

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03821849.6

C07D213/64

A61K 31/4418

A61P 29/00

C07D213/74

C07D401/12

C07D405/12

C07D413/12

[43] 公开日 2005 年 10 月 12 日

[11] 公开号 CN 1681788A

[22] 申请日 2003.9.12 [21] 申请号 03821849.6

[30] 优先权

[32] 2002.9.16 [33] GB [31] 0221443.5

[86] 国际申请 PCT/EP2003/011065 2003.9.12

[87] 国际公布 WO2004/024691 英 2004.3.25

[85] 进入国家阶段日期 2005.3.14

[71] 申请人 葛兰素集团有限公司

地址 英国梅得塞克斯

[72] 发明人 保罗·贝斯威克 桑迪普·莫迪

尼尔·佩格 约翰·斯基德莫尔

马丁·斯沃布里克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 段晓玲

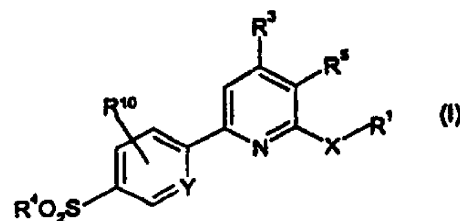
C07D417/12 C07D409/12

权利要求书 8 页 说明书 66 页

[54] 发明名称 抑制 COX-2 的吡啶衍生物

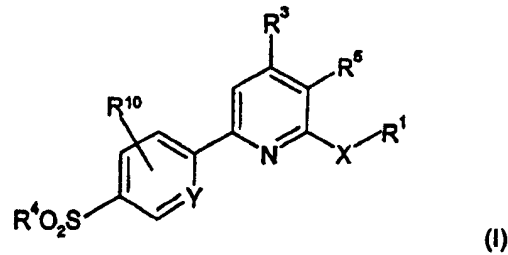
[57] 摘要

式(I)化合物或其药学上可接受的盐是有效的和选择性的 COX-2 抑制剂,因此可用于治疗多种病症和疾病所致的疼痛、发热和炎症。



ISSN 1008-4274

1. 一种下式(I)化合物或其药学上可接受的盐:



5 其中:

X 选自氧或  $\text{NR}^2$ ;

Y 选自 CH 或氮;

$\text{R}^1$  选自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、被 1 至 5 个氟原子取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基  $\text{OC}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  链烯基、 $\text{C}_{3-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、被  $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基取代的  $\text{C}_{4-7}$  环烷基、 $\text{C}_{4-12}$  桥环烷基、 $\text{A}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n$  和  $\text{B}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n$ ;

$\text{R}^2$  选自 H 和  $\text{C}_{1-6}$  烷基; 或

$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  与它们连接的氮原子一起形成 4-8 元饱和杂环例如吡咯烷、吗啉或哌啶环, 或 5 元杂芳环, 所述杂芳环未被取代或被一个  $\text{R}^8$  取代;

$\text{R}^3$  选自  $\text{C}_{1-5}$  烷基和被 1 至 5 个氟原子取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基;

$\text{R}^4$  选自  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{NH}_2$  和  $\text{R}^9\text{CONH}$ ;

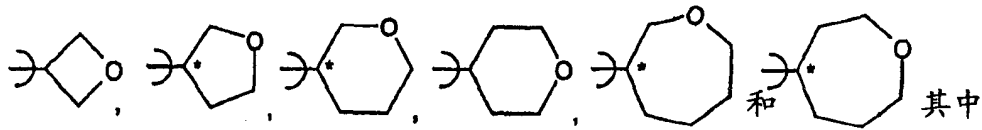
$\text{R}^5$  选自氢、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、被 1 至 5 个氟原子取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基  $\text{O}_2\text{C}$ 、卤素、氟基、 $(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2\text{NCO}$ 、 $\text{C}_{1-3}$  烷基 S 和  $\text{C}_{1-3}$  烷基  $\text{O}_2\text{S}$ ;

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  独立选自 H 或  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

A 是未取代的 5 元或 6 元杂芳基或未取代的 6 元芳基, 或 5 元或 6 元杂芳基或被一个或多个  $\text{R}^8$  取代的 6 元芳基;

$\text{R}^8$  选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、被一个或一个以上的氟原子取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、一个或多个 F 取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{NH}_2\text{SO}_2$  和  $\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{SO}_2$ ;

B 选自



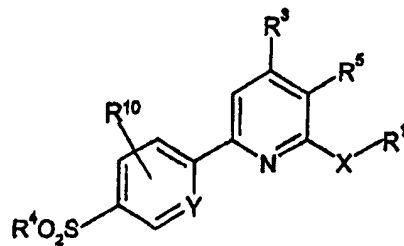
) 限定环的连结点;

$R^9$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基  $OC_{1-6}$  烷基、苯基、  
5  $HO_2CC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCOC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCO$ 、 $H_2NC_{1-6}$  烷基、  
 $C_{1-6}$  烷基  $OCONHC_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷基  $CONHC_{1-6}$  烷基;

$R^{10}$  选自 H 和卤素; 和

$n$  为 0-4。

2. 一种权利要求 1 的下式(IA)化合物或其药学上可接受的盐



(IA)

10

其中:

X 选自氧或  $NR^2$ ;

Y 选自 CH 或氮;

$R^1$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、被 1-5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷基  
15  $OC_{1-3}$  烷基、 $C_{3-6}$  链烯基、 $C_{3-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{4-12}$  桥环  
烷基、 $A(CR^6R^7)_n$  和  $B(CR^6R^7)_n$ ;

$R^2$  选自 H 和  $C_{1-6}$  烷基; 或

$R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成 4-8 元饱和杂环例如吡咯  
烷、吗啉或哌啶环;

$R^3$  选自  $C_{1-5}$  烷基和被 1 至 5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基;

$R^4$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $NH_2$  和  $R^9CONH$ ;

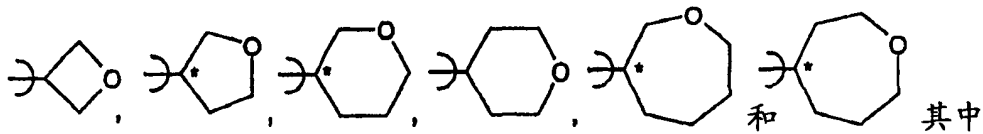
$R^5$  选自氢、 $C_{1-3}$  烷基、被 1 至 5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基、卤素、  
20 氟基、 $(C_{1-3} \text{烷基})_2NCO$ 、 $C_{1-3}$  烷基 S 和  $C_{1-3}$  烷基  $O_2S$ ;

$R^6$  和  $R^7$  独立选自 H 或  $C_{1-6}$  烷基;

A 是未取代的 5 元或 6 元杂芳基或未取代的 6 元芳基, 或 5 元或 6 元杂芳基或被一个或多个  $R^8$  取代的 6 元芳基;

$R^8$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、被一个或一个以上的氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基;  $C_{1-6}$  烷氧基、被一个或多个 F 取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、 $NH_2SO_2$  和  $C_{1-6}$  烷基  $SO_2$ ;

B 选自



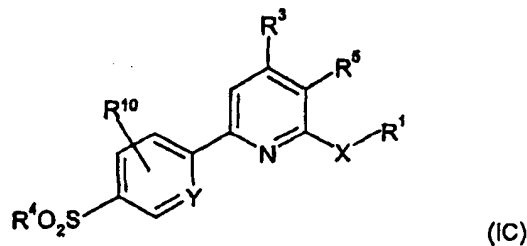
) 限定所述环的连结点;

10  $R^9$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基  $OC_{1-6}$  烷基、苯基、 $HO_2CC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCOC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCO$ 、 $H_2NC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCONHC_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷基  $CONHC_{1-6}$  烷基;

$R^{10}$  选自 H 和卤素; 和

n 为 0-4。

15 3. 一种权利要求 1 的下式(IC)化合物或其药学上可接受的盐



其中:

X 选自氧或  $NR^2$ ;

Y 选自 CH 或氮;

20  $R^1$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、被 1-5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷基  $OC_{1-3}$  烷基、 $C_{3-6}$  链烯基、 $C_{3-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基、由  $C_{1-3}$  烷基或  $C_{1-3}$  烷氧基取代的  $C_{4-7}$  环烷基、 $C_{4-12}$  桥环烷基、 $A(CR^6R^7)_n$  和  $B(CR^6R^7)_n$ ;

$R^2$  选自 H 和  $C_{1-6}$  烷基; 或

$R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成 4-8 元饱和杂环例如吡咯烷、吗啉或哌啶环, 或 5 元杂芳环, 所述杂芳环未被取代或被一个  $R^8$  取代;

5  $R^3$  选自  $C_{1-5}$  烷基和被 1 至 5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基;

$R^4$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $NH_2$  和  $R^9CONH$ ;

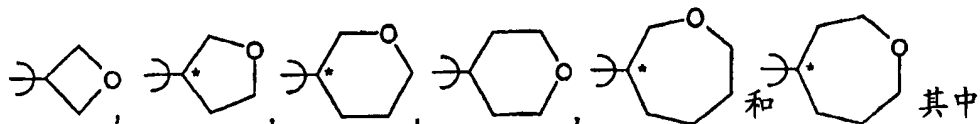
$R^5$  选自氢、 $C_{1-3}$  烷基、1 至 5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷基  $O_2C$ 、卤素、氰基、 $(C_{1-3} \text{ 烷基})_2NCO$ 、 $C_{1-3}$  烷基 S 和  $C_{1-3}$  烷基  $O_2S$ ;

$R^6$  和  $R^7$  独立选自 H 或  $C_{1-6}$  烷基;

10 A 是未取代的 5 元或 6 元杂芳基或未取代的 6 元芳基, 或 5 元或 6 元杂芳基, 或被一个或多个  $R^8$  取代的 6 元芳基;

$R^8$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、被一个或一个以上的氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、被一个或多个 F 取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、 $NH_2SO_2$  和  $C_{1-6}$  烷基  $SO_2$ ;

15 B 选自



) 限定所述环的连结点;

$R^9$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基  $OC_{1-6}$  烷基、苯基、 $HO_2CC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCOC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCO$ 、 $H_2NC_{1-6}$  烷基、

20  $C_{1-6}$  烷基  $OCONHC_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷基  $CONHC_{1-6}$  烷基;

$R^{10}$  选自 H 和卤素; 和

n 为 1-4。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中:

X 是氧;

25 Y 是 CH;

$R^1$  是  $A(CR^6R^7)_n$ ;

$R^3$  选自  $C_{1-5}$  烷基和被 1 至 5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基;

$R^4$  是  $C_{1-6}$  烷基;

$R^5$  选自氢、 $C_{1-3}$  烷基、被 1 至 5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷基  $O_2C$ 、卤素和  $C_{1-3}$  烷基 S;

5        A 是未取代的 5 元或 6 元杂芳基或未取代的 6 元芳基, 或 5 元或 6 元杂芳基或被一个或多个  $R^8$  取代的 6 元芳基;

$R^8$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、被一个或一个以上的氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基和被一个或多个 F 取代的  $C_{1-6}$  烷氧基;

$R^{10}$  选自 H 和卤素; 和

10        n 为 0。

5. 一种如在实施例 1 至 236 中任一实施例所述的式(I)化合物。

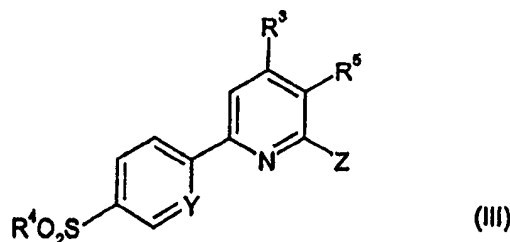
6. 一种式(I)化合物, 所述化合物选自:

- 1) 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-2-吡啶胺;
- 15 2) 4-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 3) N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 4) N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-
- 20 2-吡啶胺;
- 5) 4-(6-{[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}-4-乙基-2-吡啶基)苯磺酰胺;
- 6) N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 25 7) N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 8) 4-{4-甲基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-2-吡啶基}苯磺酰胺;

- 9) 4-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 10) N-(环己基甲基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 11) N-环己基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 5 12) 2-[4-(甲磺酰基)苯基]-6-[(2-吡啶基甲基)氧基]-4-(三氟甲基)吡啶;
- 13) 4-甲基-N-[(3-甲基-4-异噁唑基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 14) 6-[4-(甲磺酰基)苯基]-N-(2-吡啶基甲基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 10 15) N-环庚基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 16) N-(顺式-4-甲基环己基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 17) N-(1-乙基丙基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 18) N-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟
- 15 甲基)-2-吡啶胺;
- 19) N-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 20) 4-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 20 21) N-(环戊基甲基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 22) N-[(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 23) 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-[(2-吡啶基甲基)氨基]-3-吡啶脒;
- 24) 4-乙基-2-[(5-甲基-2-吡啶基)甲基]氨基}-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-
- 25 吡啶脒;
- 25) 4-乙基-2-[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]氨基}-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-吡啶脒;
- 26) 4-乙基-2-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}-6-[4-(甲磺酰基)苯

- 基]-3-吡啶脒;
- 27) 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-[[4-(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基]氨基]-3-吡啶脒;
- 28) 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-[(2-吡啶基甲基)氧基]-3-吡啶脒;
- 5 29) 4-乙基-N-[(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 30) 4-乙基-2-[[6-(6-甲基-3-吡啶基)甲基]氧基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-吡啶脒; 和
- 31) 6-[4-(甲磺酰基)苯基]-N-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺。
- 10

7. 一种制备权利要求 1 至 6 中任一项定义的式(I)化合物的方法, 所述方法包括使式(II)的化合物  $R^1XH$  或其被保护的衍生物与下式(III)化合物反应



- 15 其中 X 定义同前, Z 是卤素或磺酸根, 其后如果需要, 使一种式(I)化合物互变为另一种式(I)化合物, 和/或使被保护的式(I)化合物的衍生物脱保护。

8. 一种药用组合物, 所述组合物包含有与一种或多种生理上可接受的载体或赋形剂混合的权利要求 1 至 6 中任一项定义的式(I)化合物。

20

9. 一种如权利要求 1 至 6 中任一项定义的式(I)化合物, 它用于人或兽用药物。

10. 一种治疗患有 COX-2 介导的疾病的人或动物患者的方法, 所述方法包括给予所述患者有效量的权利要求 1 至 6 中任一项定义的式

25 (I)化合物。



11. 一种治疗患有炎性疾病的人或动物患者的方法，所述方法包括给予所述患者有效量的权利要求 1 至 6 中任一项定义的式(I)化合物。

12. 权利要求 1 至 6 中任一项定义的式(I)化合物在制备治疗  
5 COX-2 介导的疾病的药物中的用途。

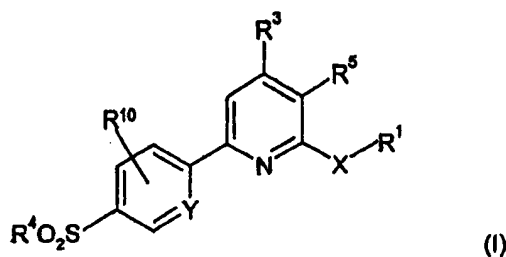
13. 权利要求 1 至 6 中任一项定义的式(I)化合物在制备治疗炎性疾病的药物中的用途。

## 抑制 COX-2 的吡啶衍生物

5 本发明涉及吡啶衍生物；制备所述吡啶衍生物的方法；含所述吡啶衍生物的组合物及其在药物中的用途。

最近发现酶-环氧合酶(COX)存在两个同工型：COX-1 和 COX-2。COX-1 与最初发现的组成酶相同，而 COX-2 则容易被多种介质迅速诱导，所述介质包括被促分裂元、内毒素、激素、细胞因子和生长因子。由 COX 作用产生的前列腺素既有生理的又有病理的作用。一般相信 COX-1 是导致多种重要的生理功能如维持胃肠完整和肾血液流动的  
10 的主要原因。相反，据信所述诱导型 COX-2 是前列腺素的病理作用的主要原因，其中为响应诸如炎症介质、激素、生长因子和细胞因子这类作用物而发生对所述酶的快速诱导。因此，COX-2 的选择性抑制剂具有抗炎、解热和镇痛性质，无与抑制 COX-1 有关的很强的副作用。发明人现发现一组新的化合物，所述化合物是有效的  
15 和选择性的 COX-2 抑制剂。

因此，本发明提供下式(I)化合物或其药学上可接受的盐



20 其中：

X 选自氧或 NR<sup>2</sup>；

Y 选自 CH 或氮；

R<sup>1</sup> 选自 H、C<sub>1-6</sub> 烷基、1 至 5 个氟原子取代的 C<sub>1-2</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷基 OC<sub>1-3</sub> 烷基、C<sub>3-6</sub> 链烯基、C<sub>3-6</sub> 炔基、C<sub>3-10</sub> 环烷基 C<sub>0-6</sub> 烷基、C<sub>1-3</sub> 烷基或 C<sub>1-3</sub> 烷氧基取代的 C<sub>4-7</sub> 环烷基、C<sub>4-12</sub> 桥环烷基、A(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 和  
25

$B(CR^6R^7)_n$ ;

$R^2$  选自 H 和  $C_{1-6}$  烷基; 或

$R^1$  和  $R^2$  与它们连接的氮原子一起形成 4-8 元饱和杂环例如吡咯烷、吗啉或哌啶环, 或未被取代的 5 元杂芳环, 或被一个  $R^8$  取代的 5 元杂芳环;

$R^3$  选自  $C_{1-5}$  烷基和 1 至 5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基;

$R^4$  选自  $C_{1-6}$  烷基、 $NH_2$  和  $R^9CONH$ ;

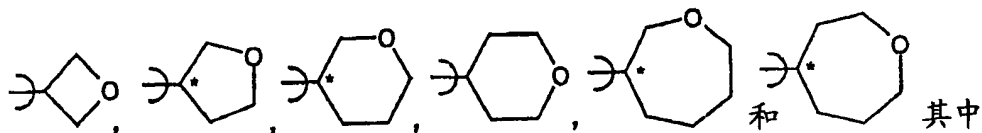
$R^5$  选自氢、 $C_{1-3}$  烷基、1 至 5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷基  $O_2C$ 、卤素、氰基、 $(C_{1-3} \text{烷基})_2NCO$ 、 $C_{1-3}$  烷基 S 和  $C_{1-3}$  烷基  $O_2S$ ;

$R^6$  和  $R^7$  独立选自 H 或  $C_{1-6}$  烷基;

