



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108084153 A

(43)申请公布日 2018.05.29

(21)申请号 201711401428.7 *A61P 19/02*(2006.01)
(22)申请日 2017.12.20 *A61P 9/12*(2006.01)
(71)申请人 广东赛烽医药科技有限公司 *A61P 9/10*(2006.01)
地址 510000 广东省广州市番禺区沙头街 *A61P 9/00*(2006.01)
禺山西路329号海伦堡创意园4座1栋 *A61P 13/12*(2006.01)
2301 *A61P 13/04*(2006.01)
A61P 5/20(2006.01)
(72)发明人 陈荣民 冯文周 郑玉春 龚子华 *A61P 17/06*(2006.01)
(74)专利代理机构 广州三环专利商标代理有限 *A61P 39/02*(2006.01)
公司 44202
代理人 宋静娜 郝传鑫
(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 491/056(2006.01)
A61K 31/4439(2006.01)
A61P 19/06(2006.01)

权利要求书5页 说明书23页

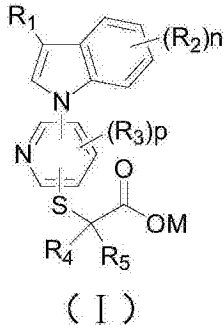
(54)发明名称

吡啶基硫代乙酸化合物、组合物及其应用

(57)摘要

本发明公开了一种化合物,所述化合物可以用于调节个体的一或多种组织或器官、血液、血清、尿、或其组合中的尿酸水平以及用于治疗或预防与尿酸水平异常相关的病症。

1. 一种化合物,其特征在于,所述化合物的结构式如式(I)所示:



其中R₁是H或卤素;

n为1、2、3或4;

p为1、2或3;

R₂是H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂OH、Br、Cl、F、NO₂、CN、COOR^{2'}、CONHR^{2'}、OR^{2'}、SR^{2'}、NHCOR^{2'}、NHSO₂R^{2'}或NR^{2'}R^{2'};其中R^{2'}是H或C₁₋₆烷基;

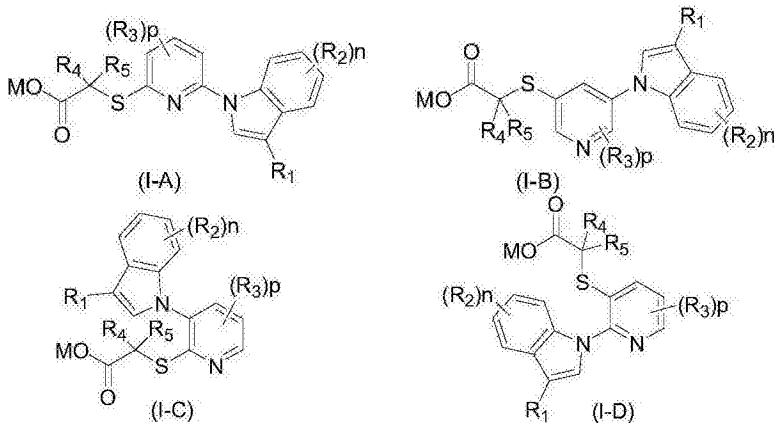
R₃是H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、CF₃、CHF₂、CH₂F、NO₂、CN、COOR^{2'}、CONHR^{2'}、OR^{2'}、SR^{2'}、NHCOR^{2'}、NHSO₂R^{2'}或NR^{2'}R^{2'};其中R^{2'}是H或C₁₋₆烷基;

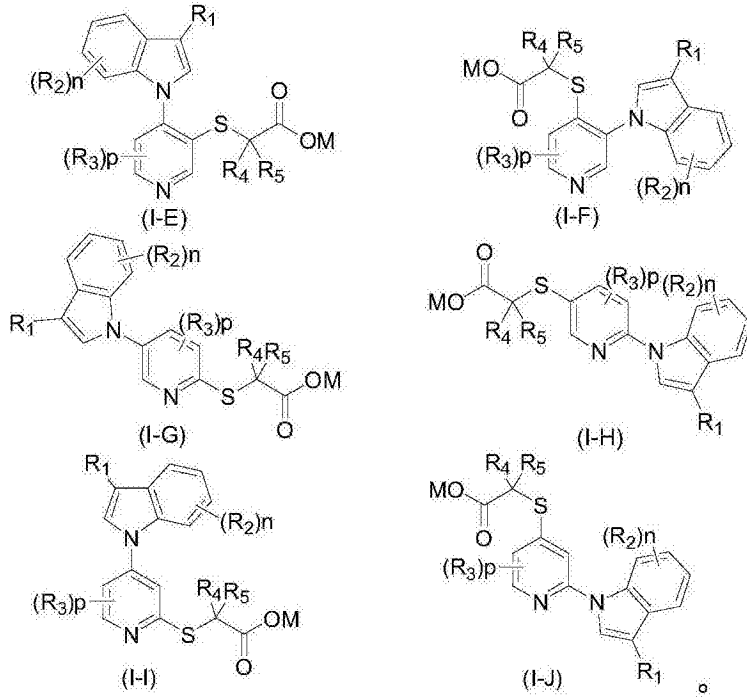
R₄和R₅选自H、卤素、C₁至C₆烷基;或R₄和R₅可以与它们所连接的碳原子一起形成3至6元碳环;

M是H、C₁₋₃烷基或药学上可接受的阳离子;

