



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103980264 B

(45)授权公告日 2016.08.24

(21)申请号 201410163546.9

A61K 31/4436(2006.01)

(22)申请日 2014.04.22

A61P 31/10(2006.01)

(66)本国优先权数据

201410085682.0 2014.03.10 CN

(56)对比文件

US 2007/0105943 A1,2007.05.10,说明书第168页化合物A-64.

WO 2014/013951 A1,2014.01.23,全文.

US 2009/0227799 A1,2009.09.10,说明书第121页化合物A-64.

(73)专利权人 中国人民解放军第二军医大学

地址 200433 上海市杨浦区翔殷路800号

专利权人 烟台东诚药业集团股份有限公司

Kazutaka Nakamoto et al..Synthesis and evaluation of novel antifungal agents-quinoline and pyridine amide derivatives.《Bioorg.Med.Chem.Lett.》.2010,第20卷第4624-4626页.

颜范勇等.新型烟酰胺类杀菌剂-吡啶菌胺.《农药》.2008,第47卷(第2期),第132-135页.

(72)发明人 张大志 姜远英 仰振球

倪廷峻弘 安毛毛 蔡瞻 李晏

田淑娟 臧成旭 谭善伦 接浩华

黄鑫 陈思敏 阎澜

(74)专利代理机构 上海元一成知识产权代理事

务所(普通合伙) 31268

代理人 赵青

审查员 郭军霞

(51)Int.Cl.

C07D 409/12(2006.01)

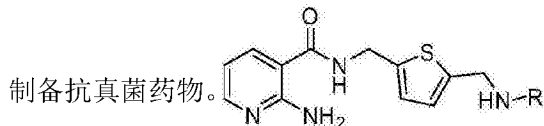
权利要求书3页 说明书13页

(54)发明名称

一种氨基吡啶类抗真菌化合物及其制备与应用

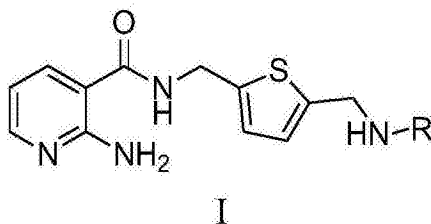
(57)摘要

本发明涉及医药技术领域。本发明提供了一种氨基吡啶类抗真菌化合物---2-氨基-((5-N-取代胺甲基噻吩-2-基)甲基)烟酰胺类化合物及其盐类,其化学结构如式I所示,其中R代表苯基或取代苯基。本发明还提供了上述化合物的制备方法及其应用。本发明的化合物具有较强的抗真菌活性,且具有毒性低、抗菌谱广等优点,可用于



I

1. 一类氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐,其特征在于,所述的氨基吡啶类化合物的化学结构如式I所示:



式I中,R基团代表苯基或取代苯基,取代苯基中的取代基可位于苯环的各个位置,可以是单取代或多取代,取代基选自a、b或c:

- a. F、Cl、Br、I;
- b. 甲基、乙基、卤素取代的1-4个碳原子的低级烷基、叔丁基;
- c. 异丙基、叔丁基。

2. 根据权利要求1所述的一类氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐,其特征在于,所述的氨基吡啶类化合物为:

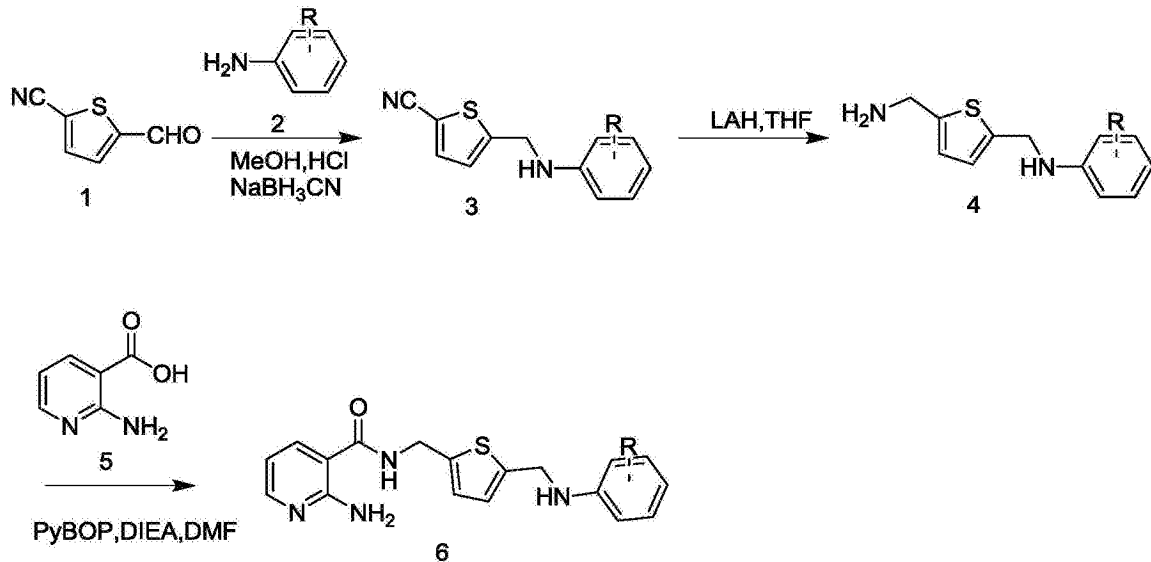
- 2-氨基-N-((5-((2-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((3-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((4-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((2-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((3-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((4-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((3-氯苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((2-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((3-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((2-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
- 2-氨基-N-((5-((3-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺,或
- 2-氨基-N-((5-((2-氯苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺。