A 是未取代的 5 元或 6 元杂芳基或未取代的 6 元芳基, 或 5 元或 6 元杂芳基或一个或多个  $R^8$  取代的 6 元芳基;

$R^8$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、被一个或一个以上的氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、一个或多个 F 取代的  $C_{1-6}$  烷氧基、 $NH_2SO_2$  和  $C_{1-6}$  烷基  $SO_2$ ;

B 选自



) 限定环的连结点;

$R^9$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基  $OC_{1-6}$  烷基、苯基、 $HO_2CC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCOC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCO$ 、 $H_2NC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCONHC_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷基  $CONHC_{1-6}$  烷基;

$R^{10}$  选自 H 和卤素; 和

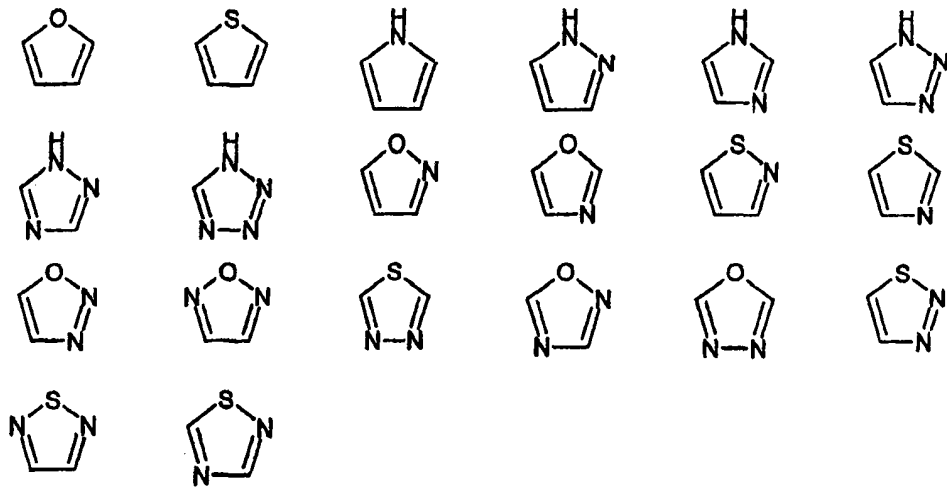
n 为 0-4。

术语“卤素”用于代表氟、氯、溴或碘。

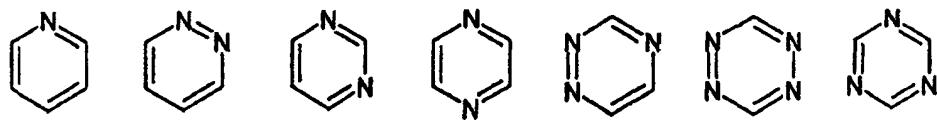
作为基团或基团一部分的术语“烷基”表示直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基或叔丁基。

术语“饱和杂环”表示含有至少一个非碳原子的饱和环。

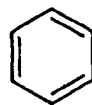
术语“5元杂芳基”表示选自以下的杂芳基：



术语“6元杂芳基”表示选自以下的杂芳基：



术语“6元芳基”表示：



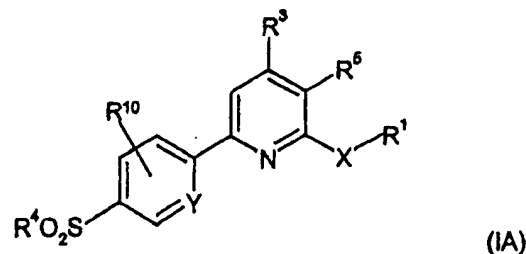
应该理解，本发明涵盖式(I)化合物及其药学上可接受衍生物的所有异构体，包括几何异构体、互变异构体和旋光异构体及其混合物(例如外消旋混合物)。特别是当环B无对称平面时，式(I)化合物含有其中用星号\*所示的手性中心。另外，本领域技术人员会意识到，当式(I)中的  $R^6$  和  $R^7$  不同时，由于存在在此定义的不对称碳原子，相应的化合物含有至少一个手性中心，而且这样的化合物以旋光异构体对(即对映体)的形式存在。

应该意识到，在某些情况下，本发明化合物可包括碱性官能团如作为取代基的氨基。可用这样的碱性官能团形成酸加成盐，特别是药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括 Berge; Bighley 和 Monkhouse 在 *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19 中论述的哪些盐。这样的盐可由无机和有机酸形成。其代表性实例包括马来酸、富马酸、苯

甲酸、抗坏血酸、双羟萘酸、琥珀酸、双二亚甲基水杨酸 (bismethylenesalicylic)、甲磺酸、乙二磺酸、乙酸、丙酸、酒石酸、水杨酸、柠檬酸、葡萄糖酸、天冬氨酸、硬脂酸、棕榈酸、衣康酸、羟基乙酸(glycolic)、对氨基苯甲酸、谷氨酸、牛磺胆酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、环己基氨基磺酸、磷酸和硝酸。

应该意识到，在某些情况下，本发明化合物可包括作为取代基的羧基。可用这样的羧基形成盐，特别是药学上可接受的盐。药学上可接受的盐包括 Berge; Bighley 和 Monkhouse 在 *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19 中论述的哪些盐。优选的盐包括碱金属盐如钠盐和钾盐。

在一方面，本发明提供下式(IA)化合物或其药学上可接受的盐



其中：

X 选自氧或  $\text{NR}^2$ ;

Y 选自 CH 或氮;

$\text{R}^1$  选自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、1-5 个氟原子取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基  $\text{OC}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  链烯基、 $\text{C}_{3-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、 $\text{C}_{4-12}$  桥环烷基、 $\text{A}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n$  和  $\text{B}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n$ ;

$\text{R}^2$  选自 H 和  $\text{C}_{1-6}$  烷基; 或

$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  与它们连接的氮原子一起形成 4-8 元饱和杂环例如吡咯烷、吗啉或哌啶环;

$\text{R}^3$  选自  $\text{C}_{1-5}$  烷基和 1 至 5 个氟原子取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基;

$\text{R}^4$  选自  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{NH}_2$  和  $\text{R}^9\text{CONH}$ ;

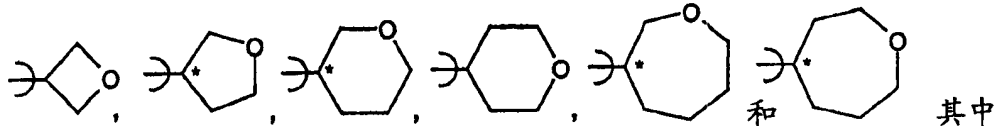
$\text{R}^5$  选自氢、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、1 至 5 个氟原子取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基、卤素、氰基、 $(\text{C}_{1-3} \text{烷基})_2\text{NCO}$ 、 $\text{C}_{1-3}$  烷基 S 和  $\text{C}_{1-3}$  烷基  $\text{O}_2\text{S}$ ;

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  独立选自 H 或  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

A 是未取代的 5 元或 6 元杂芳基或未取代的 6 元芳基, 或 5 元或 6 元杂芳基或一个或多个  $R^8$  取代的 6 元芳基;

$R^8$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、被一个或一个以上的氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、一个或多个 F 取代的  $C_{1-6}$  烷氧基;  $NH_2SO_2$  和  $C_{1-6}$  烷基  $SO_2$ ;

B 选自



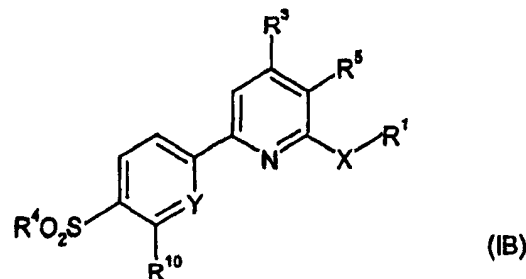
) 限定环的连结点;

$R^9$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基  $OC_{1-6}$  烷基、苯基、 $HO_2CC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCOC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCO$ 、 $H_2NC_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基  $OCONHC_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  烷基  $CONHC_{1-6}$  烷基;

$R^{10}$  选自 H 和卤素; 和

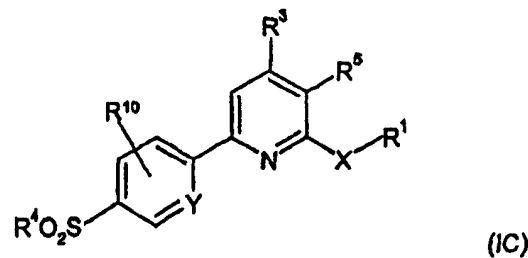
n 为 0-4。

在另一方面, 本发明提供下式(II)化合物或其药学上可接受的盐



其中所有的取代基与上文对式(I)化合物的定义相同。

在另一方面, 本发明提供下式(III)化合物或其药学上可接受的盐



其中:

X 选自氧或  $\text{NR}^2$ ;

Y 选自 CH 或氮;

- 5  $\text{R}^1$  选自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、1-5 个氟原子取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基、 $\text{C}_{1-3}$  烷基  $\text{OC}_{1-3}$  烷基、 $\text{C}_{3-6}$  链烯基、 $\text{C}_{3-6}$  炔基、 $\text{C}_{3-10}$  环烷基  $\text{C}_{0-6}$  烷基、由  $\text{C}_{1-3}$  烷基或  $\text{C}_{1-3}$  烷氧基取代的  $\text{C}_{4-7}$  环烷基、 $\text{C}_{4-12}$  桥环烷基、 $\text{A}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n$  和  $\text{B}(\text{CR}^6\text{R}^7)_n$ ;

$\text{R}^2$  选自 H 和  $\text{C}_{1-6}$  烷基; 或

$\text{R}^1$  和  $\text{R}^2$  与它们连接的氮原子一起形成 4-8 元饱和杂环例如吡咯烷、吗啉或哌啶环, 或未被取代的 5 元杂芳环, 或被一个  $\text{R}^8$  取代的 5 元杂芳环;

- 10  $\text{R}^3$  选自  $\text{C}_{1-5}$  烷基和 1 至 5 个氟原子取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基;

$\text{R}^4$  选自  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{NH}_2$  和  $\text{R}^9\text{CONH}$ ;

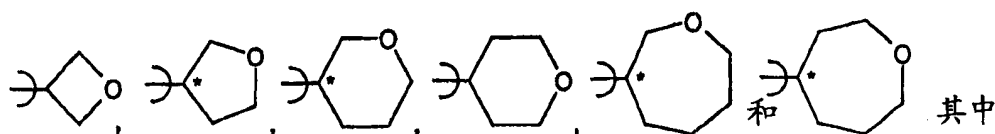
$\text{R}^5$  选自氢、 $\text{C}_{1-3}$  烷基、1 至 5 个氟原子取代的  $\text{C}_{1-2}$  烷基;  $\text{C}_{1-3}$  烷基  $\text{O}_2\text{C}$ 、卤素、氰基、 $(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2\text{NCO}$ 、 $\text{C}_{1-3}$  烷基 S 和  $\text{C}_{1-3}$  烷基  $\text{O}_2\text{S}$ ;

$\text{R}^6$  和  $\text{R}^7$  独立选自 H 或  $\text{C}_{1-6}$  烷基;

- 15 A 是未取代的 5 元或 6 元杂芳基; 或未取代的 6 元芳基; 或 5 元或 6 元杂芳基; 或一个或多个  $\text{R}^8$  取代的 6 元芳基;

$\text{R}^8$  选自卤素、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、被一个或一个以上的氟原子取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、一个或多个 F 取代的  $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{NH}_2\text{SO}_2$  和  $\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{SO}_2$ ;

- 20 B 选自



) 限定环的连结点;

- 25  $\text{R}^9$  选自 H、 $\text{C}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷氧基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{OC}_{1-6}$  烷基、苯基、 $\text{HO}_2\text{CC}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{OCOC}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{OCO}$ 、 $\text{H}_2\text{NC}_{1-6}$  烷基、 $\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{OCONHC}_{1-6}$  烷基和  $\text{C}_{1-6}$  烷基  $\text{CONHC}_{1-6}$  烷基;

$\text{R}^{10}$  选自 H 和卤素; 和

n 为 1-4。

在本发明的另一方面，Y 是碳。

在本发明的另一方面，R<sup>1</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基 C<sub>0-6</sub> 烷基、  
 C<sub>1-2</sub> 烷基或 C<sub>1-2</sub> 烷氧基取代的 C<sub>5-6</sub> 环烷基、C<sub>1-3</sub> 烷基 OC<sub>1-3</sub> 烷基和 1 至  
 5 个氟原子取代的 C<sub>1-2</sub> 烷基。

R<sup>1</sup> 的代表性实例包括环己基甲基、环己基、正丁基、正戊基、  
 环戊基、2-甲基丙基、2,2-二甲基丙基、2,2,2-三氟乙基、2-甲氧基乙  
 基和乙基。

R<sup>1</sup> 的进一步的代表性实例包括 1-甲基乙基、1-乙基丙基、环庚  
 基、顺式-4-甲基环己基、反式-4-甲基环己基、环丁基、环戊烷甲基  
 和反式-4-(乙氧基)环己基。

在本发明的另一方面，R<sup>1</sup> 选自 A(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub> 和 B(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>。

R<sup>1</sup> 的进一步的代表性实例包括苄基、4-氟苄基、2-呋喃基甲基、  
 4-甲基苄基、4-氟苄基、4-甲氧基苄基、3-吡啶基、2-氟苄基、3,5-二  
 15 氟苄基、3-吡啶基甲基、2-甲基苄基、2-氟苄基、(S)-α-甲基苄基、(R)-α-  
 甲基苄基、6-甲基吡啶-3-基、4-甲氧基苄基、4-氟苄基、2-(5-甲基呋  
 喃基)甲基、4-甲基苄基、4-吡啶基甲基、2-吡啶基甲基、2-(6-甲基吡  
 啶)甲基、2-苯硫基甲基、4-吡喃基甲基、2-四氢呋喃基甲基、2-(5-甲  
 基吡嗪)甲基和 4-乙氧基苄基。

R<sup>1</sup> 的进一步的代表性实例包括 1H-咪唑-2-基甲基、1H-吡唑-4-基  
 甲基、(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基、(3-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、(1-  
 甲基-1H-吡唑-3-基)甲基、(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、(3-甲基-1H-  
 吡唑-5-基)甲基、(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基、(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-  
 5-基)甲基、(5-甲基-3-异噁唑基)甲基、四氢-2H-吡喃-4-基、四氢-2H-  
 25 吡喃-4-基甲基、(6-甲基-3-吡啶基)甲基、2-吡嗪基甲基、(2-甲基-1H-  
 咪唑-4-基)甲基、(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基、(4-甲基-1H-咪唑-2-基)  
 甲基、(1-乙基-1H-咪唑-2-基)甲基、(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、  
 (1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基、(3-甲基-5-异噻唑基)甲基、(4-甲基-



1,3-噻唑-2-基)甲基、(3-甲基-4-异噻唑基)甲基、[1-(氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基、(2-甲基-3-吡啶基)甲基、(6-甲基-3-吡啶基)甲基、(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基、(5-氟-2-吡啶基)甲基、1H-咪唑-2-基甲基、4-乙氧基苯基、3-氟-4-甲基苯基、(5-氟-2-吡啶基)甲基、(6-甲基-3-吡啶基)甲基、2-甲基-3-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、2-吡嗪基甲基、2,6-二甲基-3-吡啶基、3,4-二氟苄基、5-氟-3-吡啶基、6-氟-3-吡嗪基、3,5-二氟苄基、2-羧基苯基、(5-甲基-2-吡啶基)甲基、4-氟-3-(三氟甲基)苄基、(5-溴-2-吡啶基)甲基、(4-溴-4-吡啶基)甲基、(3-甲基-4-异噻唑基)甲基、5-噻唑基甲基、(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基、(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基和(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基。

在本发明的另一方面， $R^1$ 选自  $C_{3-6}$  链烯基和  $C_{3-6}$  炔基。

$R^1$  的进一步的代表性实例包括炔丙基和烯丙基。

在本发明的另一方面， $R^2$  是 H 或  $C_{1-2}$  烷基。

$R^2$  的进一步的代表性实例包括 H、甲基和乙基。

在本发明的另一方面， $R^3$  是  $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CF_3$  或  $C_{1-4}$  烷基。

$R^3$  的代表性实例包括  $CF_3$ 、 $CH_3$  和乙基。

$R^3$  的进一步的代表性实例包括  $CH_2F$ 。

在本发明的另一方面， $R^4$  是  $C_{1-6}$  烷基如  $C_{1-3}$  烷基。

$R^4$  的代表性实例包括  $CH_3$ 。

在本发明的另一方面， $R^4$  是  $NH_2$ 。

$R^4$  的进一步的代表性实例包括  $NH_2$ 。

在本发明的另一方面， $R^5$  是氢或  $C_{1-3}$  烷基。

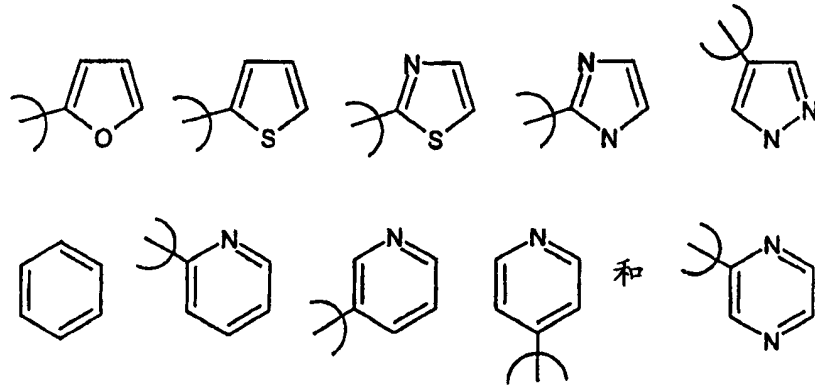
$R^5$  的代表性实例包括 H 或  $CH_3$ 。


在本发明的另一方面， $R^5$  是 CN、卤素或  $CO_2Et$ 。

$R^5$  的进一步的代表性实例包括 CN、F、Cl、 $CO_2Et$ 。

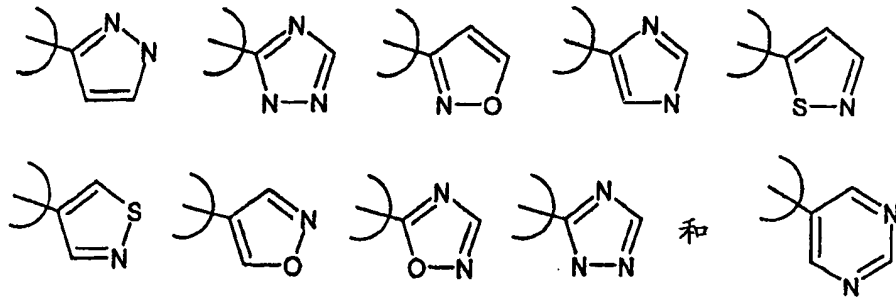
在本发明的另一方面， $R^6$  和  $R^7$  独立选自 H 或甲基。在另一方面， $R^6$  和  $R^7$  均为 H。

