, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (dd,  $J=4.4, 2.5\text{Hz}$ , 2H), 7.47 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.38 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 3.83 (s, 3H). MS (M+1): 341.3。

[0270] 实施例19 3-环丙基-4-胺基吡啶 (中间体61) 的合成



[0272] 向100mL的反应瓶中加入3-溴-4-氨基吡啶(1.73g,10mmol),环丙基硼酸(1.82g,12mmol),无水碳酸钠(1.29g,15mmol),二氧六环(20mL),和水(10mL).换成氮气保护,加入四(三苯基膦)钯(578mg,0.5mmol),加热搅拌到80℃,反应大约3个小时,反应完毕后,加入水(20mL),用乙酸乙酯萃取三次(3×20mL),有机层合并,无水硫酸钠干燥,过滤,旋蒸后过柱得化合物61(950mg),收率70%。MS (M+1):135.2。

[0273] 实施例20 N-(3-环丙基吡啶-4-基)-1,1,1-三氟甲磺酰胺(62)的合成

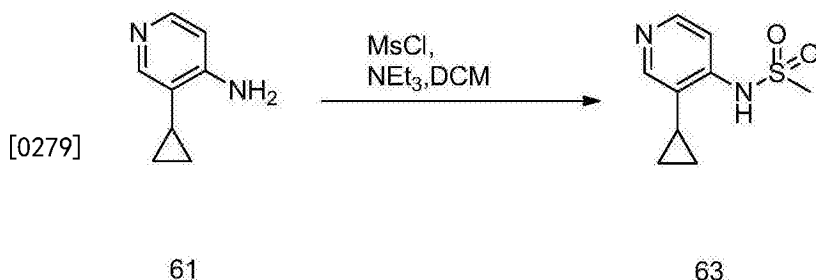


[0275] 向50mL的反应瓶中加入化合物61(100mg,0.7mmol),三乙胺(374mg,3.7mmol)和二氯甲烷(8mL),搅拌下慢慢滴加三氟甲磺酸酐(423mg,1.5mmol).反应液搅拌4个小时,加入水(5mL),分层,用二氯甲烷萃取三次(3×3mL)将合并有机相,无水硫酸钠干燥,浓缩溶剂,残留物通过反相柱纯化得到化合物62(21mg),收率8%。

[0276]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.44(s,1H),8.33(d,J=7.0,1H),7.94(d,J=7.0Hz,1H),1.51(m,1H),1.24(m,2H),0.89(m,2H).MS(M+1):267.2。

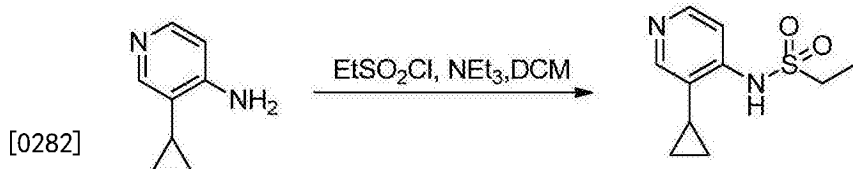
[0277] 使用相同的合成方式,化合物63,64,65,66使用中间体61和相应的磺酰氯或磺酰胺制得。

[0278] N-(3-环丙基吡啶-4-基)-甲烷磺酰胺(63)的合成



[0280]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ 8.44(s,1H),8.33(d,J=7.0,1H),7.94(d,J=7.0Hz,1H),2.81(s,3H),1.51(m,1H),1.24(m,2H),0.89(m,2H).MS(M+1):213.2。

[0281] N-(3-环丙基吡啶-4-基)-乙烷磺酰胺(64)的合成

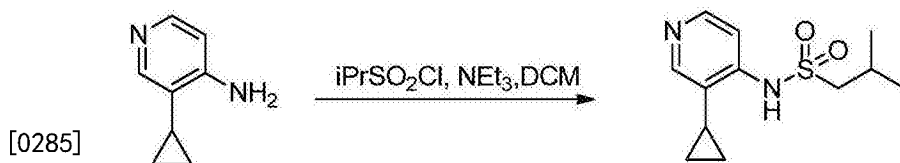


61

64

[0283]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.0, 1H), 7.94 (d, J=7.0Hz, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.19 (dd, J=19.5, 12.2Hz, 2H), 0.85-0.77 (m, 5H). MS (M+1): 227.3.

[0284] N-(3-环丙基吡啶-4-基)-2-甲基丙烷-1-磺酰胺 (65) 的合成

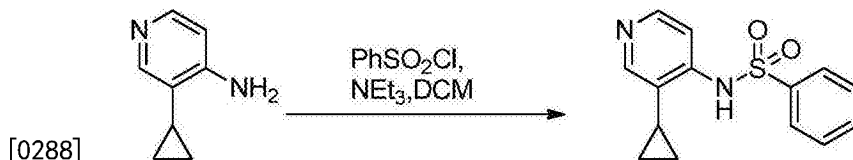


61

65

[0286]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.0, 1H), 7.94 (d, J=7.0Hz, 1H), 1.76-1.20 (m, 5H), 1.19-0.80 (m, 3H), 0.68 (d, J=6.7Hz, 3H), 0.62 (d, J=6.6Hz, 3H). MS (M+1): 255.3.

[0287] N-(3-环丙基吡啶-4-基)-苯磺酰胺 (66) 的合成



61

66

[0289]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.44 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.0, 1H), 7.94 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.73 (m, 5H), 1.51 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 0.89 (m, 2H). MS (M+1): 275.3.