3. 根据权利要求1或2所述的一类氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐,其特征在于,所述的药理学上允许的盐为无机酸盐或有机酸盐。

4. 根据权利要求3所述的一类氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐,其特征在于,无机酸是指盐酸、硫酸、磷酸、氢溴酸或硝酸;有机酸是指乙酸、马来酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸、乳酸、甲烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸或草酸。

5. 一种如权利要求1所述的氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐的制备方法,其特征在于,所述的氨基吡啶类化合物的制备方法如下:

反应流程:



具体步骤为：

步骤一：制备目标化合物3

将5-甲酰基噻吩-2-甲腈1和取代苯胺2溶于甲醇中，加入一滴浓盐酸，再加入氰基硼氢化钠进行还原氨化反应，室温下反应过夜，生成5-((取代苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈3；

步骤二：制备目标化合物4

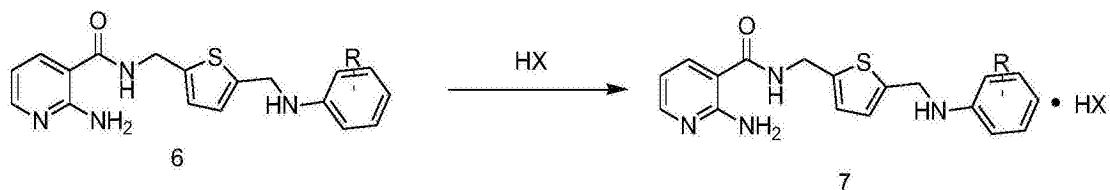
将5-((取代苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈3溶于无水四氢呋喃，加入氢化锂铝进行还原反应，50℃下反应1h后，生成N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-取代苯胺)4；

步骤三：制备目标化合物6

将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-取代苯胺(4)溶于N,N-二甲基甲酰胺，加入二异丙基乙胺，六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基和2-氨基烟酸5，在室温下进行缩合反应，反应5h后生成2-氨基-N-((5-((取代苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺6。

6. 根据权利要求5所述的氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐的制备方法，其特征在于，所述的氨基吡啶类化合物的药理学上允许的盐的制备方法在步骤一至三之后，还包括：

反应流程：



其中HX为无机酸或有机酸；

具体步骤为：制备目标化合物7

取2-氨基-N-((5-((取代苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺6溶于二氯甲烷中，加入无机酸或有机酸，室温下搅拌3小时，生成2-氨基-N-((5-((取代苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺药用盐7。

7. 一种如权利要求1所述的氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐在制备抗真菌药物中的应用。

8. 根据权利要求7所述的氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐在制备抗真菌药物中的应用,其特征在於,所述的抗真菌药物为由氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐作为活性成分与常规药用载体制成的药物组合物。

9. 根据权利要求8所述的氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐在制备抗真菌药物中的应用,其特征在於,所述的药物组合物为片剂、胶囊剂、滴丸、颗粒剂、注射剂、粉针剂或气雾剂。

一种氨基吡啶类抗真菌化合物及其制备与应用

技术领域

[0001] 本发明涉及医药技术领域,具体涉及一种氨基吡啶类抗真菌化合物及其制备与应用。

背景技术

[0002] 抗真菌药物是一类具有杀灭或抑制真菌生长、繁殖的药物的统称。自1939年,第一个抗真菌药物灰黄霉素发现以来,人类与真菌感染的斗争持续了70多年,随着对真菌认识不断加深和药物研发技术的发展,出现大量不同结构和作用机制的抗真菌药物。临床上被广泛应用的抗真菌药物的作用机制主要有三种,以细胞色素P450酶系14 α 去甲基化酶为靶点的三唑类(如氟康唑),

[0003] 以细胞膜上的麦角固醇为靶点的多烯类(如两性霉素B)和以细胞壁上的 β -(1,3)-D-葡聚糖合成酶为靶点的棘白菌素类(如卡泊芬净)。

[0004] 考虑到真菌的高度耐药现象、两性霉素B的毒副作用和棘白菌素类的实用性不强等因素,因此研发最新作用机制以求更加安全、高效、低毒的抗真菌药物日趋迫切。

[0005] 细胞壁是真菌区别于哺乳动物细胞的最大特征,所以以真菌细胞壁成分为靶点的抗真菌药物一直是抗真菌药物研究领域的热点。细胞壁不仅对于真菌细胞维持自身正常的生理功能具有重要作用,而且是其侵袭宿主引起感染的主要工具。