在本发明的另一方面，A 选自以下




其中  表示环的连接点，和  
A 未被取代或被一个或两个  $R^8$  取代。

在本发明的另一方面，A 选自



5

其中  表示环的连接点。

在本发明的另一方面， $R^8$  选自卤素、 $C_{1-3}$  烷基、1 至 3 个氟原子取代的  $C_{1-3}$  烷基(例如  $CF_3$ )和  $C_{1-3}$  烷氧基。

$R^8$  的代表性实例包括 F、Cl、 $CH_3$ 、甲氧基和乙氧基。

10

$R^8$  的进一步的代表性实例包括乙基、氟甲基、 $CF_3$  和 Br。

B 的代表性实例包括



在本发明的另一方面， $R^9$  选自  $C_{1-6}$  烷基(例如乙基)、苯基和氨基甲基。

15

在本发明的另一方面， $R^{10}$  是 H。

在本发明的另一方面，在式(I)、(IA)和(IB)化合物中，n 为 0-2(例如 1); 或在式(IC)化合物中，n 为 1 或 2。

在另一方面，本发明提供式(I)化合物或其药学上可接受的盐，  
其中：

X 是氧；

Y 是 CH；

5  $R^1$  是  $A(CR^6R^7)_n$ ；

$R^3$  选自  $C_{1-5}$  烷基和 1 至 5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基；

$R^4$  是  $C_{1-6}$  烷基；

$R^5$  选自氢、 $C_{1-3}$  烷基、1 至 5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基、 $C_{1-3}$  烷基  $O_2C$ 、卤素和  $C_{1-3}$  烷基 S；

10 A 是未取代的 5 元或 6 元杂芳基；或未取代的 6 元芳基；或 5 元或 6 元杂芳基；或一个或多个  $R^8$  取代的 6 元芳基；

$R^8$  选自卤素、 $C_{1-6}$  烷基、被一个或一个以上的氟原子取代的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、一个或多个 F 取代的  $C_{1-6}$  烷氧基；

$R^{10}$  选自 H 和卤素；和

15 n 为 0。

优选的本发明化合物是：

1) 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-2-吡啶胺；

2) 4-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺；

20

3) N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺；

4) N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺；

25

5) 4-(6-[[[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基]-4-乙基-2-吡啶基]苯磺酰胺)；

6) N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺；

- 7) N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 8) 4-{4-甲基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-2-吡啶基}苯磺酰胺;
- 5 9) 4-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 10) N-(环己基甲基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 11) N-环己基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 12) 2-[4-(甲磺酰基)苯基]-6-[(2-吡啶基甲基)氧基]-4-(三氟甲基)吡啶;
- 10 13) 4-甲基-N-[(3-甲基-4-异噁唑基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 14) 6-[4-(甲磺酰基)苯基]-N-(2-吡啶基甲基)-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 15 15) N-环庚基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 16) N-(顺式-4-甲基环己基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 17) N-(1-乙基丙基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 18) N-[(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 20 19) N-[(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 20) 4-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 25 21) N-(环戊基甲基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 22) N-[(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 23) 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-[(2-吡啶基甲基)氨基]-3-吡啶脒;

- 24) 4-乙基-2-{[(5-甲基-2-吡啶基)甲基]氨基}-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-吡啶脒;
- 25) 4-乙基-2-{[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]氨基}-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-吡啶脒;
- 5 26) 4-乙基-2-{[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-吡啶脒;
- 27) 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-{[(4-甲基-1,3-噁唑-2-基)甲基]氨基}-3-吡啶脒;
- 28) 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-[(2-吡啶基甲基)氧基]-3-吡啶脒;
- 10 29) 4-乙基-N-[(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺;
- 30) 4-乙基-2-{[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]氧基}-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-吡啶脒;
- 31) 6-[4-(甲磺酰基)苯基]-N-[(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺。
- 15

本发明特别优选的化合物是:

- N-环己基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺;
- 2-[4-(甲磺酰基)苯基]-6-[(2-吡啶基甲基)氧基]-4-(三氟甲基)吡啶;
- 4-甲基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶胺。
- 20

应该理解, 本发明涵盖上述本发明具体方面的所有的组合。

- 因为本发明化合物特别是式(I)化合物将用于药用组合物, 应该理解, 提供的每种化合物基本上是纯化合物, 例如至少 50%纯度, 更适合至少 75%纯度, 优选至少 95%纯度(%以 wt/wt 计)。不纯的式(I)化合物制品可用来制备用于药用组合物中的更纯的化合物。尽管本发明中间体化合物的纯度不是非常重要, 容易理解优选基本上纯的形式的式(I)化合物的中间体。只要可能, 优选本发明化合物以结晶形式获得。
- 25

当本发明的某些化合物从有机溶剂中结晶或重结晶时，重结晶的溶剂可在结晶产物中存在。本发明在其范围内包括这样的溶剂化合物。同样，本发明的某些化合物可从含水的溶剂中结晶或重结晶。在这样的情况下，可形成水合。本发明在其范围内包括化学计量的水合物(stoichiometric hydrates)和含不定量水的化合物，其可由例如冻干方法产生。另外，不同的结晶条件可导致形成不同的多晶型结晶产物。本发明在其范围内包括式(I)化合物的所有多晶型。

本发明化合物是有效的和选择性的 COX-2 抑制剂。其活性用其选择性地抑制 COX-2 大于抑制 COX-1 的能力来说明。

由于其选择性抑制 COX-2 的活性，本发明化合物具有用于人和兽药的重要性，尤其通过选择性抑制 COX-2 治疗由 COX-2 介导的多种病症和疾病的疼痛(急性和慢性)、发热和发炎。在本领域中，这样的病症和疾病是众所周知的，包括风湿热；与流感或其它病毒感染例如普通感冒相关的症状；下背部(lower back)和颈痛；头痛；牙痛；扭伤和劳损；肌炎；交感神经性持续疼痛；滑膜炎；包括风湿性关节炎在内的关节炎；包括骨关节炎在内的退行性关节病；痛风和关节强直性脊椎炎；腱炎；滑囊炎；与皮肤相关的疾病如牛皮癣、湿疹、灼伤和皮炎；损伤例如运动损伤；外科和牙科手术引起的损伤。

本发明化合物还用于治疗神经病性疼痛。神经病性疼痛综合征可发展为以下神经元损伤，而且即使初次的损伤愈合后，所造成的疼痛可持续数月或数年。神经元损伤可在外周神经、脊神经后根，脊髓或脑的某些部位发生。神经病性疼痛综合征传统上按照疾病或促成(precipitated)所述综合征的事件分类。神经病性疼痛综合征包括：糖尿病性神经病；坐骨神经痛；非特异性下背部痛；多发性硬化性疼痛；纤维肌痛(fibromyalgia)；与 HIV 相关的神经病；神经痛如带状疱疹感染后神经痛(post-herpetic neuralgia)和三叉神经痛；以及物理创伤、截肢、癌症、中毒或慢性炎症所致的疼痛。这些疾病难以治疗，尽管已知有几种药物有一定的效能，但很少能完全控制疼痛。不可

5 思议的是神经病性疼痛的症状是多变的(heterogeneous), 患者经常主述其为自发性闪痛和撕裂性疼痛, 或进行性疼痛(ongoing), 或灼烧痛。另外, 还有与正常无痛感觉相关的疼痛例如“刺痛和针扎痛”(感觉异常和触物感痛); 触痛的敏感性增加(感觉过敏); 无害刺激引起的痛觉(动态、静态或热异常性疼痛(allodynia)); 有害刺激引起的痛觉增强(热、冷、机械痛觉过敏); 除去刺激的持续性痛觉(痛觉过敏)后; 或不存在或缺乏选择性感觉通路(痛觉减退)的持续性痛觉。

本发明化合物还可通过选择性抑制 COX-2, 用于治疗 COX-2 介导的其它病症。

10 例如本发明化合物抑制细胞和瘤变异(cellular and neoplastic transformation)以及转移瘤生长, 因此可用于治疗某些癌症例如结肠癌和前列腺癌。本发明化合物还可用于腺瘤性结肠直肠息肉的数目, 因此减少发生结肠癌的风险。本发明化合物还可用于治疗与过量表达 HER-2/neu 有关的癌症, 特别是乳腺癌。

15 本发明化合物还可通过抑制神经原自由基的(由此产生氧化性刺激(oxidative stress))形成预防神经元损伤, 所以可用于治疗中风; 癫痫和癫痫发作(包括癫痫大发作、癫痫小发作、肌阵挛性癫痫和部分发作)。

20 本发明化合物还抑制前列腺素诱发的平滑肌收缩, 因此具有治疗痛经和早产阵痛的用途。

本发明化合物还可用于治疗肝病, 例如肝炎例如慢性病毒性乙型肝炎; 慢性病毒性丙型肝炎; 酒精性肝损害; 原发性胆汁性肝硬化; 自体免疫性肝炎; 非酒精性脂肪肝炎以及肝移植排斥反应。

25 本发明化合物抑制发炎过程, 因此具有治疗以下疾病的用途: 哮喘、过敏性鼻炎和呼吸窘迫综合征; 胃肠道病症如炎性肠道疾病、节段性回肠炎、胃炎、过敏性肠综合征和溃疡性结肠炎; 以及以下疾病中的炎症如血管病、偏头痛、结节性动脉周炎、甲状腺炎、再生障碍性贫血、何杰金氏病、scleroderma、I 型糖尿病、重症肌无力、

多发性硬化、sarcoidosis、肾病综合征、Bechet's 综合征、多肌炎、  
龋炎、结膜炎和心肌缺血。

本发明化合物还可用于治疗眼病如视网膜炎、视网膜病、葡萄  
膜炎和对眼组织的急性损伤。

5            本发明化合物还可用于治疗认知障碍如痴呆，特别是退行性痴  
呆(包括老年性痴呆、早老性痴呆、皮克病、亨廷顿氏舞蹈病、帕金  
森氏病和克罗伊茨费尔特-雅各布病)、血管痴呆(包括多梗死性痴呆)、  
以及  
10           以及与颅内间隙阻塞损害(intracranial space occupying lesions)有关的  
痴呆、创伤、感染和相关病症(包括 HIV 感染)、代谢、毒素、缺氧和  
维生素缺乏；与老年相关的轻度认知损害，特别是与年龄相关的记  
忆损害。

            本发明化合物还可用于治疗用胃动力促进剂缓解的病症。用胃  
动力促进剂缓解的病症包括肠梗阻，例如手术后肠梗阻和脓毒症期  
间的肠梗阻；胃食管返流病(GORD 或其同义词 GERD)；胃轻瘫如糖  
15           尿病性胃轻瘫；及其它功能性肠病如非溃疡性消化不良(NUD)和非心  
胸痛(non-cardiac chest pain) (NCCP)。

            按照本发明的再一方面，发明人提供用于人或兽药的式(I)化  
合物。

            按照本发明的再一方面，发明人提供治疗患有 COX-2 介导的病  
20           症的人或动物患者的方法，所述方法包括给予所述患者有效量的式(I)  
化合物。

            按照本发明的再一方面，发明人提供治疗患有炎症的人或动物  
患者的方法，所述方法包括给予所述患者有效量的式(I)化合物。

            按照本发明的另一方面，发明人提供式(I)化合物在制备治疗  
25           COX-2 介导的病症的药物中的用途。

            按照本发明的另一方面，发明人提供式(I)化合物在制备治疗炎  
症药物中的用途。

            应该理解，有关治疗包括已确诊的症状治疗和预防性治疗，另



有明确说明的除外。

应该意识到，本发明化合物与一种或多种其它治疗药物联合使用可能有利。适合辅助治疗的药物的实例包括 5HT<sub>1</sub> 激动剂如曲坦 (triptan)(例如舒马曲坦或那拉曲坦); 腺苷 A1 激动剂; EP 配体; NMDA 5 调节剂例如甘氨酸拮抗剂; 钠通道阻滞剂(例如拉莫三嗪); P 物质拮抗剂(例如 NK<sub>1</sub> 拮抗剂); 大麻素; 对乙酰氨基酚或非那西丁; 5-脂氧合酶抑制剂; 白三烯受体拮抗剂; DMARD (例如甲氨蝶呤); 加巴喷丁和相关化合物; 三环抗抑郁剂(例如阿米替林(amitryptilline)); 稳定神经原的抗癫痫药(neurone stabilising antiepileptic drug); 单胺能摄取抑制剂(例如文拉法辛); 基质金属蛋白酶抑制剂; 氧化氮合酶(NOS)抑制剂如 iNOS 或 nNOS 抑制剂;  $\alpha$ 肿瘤坏死因子释放或作用的抑制剂; 抗体疗法如单克隆抗体疗法; 抗病毒药物如核苷抑制剂(例如拉米夫丁)或免疫系统调节剂(例如干扰素); 阿片类止痛药; 局麻药; 包括咖啡因的兴奋剂; H<sub>2</sub>-拮抗剂(例如雷尼替丁); 质子泵抑制剂(例如奥美拉唑); 抗酸药(例如氢氧化铝或氢氧化镁; 排气药(antiflatulent) (例如西甲硅油); 减充血剂(例如去氧肾上腺素、苯丙醇胺、伪麻黄碱、羟甲唑啉、肾上腺素、萘甲唑啉、赛洛唑啉、丙己君或左旋去氧麻黄碱); 镇咳药(例如可待因、氢可酮、carmiphen、喷托维林或右甲吗喃); 利尿药; 或镇静或非镇静抗组胺药。应该理解，本发明涵盖式(I) 15 化合物和一种或多种其它治疗药物联合的用途。

式(I)化合物方便以药用组合物的形式给药。因此，在本发明的另一方面，发明人提供含有适合作人或兽药的式(I)化合物的药用组合物。这样的组合物可方便地以常规方式与一种或多种生理上可接受的载体或赋形剂混合提供使用。

25 正如本领域技术人员意识到的那样，可用已知的粉碎方法如湿法粉碎得到适合形成片剂和其它类型制剂的粒径的本发明化合物。特别是对于哪些生物利用度不佳的化合物，可通过本领域已知的方法制备本发明化合物的微粒(纳米化)制品，例如见国际专利申请号 WO

02/00196 (SmithKline Beecham)。

可用任何适合的方式配制用于给药的式(I)化合物。例如其可配制成局部给药或吸入给药；或更优选口服、透皮或胃肠外给药。所述药用组合物可以是一种可实现控制释放式(I)化合物的剂型。

5 对于口服给药，所述药用组合物可采用通过常规方法，用可接受的赋形剂制备剂型例如片剂(包括舌下含片)、胶囊剂、散剂、溶液剂、糖浆剂或混悬剂。

对于透皮给药，所述药用组合物可以是透皮贴片剂型如透皮离子导入贴片。

10 对于胃肠外给药，所述药用组合物可以是注射剂或连续输注制剂(例如静脉内、血管内或皮下)给药。所述组合物可采用这样的剂型如以油或水为介质的混悬剂、溶液剂或乳剂，并可含有配方剂(formulatory agents)如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。对于注射给药，这些组合物可采用单位剂量剂型或多剂量剂型，并优选加有防腐剂。

15 另外对于胃肠外给药，活性成分可以用适合的介质重新构成(reconstitution)的粉针剂。

本发明化合物还可配制成贮库制剂。这样的长效制剂可经植入(例如皮下或肌内)或肌注给药。因此，例如本发明化合物可用适当的聚合物或疏水材料(例如在可接受的油中的乳剂)或离子交换树脂配制；或配制成微溶衍生物例如微溶盐。

20 如上所述，本发明化合物还可与其它治疗药物联合使用。因此，在再一个方面，本发明提供包含和式(I)化合物一起的另一种治疗药物的组合。

25 以上所称的组合可方便地以药物制剂的形式使用，因此包含上述组合和药学上可接受的载体或赋形剂一起的所述药物制剂构成本发明的再一方面。这样的组合中的各个组分可序贯或同时以分开的药物制剂或复方药物制剂给药。

当式(I)化合物和第二种有效治疗相同疾病状态的药物联合使用

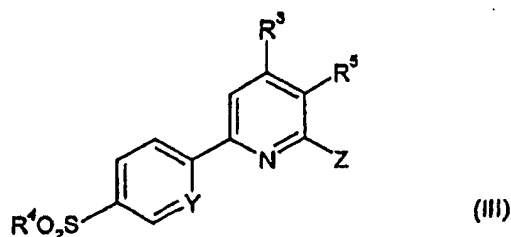
时, 各个化合物的剂量与该化合物单独使用时的剂量可以不同。本领域技术人员容易得知适当的剂量。

5 推荐治疗人的式(I)化合物的日剂量为 0.01mg/kg 至 500mg/kg, 例如 0.05mg/kg 至 100mg/kg; 例如 0.1mg/kg 至 50mg/kg, 该剂量可方便地分 1 至 4 次给药。准确的给药剂量取决于患者的年龄、病症和给药的途径。因此, 例如 0.25mg/kg 至 10mg/kg 的日剂量可适合全身给药。

式(I)化合物可按本领域已知的制备类似结构化合物的任何方法制备。

10 可通过以下方法制备式(I)化合物, 所述方法包括:

使式(II)化合物  $R^1XH$  或其经保护的衍生物与下式(III)化合物反应



15 其中 X 定义相同(as defined), 而 Z 是卤素例如 F、Cl、Br 或 I; 或磺酸根例如(4-甲基)苯磺酸根或三氟甲磺酸根, 其后如果需要, 将一种式(I)化合物互变为另一种式(I)化合物; 和/或将被保护的式(I)化合物的衍生物脱保护。

20 以下流程 1 所示的是式(I)化合物的全合成, 其中除另有说明外,  $R^1$  至  $R^3$ 、 $R^5$ 、X 和 Y 与式(I)中的定义相同,  $R^4$  是  $C_{1-6}$  烷基, Z 是卤素如 F、Cl、Br 或 I; 或磺酸根例如(4-甲基)苯磺酸根或三氟甲磺酸根; LDA 是二异丙基氨基化锂; THF 是四氢呋喃。