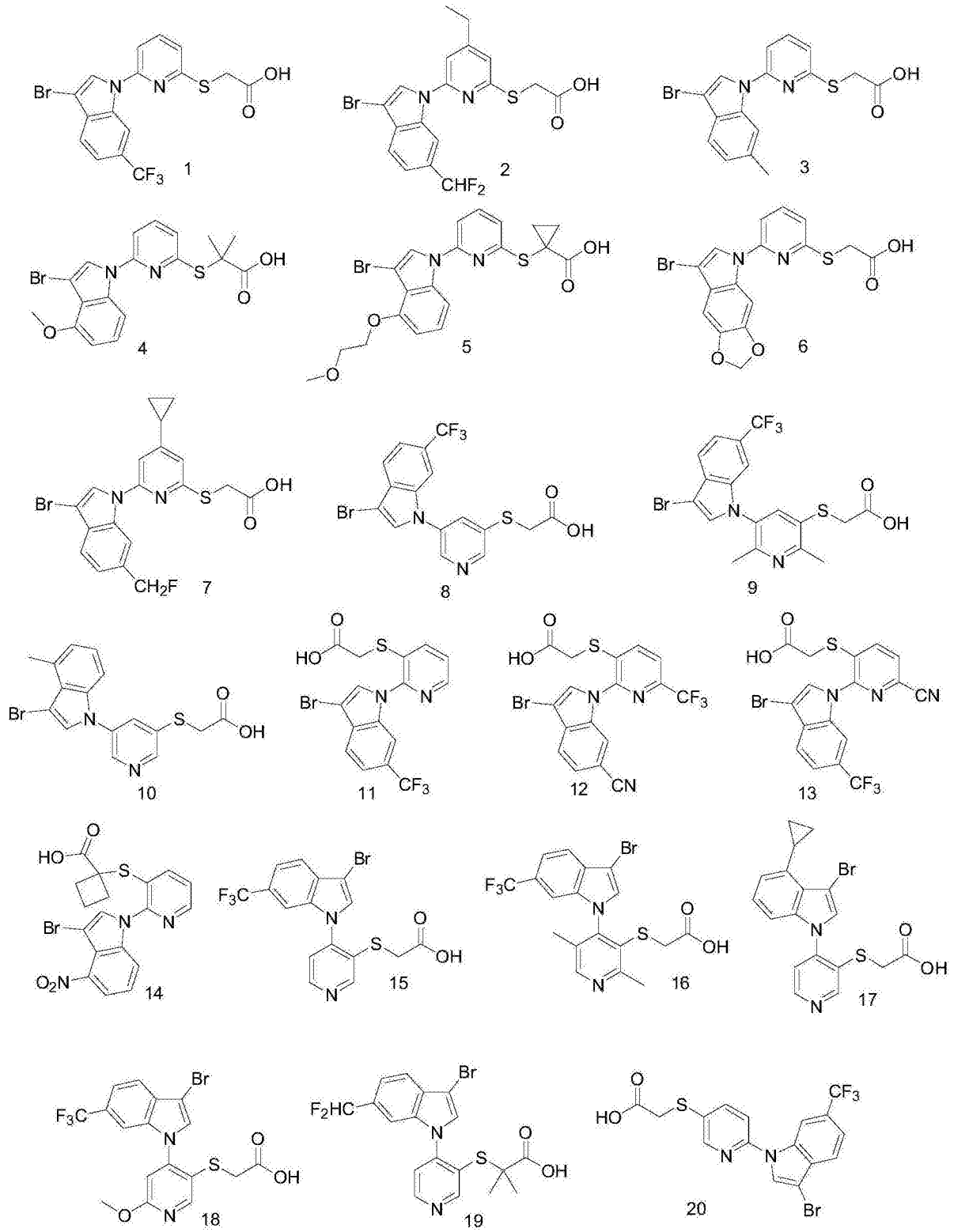
或式(I)所示化合物的光学异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药和溶剂合物。

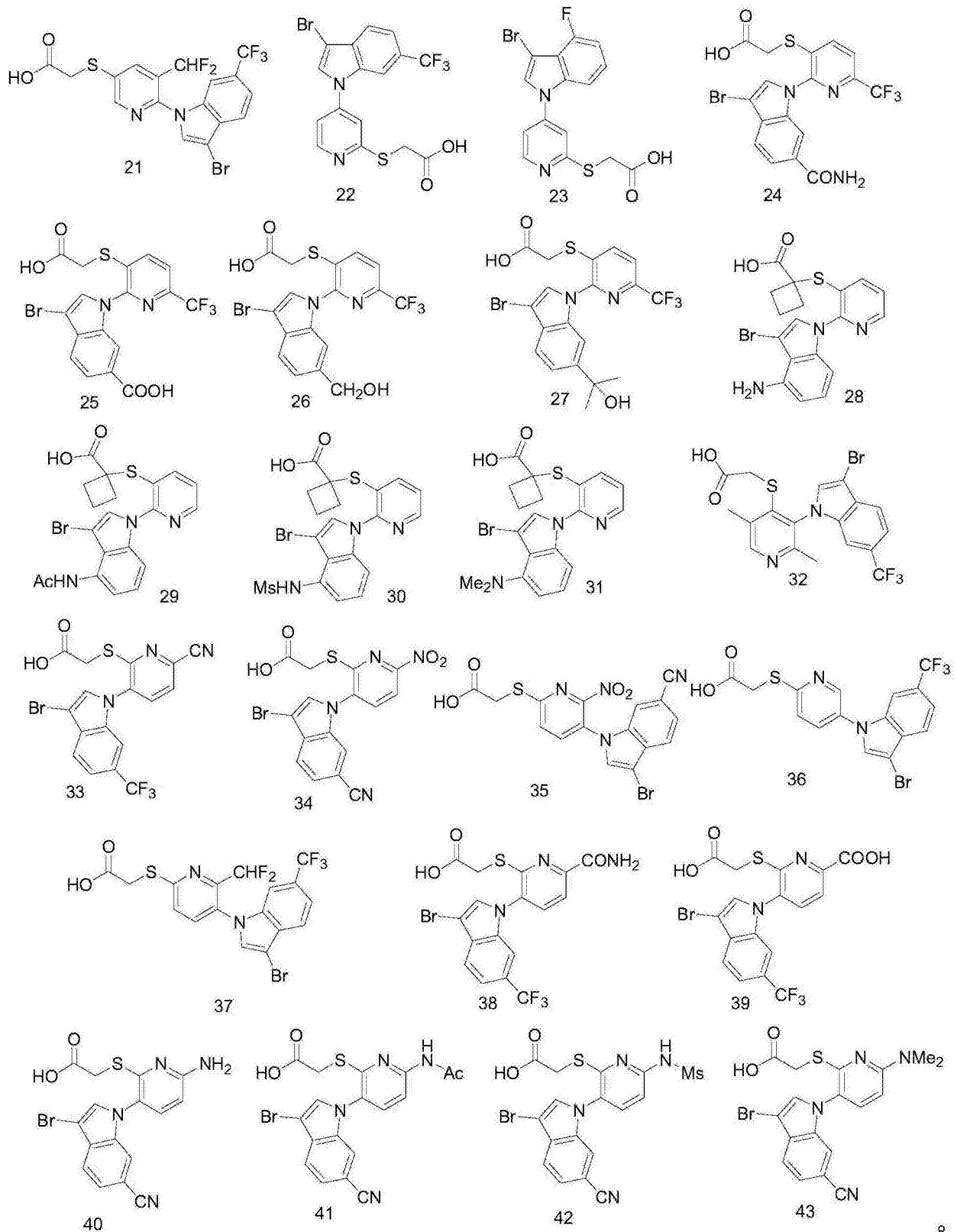
2. 如权利要求1所述化合物,其特征在于,所述化合物的结构式选自(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)结构式中的一种:





3. 如权利要求1所述化合物,其特征在于,所述化合物的结构式选自以下结构式中的一种:





4. 如权利要求1所述化合物,其特征在于,所述药学上可接受的盐为碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。

5. 如权利要求1~4中任一项所述化合物或其代谢物、或其光学异构体、或其药学上可接受的盐、酯、多晶型物、前药和溶剂合物在制备促尿酸排泄药物、降低血液尿酸水平药物、治疗或预防个体组织或器官尿酸水平异常引起的疾病的药物中的用途。

6. 如权利要求5所述的用途,其特征在于,所述个体组织或器官尿酸水平异常引起的疾病包括:痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱施-奈恩综合症、凯利-塞米勒综合症、肾脏疾病、肾结石、肾衰竭、关节炎、尿路结石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进症、银屑病或结节病。

7. 一种药物组合物,其特征在于,所述药物组合物包含权利要求1或2所述化合物、或其代谢物、或其光学异构体、或其药学上可接受的盐、酯、多晶型物、前药和溶剂合物中至少一种。

8. 如权利要求7所述的药物组合物,其特征在于,所述药物组合物还包含第二药物。

9. 如权利要求8所述的药物组合物,其特征在于,所述第二药物为URAT1抑制剂、黄嘌呤氧化酶抑制剂、黄嘌呤脱氢酶抑制剂和黄嘌呤氧化还原酶抑制剂中的至少一种;优选地,所述第二药物为别嘌呤醇、非布索坦和托匹司他中的至少一种。

10. 如权利要求7~9中任一项所述药物组合物在制备促尿酸排泄药物、降低血液尿酸水平药物、治疗或预防个体组织或器官尿酸水平异常引起的疾病的药物中的用途。

11. 如权利要求10所述药物组合物的用途,其特征在于,所述个体组织或器官尿酸水平异常引起的疾病包括:痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱施-奈恩综合症、凯利-塞米勒综合症、肾脏疾病、肾结石、肾衰竭、关节炎、尿路结石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进症、银屑病或结节病。

吡啶基硫代乙酸化合物、组合物及其应用

技术领域

[0001] 本发明涉及药物领域,具体涉及一种用作尿酸转运蛋白1抑制剂的吡啶基硫代乙酸化合物、组合物及其应用。

背景技术

[0002] 尿酸是人类和高等灵长类动物体内嘌呤核苷代谢的最终产物,在肝脏生成,其中三分之二由肾脏清除。血液中的尿酸以尿酸盐形式通过肾小球过滤后,90%尿酸经过肾脏近曲小管再吸收后,仅有10%尿酸盐从肾脏排出体外。人体尿酸盐自肾脏的清除能力的下降将会引起尿酸代谢病症。尿酸代谢病症包括但不限于红细胞增多症、髓样化生、痛风、反复痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱-蔡二氏综合症、凯-赛二综合症、肾病、肾结石、肾功能衰竭、关节炎、尿石症、铅中毒、甲状旁腺机能亢进、牛皮癣或结节病。

[0003] 高尿酸血症是常见的代谢综合征,在西方国家高尿酸血症的患病率为15%-20%,据估计,目前我国约有高尿酸血症患者1.2亿[中华医学会内分泌学分会.高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(11):913-920.].近年的研究表明,高尿酸血症不仅是痛风的重要生化基础,而且与高血压、高脂血症、动脉粥样硬化、肥胖、胰岛素抵抗的发生密切相关,已成为威胁人类健康的严重代谢性疾病。目前治疗高尿酸血症的药物非常有限,在临床上主要依赖于XO抑制剂别嘌醇和促尿酸排泄药丙磺舒、苯溴马隆等,这些药物多为20世纪50年代研制的产品,其在体内对靶点的选择性差且毒副作用大,使得患者常常不能耐受,在一定程度上限制了其使用。因此,寻找新型高效低毒的抗高尿酸血症药物依然是目前药学开发的一个热点。