[0006] 目前已知的毒力因子包括粘附素、形态转换相关蛋白、侵袭素等都位于细胞壁上,而且基本都属于占细胞壁蛋白(Cell wall Protein,CWP)绝大多数(88%)的GPI-锚定蛋白(Glycosylphosphatidylinositol(GPI)-anchored proteins)。真菌细胞壁存在多个家族的GPI-锚定蛋白,它们不仅作为细胞壁的重要组成部分维持真菌细胞的正常生理功能,而且在形成侵袭性感染过程的(粘附、侵袭、形态转换、生物被膜形成等)多个环节起关键作用。虽然各个家族的GPI-锚定蛋白在结构上存在很大差异,但是它们具有相似的细胞内转运途径,即通过GPI锚(GPI,糖基化磷脂酰肌醇)转运至细胞膜,然后再转运至细胞壁,发挥生物学功能(参见文献[1]Tsukahara,K.,Hata,K.,Nakamoto,K.,Sagane,K.,Watanabe,N.A.,Kuromitsu,J.,Kai,J.,Tsuchiya,M.,Ohba,F.,Jigami,Y.,Yoshimatsu,K.,and Nagasu,T.(2003)Medicinal genetics approach towards identifying the molecular target of a novel inhibitor of fungal cell wall assembly.Mol.Microbiol.48,1029.)。

[0007] 针对真菌GPI锚合成的生物过程设计药物,开发真菌细胞壁GPI-锚定蛋白抑制剂,不仅可以通过破坏真菌细胞壁的结构和功能发挥抗真菌作用,而且可以抑制真菌细胞的毒力(粘附、侵袭、形态转换、生物被膜形成等)阻断侵袭性感染的形成。由于GPI锚定蛋白是真菌类微生物细胞壁的主要部分,以此为靶点设计的药物很有可能对人体细胞没有副作用。

[0008] Tsukahara等通过筛选化合物,发现化合物BIQ可以抑制细胞表面的GPI锚定蛋白的合成并且存在剂量依赖关系。以BIQ为母核进行构效关系的研究和改造,发现化合物E1210具有更好的抗真菌作用,活性更强,选择性也更高。化合物10b只是研究E1210过程中

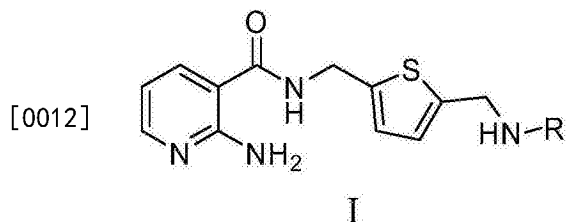
发现的少数几个活性较好的化合物。而gepinacin是Catherine A.McLellan等通过高通量筛选发现的唯一一个有效的化合物,以MIC₈₀这一指标来衡量,它的活性其实并不是很突出。但是也说明可以抑制GPI锚定蛋白合成的母核并不只有一个(参见文献[2]Watanabe,N.A.,Miyazaki,M.,Horii,T.,Sagane,K.,Tsukahara,K.,and Hata,K.(2012)E1210,a new broad-spectrum antifungal,suppresses *Candida albicans* hyphal growth through inhibition of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis.*Antimicrob.Agents Chemother.*56,960.;[2]Nakamoto,K.,Tsukada,I.,Tanaka,K.,Matsukura,M.,Haneda,T.,Inoue,S.,Murai,N.,Abe,S.,Ueda,N.,Miyazaki,M.,Watanabe,N.,Asada,M.,Yoshimatsu,K.,and Hata,K.(2010)Synthesis and evaluation of novel antifungal agents-quinoline and pyridine amide derivatives.*Bioorg.Med.Chem.Lett.*20,4624.;[3]Catherine A.McLellan,Luke Whitesell,Oliver D.King,Alex K.Lancaster,Ralph Mazitschek and Susan Lindquist.(2012)Inhibiting GPI Anchor Biosynthesis in Fungi Stresses the Endoplasmic Reticulum and Enhances Immunogenicity.*ACS Chem.Biol.*2012,7,1520.)。

发明内容

[0009] 本发明的目的是针对真菌GPI锚合成的生物过程设计药物,开发真菌细胞壁GPI-锚定蛋白抑制剂,进而开发一种具有新型作用机制的抗真菌药物。

[0010] 本发明的主要技术方案是:所设计的药物主要是通过抑制GPI锚定蛋白合成过程中的肌醇乙酰化这一步,使GPI锚定蛋白的合成受到影响,继而达到抑制细胞壁的合成。

[0011] 本发明的第一方面,提供了一类氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐,所述的氨基吡啶类化合物其化学结构如式I所示:



[0013] 式I中,R基团代表苯基或取代苯基,取代苯基中的取代基可位于苯环的各个位置,可以是单取代或多取代,取代基选自a、b或c:

[0014] d. 卤素,如F、Cl、Br、I;特别优选氟原子;

[0015] e. 1-4个碳原子的低级烷基,如甲基、乙基、卤素取代的低级烷基、叔丁基;特别优选甲基;