根据流程 1, 在环境温度下, 通过在溶剂如乙酸中用氯化剂如 N-氯代琥珀酰亚胺处理其中  $R^5=H$  的式(I)吡啶, 可得到其中  $R^5=Cl$  的式(I)吡啶。

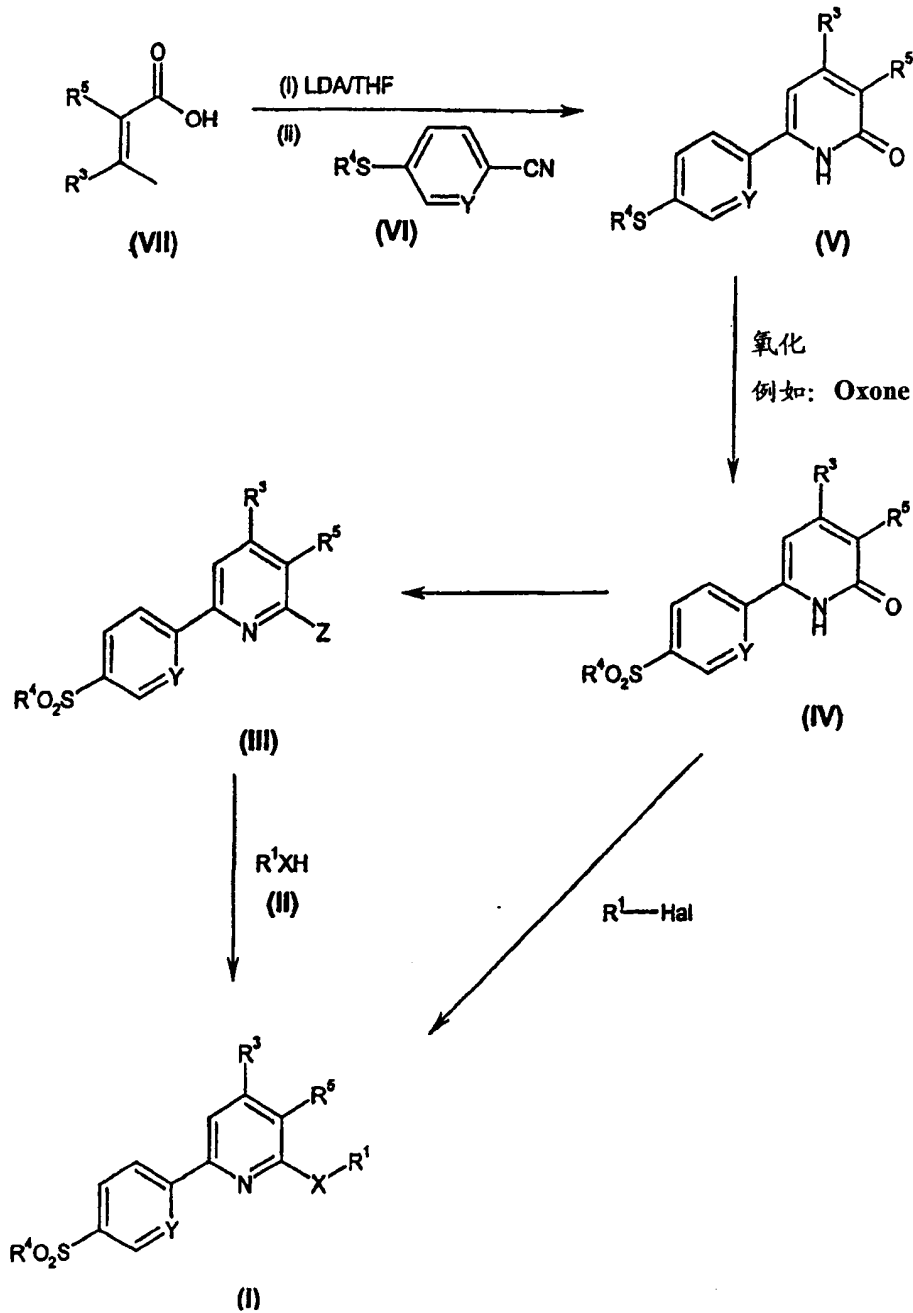
25 根据流程 1, 当  $X=NR^2$  时, 可通过用式(II)的胺处理式(III)化合

物制备式(I)化合物。该反应可方便地在溶剂如腈(例如甲腈)中,于高温(例如约 50℃至回流温度)下进行。可用过量的所述胺代替所述溶剂。

5 或者,在溶剂如叔胺(例如 NMP、N-甲基吡咯烷酮)中于高温(例如 120℃至 250℃)下,用微波辐照或不用微波辐照可方便地用式(II)的胺处理式(III)化合物。

10 或者,可在催化量的钯盐如乙酸钯(II)、膦配体如 2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(BINAP)和碱如碳酸铯或叔丁醇钠存在下,用式(II)的胺处理式(III)化合物。在溶剂如甲苯或 1,4-二噁烷中,于高温下可方便地进行该反应。

## 流程 1



或者，在碱例如氢氧化钠存在下，可用式(II)的胺处理式(III)化合物。反应在溶剂例如 THF、DMF (N,N-二甲基甲酰胺)或 NMP (N-甲基吡咯烷酮)中，在环境温度和高温之间(例如在高温下)，用微波辐照或不用微波辐照下方便地进行。

根据流程 1，当  $X=O$  时，在碱如氢氧化钠存在下，可用式(II)的醇处理式(III)化合物制备式(I)化合物。在溶剂如 THF 中，在环境温度

和回流温度之间方便地进行该反应。

或者,当  $X=O$  时,可在碱如碳酸银存在下,和在溶剂如 DMF (N,N-二甲基甲酰胺)或正戊烷中,用烷基卤处理式(IV)的 2-吡啶酮制备式(I)化合物。

- 5 或者,当  $X=O$  时,可通过 Mitsunobu 反应,用式(II)的醇、偶氮二羧酸二烷基酯如偶氮二羧酸异丙基酯、三烷基磷或三芳基磷如三丁基磷或三苯基磷将式(IV)的 2-吡啶酮转化为式(I)化合物。反应在溶剂如氯仿或 THF 中方便地进行。

- 10 根据流程 1,在溶剂如乙腈中,在环境温度和高温之间(例如在升高的温度下)通过氟化剂如 SELECTFLUOR™ [1-(氯甲基)-4-氟-1,4-重氮双环(diazoniabicyclo)[2.2.2]辛烷双-四氟硼酸盐(bis-tetrafluoroborate)]处理,可将其中  $R^5=H$  的式(IV)的 2-吡啶酮转化为其中  $R^5=F$  的式(IV)的 2-吡啶酮。

- 15 根据流程 1,在溶剂如乙酸中和在环境温度下,通过用卤化剂如 N-氯代琥珀酰亚胺或 N-溴代琥珀酰亚胺处理,可将其中  $R^5=H$  的式(IV)的 2-吡啶酮转化为其中  $R^5=Cl$  或 Br 的式(IV)的 2-吡啶酮。

- 20 根据流程 1,在溶剂例如卤氧化磷(例如三氯氧化磷)中,在环境温度和回流温度之间(例如在升高的温度下),用卤化磷类(例如五氯化磷(V))可方便地将式(IV)的 2-吡啶酮转化为相应的其中 Z 是氯或溴的式(III)的吡啶。用标准的互变技术例如在 Richard Larock (VCH,1989) 所著 'Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations' 中论述的哪些技术(通过引用结合到本文中),可将其中 Z 是氯或溴的式(III)化合物转化为其中 Z 是氯或碘的式(III)化合物。

- 25 或者,可在溶剂例如含氮溶剂(例如吡啶)中,用试剂例如磺酰卤(例如(4-甲基)苯磺酰氯)或磺酸酐(例如三氟甲磺酸酐)可方便地使式(IV)的 2-吡啶酮转化为相应的其中 Z 是磺酸根的式(III)的吡啶。

流程 1 所示的氧化反应可用单过硫酸盐化合物如过氧单过硫酸

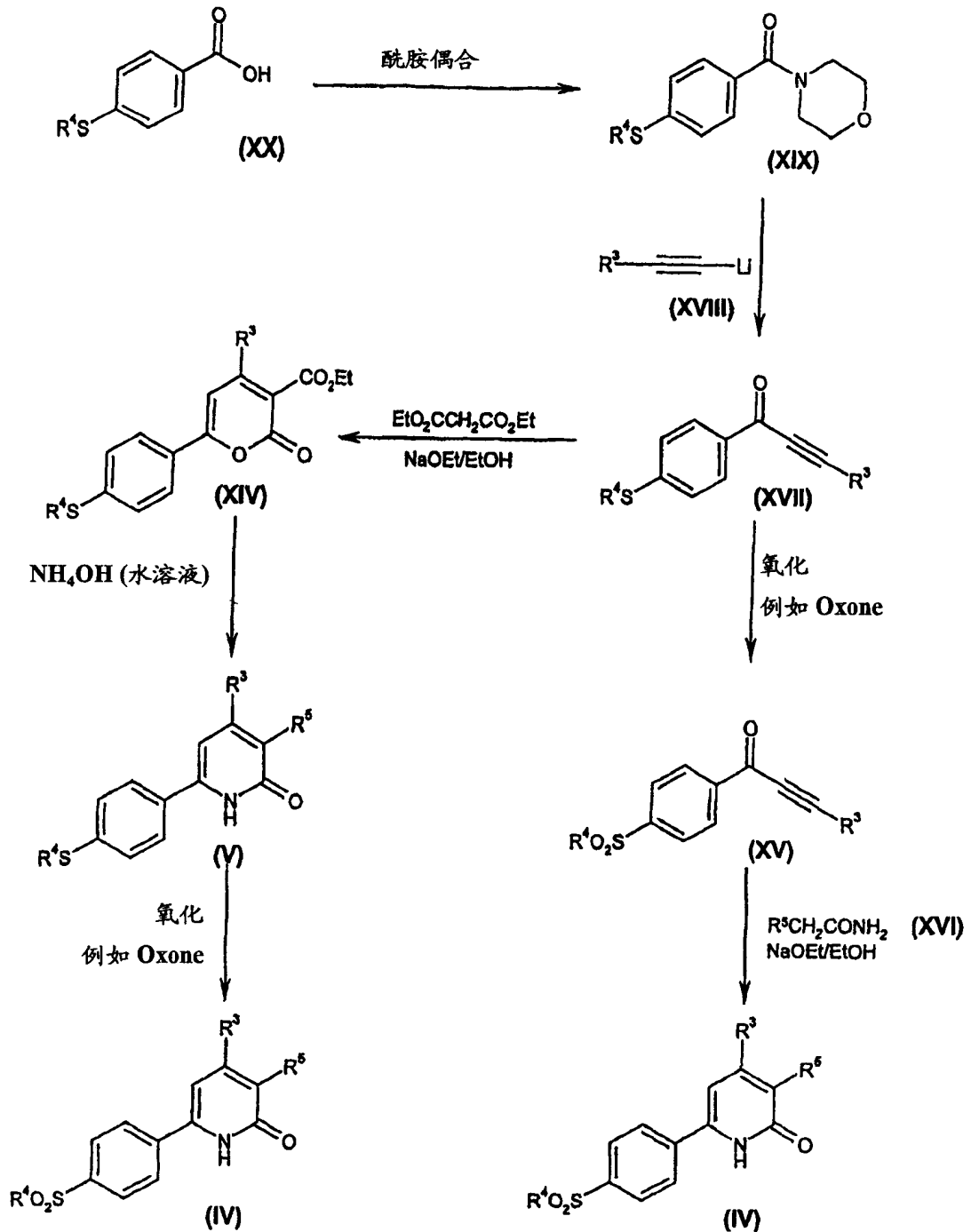
钾(被称为 Oxone™)进行,所述反应在溶剂例如醇的水溶液(例如甲醇水溶液)中,在-78℃和环境温度之间进行。

5 或者,在钨酸钠二水合物存在下,用过氧化氢可实现流程 1 所示的氧化反应。所述反应可在溶剂如乙酸中,在环境温度和回流温度之间(例如 50℃)进行。

根据流程 1,按照 E. M. Brown, S. Gil, R. Mestres 和 M. Pavra 在 *Synthesis*, 2000, 2, 第 273-280 页论述的方法(通过引用结合到本文中),在-78℃下通过加热式(VII)的 $\alpha,\beta$ -不饱和酸和两当量的 LDA 的 THF 溶液,随后加入式(VI)的脲可方便地制备式(V)的吡啶酮。

10 或者,式(IV)和(V)的吡啶酮可按以下流程 2 所示制备。

## 流程 2



根据流程 2, 通过用氨处理式(XIV)化合物可制备式(V)化合物 ( $\text{R}^5=\text{H}$ )。反应可在浓氨水和二噁烷的混合物中, 在高温下和在密闭的容器中进行。

5

根据流程 2, 在碱例如氢氧化钠或金属醇盐(例如乙醇钠)存在下, 通过用丙二酸二烷基酯(例如丙二酸二乙基酯)处理式(XVII)化合物,



可得到式(XIV)化合物。反应在溶剂例如 THF 或醇(例如乙醇)中方便地进行。

5 根据流程 2, 在碱例如氢氧化钠或金属醇盐(例如乙醇钠)存在下, 可通过用式(XVI)处理式(XV)化合物制备式(IV)化合物( $R^5 \neq H$ )。反应可在溶剂例如 THF 或醇(例如乙醇)中方便地进行。

根据流程 2, 通过用炔基金属类如炔基锂类或炔基格氏(Grignard)试剂处理, 可将式(XIX)化合物转化为式(XVII)化合物。反应在溶剂例如 THF 中和在 $-78^\circ\text{C}$ 和环境温度之间方便地进行。

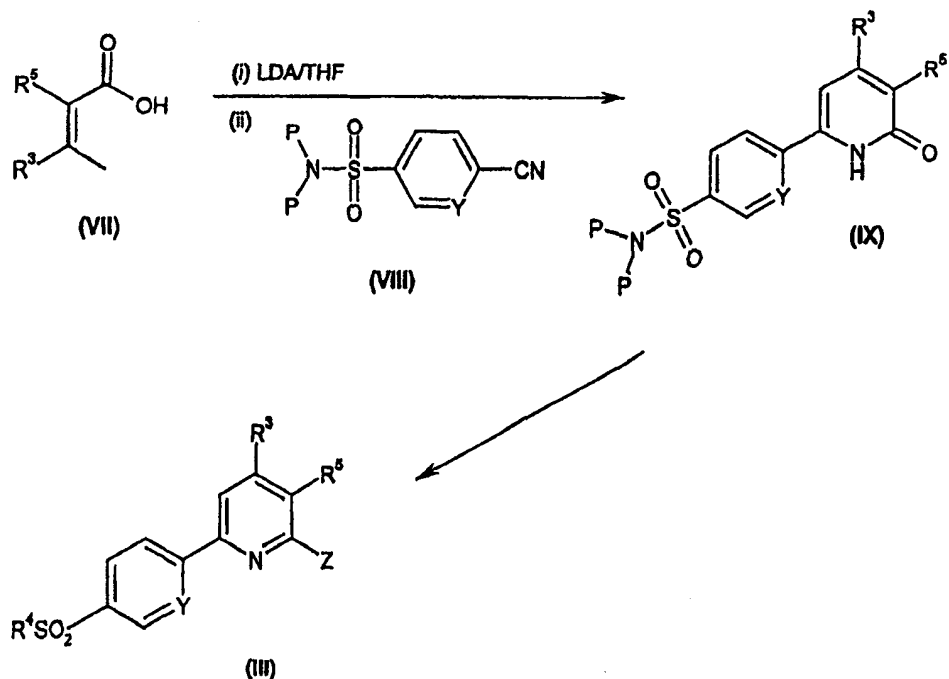
10 根据流程 2, 在酰胺偶合试剂例如二环己基碳二亚胺(DCC)或 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC)存在下, 在溶剂例如 THF 中, 用吗啉处理式(XX)化合物可得到式(XIX)化合物。反应也可在碱例如三乙胺或(N,N-二异丙基)乙胺存在下进行。

15 以下流程 3 所示的是式(III)中间体的合成, 其中  $R^3$ 、 $R^5$  和 Y 如同对式(I)化合物的定义, Z 是卤素例如 F、Cl、Br 或 I; 或磺酸根如(4-甲基)苯磺酸根或三氟甲磺酸根,  $R^4$  是  $\text{NH}_2$ 。P 代表适合的保护基团。

在流程 3 中, 可按照流程 1 中所述的类似方式, 由式(VII)化合物制备式(IX)化合物。可用硅保护基团例如在标准条件下可引入的 2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基甲基(SEM)完成对苜腈(VIII)的磺酰胺官能团的保护。

20 在流程 3 中, 在溶剂例如氧卤化磷(例如氧氯化磷)中, 在环境温度和高温之间(如在升高的温度下), 用卤化磷类(例如五氯化磷(V))可将式(IX)的 2-吡啶酮容易地转化为相应的其中 Z 是卤素的式(III)的吡啶。

## 流程 3



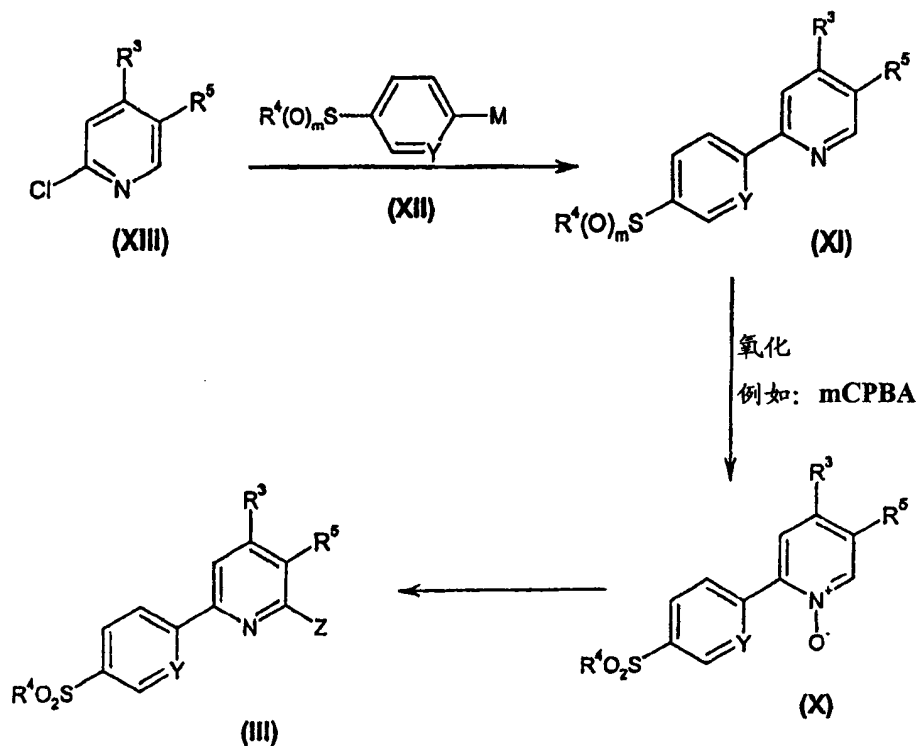
或者，可在溶剂例如含氮溶剂(例如吡啶)中，可用试剂例如磺酰  
 卤(例如(4-甲基)苯磺酰氯)或磺酸酐(例如三氟甲磺酸酐)方便地将式  
 5 (IX)的 2-吡啶酮转化为相应的其中 Z 是磺酸根的式(III)的吡啶。