[0004] 在生理情况下尿酸(Pka 5.75)以水溶性更好的有机阴离子的形式存在于体内中,需要膜转运体才能渗透进入细胞和血管膜。基因组学研究表明,在尿酸盐的肾脏排泄过程中,发现一系列的尿酸盐转运蛋白体负责尿酸的体内平衡,其中最重要的是尿酸盐转运体1(URAT1)。在2002年日本学者Enomoto等首次发现了在肾皮质近曲小管上皮细胞管腔膜侧大量表达尿酸盐阴离子转运体1,并检测到该蛋白在近曲小管内重吸收尿酸的量高达50%左右[Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate anion exchanger that regulates blood urate levels[J]. Nature, 2002, 417(6887):447-452.]. URAT1主要介导尿酸盐的重吸收,通过与多种单价的有机阴离子和少数无机阴离子交换完成对尿酸的重吸收,不受膜电压和细胞内外pH值的影响,是一个电中性的尿酸盐交换子。因此抑制URAT1可促进尿酸排泄,从而降低血尿酸浓度,与其他转运体相比,URAT1还表现出对底物选择的特异性,故目前URAT1是促尿酸排泄药物的关键研究靶点。虽然苯溴马隆、丙磺舒等促尿酸排泄药对URAT1具有抑制作用,但是其均为非选择性抑制剂,在体内作用于多个靶点,导致了药物副作用大,尤其表现出的肝毒性,已引起普遍关注。因此,选择性的URAT1抑制剂为治疗高尿酸血症的发展方向。

[0005] W02006057460、W02009134995、W02009145456、W02011159839、W02012102405、

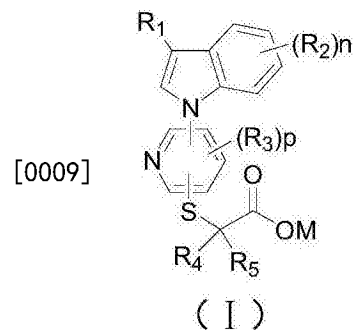
WO2014170792、WO2014183555、WO2009070740、CN103068801、CN105439946等公开了多种URAT1抑制剂的结构。其中，曾进入临床的有Lesinurad、Verinurad、URC-102以及JTT-552等。

[0006] 目前临床使用的降血液尿酸的药物都存在一些副作用，如别嘌呤醇在一些人群中存在有生命危险的高敏性反应，非布索坦有心血管副作用，而苯溴马隆有肝脏毒性，已经被赛诺菲从一些市场上撤回。鉴于现在市场上的痛风治疗药物种类十分有限，研制高效低毒的抗痛风药物具有重要意义。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于克服现有技术存在的不足之处而提供一种硫代乙酸化合物、组合物及其应用。

[0008] 为实现上述目的，本发明采取的技术方案为：一种化合物，所述化合物的结构式如式(I)所示：



[0010] 其中R₁是H或卤素；

[0011] n为1、2、3或4；

[0012] p为1、2或3；

[0013] R₂是H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、CF₃、CHF₂、CH₂F、CH₂OH、Br、Cl、F、NO₂、CN、COOR^{2'}、CONHR^{2'}、OR^{2'}、SR^{2'}、NHCOR^{2'}、NHSO₂R^{2'}或NR^{2'}R^{2'}；其中R^{2'}是H或C₁₋₆烷基；

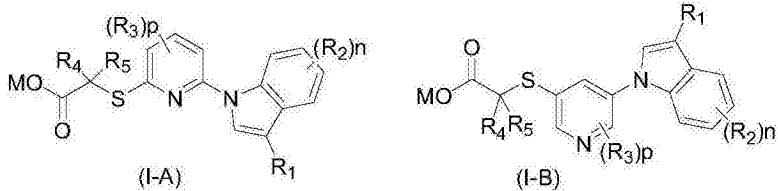
[0014] R₃是H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、CF₃、CHF₂、CH₂F、NO₂、CN、COOR^{2'}、CONHR^{2'}、OR^{2'}、SR^{2'}、NHCOR^{2'}、NHSO₂R^{2'}或NR^{2'}R^{2'}；其中R^{2'}是H或C₁₋₆烷基；