[0016] f. 立体取代基或疏水性取代基,如异丙基、叔丁基;特别优选异丙基。

[0017] 本发明的部分优选化合物,其化学结构见表1。

[0018] 6a: 2-氨基-N-((5-((2-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、

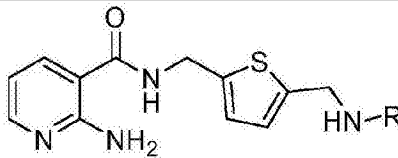
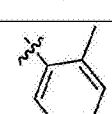
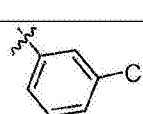
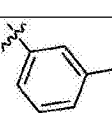
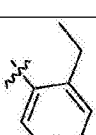
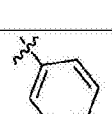
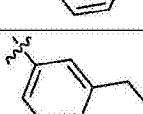
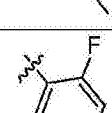
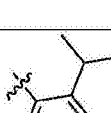
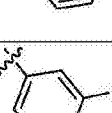
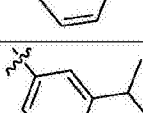
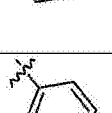
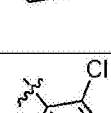
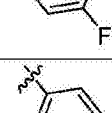
[0019] 6b: 2-氨基-N-((5-((3-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、

[0020] 6c: 2-氨基-N-((5-((4-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、

[0021] 6d: 2-氨基-N-((5-((2-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、

[0022] 6e: 2-氨基-N-((5-((3-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、

- [0023] 6f:2-氨基-N-((5-((4-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
 [0024] 6g:2-氨基-N-((5-((苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
 [0025] 6h:2-氨基-N-((5-((3-氯苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
 [0026] 6i:2-氨基-N-((5-((2-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
 [0027] 6j:2-氨基-N-((5-((3-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
 [0028] 6k:2-氨基-N-((5-((2-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺、
 [0029] 6l:2-氨基-N-((5-((3-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺,或
 [0030] 6m:2-氨基-N-((5-((2-氯苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺。
 [0031] 所述的氨基吡啶类衍生物,在本发明优选的实施例中,其为6a、6d和6e。
 [0032] 表1:本发明部分优选化合物
 [0033]

 I			
化合物编号	R	化合物编号	R
6a		6h	
6b		6i	
6c		6j	
6d		6k	
6e		6l	
6f		6m	
6g			

[0034] 进一步地,本发明还提供了上述氨基吡啶类化合物药理学上允许的盐,所述的药理学上允许的盐(药用盐)为无机酸盐或有机酸盐。

[0035] 无机酸是指盐酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氢溴酸或硝酸等;

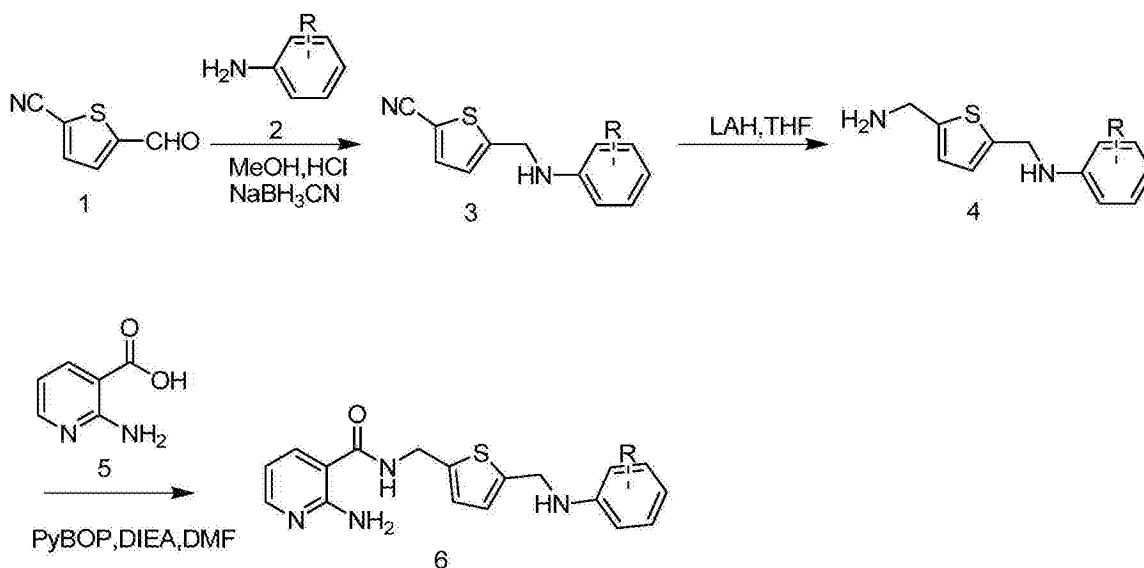
[0036] 有机酸是指乙酸、马来酸、富马酸、酒石酸、琥珀酸、乳酸、甲烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸或草酸等。