在所有上述的与流程 3 有关的将(IX)转化为(III)的备选方案中，  
 在适合的有机溶剂如 THF 中，可在环境和回流温度之间用氟源例如  
 氟化四丁基铵(TBAF)除去保护基团。

按流程 1 所述的方法可将式(III)的中间体转化为式(I)化合物。在  
 10 一种变化中，在式(III)中间体转化为式(I)化合物期间，可保留磺酰胺  
 官能团上的氮保护基团。在某些情形中，用  $R^1XH$  (II)处理中间体(III)  
 时除去保护基团。或者，采用上述标准的脱保护条件，用(II)处理(III)  
 后可除去保护基团。

在流程 1 的一种变化中，其中 Z 是卤素如 F、Cl、Br 和 I，而  $Y=C$   
 15 的式(III)化合物可按照以下流程 4 合成。除另有说明外， $R^1$ 至  $R^3$ 、 $R^5$   
 和 Y 定义同式(I)， $R^4$ 是  $C_{1-6}$ 烷基，M 代表  $B(OH)_2$ 或  $B(OR)_2$ ，和 m  
 是 0、1 或 2。

## 流程 4



在流程 4 中，用钯源例如四(三苯基膦)合钯  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  或  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ，以及配体如三苯基膦或三(叔丁基)膦和碱如碳酸钠、磷酸钾或氟化钾，在溶剂如水/甲苯混合物、水/二甲氧基乙烷混合物或 1,4-二噁烷中通过 Suzuki 偶合反应，可将式(XIII)化合物转化为式(XI)化合物。

可在氯化的溶剂例如二氯甲烷或氯仿中，或在氯化的溶剂和碳酸氢钠( $\text{NaHCO}_3$ )水溶液的混合物中，用 3-氯过氧苯甲酸(m-CPBA)进行流程 4 中所示的氧化反应。在  $0^\circ\text{C}$  和环境温度之间进行所述氧化反应。

或者，流程 4 所示氧化反应可按两步法方便地进行，在氯化的溶剂例如二氯甲烷或氯仿；或氯化了的溶剂和碳酸氢钠水溶液( $\text{NaHCO}_3$ )的混合物中，先用 oxone 处理式(XI)化合物( $m=0$ )，然后再用 mCPBA 处理。在  $0^\circ\text{C}$  和环境温度之间进行所述氧化反应。

在溶剂例如氧卤化磷(例如氧氯化磷)中，在环境温度和高温之间(如在升高的温度下)用卤化磷类(例如五氯化磷(V))处理(X)可方便地将(X)转变为中间体(III)。

式(XIII)的吡啶是已知化合物；或当  $\text{R}^3$  是被 1 至 5 个氟原子取代

的  $C_{1-2}$  烷基时,可通过标准转化由 2-氯异烟酸制备。例如当  $R^3$  是  $CH_2F$  或  $CHF_2$  时,通过用硼烷还原 2-氯异烟酸,随后用适合的试剂例如 DAST 氟化生成的醇,或氧化所述醇,随后用适合的试剂例如 DAST 氟化生成的醛,可方便地完成所述转化。

5           本领域技术人员会意识到,流程 1 至 4 中所述的某些制备式(I)化合物或其中间体的方法可能不适用于某些可能的取代基。

本领域技术人员会进一步意识到,可能必须按与所述不同的次序进行流程 1 至 4 中所述的转化,或修饰一种或多种所述的转化,以提供所需的式(I)化合物。

10           本领域技术人员会意识到,利用其它的式(I)化合物作为前体,通过互变可制备式(I)化合物。合适的互变例如烷基化对本领域技术人员来说是众所周知的,在许多标准有机化学教科书如 Jerry March 所著'Advanced Organic Chemistry'第四版(Wiley, 1992)中对其进行了论述,其通过引用结合到本文中。例如,通过使相应的其中  $R^1$  是 H 的式(I)化合物烷基化,可制备其中  $R^1$  是  $C_{1-6}$  烷基、1-5 个氟原子取代的  $C_{1-2}$  烷基、 $C_{3-6}$  链烯基、 $C_{3-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  环烷基  $C_{0-6}$  烷基、 $C_{4-12}$  桥环烷基、 $A(CR^6R^7)_n$ (前提是  $n$  不为 0)或  $B(CR^6R^7)_n$  的式(I)化合物。

15           为提供其中  $R^4$  是  $R^9CONH$  的式(I)化合物,可通过常规方法例如用常规的酰化剂如在'Advanced Organic Chemistry'第 417-424 页中论述的哪些试剂(通过引用结合到本文中),将其中  $R^4$  是  $NH_2$  的式(I)化合物酰化。

20           正如本领域技术人员所意识的那样,在合成式(I)化合物的任何阶段保护分子中的一个或多个敏感基团,以防止不需要的副反应,可能是必须或合适的。制备式(I)化合物所用的保护基团可按常规方式使用。见例如在 Theodora W. Greene 和 Peter G. M. Wuts 所著'Protective Groups in Organic Synthesis'第三版(Wiley, 1999)中论述的哪些方法(通过引用结合到本文中),该书还论述了除去这样的基团的方法。

式(II)的胺和醇是已知的化合物，或可按文献方法例如在 Richard Larock 所著 'Comprehensive Organic Transformations: a guide to functional group preparations' (VCH, 1989)中所述的方法制备，其通过引用结合到本文中。

5 式(VI)的苺脒是已知化合物，或可按文献方法例如 G. Atwell 等在 *Anti-Cancer Drug Design* 1996, 11, 553 中(通过引用结合到本文中)所述的方法制备。通过用合适的亲核试剂例如甲硫醇钠处理 5-溴-2-吡啶脒，可得到其中 Y=N 的式(VI)的脒。

10 式(VII)的 $\alpha,\beta$ -不饱和酸是已知化合物，或可按文献方法例如 C. Kuroda 等在 *Tetrahedron* 2000, 56, 6441(通过引用结合到本文)中所述的方法制备。

上述的某些中间体是新化合物，而且应该理解，本文中的所有新中间体形成本发明的进一步的方面。式(III)和(IV)化合物是本发明的重要中间体，代表本发明的特别方面。

15 本发明化合物经过后处理后方便地分离为游离碱的形式。可用常规方法制备本发明化合物的药学上可接受的加成盐。

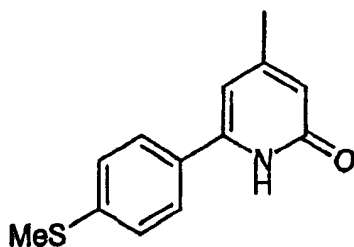
在上述方法的其中一个步骤的后处理过程中，可形成本发明化合物的溶剂化物(例如水合物)。

20 以下的中间体和实施例是说明本发明的，但绝不限制本发明。所有温度都用 $^{\circ}\text{C}$ 。硅胶色谱法是指用 Biotage 柱色谱萃取柱操作的闪柱色谱法；或用 Varian Mega Bond Elut (硅胶)萃取柱(Anachem)在 15mmHg 下操作的固相萃取(SPE)色谱法。在硅胶板上进行薄层色谱(Tlc)。用 Bruker DPX400 分光光度计记录核磁共振(NMR)光谱。分析 HPLC 在 Supelcosil LCABZ+PLUS 柱(3.3 cm  $\times$  4.6 mm ID)上进行，  
25 用 0.1%  $\text{HCO}_2\text{H}$  和 0.01 M 乙酸铵的水溶液(溶剂 A)，和 0.05%  $\text{HCO}_2\text{H}$  5%水的乙脒溶液(溶剂 B)洗脱，使用以下洗脱梯度： 0-0.7 分钟 0%B，0.7-4.2 分钟线性梯度至 100%B，4.2-5.3 分钟 0%B，5.3-5.5 分钟 0%B，流速 3 ml/分钟。采用正电离电喷雾[(ES+ve 得到 MH+和

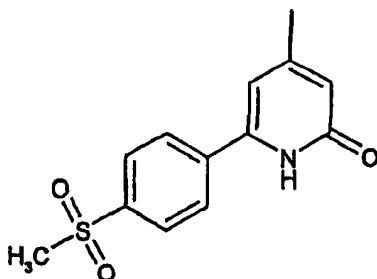
M(NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>分子离子]或负电离电喷雾[(ES-ve 得到(M-H)-分子离子)模式, 用 Waters ZQ 质谱仪记录质谱(MS)。质谱指引下的制备型 HPLC 在 Supelco ABZ+柱(10 cm × 10 mm ID, 5μm)上进行, 用 0.1% HCO<sub>2</sub>H 的水溶液(溶剂 A)和 0.05% HCO<sub>2</sub>H/5%水的乙腈溶液(溶剂 B)洗脱, 按照 LC 保留时间使用以下 10 分钟洗脱梯度: 1.5-2.2 分钟, 0-30%B; 2.0-2.8 分钟, 5-30%B; 2.5-3.0 分钟, 15-55%B; 2.8-4.0 分钟, 30-80%B; 3.8-5.5 分钟, 50-90%B。用 Micromass ZMD 质谱仪记录质谱(MS), 采用正电离电喷雾[(ES+ve 得到 MH<sup>+</sup>和 M(NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>分子离子]或负电离电喷雾[(ES-ve 得到(M-H)-分子离子]模式。除已定义的哪些基团外, 采用以下缩写: Me 代表甲基; NMP 代表 N-甲基吡咯烷酮; 以及 THF 代表四氢呋喃。

### 中间体 1

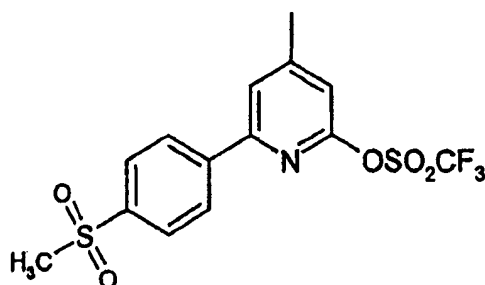
#### 4-甲基-6-[4-(甲硫基)苯基]-2-吡啶酮



在氮气氛下, 于-78℃向搅拌的二异丙基氯化锂(50 mL, 2M 的庚烷/THF/乙苯溶液, 0.1 mol)的 THF (50 mL)溶液中滴加 3-甲基-2-丁烯酸(5 g, 0.05 mol)的 THF 溶液(50 mL)。反应升温至 0℃, 持续 30 分钟。冷却至-78℃后, 滴加 4-(甲硫基)苜腈(7.45 g, 0.05 mol)的 THF 溶液(50 mL)。加入结束后, 反应升温至室温, 然后搅拌 3 小时。向反应混合物中加入水(150 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 过滤生成的沉淀, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 得到标题化合物(4.96 g, 43%)。LC 保留时间 2.75 分钟, MS m/z 232 (MH<sup>+</sup>)。

中间体 24-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶酮

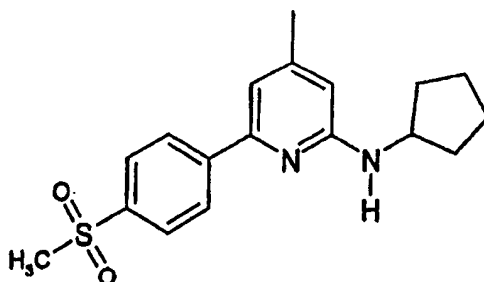
在 0℃ 下，向搅拌的中间体 1 (3.7g, 16.0 mmol) 和甲醇的混合物  
 5 (150 mL) 中分批加入 Oxone™ (29.5 g, 48.0 mmol) 的水(100 mL) 悬浮  
 液。反应升温至室温，然后搅拌 14 小时。真空除去甲醇，使生成的  
 残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(1 L) 和氯仿(500 mL) 之间分配，分离。  
 水层再用氯仿萃取(3 × 200 mL)，合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤，  
 浓缩，得到标题化合物(3.20 g, 76%)。LC 保留时间 2.20 分钟，MS m/z  
 10 264 (MH<sup>+</sup>)。

中间体 34-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-三氟甲磺酸酯

在氮气氛下，于 0℃ 向搅拌的中间体 2 (3.20g, 12.2 mmol) 的吡啶  
 15 溶液(150 mL) 中滴加三氟甲磺酸酐(2.46mL, 14.6 mmol)。在 0℃ 下  
 搅拌 1 小时后，真空除去吡啶，使残余物在水(200 mL) 和二氯甲烷(200  
 mL) 之间分配。分离各层，水层再用二氯甲烷萃取(3 × 100 mL) 萃取。  
 合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，得到标题化合物(4.27  
 20 g, 89%)。LC 保留时间 3.48 分钟，MS m/z 396 (MH<sup>+</sup>)。

### 实施例 1

#### N-环戊基-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-胺

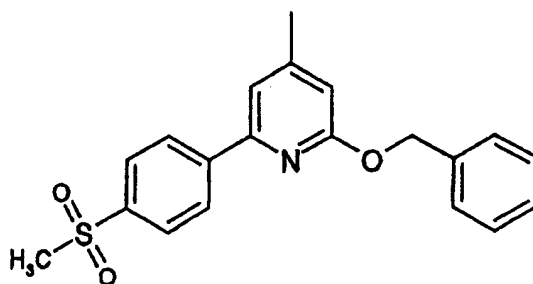


5 将搅拌的中间体 3 (60 mg, 0.15 mmol)和环戊胺(60  $\mu$ L, 0.76 mmol)的 NMP 溶液(2 mL)在 180 $^{\circ}$ C 下加热 14 小时。除去溶剂(真空离心), 用硅胶层析纯化, 用环己烷至乙酸乙酯的梯度溶液洗脱, 得到标题化合物(17 mg, TLC  $R_F$  0.45, 乙酸乙酯: 环己烷(1: 1)) MS  $m/z$  331( $MH^+$ )。

### 10 实施例 2

#### 2-苄氧基-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶

##### 路线 A



15 向搅拌的中间体 2 (24 mg, 0.09 mmol)的 DMF 溶液(0.5 mL)中加入碳酸银(28 mg, 0.10 mmol), 随后加入苄基溴(13  $\mu$ L, 0.11 mmol)。在黑暗处, 于室温搅拌反应物 14 小时, 然后用乙醚(5 mL)稀释, 过滤, 用水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物(30 mg, 93%)。LC 保留时间 3.54 分钟, MS  $m/z$  354( $MH^+$ )。

### 20 路线 B

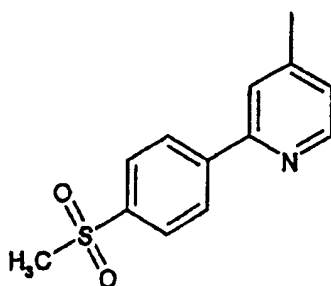
在氮气氛下, 于室温向搅拌的氢化钠(9 mg, 0.22 mmol)的 DMF



悬浮液(2 mL)中加入苯甲醇(0.02 mL, 0.19 mmol)。搅拌 1 小时后, 将反应混合物加入到中间体 3 (50 mg, 0.13 mmol), 然后用微波在 250°C 下辐照加热反应物。冷却后, 真空除去溶剂, 使残余物在水(5 mL)和二氯甲烷(5 mL)之间分配。分离各层, 水相再用二氯甲烷萃取(2 × 5 mL)。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯的环己烷梯度溶液洗脱, 得到标题化合物 TLC R<sub>F</sub> 0.31 (乙酸乙酯: 环己烷(1: 3))。LC 保留时间 3.54 分钟, MS m/z 354(MH<sup>+</sup>)

#### 中间体 4

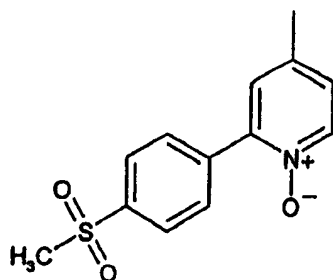
#### 10 2-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-甲基吡啶



在氮气氛围下, 向 2-氯-4-甲基吡啶(3 g, 23.5 mmol)、4-(甲磺酰基)苯基硼酸(5.64 g, 28.2 mmol)、磷酸钾(12.0 g, 56.4 mmol)和 DMF (50 mL) 的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(1.36 g, 1.18 mmol)。在 120°C 下加热 14 小时后, 将反应冷却, 真空除去 DMF。使残余物在乙酸乙酯(100 mL)和水(100 mL)之间分配, 分离, 有机层经硫酸钠干燥, 真空浓缩。经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯的环己烷梯度溶液洗脱, 得到标题化合物(4.29g, 74%) TLC R<sub>F</sub> 0.19 (乙酸乙酯: 环己烷(1: 1))。LC 保留时间 2.36 分钟, MS m/z 248 (MH<sup>+</sup>)

### 中间体 5

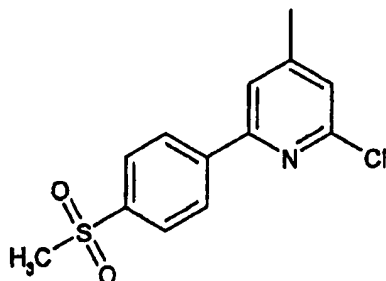
#### 2-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-甲基吡啶-N-氧化物