[0015] R₄和R₅选自H、卤素、C₁至C₆烷基；或R₄和R₅可以与它们所连接的碳原子一起形成3至6元碳环；

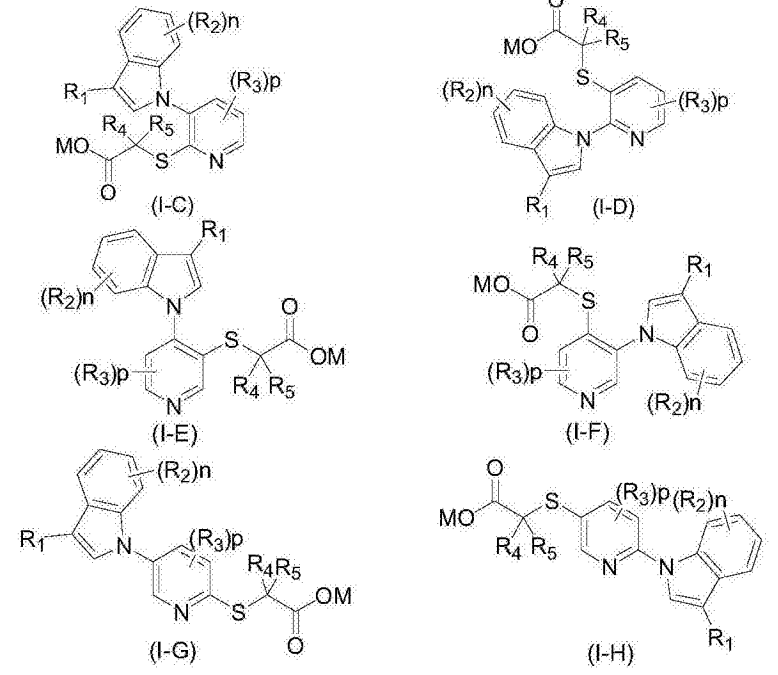
[0016] M是H、C₁₋₃烷基或药学上可接受的阳离子；

[0017] 或式(I)所示化合物的光学异构体或其药学上可接受的盐、酯、前药和溶剂合物。

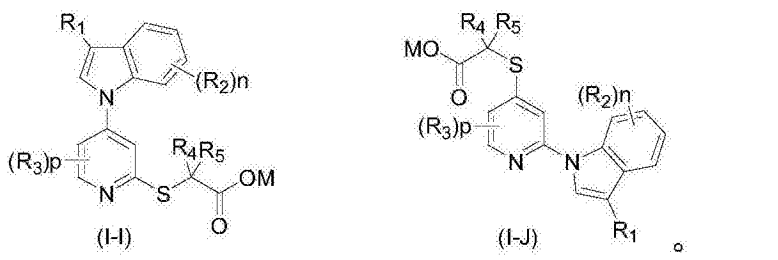
[0018] 作为本发明所述化合物的优选实施方式，所述化合物的结构式选自(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)结构式中的一种：



[0019]

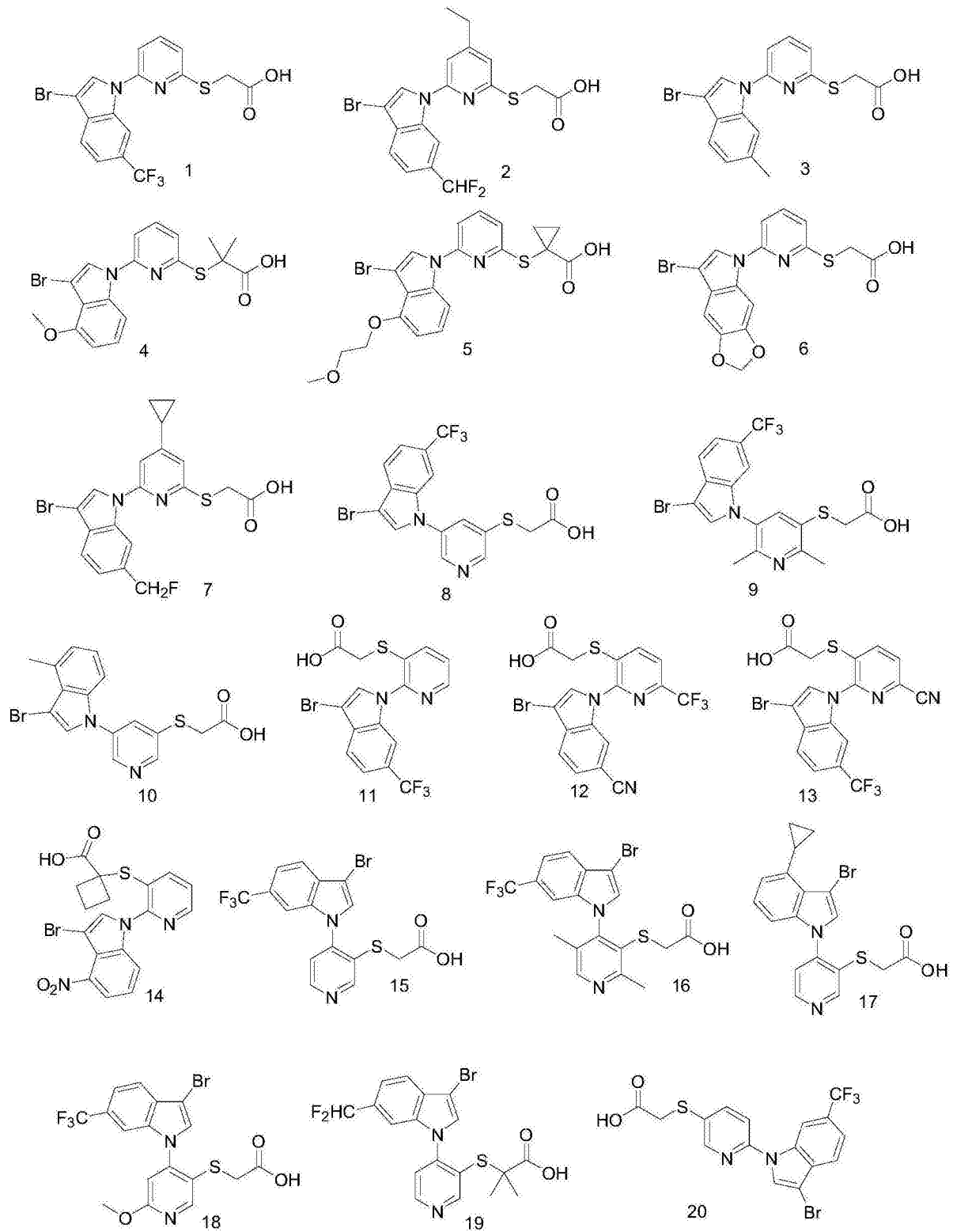


[0020]