[0037] 本发明化合物优选的药用盐为盐酸盐、氢溴酸盐或甲烷磺酸盐。

[0038] 本发明的第二方面,提供了上述氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐的制备方法,所述的制备方法如下:

[0039] 反应流程一

[0040]



[0041] 具体步骤为:

[0042] 步骤一:制备目标化合物(3)

[0043] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1)和取代苯胺(2)溶于甲醇中,加入一滴浓盐酸,再加入氰基硼氢化钠进行还原氨化反应,室温下反应过夜,生成5-((取代苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(3)。

[0044] 步骤二:制备目标化合物(4)

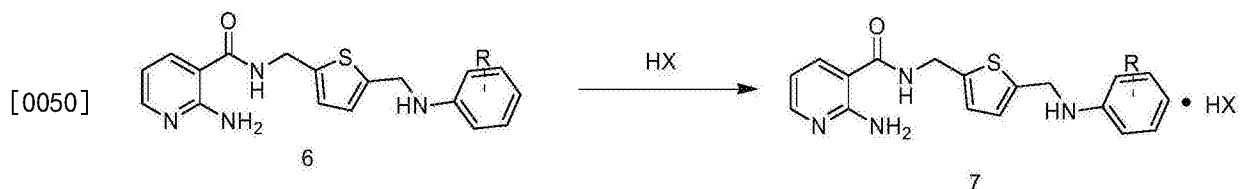
[0045] 将5-((取代苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(3)溶于无水四氢呋喃,加入氢化锂铝进行还原反应,50℃下反应1h后,生成N-((5-((胺甲基)噻吩-2-基)甲基)-取代苯胺(4)。

[0046] 步骤三:制备目标化合物(6)

[0047] 将化合物N-((5-((胺甲基)噻吩-2-基)甲基)-取代苯胺(4)溶于N,N-二甲基甲酰胺,加入二异丙基乙胺,六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基和2-氨基烟酸(5),在室温下进行缩合反应,反应5h后生成2-氨基-N-((5-((取代苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺(6)。

[0048] 本发明化合物的药用盐是在上述反应的基础上,进一步作如下反应:

[0049] 反应流程二:



[0051] 其中HX无机酸盐或有机酸盐,特别代表盐酸盐、氢溴酸盐或甲烷磺酸盐。

[0052] 步骤四:制备目标化合物(7)

[0053] 取2-氨基-N-((5-((取代苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺(6)溶于二氯甲烷中,加入无机酸或有机酸,室温下搅拌3小时,生成2-氨基-N-((5-((取代苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺药用盐。

[0054] 本发明的第三方面,是提供了上述氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐在制备抗真菌药物中的应用。

[0055] 本发明选用了以下4种常见的人体致病标准真菌菌株作为筛选对象:白色念珠菌(*Candida albicans*,标准株SC5314);近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*,ATCC22019);新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*,标准株32609);热带念珠菌(*Candida tropicalis* ATCC22019)。实验结果表明:上述实验结果表明,本发明化合物具有较好的抗真菌活性,体外抑菌活性均强于氟康唑。而且本发明化合物还具有毒性低,抗真菌谱宽等优点,可用于制备抗真菌药物。

[0056] 本发明的化合物可作为真菌细胞壁GPI-锚定蛋白抑制剂。

[0057] 本发明所述的氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐在制备抗真菌药物中的应用,制备抗真菌药物为由氨基吡啶类化合物或其药理学上允许的盐作为活性成分与常规药用载体制成的药物组合物。

[0058] 所述药物组合物可以是片剂、分散片、含片、口崩片、缓释片、胶囊剂、软胶囊剂、滴丸、颗粒剂、注射剂、粉针剂或气雾剂等。

[0059] 本发明为抗真菌的治疗提供了新的药物。

具体实施方式

[0060] 现结合实施例,对本发明作详细描述,但本发明的实施不仅限于此。

[0061] 本发明所用试剂和原料均市售可得或可按文献方法制备。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。

[0062] 实施例1:6a2-氨基-N-((5-((2-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备
步骤一:5-((2-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0063] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和2-甲基苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0064] 步骤二:N-((5-((胺甲基)噻吩-2-基)甲基)-2-甲基苯胺)的制备

[0065] 将5-((2-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0066] 步骤三:2-氨基-N-((5-((2-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0067] 将化合物N-((5-((胺甲基)噻吩-2-基)甲基)-2-甲基苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二

甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6a(170mg,收率48%)。

[0068] $^1\text{H NMR}$, 300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0069] δ : 8.15-8.13(dd, 1H, $J=4.8, 1.8\text{Hz}$), 7.64-7.61(dd, 1H, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$), 7.24(s, 1H), 7.18-7.14(m, 2H), 6.96-6.87(m, 4H), 6.62-6.57(m, 1H), 6.51-6.41(m, 3H), 5.18(s, 2H), 4.75-4.73(d, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 2.25(s, 3H)

[0070] 实施例2: 6b2-氨基-N-((5-((3-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备
步骤一: 5-((3-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0071] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和3-甲基苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0072] 步骤二: N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基)-3-甲基苯胺的制备