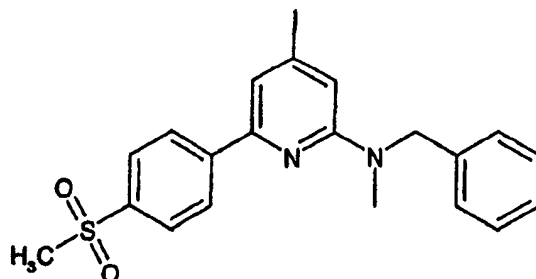
5 将中间体 4 (3 g, 12.2 mmol)的二氯甲烷溶液(5 mL)加入回流下的 3-氯过苯甲酸(7.35 g, 57%-86%等级的物料)的二氯甲烷溶液(15 mL)中。在此温度下搅拌 3 小时后,冷却反应,用饱和碳酸氢钠水溶液、饱和亚硫酸钠水溶液和水顺序洗涤,经硫酸钠干燥,真空浓缩,得到标题化合物(3.11 g, 97%)。LC 保留时间 1.94 分钟,MS m/z 264 (MH<sup>+</sup>)

### 10 中间体 6

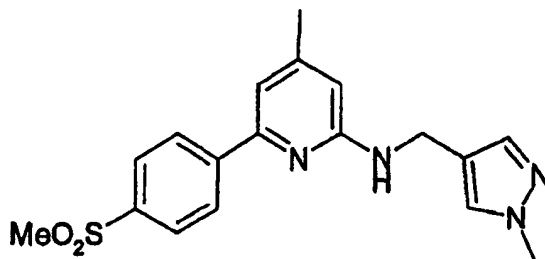
#### 2-氯-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶



15 将中间体 5 (3.11 g, 11.8 mmol)和氧氯化磷(10 mL)的混合物在 100 °C下加热 14 小时。冷却后,反应用饱和碳酸氢钠水溶液猝灭,冷却,用二氯甲烷萃取,合并的有机萃取液经硫酸钠干燥,真空浓缩。经硅胶层析纯化,用乙酸乙酯的环己烷梯度溶液洗脱,得到标题化合物(1.91g, 58%) TLC R<sub>F</sub> 0.35 (乙酸乙酯: 环己烷(1: 1))。LC 保留时间 3.13 分钟,MS m/z 282 (MH<sup>+</sup>)

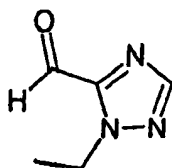
实施例 3N-苄基-N-甲基-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-胺

5 将中间体 6 (10 mg, 0.04 mmol)和 N-甲基苄胺(20 mg, 0.18 mmol)的 NMP 溶液(0.5 mL)在 250℃的微波炉中加热 10 分钟。除去溶剂(真空离心), 然后经硅胶层析纯化, 用环己烷至乙酸乙酯的梯度溶液洗脱, 得到标题化合物(5 mg)。LC 保留时间 3.62 分钟, MS m/z 367(MH<sup>+</sup>)。

10 实施例 83N-[(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-胺

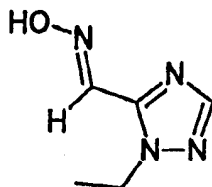
15 将中间体 3 (1.25 g, 3.15 mmol)和(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺(0.70g, 6.30 mmol)的 NMP 溶液(10 mL)在 180℃下加热搅拌 14 小时, 冷却, 然后在经 5 甲醇调节的 10g Varian bond-elut SCX-2 萃取柱上样。所述萃取柱用甲醇(2 × 40 mL/每次)洗涤, 随后用甲醇/浓氢氧化铵溶液(9: 1)(2 × 40 mL/每次)洗涤。浓缩含氨的(ammoniacal)流分, 然后经硅胶层析纯化, 用环己烷至乙酸乙酯的梯度溶液洗脱, 得到标题化合物(780 mg)。LC 保留时间 2.32 分钟, MS m/z 357 (MH<sup>+</sup>);

20 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.23 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.47 (2H, d, J = 6Hz), 4.68 (1H, br), 6.28 (1H, s), 6.99 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 9Hz), 8.19 (2H, d, J = 9Hz).

1-乙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醛

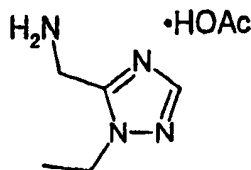
5 在-78℃下,向 1-乙基-1*H*-1,2,4-三唑(9.9 g, 0.10 mol)和 *N,N,N',N'*-四甲基乙二胺(15 mL)的 THF 溶液(60 mL)中加入正丁基锂(64 mL, 1.6 M 的己烷溶液, 0.10 mol)。搅拌 2 小时后,加入 DMF (8.7 mL, 0.11 mol), 反应物升温至室温, 然后搅拌 14 小时, 然后倾入饱和碳酸氢钠水溶液(300 mL)中。混合物用二氯甲烷(3 × 150 mL)萃取, 合并的有机液经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到还含有未反应原料的标题化合物(> 12g)

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48 (3H, t, J = 7Hz), 4.63 (2H, q, 7Hz), 8.03 (1H, s), 10.04 (s, 1H).

1-乙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醛肟

15 将 1-乙基-1*H*-1,2,4-三唑-5-甲醛粗品(17.7 g)、羟胺盐酸盐(12.7 g, 0.182 mol)、碳酸氢钠(15.3 g, 0.182 mol)和乙醇(60 mL)的混合物加热回流 3 小时。冷却后, 过滤反应物, 真空浓缩滤液。使生成的残余物在乙醇中结晶, 得到标题化合物(6.17g)

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.32 (3H, t, J = 7Hz), 4.41 (2H, q, J = 7Hz), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, s), 12.70 (1H, s)

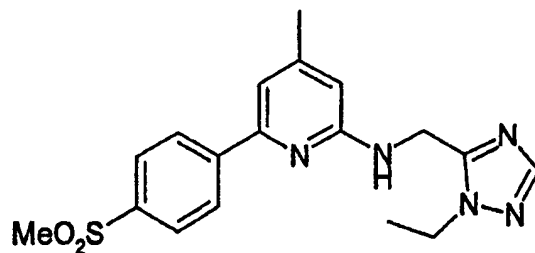
(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲铵乙酸盐

5 在氢气气氛下，将 1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-甲醛肟(6.17g, 44 mmol)、10%的载于碳上的氢氧化钡(2.9 g)、乙酸(125 mL)和乙醇(125 mL)的混合物搅拌 14 小时。过滤反应混合物，真空浓缩，得到标题化合物(7.7 g)

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1.32 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 1.89 (3H, s), 3.89 (2H, br), 4.17 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, s).

实施例 234

10 N-[(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基]-4-甲基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-胺

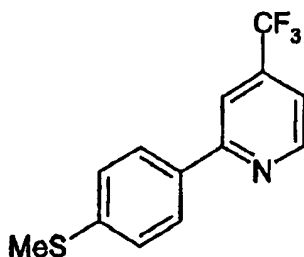


15 通过将多份(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲铵乙酸盐的甲醇溶液经过用甲醇适当调节的 Varian bond-elut 氨基丙基萃取柱过滤，然后浓缩滤液，方便地转化成游离碱(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲胺。将所述游离碱(50 mg, 0.40 mmol)和中间体 3 (63 mg, 0.16 mmol)的 NMP (5 mL)的搅拌溶液在 180°C 下加热 14 小时，冷却，然后在经甲醇调节的 10g Varian bond-elut SCX-2 萃取柱上样。所述萃取柱用甲醇(2 × 40 mL)洗涤，随后用甲醇/浓氢氧化铵溶液(9: 1) (2 × 40 mL)洗涤。浓  
20 缩含氮的流分，然后经质谱指引的制备型 HPLC 纯化，得到标题化合物(5 mg)。LC 保留时间 2.61 分钟，MS  $m/z$  372 ( $\text{MH}^+$ );

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J = 7\text{Hz}$ ), 2.32 (3H, s), 3.10 (3H, s), 4.27 (2H, q,  $J = 7\text{Hz}$ ), 4.84 (2H, d,  $J = 6\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, t,  $J = 6\text{Hz}$ ), 6.40 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.00 (2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ), 8.13 (2H, d,  $J = 9\text{Hz}$ ).

### 中间体 7

#### 2-[4-(甲硫基)苯基]-4-(三氟甲基)-吡啶



5

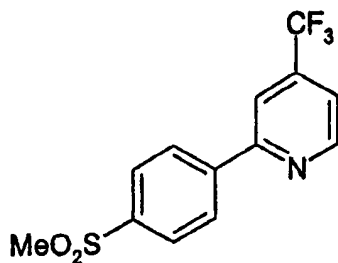
在氮气氛下，向 2-氯-4-(三氟甲基)吡啶(19.9 g, 0.11 mol)、4-(甲硫基)苯基硼酸(21.9 g, 0.13 mol)，1M 碳酸钠水溶液(180 mL)和 1,2-二甲氧基乙烷(270 mL)的混合物中加入四(三苯基膦)合钯(3.78 g, 3.3 mmol)，然后将反应在 100℃ 下加热 14 小时。冷却和真空浓缩后，使残余物在乙酸乙酯(350 mL)和水(400 mL)之间分配，分离。水层再用乙酸乙酯(2 × 150 mL)萃取，合并的有机层经硫酸钠干燥，然后真空浓缩。经硅胶垫(200 g)过滤，用乙酸乙酯的环己烷梯度溶液洗脱，得到标题化合物(29.4 g)。LC 保留时间 3.62 分钟，MS  $m/z$  269 ( $\text{MH}^+$ )。

10

15

### 中间体 8

#### 2-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟甲基)-吡啶



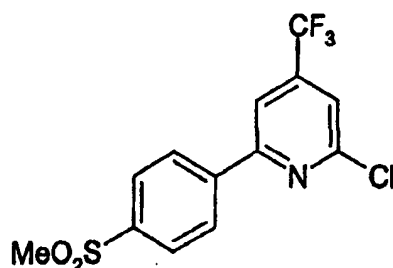
在 0℃ 下，向搅拌的中间体 7 (29.4 g, 0.11 mol) 的甲醇悬浮液(400 mL)中分批加入 Oxone™ (134 g) 的水悬浮液(200 mL)。反应升温至室

温, 搅拌 14 小时。真空除去甲醇, 残余物用饱和碳酸氢钠水溶液(2 L)稀释, 然后用乙酸乙酯(3 × 1 L)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物(32 g, 0.106 mol)。LC 保留时间 2.90, MS m/z 302 (MH<sup>+</sup>)

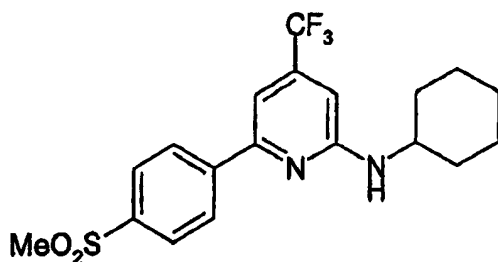
5

### 中间体 9

#### 2-氯-4-(三氟甲基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶



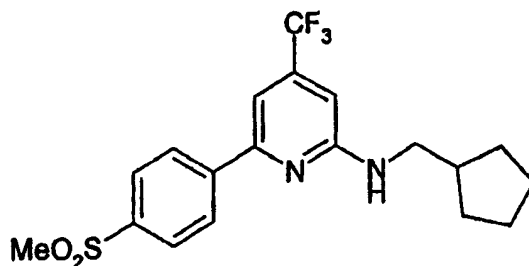
在 15 分钟内, 向中间体 8 (32 g, 0.106 mol)的二氯甲烷回流溶液  
10 (400 mL)中分批加入 3-氯过苯甲酸(41.7g, 57%-86%等级的物料)。搅  
拌回流 14 小时后, 冷却反应物, 用二氯甲烷(2 L)稀释, 用饱和碳酸  
氢钠水溶液、含硫酸四正丁铵(4 mL)的饱和亚硫酸钠水溶液和水顺序  
洗涤, 经硫酸钠干燥, 真空浓缩, 得到 2-[4-(甲磺酰基)苯基]-4-(三氟  
15 甲基)-吡啶-N-氧化物(37.2g, 含微量四正丁铵盐)。LC 保留时间 2.34  
分钟, MS m/z 318 (MH<sup>+</sup>)。将该粗物质和氧氯化磷(110 mL)的混合物  
在 110℃下加热 4 小时。冷却后, 真空除去大部分的氧氯化磷, 然后  
用饱和碳酸氢钠水溶液(300 mL)中和, 冷却。混合物用氯仿萃取, 合  
并的有机萃取液经硫酸钠干燥, 真空浓缩。使残余物在 2-丙醇中重  
20 结晶, 得到标题化合物(22.0 g)。LC 保留时间 3.23 分钟, MS m/z 336/338  
(MH<sup>+</sup>)。

实施例 54N-环己基-4-(三氟甲基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-胺

5 将中间体 9 (6 g, 17.8 mmol)和环己胺(175 mL)的混合物在 110°C 下加热 14 小时。冷却后, 反应物用水(1 L)稀释, 用 2N HCl (750 mL)酸化, 过滤, 得到标题化合物(6.48 g)。LC 保留时间 3.81 分钟, MS m/z 399 (MH<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22-

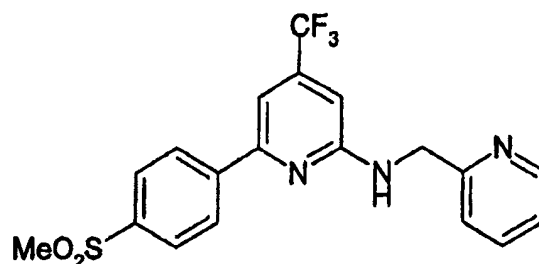
1.86 (8H, m), 2.60-2.16 (2H, m), 3.09 (3H, s), 3.67-3.78 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 7Hz), 6.57 (1H, s), 7.19 (1H, s), 8.03 (2H, d, J = 9Hz), 8.17 (2H, d, J = 9Hz).

10 实施例 219N-(环戊烷甲基)-4-(三氟甲基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-胺

15 将中间体 9 (630 mg, 1.9 mmol)和环戊烷甲胺(373 mg, 3.8 mmol)的 NMP(5 mL)的搅拌溶液在 180°C 下加热 14 小时。冷却后, 反应物用水(150 mL)稀释, 过滤, 得到标题产物(582 mg)。LC 保留时间 3.80 分钟, MS m/z 399 (MH<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27-1.38 (2H, m), 1.52-1.74 (4H, m), 1.82-1.92 (2H, m) 2.23 (1H, hept, J = 7Hz), 3.10 (3H, s), 3.33 (2H, dd, J = 7Hz & 6Hz), 4.95 (1H, t, J = 6Hz), 6.60 (1H, s), 7.22 (1H, s), 8.03 (2H, d, J = 8Hz), 8.19 (2H, d, J = 8Hz).



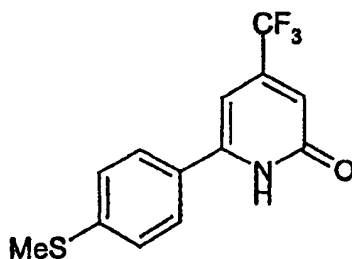
实施例 208N-(2-吡啶基甲基)-4-(三氟甲基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-胺

5 将中间体 9 (618 mg, 1.84 mmol)和 2-吡啶基甲胺(406 mg, 3.68 mmol)的 NMP 溶液(4 mL)用微波辐照在 250℃下加热 10 分钟。反应物用水(100 mL)稀释, 过滤, 得到固体, 该固体再用硅胶层析纯化, 用环己烷至乙酸乙酯梯度溶液洗脱, 得到标题化合物(471 mg)。LC 保留时间 2.87 分钟, MS m/z 407 (MH<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.10

(3H, s), 4.81 (2H, d, J = 5Hz), 6.14 (1H, t, J = 5Hz), 6.76 (1H, s), 7.24 (1H, td, J = 5Hz & 2Hz), 7.37 (1H, d, J = 8Hz), 7.71 (1H, td, J = 8Hz & 2Hz), 8.03 (2H, d, J = 8Hz), 8.19 (2H, d, J = 8Hz), 8.62 (1H, d, J = 5Hz).