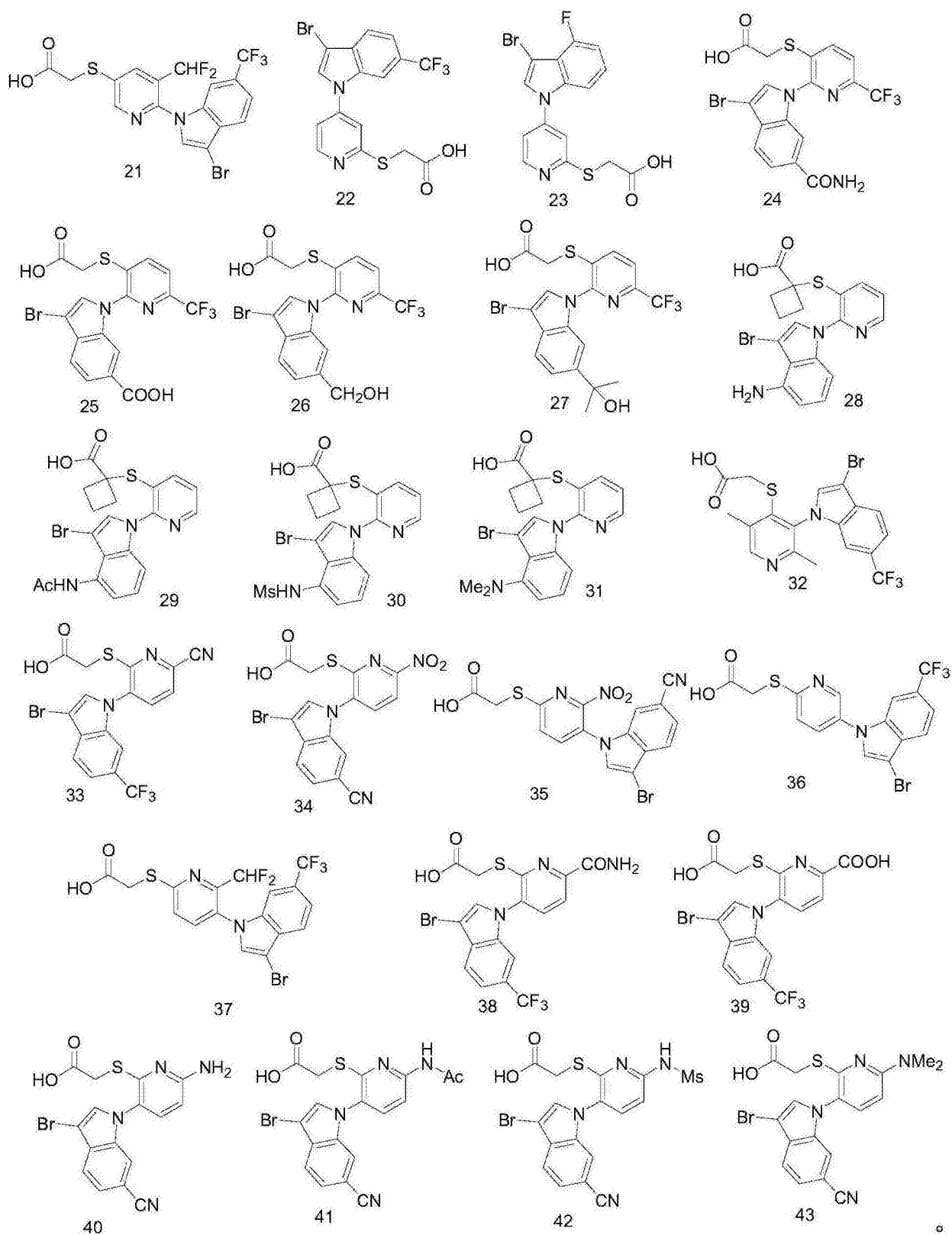


[0021] 作为本发明所述化合物的优选实施方式,所述化合物的结构式选自以下结构式中的一种:

[0022]



[0023]



[0024] 优选地,所述药学上可接受的盐为碱金属盐、碱土金属盐或铵盐。

[0025] 本发明的目的还在于提供上述化合物或其代谢物、或其光学异构体、或其药学上可接受的盐、酯、多晶型物、前药和溶剂合物在制备促尿酸排泄药物、降低血液尿酸水平药物、治疗或预防个体组织或器官尿酸水平异常引起的疾病的药物中的用途。

[0026] 优选地,所述个体组织或器官尿酸水平异常引起的疾病包括:痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱施-奈恩综合症、凯利-塞米勒综合症、肾脏疾病、肾结石、肾衰竭、关节炎、尿路结石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进症、银屑病或结节病。

[0027] 优选地,所述病症为痛风。

[0028] 本发明的目的还在于提供一种药物组合物,所述药物组合物包含上述化合物、或其代谢物、或其光学异构体、或其药学上可接受的盐、酯、多晶型物、前药和溶剂合物中至少一种。

[0029] 本发明所提供的药物组合物或药物可以是多种形式,如片剂、胶囊、颗粒剂、粉剂、糖浆、溶液状、悬浮液、气雾剂及外用乳膏制剂等,并可以存在于适合的固体或液体的载体或稀释液中以及适宜的用于注射或滴注的消毒器具中。

[0030] 本发明的药物组合物或药物的各种剂型可按照药学领域的常规制备方法制备。其制剂配方的单位剂量中包含0.05mg-400mg化学式(I)化合物,优选的,制剂配方的单位剂量中包含0.1mg-200mg化学式(I)化合物。

[0031] 本发明的化合物和药物组合物可对哺乳动物临床使用,包括人和动物,可以通过口、鼻、皮肤、肺、或者胃肠道等的给药途径。最优选为口服。最佳优选日剂量为0.001-10mg/kg体重,一次性服用,或0.001-10mg/kg分次服用。不管用何种服用方法,个人的最佳剂量应依据具体的治疗而定。通常情况下是从小剂量开始,逐渐增加剂量一直到找到最适合的剂量。

[0032] 优选地,所述药物组合物还包含第二药物。

[0033] 优选地,所述第二药物为URAT1抑制剂、黄嘌呤氧化酶抑制剂、黄嘌呤脱氢酶抑制剂和黄嘌呤氧化还原酶抑制剂中的至少一种。

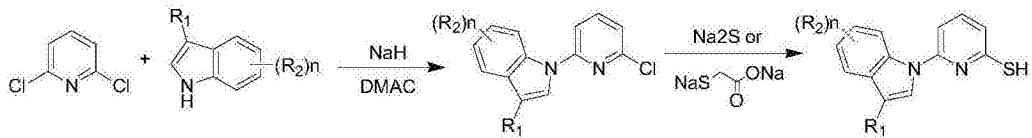
[0034] 更优选地,所述第二药物为别嘌呤醇、非布索坦和托匹司他中的至少一种。