[0290] 实施例21本发明化合物的生物学测定

[0291] 测试例: 本发明化合物对URAT1抑制活性的测定

[0292] 实验材料:

[0293] >FBS (Invitrogen, Cat.No.10099141)

[0294] >Trypsin (Invitrogen, Cat.No.25200056)

[0295] >DPBS (Invitrogen, Cat.No.14190250)

[0296] >DMEM (Invitrogen, Cat.No.10564)

[0297] >Penicillin-Streptomycin (Invitrogen, Cat.No.15070-063)

[0298] >TransIT-293Transfection Reagent (MIRUS BIO, Cat.No.MIR2706)

[0299] >Opti-MEM® I Reduced Serum Medium (Invitrogen, Cat.No.31985-070)

- [0300] †URAT1plasmid (Genecopoeia, Cat.No.EX-T4563-M03)
- [0301] †Uric acid [8-14C] (ARC, Cat.No.ARC0513-250UCI)
- [0302] †Ultima Gold™ XR (PerkinElmer, Cat.No.6013111)
- [0303] †Benzbromarone (百灵威科技, Cat.No.3562-84-3)
- [0304] †D-Gluconic acid sodium salt (阿拉丁, Cat.No.527-07-1)
- [0305] †Potassium D-gluconate (阿拉丁, Cat.No.299-27-4)
- [0306] †Calcium gluconate (阿拉丁, Cat.No.299-28-5)
- [0307] †DMSO (Sigma, Cat.No.D2650)
- [0308] †Tube, 15mL (Greiner, Cat.No.07030115)
- [0309] †Tube, 50mL (BD Falcon, Cat.No.352098)
- [0310] †Poly-D-lysine 96-well microplates (BD, Cat.No.356461)
- [0311] †Isoplate-96Microplate (PERKIN ELMER, Cat.No.6005040)
- [0312] 实验方法:
- [0313] 缓冲液配制

[0314]	Cl- free HBSS 缓冲液 125 mM Sodium gluconate 4.8 mM Potassium gluconate 1.3 mM Calcium	细胞裂解液 100 mM NaOH
[0315]	gluconate 1.2 mM KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> 1.2 mM MgSO <sub>4</sub> 5.6 mM Glucose 25 mM HEPES (pH7.4)	

[0316] 细胞培养:

- [0317] 1. 将稳定表达hURAT1的HEK-293T细胞培养于10%FBS和1%P/S的DMEM培养基中, 在5%二氧化碳的37度培养箱中培养过夜。
- [0318] 2. 将培养基去掉后用PBS清洗一次, 然后加入胰酶消化2分钟, 待细胞于培养皿分离后加入10毫升培养基终止消化。
- [0319] 3. 把细胞放入离心机1000转离心2分钟, 加入新的10毫升培养基来重悬细胞, 并计算细胞个数。将细胞个数调整为 $4 \times 10^5$ 个细胞每毫升。
- [0320] 4. 将上述计数好的细胞接种到96孔板中, 每孔100微升。
- [0321] 5. 将接种好细胞的96孔板放置于37度细胞培养箱中培养过夜。
- [0322] 同位素碳14标记的尿酸吸收实验:
- [0323] 1. 在15毫升离心管中加入5毫升Cl-free HBSS缓冲液, 然后加入碳14标记的尿酸, 使尿酸的浓度达到2uCi/mL。
- [0324] 2. 将之前培养过夜的96孔板中的培养基吸干净, 加入100毫升预热过的Cl-free

HBSS缓冲液清洗三次。

[0325] 3. 将清洗好后的96孔板中的所以缓冲液吸干净。

[0326] 4. 清洗好的96孔板上每孔中加入50微升含有碳14标记的尿酸的Cl-free HBSS缓冲液, 然后加入需要测试的化合物。

[0327] 5. 把上述96孔板在室温下静置5分钟后, 将里面所有的液体吸干。

[0328] 6. 加入100毫升预冷的Cl-free HBSS缓冲液清洗三次。

[0329] 7. 把板里残留的液体吸干净后, 于每孔中加入50微升的细胞裂解液, 在混匀器上以每分钟600转的速度振荡10分钟。

[0330] 8. 加入50微升Ultima Gold™ XR scintillation cocktail闪烁液后, 继续振荡10分钟。

[0331] 9. 将振荡好的板用封板膜贴好后, 于MicroBeta Trilux上读数。

[0332] 10. 将测试化合物溶解在DMSO中, 然后将相同浓度的DMSO加入不包含测试化合物的HEK293/hURAT1细胞孔中。将各测试浓度下的细胞的尿酸摄取表示为相对DMSO对照的平均百分比抑制率。将对包含DMSO的孔得到的放射性值视为细胞的100%摄取。化合物的IC50值可通过不同浓度下的抑制率计算得出。

[0333] 本发明化合物对hURAT1的活性抑制的IC50 (nM) 如表1所示。

[0334] 表1

[0335]

化合物编号	IC50 (nM)	化合物编号	IC50 (nM)
3	4	53	9107
4	146	54	8099
5	713	56	214
6	1100	57	2139
7	597	58	4155
8	127	59	3937
9	320	60	2089
10	1400	62	498
11	2000	63	809
13	2	64	1098
14	203	65	709
15	610	66	720
16	451	39	4059
17	143	40	5032
20	12	41	4098
21	240	42	2188
22	509	44	215
23	330	45	455
24	110	46	674
26	23	47	549

27	310	48	438
28	620	50	4054
29	440	51	9836
30	205	52	12457
32	65	35	280
33	280	36	240
34	540	38	717

[0336] 经试验验证,本发明提供的各种化合物及其盐类、水合物或溶剂合物,是一种选择性尿酸再吸收抑制剂,可以通过促进尿酸从体内排泄并减少血清尿酸来治疗高尿酸血症和痛风。