10

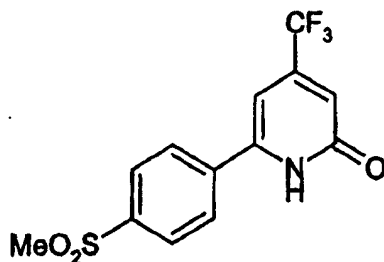
中间体 104-(三氟甲基)-6-[4-(甲硫基)苯基]-2-吡啶酮

15 在 0℃下, 向搅拌的二异丙胺(11.5 mL, 81.8 mmol)的 THF (75 mL) 溶液中加入正丁基锂(51.1mL, 1.6M 的己烷溶液, 81.8 mmol)。搅拌 15 分钟后, 滴加 4,4,4-三氟-3-甲基-2-丁烯酸(6.0 g, 38.9 mmol)的 THF 溶液(10 mL)。让反应升温至室温, 然后搅拌 30 分钟, 冷却至 0℃, 滴加 4-(甲硫基)苄腈(2.91g, 19.5 mmol)的 THF 溶液(10 mL)处理。加入结束后, 加热回流反应物 14 小时。冷却后, 加入水(200 mL), 混

合物用乙酸乙酯(250 mL)萃取。有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 生成的残余物经硅胶层析纯化, 用乙酸乙酯/环己烷(1: 1)洗脱, 得到标题产物(2.43 g)。LC 保留时间 3.10 分钟, MS  $m/z$  286 ( $MH^+$ )。

## 5 中间体 11

### 4-(三氟甲基)-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶酮

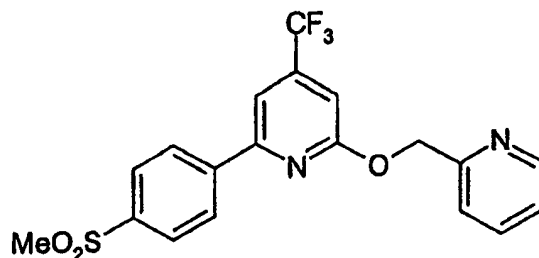


在 0°C 下, 向搅拌的中间体 10 (2.43 g, 8.52 mmol) 的甲醇(100 mL) 混合物中分批加入 Oxone™ (15.7g, 25.6 mmol) 的水悬浮液(60 mL)。反应升温至室温, 然后搅拌 14 小时。真空除去甲醇, 将生成的残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(500 mL)和氯仿(200 mL)之间分配, 分离。水层再用氯仿(3 × 100 mL)萃取, 合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到标题化合物(1.72g)。LC 保留时间 2.57 分钟, MS  $m/z$  318 ( $MH^+$ )。

15

## 实施例 164

### 2-[4-(甲磺酰基)苯基]-6-[2-(吡啶基甲基)氧基]-4-(三氟甲基)吡啶



将偶氮二甲酸二异丙基酯(0.93 mL, 4.7 mmol)滴加到中间体 11(1 g, 3.2 mmol)、2-吡啶基甲醇(0.38 mL, 3.9 mmol)和三苯基膦(1.24 g, 4.7 mmol)的氯仿溶液(80mL)中。搅拌 14 小时后, 浓缩反应物, 残余物

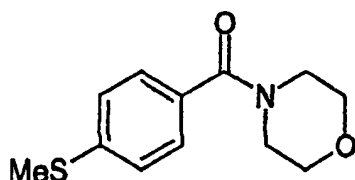
20

用甲醇稀释，在经甲醇调节的 10g Varian bond-elut SCX-2 萃取柱上样。所述萃取柱用甲醇(2 × 40 mL)洗涤，随后用甲醇/2N 盐酸(9: 1)溶液洗涤。浓缩合并的酸性流分，残余物用甲醇研磨，得到标题化合物，为其盐酸盐(348 mg)。LC 保留时间 3.35 分钟，MS m/z 409 (MH<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 3.28 (3H, s), 5.79 (2H, s), 7.47 (1H, s), 7.64 (1H, t, J = 6Hz), 7.85 (1H, d, J = 8Hz), 8.03 (2H, d, J = 9Hz), 8.11 (1H, s), 8.17 (1H, t, J = 8Hz), 8.38 (2H, d, J = 9Hz), 8.75 (1H, d, J = 6Hz)

### 中间体 12

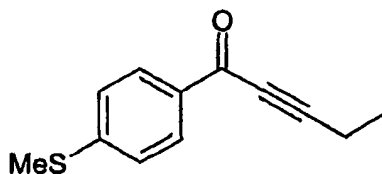
#### 4-{[4-(甲硫基)苯基]羰基}吗啉



向搅拌的 4-(甲硫基)苯甲酸(6.76 g, 40.2 mmol)和 N-[2-(二甲基氨基)乙基]-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐(9.24g, 48.2 mmol)的 THF 溶液(100 mL)中加入吗啉(4.2 mL, 48.2 mmol)。搅拌 2 小时后，真空浓缩反应物，使残余物在乙酸乙酯(100 mL)和 2M 盐酸(150 mL)之间分配。分离有机相，用 1M 碳酸钠水溶液洗涤，经硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，得到标题化合物 LC 保留时间 3.52 分钟，MS m/z 238(MH<sup>+</sup>)。

### 中间体 13

#### 1-[4-(甲硫基)苯基]-2-戊炔-1-酮

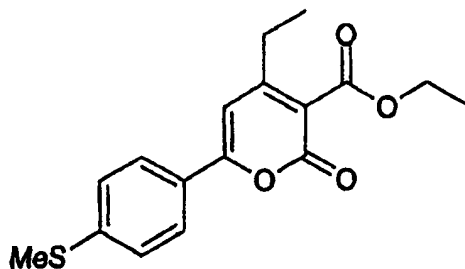


在-78℃下，向搅拌的 1-丁炔(约 4 g)的 THF 溶液(50 mL)中滴加正丁基锂(47 mL, 1.6 M 的己烷溶液)。加入结束后，让反应升温至室温，再搅拌 15 分钟。然后向反应物中加入中间体 12 (5.97 g)的 THF 溶液(40 mL)。搅拌 45 分钟后，在 0℃下，向反应物中加入乙酸和水(2:

1) (150 mL)的混合物。加入乙醚(50 mL), 分离有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物(5.09 g)。LC 保留时间 3.37 分钟, MS m/z 205 (MH<sup>+</sup>)。

#### 5 中间体 14

#### 4-乙基-2-氧代-6-[4-(甲硫基)苯基]-2H-吡喃-3-甲酸乙酯

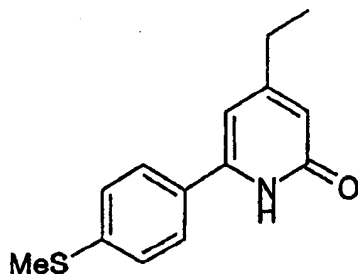


10 向搅拌的乙醇钠(0.95 g, 13.9 mmol)的乙醇溶液(50 mL)中加入丙二酸二乙酯(10.7 mL, 69.4 mmol)。搅拌 30 分钟后, 加入中间体 13 (2.84 g, 13.9 mmol)的乙醇溶液(50 mL), 将反应物加热回流 2 小时。冷却(冰浴)后, 用 2M 盐酸将反应物酸化至 pH ~ 1, 然后在乙醚(200 mL)和水(50 mL)之间分配。水相再用乙醚(2 × 200 mL)萃取, 合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。生成的粗品经硅胶层析纯化, 用环己烷至乙酸乙酯梯度溶液洗脱, 得到标题化合物(3.33 g)。LC 保留

15 时间 3.47 分钟, MS m/z 319 (MH<sup>+</sup>)。

#### 中间体 15

#### 4-乙基-6-[4-(甲硫基)苯基]-2(1H)-吡啶酮

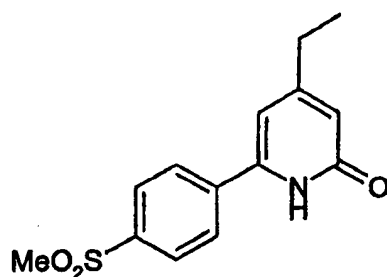


20 将中间体 14 (3.33 g, 10.5 mmol)、氢氧化铵浓溶液(20 mL)和 1,4-二噁烷(40 mL)的混合物在 70℃, 于密闭容器中加热 14 小时。冷却

后，将反应物浓缩至残余物，所述残余物用甲醇研磨，得到标题化合物(2.03g)。LC 保留时间 2.87 分钟，MS m/z 246 (MH<sup>+</sup>)。

### 中间体 16

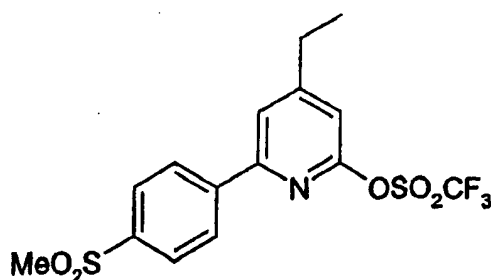
#### 5 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2(1H)-吡啶酮



在 0℃下，向搅拌的中间体 15 (2.0g, 8.15 mmol)的甲醇(60 mL)混合物中分批加入 Oxone™ (15.0g, 24.5 mmol)的水(80 mL)悬浮液。使反应物升温至室温，搅拌 14 小时。真空除去甲醇，将生成的残余物在饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)和氯仿(100 mL)之间分配，分离。水层再用氯仿(3 × 50 mL)萃取，合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到标题化合物(1.98 g)。LC 保留时间 2.33 分钟，MS m/z 278 (MH<sup>+</sup>)。

### 中间体 17

#### 15 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]吡啶-2-三氟甲磺酸酯

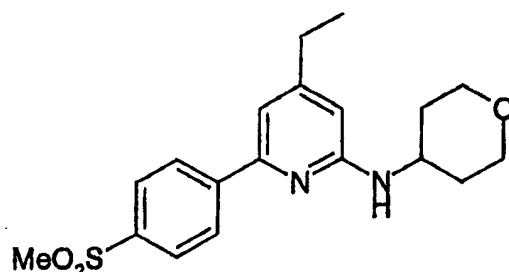


在氮气氛围下，于 0℃向搅拌的中间体 16 (1.98g, 7.14 mmol)的吡啶溶液(80 mL)中滴加三氟甲磺酸酐(1.44 mL, 8.57 mmol)，然后让反应升温至室温。搅拌 14 小时后，真空除去吡啶，使残余物在水(100 mL)和二氯甲烷(100 mL)之间分配。分离各层，水相再用二氯甲烷(3 × 50 mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩，得到

标题化合物(2.70g)。LC 保留时间 3.52 分钟, MS m/z 410 (MH<sup>+</sup>)。

### 实施例 89

#### 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-胺



5

将中间体 17 (41 mg, 0.10 mmol)和四氢-2H-吡喃-4-基胺(21 mg, 0.20 mmol)的 NMP 溶液(1 mL)在 180°C 下搅拌加热 14 小时。冷却后, 在经甲醇调节的 10g Varian bond-elut SCX-2 萃取柱上装填反应物。所述萃取柱用甲醇(2 × 40 mL)洗涤, 随后用甲醇/氢氧化铵浓溶液(9: 1) (2 × 40 mL)洗涤。浓缩含氨的流分, 然后经硅胶层析纯化, 用环己烷至乙酸乙酯梯度溶液洗脱, 得到标题化合物(29 mg)。LC 保留时间 2.78 分钟, MS m/z 361(MH<sup>+</sup>);

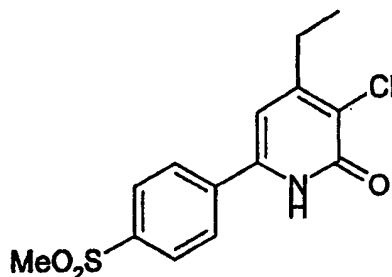
10

<sup>1</sup>H-  
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (3H, t, J = 8Hz), 1.57 (2H, qd, J = 11Hz & 4Hz), 2.11 (2H, d, J = 10Hz), 2.62 (2H, q, J = 8Hz), 3.08 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 10Hz), 3.94 – 4.08 (3H, m), 4.50 (1H, br s), 6.27 (1H, s), 6.96 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8Hz), 8.14 (2H, d, J = 8Hz)

15

### 中间体 18

#### 3-氯-4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2(1H)-吡啶酮



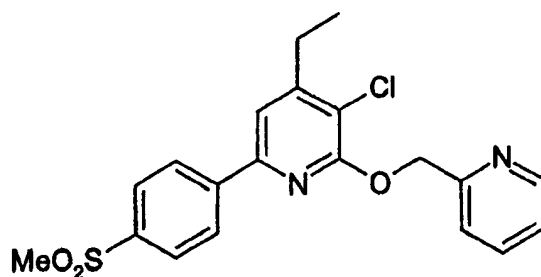
向搅拌的中间体 16 (200 mg, 0.72 mmol)的乙酸溶液(5 mL)中加

入 N-氯代琥珀酰亚胺(96 mg, 0.72 mmol), 将反应物在 90℃下加热 4 小时。冷却后, 真空浓缩反应物, 并在水(25 mL)和氯仿/2-丙醇(4: 1)(50 mL)之间分配。有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到标题粗的化合物(> 200 mg)。LC 保留时间 2.54 分钟, MS m/z 312/314 (MH<sup>+</sup>)。

5

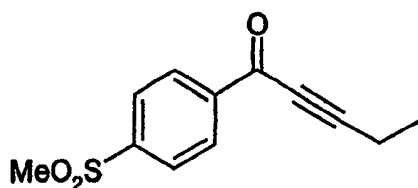
### 实施例 220

#### 3-氯-4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-[(2-吡啶基甲基)氧基]吡啶



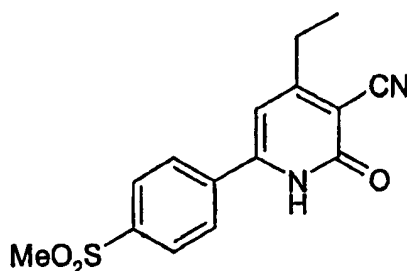
10 将偶氮二甲酸二异丙基酯(0.076 mL, 0.39 mmol)滴加到中间体 18 (80 mg, 0.26 mmol)、2-吡啶基甲醇(0.031 mL, 0.32 mmol)和三苯基膦 (101 mg, 0.39 mmol)的氯仿溶液(4mL)中。搅拌 14 小时后, 浓缩反应物, 残余物用甲醇稀释, 在甲醇调节的 10g Varian bond-elut SCX-2 萃取柱上样。所述萃取柱用甲醇(2 × 40 mL)洗涤, 随后用甲醇/浓氢氧化铵(9: 1)溶液(2 × 40mL)洗涤。浓缩合并的含氮的流分, 经质谱指  
15 引的制备型 HPLC 纯化, 得到标题化合物(41 mg)。LC 保留时间 3.35 分钟, MS m/z 403/405 (MH<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.32 (3H, t, J = 8Hz), 2.87 (2H, q, J = 8Hz), 3.09 (3H, s), 5.70 (2H, s), 7.24 (1H, dd, J = 7Hz & 5Hz), 7.36 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8Hz), 7.74 (1H, td, J = 8Hz & 2Hz), 7.99 (2H, d, J = 8Hz), 8.14 (2H, d, J = 8Hz), 8.63 (1H, d, J = 5Hz).

中间体 191-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-戊炔-1-酮

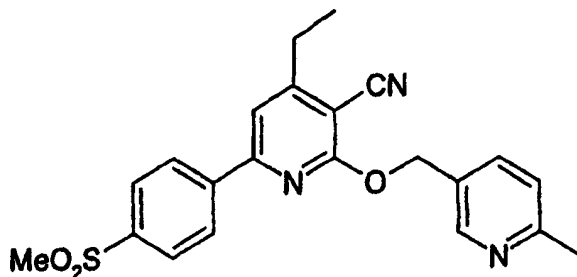
5 在 0℃下，向搅拌的中间体 13 (2.0g, 9.79 mmol)的乙腈(75 mL)混合物分批加入 Oxone™ (13.2g, 21.5 mmol)的水(75 mL)悬浮液。反应升温至室温，然后搅拌 14 小时。真空除去甲醇，使生成的残余物在水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL)之间分配，分离。有机相经硫酸钠干燥，过滤，浓缩，得到标题化合物(2.24 g)。LC 保留时间 2.76 分钟，MS m/z 237 (MH<sup>+</sup>)。

10

中间体 204-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-氧代-1,2-二氢-3-吡啶腈

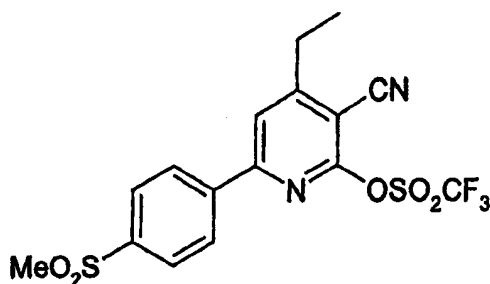
15 向搅拌的乙醇钠(645 mg, 9.5 mmol)的乙醇溶液(40 mL)中加入氰基乙酰胺(1.59g, 19.0 mmol)。搅拌 15 分钟后，加入中间体 19 (2.24 g, 9.5 mmol)的乙醇溶液(20 mL)。再继续搅拌 5 小时，之后用 2M 盐酸使反应物变为酸性。加入水(100 mL)，过滤悬浮液，得到标题化合物(1.54 g)。LC 保留时间 2.42 分钟，MS m/z 303 (MH<sup>+</sup>)。



实施例 2364-乙基-2-[[[(6-甲基-3-吡啶基)甲基]氧基]-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-3-吡啶腈

5 将偶氮二甲酸二异丙基酯(0.049 mL, 0.25 mmol)滴加到中间体 20 (50mg, 0.17 mmol)、(6-甲基-3-吡啶基)甲醇(0.023 mL, 0.21 mmol)和三苯基膦(65 mg, 0.25 mmol)的氯仿溶液(2 mL)中。搅拌 14 小时后, 反应物用氯仿(10 mL)稀释, 用水(10 mL)洗涤, 浓缩, 残余物用乙醚研磨, 得到标题化合物(35 mg)。LC 保留时间 2.81 分钟, MS m/z 408 (MH<sup>+</sup>);

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.29 (3H, t, J = 8Hz), 2.46 (3H, s), 2.85 (2H, q, J = 8Hz), 3.30 (3H, s), 5.64 (2H, s), 7.31 (1H, d, J = 8Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8Hz & 2Hz), 7.92 (1H, s), 8.08 (2H, d, J = 8Hz), 8.45 (2H, d, J = 8Hz), 8.63 (1H, d, 2Hz).

中间体 213-氰基-4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-吡啶基三氟甲磺酸酯

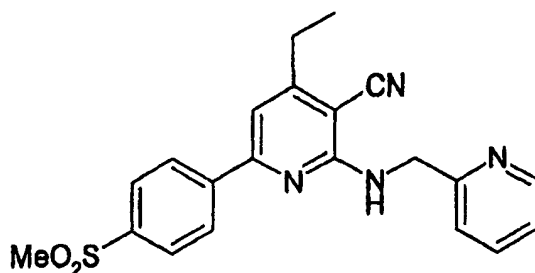
15 在氮气氛下, 于 0℃向搅拌的中间体 20 (845 mg, 2.79 mmol)的吡啶溶液(10 mL)中滴加三氟甲磺酸酐(0.71 mL, 4.19 mmol), 然后让反应升温至室温。搅拌 14 小时后, 真空除去吡啶, 使残余物在水(100 mL)

和二氯甲烷(100 mL)中分配。分离各层,水相再用二氯甲烷(3 × 50 mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩,生成的残余物经硅胶层析纯化,用环己烷至乙酸乙酯梯度溶液洗脱,得到标题化合物(1.10 g)。LC 保留时间 3.54 分钟,MS m/z 435 (MH<sup>+</sup>)。

5

### 实施例 222

#### 4-乙基-6-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-[(2-吡啶甲基)氨基]-3-吡啶腈



10 将中间体 21 (80 mg, 0.18 mmol)和 2-吡啶基甲胺(0.038mL, 0.37 mmol)的 NMP 溶液(1 mL)在室温下搅拌 14 小时。反应物经甲醇调节的 5g Varian bond-elut 氨基丙基萃取柱过滤,然后在经甲醇调节的 5g Varian bond-elut SCX-2 萃取柱上样。SCX-2 萃取柱用甲醇(2 × 20 mL)洗涤,随后用甲醇/氢氧化铵浓溶液(9: 1) (2 × 20 mL)洗涤。浓缩铵向流分,残余物用乙醚研磨,得到标题化合物(25 mg)。LC 保留时间 2.83  
15 分钟,MS m/z 393 (MH<sup>+</sup>);

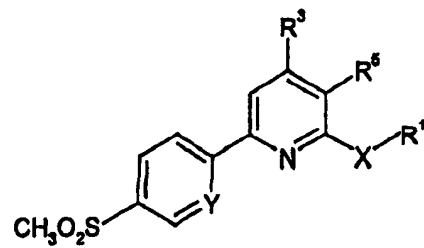
<sup>1</sup>H-

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1.27 (3H, t, J = 8Hz), 2.76 (2H, q, J = 8Hz), 3.24 (3H, s), 4.77 (2H, d, J = 6Hz), 7.24 (1H, dd, J = 7Hz & 5Hz), 7.35 (1H, d, J = 8Hz), 7.37 (1H, s), 7.73 (1H, td, J = 8Hz & 2Hz), 7.85 (1H, t, J = 5Hz), 7.95 (2H, d, J = 9Hz), 8.15 (2H, d, J = 9Hz), 8.55 (1H, d, J = 5Hz).