[0035] 本发明的目的还在于提供本发明上述药物组合物在制备促尿酸排泄药物、降低血液尿酸水平药物、治疗或预防个体组织或器官尿酸水平异常引起的疾病的药物中的用途。

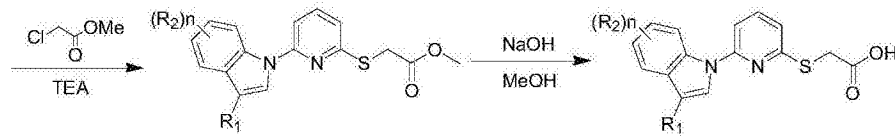
[0036] 优选地,所述个体组织或器官尿酸水平异常引起的疾病包括:痛风、复发性痛风发作、痛风性关节炎、高尿酸血症、高血压、心血管疾病、冠心病、莱施-奈恩综合症、凯利-塞米勒综合症、肾脏疾病、肾结石、肾衰竭、关节炎、尿路结石症、铅中毒、甲状旁腺功能亢进症、银屑病或结节病。

[0037] 本发明的再一个目的在于提供所述化合物的制备方法,在一些实施方案中,根据以下描述的程序执行本发明化合物的合成,一般而言,通过亲核取代反应连接硫代乙酸侧链和吡啶基,并通过不同的反应顺序,调节硫代乙酸侧链和吡啶基的取代位置,合成为所需的式(I)化合物。方案一至方案五说明了一些预期的合成方法,但不应视为限制适用于式(I)化合物的合成方法的范围。

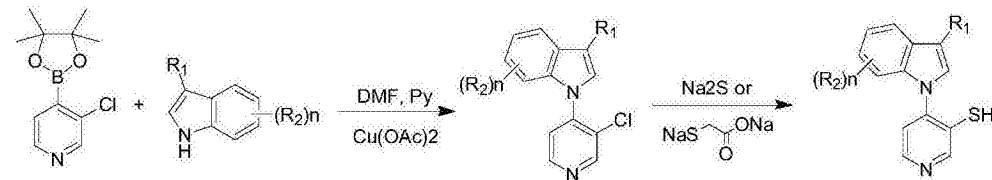
[0038] 方案一:



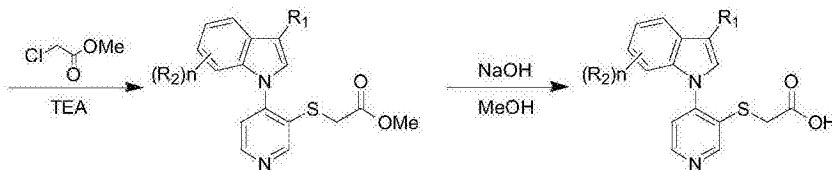
[0039]



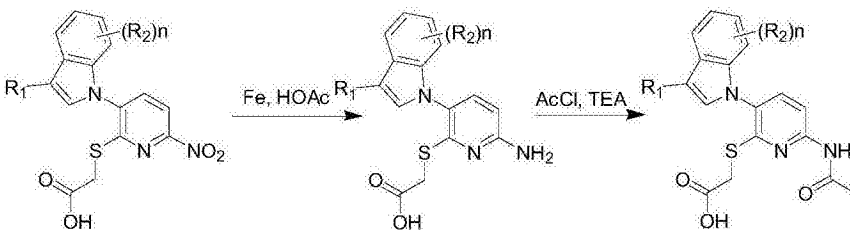
[0040] 方案二:



[0041]

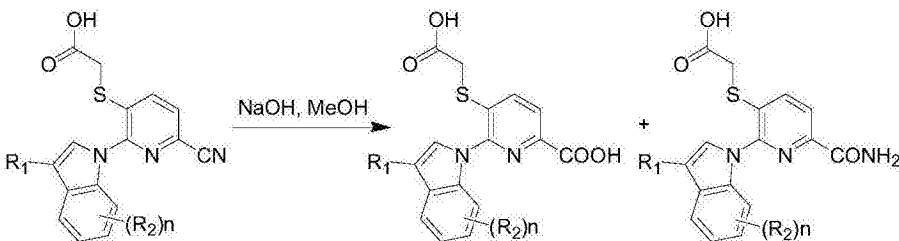


[0042] 方案三:



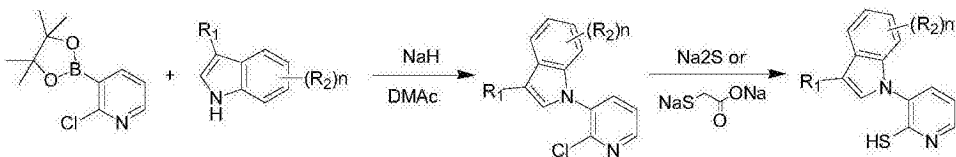
[0043]

[0044] 方案四:

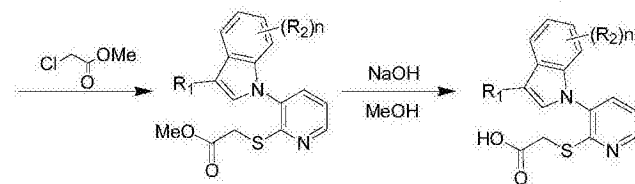


[0045]

[0046] 方案五:



[0047]



[0048] 本发明中，“药学上可接受的盐”，指的是与常用碱所形成的盐，如碱金属盐（例如钠盐或钾盐），碱土金属盐（例如钙盐或镁盐）或由氨或有机胺如二乙胺、二环己胺、三乙胺、