[0073] 将5-((3-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50°C下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0074] 步骤三: 2-氨基-N-((5-((3-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0075] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基)-3-甲基苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6b(160mg,收率45%)。

[0076] $^1\text{H NMR}$, 300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0077] δ : 8.15-8.13(dd, 1H, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$), 7.61-7.58(dd, 1H, $J=7.8, 1.6\text{Hz}$), 7.28-7.25(m, 1H), 7.10-7.05(t, 1H, $J=7.3\text{Hz}$), 6.87-6.86(m, 2H), 6.60-6.56(m, 2H), 6.49-6.41(m, 5H), 4.70-4.68(d, 2H, $J=5.5\text{Hz}$), 4.45(s, 2H), 2.27(s, 3H)

[0078] 实施例3: 6c2-氨基-N-((5-((4-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备
步骤一: 5-((4-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0079] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和4-甲基苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0080] 步骤二: N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯胺的制备

[0081] 将5-((4-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50°C下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0082] 步骤三: 2-氨基-N-((5-((4-甲基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0083] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基)-4-甲基苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱

层析纯化,得白色固体6c(180mg,收率50%)。

[0084] ^1H NMR,300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0085] δ :8.14-8.12(dd,1H, J =4.8,1.6Hz),7.63-7.60(dd,1H, J =7.8,1.6Hz),7.28-7.25(m,1H),7.01-6.98(d,2H, J =8.1Hz),6.88-6.85(dd,2H, J =6.9,3.7Hz),6.61-6.58(m,3H),6.49-6.48(m,3H),4.70-4.68(d,2H, J =5.5Hz),4.44(s,2H),2.24(s,3H)

[0086] 实施例4:6d2-氨基-N-((5-((2-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0087] 步骤一:5-((2-氟苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0088] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和2-氟苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0089] 步骤二:N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-2-氟苯胺)的制备

[0090] 将5-((2-氟苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0091] 步骤三:2-氨基-N-((5-((2-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0092] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-2-氟苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6d(150mg,收率42%)。

[0093] ^1H NMR,300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0094] δ :8.16-8.13(dd,1H, J =4.8,1.6Hz),7.62-7.59(dd,1H, J =7.8,1.6Hz),7.25(m,1H),7.02-6.96(m,2H),6.88-6.78(m,2H),6.78-6.64(m,2H),6.61-6.57(m,1H),6.42(brs,2H),4.71-4.69(d,2H, J =5.5Hz),4.50(s,2H)

[0095] 实施例5:6e2-氨基-N-((5-((3-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0096] 步骤一:5-((3-氟苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0097] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和3-氟苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0098] 步骤二:N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-3-氟苯胺)的制备

[0099] 将5-((3-氟苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0100] 步骤三:2-氨基-N-((5-((3-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0101] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-3-氟苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6e(145mg,收率41%)。

[0102] ^1H NMR,300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0103] δ :8.02-8.00(dd,1H, J =4.8,1.6Hz),7.73-7.70(dd,1H, J =7.8,1.6Hz),7.26(m,

1H), 7.14-7.06(m, 1H), 6.91-6.87(m, 2H), 6.79(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.63-6.58(m, 1H), 6.44-6.33(m, 3H), 4.71-4.69(d, 2H, J=5.5Hz), 4.45(s, 2H)

[0104] 实施例6:6f2-氨基-N-((5-((4-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0105] 步骤一:5-((4-氟苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0106] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和4-氟苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0107] 步骤二:N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-4-氟苯胺)的制备

[0108] 将5-((4-氟苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氯化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0109] 步骤三:2-氨基-N-((5-((4-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0110] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-4-氟苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6f(150mg,收率42%)。

[0111] $^1\text{H NMR}$, 300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0112] δ : 8.11(s, 1H), 7.70-7.67(d, 1H, J=7.5Hz), 6.95-6.89(m, 4H), 6.65-6.63(m, 4H), 4.74-4.72(d, 2H, J=5.5Hz), 4.45(s, 2H)

[0113] 实施例7:6g2-氨基-N-((5-((苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0114] 步骤一:5-((苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0115] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0116] 步骤二:N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-苯胺)的制备

[0117] 将5-((苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氯化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0118] 步骤三:2-氨基-N-((5-((苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0119] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6g(220mg,收率65%)。

[0120] $^1\text{H NMR}$, 300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0121] δ : 8.15-8.13(dd, 1H, J=4.8, 1.6Hz), 7.61-7.58(dd, 1H, J=7.8, 1.6Hz), 7.26-7.24(m, 1H), 7.22-7.16(m, 2H), 6.89-6.87(m, 2H), 6.77-6.73(t, 1H, J=7.2Hz), 6.68-6.66(d, 2H, J=7.6Hz), 6.61-6.56(m, 1H), 6.41-6.40(m, 3H), 4.71-4.69(d, 2H, J=5.5Hz), 4.47(s, 2H)

[0122] 实施例8:6h2-氨基-N-((5-((3-氯苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0123] 步骤一:5-((3-氯苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0124] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和3-氯苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0125] 步骤二:N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-3-氯苯胺)的制备