### 实施例 4 至 236

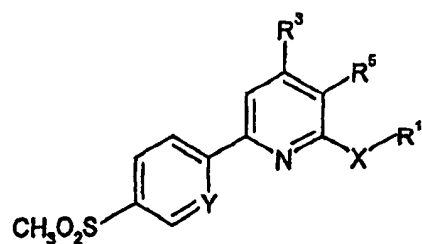
20 • 合适时,按照实施例 1 至 3、83、234、54、219、208、164、89、220、236 和 222 中所述的方式制备以下表 1 至 5 所示的实施例 4 至 236。

表 1



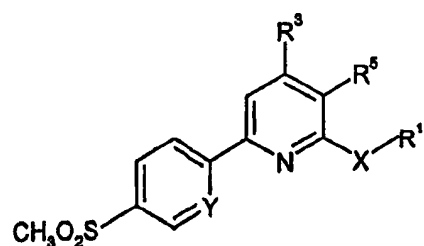
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
4	4-氯苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 387
5	苄基	NCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 421
6	2-咪喃基甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 397
7	苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 353
8	环己烷甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
9	4-甲氧基苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 369
10	2-甲基丙基	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 320
11	3-吡啶基	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 341
12	烯丙基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
13	2-氯苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 373
14	5-二氟苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 389
15	3-吡啶甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 354

表 1



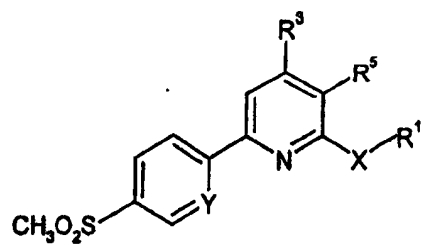
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
16	4-甲氧基苄基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
17	环己基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 345
18	正丁基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 373
19	2-甲基丙基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 373
20	4-甲氧基苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 383
21	4-氟苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
22	2-(5-甲基咪喃基)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 411
23	正丁基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 319
24	2-咪喃基甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 343
25	4-甲基苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 367
26	环戊基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 385
27	4-吡啶甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 354
28	2-吡啶甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 354
29	2-(6-甲基吡啶)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 382
30	4-乙氧基苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 397
31	2-甲基丙基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 319
32	炔丙基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 355
33	环己烷甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 359
34	4-咪喃基甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 361
35	2-四氢咪喃基甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 347

表 1



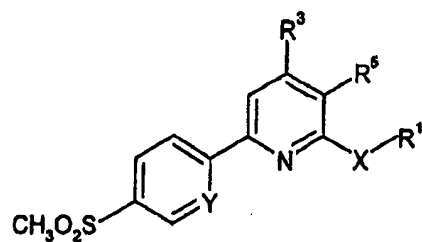
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
36	2-二甲基丙基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 333
37	2,2,2-三氟乙基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 345
38	正丁基	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 333
39	乙基	NEt	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 319
40	苄基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 407
41	4-甲基苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 353
42	2-咪喃基甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 343
43	4-氟苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
44	2-苯硫基甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 359
45	苄基	NCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 381
46	4-吡喃基甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 375
47	2-甲基丙基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 333
48	4-甲基苄基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 421
49	2-甲基苄基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 421
50	2-氟苄基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 441
51	2-(5-甲基吡嗪)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
52	(S)-α-甲基苄基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 421
53	(R)-α-甲基苄基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 421
54	环己基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 399
55	4-甲氧基苄基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 437

表 1



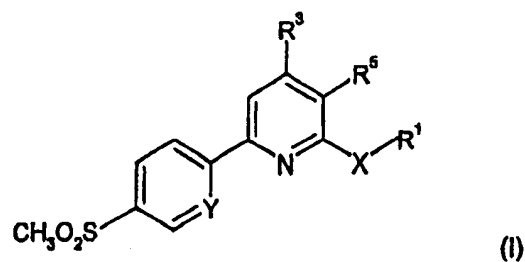
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
56	6-甲基吡啶-3-基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 354
57	苄基	NH	H	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 353
58	苄基	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 381
59	苄基	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 367
60	2-甲基丙基	NH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 333
61	苄基	NCH <sub>3</sub>	H	H	C	MH+ 353
62	苄基	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	N	MH+ 368
63	4-甲氧基苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	N	MH+ 370
64	2-甲氧基乙基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 321
68	2-(6-甲基吡啶)甲基	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 382
69	2-咪唑基甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 357
70	4-甲氧基苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	N	MH+ 370
71	1-甲基乙基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 305
74	1-乙基丙基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 333
75	苄基	NH	H	H	C	MH+ 339
76	1H-咪唑-2-基甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 343
77	1H-吡唑-4-基甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 343
80	(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357

表 1



实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
81	(3-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
82	(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
84	1H-咪唑-2-基 甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 357
85	(3-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 358
86	(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 358
87	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基) 甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 358
88	(5-甲基-3-异噁唑基) 甲基	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 359
92	环己基	NH	CH <sub>2</sub> F	H	C	MH+ 363
93	苄基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 367
94	(S)-α-甲基苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 367
95	2-甲基苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 367
96	苄基	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 368
97	苄基	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 368
98	(6-甲基-3-吡啶基) 甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 368
99	6-甲基吡啶-3-基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 368

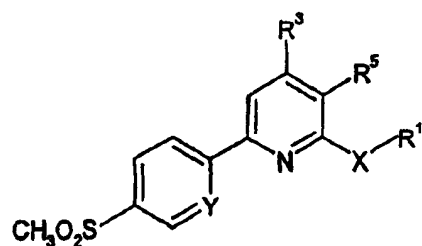
表 1



实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
100	苄基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 368
101	3-吡啶基甲基	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 369
103	2-吡嗪基甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 369
104	苄基	NH	CH <sub>2</sub> F	H	C	MH+ 371
105	4-氟苯基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
106	2-(5-甲基咪喃基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
107	(2-甲基-1H-咪唑-4-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
108	(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
109	(4-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
110	(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
111	(4-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
112	(1-乙基-1H-咪唑-2-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
113	(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371

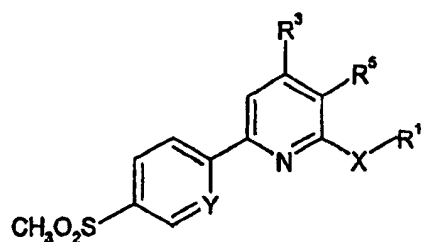


表 1



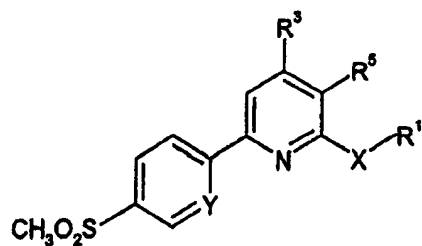
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
114	(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
115	(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 371
116	(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 372
120	2-苯硫基甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 373
121	环己基	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 373
123	(3-甲基-5-异噻唑基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 374
124	(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 374
125	(3-甲基-4-异噻唑基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 374
126	[1-(氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 375
128	苄基	NC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 381
129	4-甲基苄基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 381
131	(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	CN	C	MH+ 382

表 1



实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
132	2-(6-甲基吡啶)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 382
133	(2-甲基-3-吡啶基)甲基	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 383
134	(6-甲基-3-吡啶基)甲基	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 383
135	2-(6-甲基吡啶)甲基	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 383
137	(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 385
138	(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 385
139	(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 385
142	(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 388
143	(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F	C	MH+ 389
144	[1-(氟甲基)-1H-吡唑-4-基]甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 389
147	(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	Cl	C	MH+ 391/ 393
148	苄基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 392
149	(6-甲基-3-吡啶基)甲基	O	CH <sub>3</sub>	CN	C	MH+ 394
150	3-吡啶基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 395

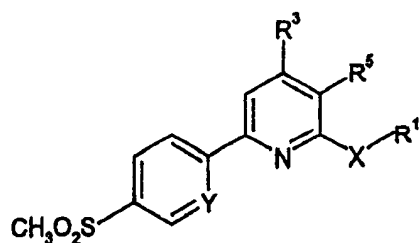
表 1



(I)

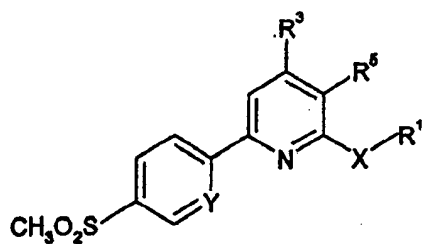
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
151	苄基	NH	C(C H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C	MH+ 395
152	2-(6-甲基吡啶)甲基	NCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 396
153	1H-咪唑-2-基甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 397
154	4-乙氧基苯基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 397
155	四氢-2H-吡喃-4-基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 401
158	(6-甲基-3-吡啶基)甲基	O	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 369
160	2-甲基-3-吡啶基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 408
162	6-甲基-2-吡啶基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 408
163	6-甲基吡啶-3-基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 408
165	2-甲基-3-吡啶基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 409
166	3-吡啶基甲基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 409
167	6-甲基吡啶-3-基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 409
168	2-吡嗪基甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 409
169	4-氟苯基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 411
170	2-咪唑基甲基	NCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 411
171	(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 411
172	(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 412

表 1



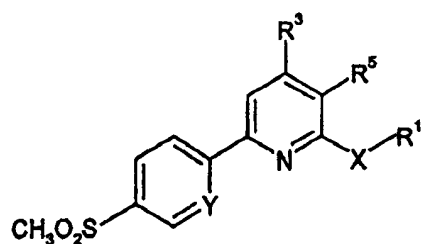
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
173	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 412
174	2-苯硫基甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
175	四氢-2H-吡喃-4-基甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 415
177	(6-甲基-3-吡啶基)甲基	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 383
178	2,6-二甲基-3-吡啶基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 422
179	(6-甲基-3-吡啶基)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 422
180	2-(6-甲基吡啶)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 422
181	6-乙基-2-吡啶基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 422
183	2,6-二甲基-3-吡啶基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
184	2-(6-甲基吡啶)甲基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
185	(2-甲基-3-吡啶基)甲基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
186	(6-甲基-3-吡啶基)甲基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 423
187	(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 425
188	(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 425
189	(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 428
190	(5-氯-3-吡啶基)	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 429

表 1



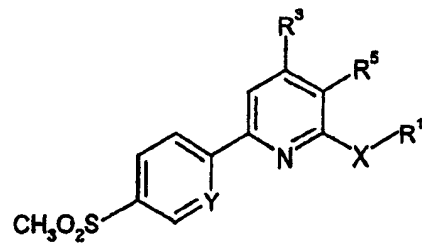
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
191	6-氯-3-哒嗪基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 429/ 431
192	(6-甲基-3-吡啶基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	CN	C	MH+ 393
193	苄基	NC2 H5	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 435
196	2-羧基苄基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 437
197	苄基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C	MH+ 439
200	(5-溴-2-吡啶基)甲基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 486/ 488
201	(3-溴-4-吡啶基)甲基	O	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 486/ 488
202	(3-甲基-4-异噁唑基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 358
203	5-噻啶基甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 355
204	(1-乙基-1H-咪唑-2-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 385
205	(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基	NCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CN	C	MH+ 396
206	顺式-4-甲基环己基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
207	反式-4-甲基环己基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
209	环庚基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413

表 1



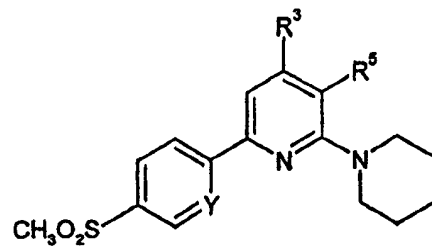
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
210	2-吡啶基甲基	NH	CH <sub>3</sub>	CN	C	MH+ 379
211	1-乙基丙基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 387
212	环丁基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 371
213	(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
214	(5-甲基-1,2,4-噁二唑-3-基)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 413
217	2-吡啶基甲基	O	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 394
218	(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 357
221	反式-4-(乙氧基)环己基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 443
223	(5-甲基-2-吡啶基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 407
224	(6-甲基-3-吡啶基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 407
225	(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 396
226	(1-乙基-1H-咪唑-2-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 410
227	(1-甲基-1H-咪唑-2-基)甲基	NCH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 410
228	(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 396

表 1



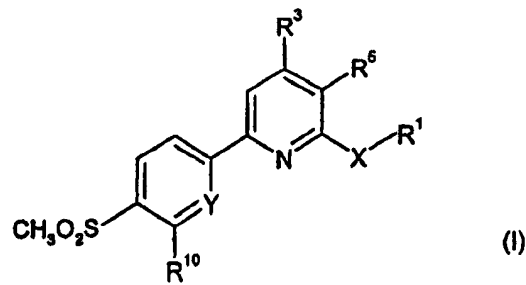
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
229	(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 413
230	环己基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 384
231	环己烷甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CN	C	MH+ 398
232	(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 386
233	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 372
235	(1-乙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)甲基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 426

5 表 2



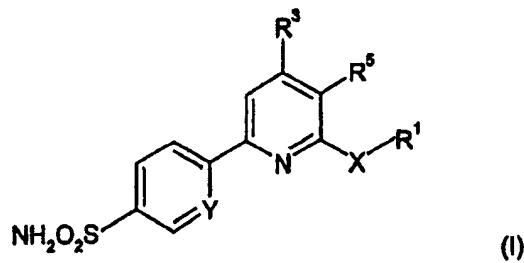
实施例	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
65	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 345
66	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C	MH+ 345

表 3



实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>10</sup>	Y	MS
67	苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	F	C	MH+ 371

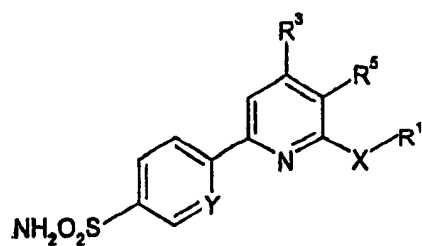
5 表 4



实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
72	正丁基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 320
73	2-甲基丙基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 320
78	环己基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 346
79	苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 354
90	四氢-2H-吡喃-4-基甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 362
91	四氢-2H-吡喃-4-基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 362
102	(6-甲基-3-吡啶基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 369
117	(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 372
118	(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 372

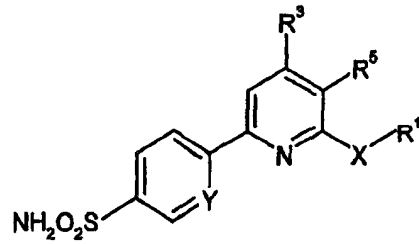


表 4



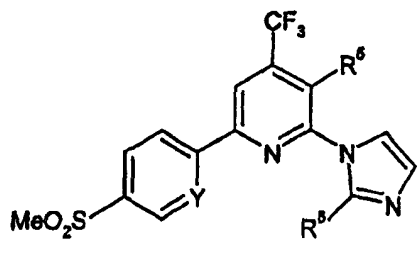
实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
119	(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 372
127	四氢-2H-吡喃-4-基甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 376
136	(6-甲基-3-吡啶基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 383
140	(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 386
141	(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 386
145	(4-甲基-1,3-噻唑-2-基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 389
146	(5-氯-2-吡啶基)甲基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 389/ 391
156	3-氯-4-甲基苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 402/ 404
157	(5-氯-2-吡啶基)甲基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 403/ 405
161	苄基	NH	CF <sub>3</sub>	H	C	MH+ 408
176	3-氯-4-甲基苄基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH+ 416/ 418
182	3,4-二氯苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	MH+ 422/ 424

表 4



实施例	R <sup>1</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	Y	MS
194	3,4-二氯苄基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH <sup>+</sup> 436/ 438
195	3,5-二氯苄基	NH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C	MH <sup>+</sup> 436/ 438
199	4-氯-3-(三氟甲基)苄基	NH	CH <sub>3</sub>	H	C	[M- H] 456

5 表 5



实施例	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Y	MS
130	H	CH <sub>3</sub>	C	MH <sup>+</sup> 382

### 生物学数据

#### 10 微粒体测定

通过对微粒体制剂抑制杆状病毒感染的 SF9 细胞的测定评估对微粒体 h-COX2 的抑制活性。将等份微粒体制剂在冰上缓慢解冻，然后将其加入测定缓冲液(用氩气脱气的无菌水，含 100 mM HEPES (pH 7.4)、10 mM EDTA (pH 7.4)、1mM 酚、1mM 还原性谷胱甘肽、20mg/ml 明胶和 0.001mM 血色素)中，制成 1/40,000 稀释液。稀释后，将该酶

15

溶液超声震动 5 秒种(Branson 超声波仪, 设置 4, 1cm tip)以确保形成均匀的悬浮液。然后向含 5  $\mu\text{l}$  试验化合物( $40 \times$  必需的测试浓度)或含作为对照的 5  $\mu\text{l}$  DMSO 的 96 孔微量滴定板的各孔中加入 155  $\mu\text{l}$  酶溶液。然后混合各板, 在室温下培养 1 小时。培养结束后, 向各孔中加入 40  $\mu\text{l}$  0.5  $\mu\text{M}$  花生四烯酸, 得到 0.1  $\mu\text{M}$  终浓度。然后混合各板, 准确培养(室温下)10 分钟, 然后向各孔中加入 25  $\mu\text{l}$  1M HCl (盐酸)以终止反应。向各孔中加入 25  $\mu\text{l}$  1M NaOH (氢氧化钠)中和该溶液, 随后用酶免疫测定(EIA)法测定  $\text{PGE}_2$  水平。

以下实施例抑制 COX-2 的  $\text{IC}_{50}$  值为 0.5  $\mu\text{M}$  或更低, 与相应的  $\text{IC}_{50}$  值比较, 选择抑制 COX-2 比选择抑制 COX-1 至少大 100 倍。

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, , 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 66, 67, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 75, 76, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 108, 109, 110, 112, 113, 114, 115, 116, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 133, 134, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 153, 154, 157, 158, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 173, 174, 175, 177, 178, 180, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 197, 200, 201, 202, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 228, 229, 231, 232, 233, 234, 235, 236.