[0126] 将5-((3-氯苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0127] 步骤三:2-氨基-N-((5-((3-氯苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0128] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-3-氯苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6h(160mg,收率43%)。

[0129] $^1\text{H NMR}$,300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0130] δ :8.15-8.12(dd,1H, $J=4.8,1.6\text{Hz}$),7.63-7.60(dd,1H, $J=7.8,1.6\text{Hz}$),7.24(m,1H),7.11-7.06(m,1H),6.89-6.86(m,2H),6.72-6.69(m,1H),6.64-6.57(m,2H),6.54-6.51(m,1H),6.43(brs,3H),4.71-4.69(d,2H, $J=5.5\text{Hz}$),4.45-4.44(d,2H, $J=5.3\text{Hz}$)

[0131] 实施例9:6i2-氨基-N-((5-((2-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备
步骤一:5-((2-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0132] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和2-乙基苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0133] 步骤二:N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-2-乙基苯胺)的制备

[0134] 将5-((2-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0135] 步骤三:2-氨基-N-((5-((2-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0136] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-2-乙基苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6i(120mg,收率32%)。

[0137] $^1\text{H NMR}$,300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0138] δ :8.13-8.11(m,1H),7.64-7.61(d,1H, $J=7.8\text{Hz}$),7.25(s,1H),7.14-7.09(m,2H),6.89(s,2H),6.78-6.67(m,2H),6.61-6.57(m,1H),6.52-6.41(m,1H),4.71-4.69(d,2H, $J=5.5\text{Hz}$),4.51(s,2H),2.54-2.47(q,2H, $J=7.1,14.5\text{Hz}$),1.28-1.23(t,3H, $J=7.5\text{Hz}$)

[0139] 实施例10:6j2-氨基-N-((5-((3-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备
步骤一:5-((3-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0140] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和3-乙基苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入

氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0141] 步骤二:N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-3-乙基苯胺)的制备

[0142] 将5-((3-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0143] 步骤三:2-氨基-N-((5-((3-乙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0144] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-3-乙基苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6j(120mg,收率32%)。

[0145] $^1\text{H NMR}$,300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0146] δ :8.19-8.17(dd,1H, $J=1.5,4.8\text{Hz}$),7.62-7.59(dd,1H, $J=1.6,7.7\text{Hz}$),7.15-7.10(t,1H, $J=7.7\text{Hz}$),6.89(s,2H),6.64-6.51(m,4H),6.39(brs,3H),4.73-4.71(d,2H, $J=5.5\text{Hz}$)4.48(s,2H),2.63-2.55(q,2H, $J=7.1,14.5\text{Hz}$),1.25-1.20(t,3H, $J=7.5\text{Hz}$)

[0147] 实施例11:6k2-氨基-N-((5-((2-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0148] 步骤一:5-((2-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0149] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和2-异丙基苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0150] 步骤二:N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-2-异丙基苯胺)的制备

[0151] 将5-((2-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0152] 步骤三:2-氨基-N-((5-((2-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0153] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-2-异丙基苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6k(90mg,收率23%)。

[0154] $^1\text{H NMR}$,300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0155] δ :8.10-8.09(m,1H),7.69-7.67(m,1H),7.25-7.09(m,2H),6.93-6.90(m,2H),6.82-6.77(m,1H),6.73-6.47(m,6H),4.74-4.72(d,2H, $J=5.5\text{Hz}$),4.53-4.48(brs,2H)2.94-2.81(m,1H),1.29-1.22(m,6H)

[0156] 实施例12:6l2-氨基-N-((5-((3-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0157] 步骤一:5-((3-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0158] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和3-异丙基苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0159] 步骤二:N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-3-异丙基苯胺)的制备

[0160] 将5-((3-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0161] 步骤三:2-氨基-N-((5-((3-异丙基苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0162] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-3-异丙基苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6l(100mg,收率26%)。

[0163] $^1\text{H NMR}$,300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0164] δ :8.15-8.13(m,1H),7.64-7.62(d,1H, $J=7.7\text{Hz}$),7.16-7.11(t,1H, $J=7.8\text{Hz}$),6.89(m,2H),6.67-6.48(brs,6H),4.72-4.70(d,2H, $J=5.5\text{Hz}$),4.48(s,2H)2.88-2.79(m,1H),1.25-1.22(d,6H, $J=6.9\text{Hz}$)

[0165] 实施例13:6m2-氨基-N-((5-((2-氯苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备步骤一:5-((2-氟苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈的制备

[0166] 将5-甲酰基噻吩-2-甲腈(1mmol)和2-氯苯胺(1mmol)溶于甲醇(10mL)中,加入氰基硼氢化钠(188mg),浓盐酸一滴,室温下反应过夜,旋干溶液粗品直接用于下一步。

[0167] 步骤二:N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-2-氯苯胺)的制备

[0168] 将5-((2-氯苯胺)甲基)噻吩-2-甲腈(粗品1mmol)溶于无水四氢呋喃(25mL),加入氢化锂铝(4eq),50℃下反应1h,TLC监测,反应完全后,加入水淬灭,固体过滤,滤液旋干,得粗品直接用于下一步。

[0169] 步骤三:2-氨基-N-((5-((2-氯苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺的制备

[0170] 将化合物N-((5-(胺甲基)噻吩-2-基)甲基-2-氯苯胺(粗品1mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL),加入二异丙基乙胺(2eq),六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基(1.1eq)和2-氨基烟酸(1eq),反应5h,反应完全后,倒入水中,用乙酸乙酯萃取三次,有机相用饱和氯化钠水溶液洗2次,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩后,残留物经柱层析纯化,得白色固体6m(160mg,收率43%)。

[0171] $^1\text{H NMR}$,300MHz $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$

[0172] δ :8.16-8.13(dd,1H, $J=4.8,1.6\text{Hz}$),7.62-7.59(dd,1H, $J=7.8,1.6\text{Hz}$),7.25(m,1H),7.02-6.96(m,2H),6.88-6.78(m,2H),6.78-6.64(m,2H),6.61-6.57(m,1H),6.42(brs,2H),4.71-4.69(d,2H, $J=5.5\text{Hz}$),4.50(s,2H)

[0173] 实施例14:化合物6d2-氨基-N-((5-((2-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺盐酸盐的制备

[0174] 取化合物6d338mg(1mmol)溶于5mL二氯甲烷中,加入2mL盐酸,室温下搅拌3小时。反应结束后浓缩反应液,析出沉淀,过滤得2-氨基-N-((5-((2-氟苯胺)甲基)噻吩-2-基)甲基)烟酰胺盐酸盐310mg,产率90.3%。

[0175] 其余目标化合物以不同的取代苯胺为合成原料,如表1所列,重复实施例1和实施例5中的步骤,便能合成所需的氨基吡啶类化合物或其盐类。实施例中所用试剂均为市售分

析纯。

[0176] 实施例15:本发明化合物的体外抑菌实验

[0177] (一)实验方法:采用常规的体外抑菌实验方法(详见:Antimicrob Agents Chemother1995,39(5):1169)

[0178] 1.材料与方法

[0179] (1)实验菌株

[0180] 本实验选用了以下4种常见人体致病标准真菌菌株作为筛选对象,真菌菌株由上海长征医院真菌室(或购自中科院药物所)提供。

[0181] 白色念珠菌(*Candida albicans*,标准株SC5314)

[0182] 近平滑念珠菌(*Candida parapsilosis*,ATCC22019)

[0183] 新型隐球菌(*Cryptococcus neoformans*,标准株32609)

[0184] 热带念珠菌(*Candida tropicalis* ATCC22019)

[0185] (2)试验方法

[0186] 菌悬液配制:上述真菌经YEPD液体培养基35℃培养16小时,两次活化,用血细胞计数板计数,以RPM1640液体培养基调整菌浓度至 $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ 个/mL。

[0187] 药液配制:取本发明待测化合物溶于二甲亚砜,配成0.8mg/mL的药物储存液,实验前用RPM1640稀释成8μg/mL。

[0188] 接种:96孔板1号孔加RPM1640100μL作空白对照;3-12号孔各加菌悬液100μL,2号孔加菌悬液200μL和药液2μL,2-11号孔的药物浓度作10级倍比稀释,各孔药物浓度依次为8、4、2、1、0.5、0.25、0.125、0.0625、0.0313、0.0156μg/mL。12号孔不加药液,作阳性对照。药物对照选用氟康唑

[0189] (二)实验结果

[0190] 体外抑菌实验结果见表2

[0191] 表2目标化合物体外抗真菌最小抑菌浓度值(MIC₈₀,μg/mL)

[0192]

化合物编号	白色念珠菌	近平滑念珠菌	新型隐球菌	热带念珠菌
6a	0.0625	0.0625	0.125	0.0625
6b	0.5	0.5	0.25	0.25
6c	0.5	0.25	0.5	0.5
6d	0.0313	0.0625	0.0313	0.0313
6e	0.0625	0.125	0.0625	0.125
6f	0.5	0.125	0.25	0.5
6g	1	0.5	0.25	0.5
6h	0.125	0.125	0.125	0.125
6i	1	0.5	0.5	0.25
6j	0.125	0.125	0.25	0.125
6k	16	8	16	16
6l	0.25	0.5	0.5	0.5
6m	0.25	0.25	0.5	0.25
氟康唑	0.5	0.5	16	0.5

[0193] 上述实验结果表明,本发明化合物具有较好的抗真菌活性,体外抑菌活性均强于氟康唑。

[0194] 而且本发明化合物还具有毒性低,抗真菌谱宽等优点,可用于制备抗真菌药物。

[0195] 以上已对本发明创造的较佳实施例进行了具体说明,但本发明创造并不限于所述实施例,熟悉本领域的技术人员在不违背本发明创造精神的前提下还可作出种种的等同的变型或替换,这些等同的变型或替换均包含在本申请权利要求所限定的范围内。