乙基二异丙基胺、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、二松香胺或甲基哌啶衍生物的铵盐。

[0049] 本发明中，“光学异构体”，指的是分子结构完全相同，物理化学性质相近，但旋光性不同的物质，包括手性分子、内消旋体和外消旋体。

[0050] 本发明中，“前药”指本发明上述结构的化合物，其本身可以是生物活性的或无活性的，但可以被转化为相应的生物活性形式(例如代谢等)。

[0051] 本发明也包括经同位素标记的本发明的化合物，若非一或多个原子由具有与自然界常见的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子替代的情况外，否则该经同位素标记的化合物与本文所述的彼等化合物相同。可并入本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氧、氟、氯、溴的同位素，诸如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁶Cl、⁸¹Br、⁷⁹Br。

[0052] 本发明的某些经同位素标记的化合物(例如，经³H及¹⁴C标记的化合物)可用于化合物及/或基质组织分布的鉴定中。氚化(即³H)及碳-14(即¹⁴C)同位素因其制备及检测方便而为尤其较佳。此外，经诸如氘(即²H)的较重同位素取代可提供由更高代谢稳定性(例如，增加活体内半衰期或减少剂量需求)所引起的某些治疗益处，且因此可优选用于某些状况中。本发明的经同位素标记的化合物通常可通过与下文的流程及/或实施例中所揭示的彼等程序类似的下列程序，通过用经同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备。

[0053] 本发明的有益效果在于：本发明提供了一种化合物，所述化合物可以用于调节个体的一或多种组织或器官、血液、血清、尿、或其组合中的尿酸水平以及用于治疗或预防与尿酸水平异常相关的病症。

具体实施方式

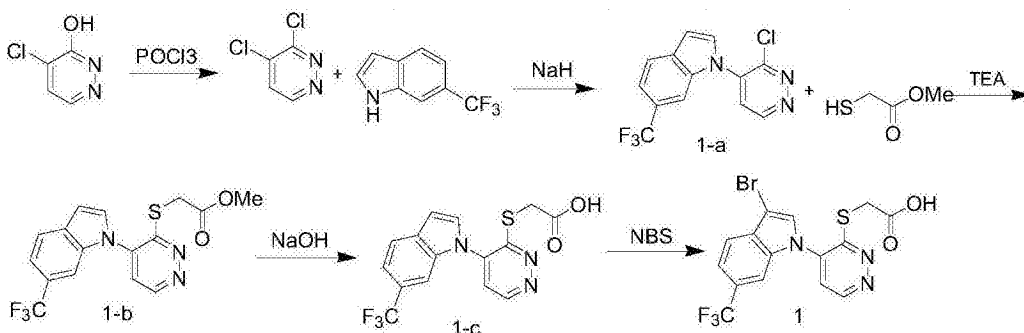
[0054] 下文提供的实施例和制备进一步阐释和例示本发明化合物和制备所述化合物的方法。应了解，本发明范围不以任何方式受限于以下实施例和制备的范围。在以下实施例中，除非另有说明，否则具有单一手性中心的分子以外消旋混合物形式存在。除非另有说明，否则具有两个或更多个手性中心的分子以非对应异构体的外消旋混合物形式存在。可通过所属领域的技术人员已知的方法来获得单一对映异构体/非对映异构体。除了另外定义或说明，本文中所使用的所有专业与科学用于与本领域技术熟练人员所熟悉的意义相同。此外任何与记载内容相似或均等的方法与材料皆可用于本发明方法中。

[0055] 所有实施例中，¹H-NMR由Bruker-400MHZ核磁共振仪测定，以TMS为内标，质谱用MSQ型质谱仪测定。

[0056] 在以下实施例的合成中，起始物料自商业来源获得，诸如天津大茂化学试剂有限公司，上海安耐吉化学试剂有限公司，基丽化学技术(上海)有限公司，爱玛特化学有限公司，国药集团化学试剂上海有限公司，阿拉丁试剂上海有限公司，青岛海洋化工厂等。

[0057] 实施例1

[0058] [4-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-哒嗪-3-巯基]乙酸(化合物1)的合成：



[0059]

[0060] 步骤1:1-(3-氯吡啶-4-基)-6-三氟甲基-1H-吡啶的合成

[0061] 在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入6-三氟甲基吡啶(2.00g,10.8mmol),N,N-二甲基乙酰胺20mL,搅拌下降温至0℃以下,加入60%钠氢(0.48g,11.9mmol),保温搅拌0.5小时,再滴加4,6-二氯吡啶(1.45g,9.8mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(20mL)溶液,加完后升温至60℃,搅拌反应8小时,加入50mL水,乙酸乙酯提取(100mL),有机相用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到1-(3-氯吡啶-4-基)-6-三氟甲基-1H-吡啶(中间体1-a)(1.72g)。

[0062] 步骤2:4-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-3-硫醇的合成

[0063] 方法一:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入中间体1-a(1.70g,5.7mmol),N,N-二甲基乙酰胺17mL,60%钠氢(0.68g,17.1mmol),搅拌下滴加巯基乙酸(0.79g,8.5mmol),搅拌升温至160℃反应3小时,降温至室温,加入30mL水终止反应,再加入50mL乙酸乙酯萃取,分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到4-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-3-硫醇(中间体1-b)(1.13g)。

[0064] 方法二:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入中间体1-a(1.00g,3.4mmol),N,N-二甲基乙酰胺10mL,硫化钠(0.79g,10.1mmol),搅拌升温至125℃反应3小时,降温至室温,加入20mL水终止反应,再加入50mL乙酸乙酯萃取,分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到4-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-3-硫醇(中间体1-b)(0.75g)。

[0065] 步骤3:[4-(6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸甲酯的合成

[0066] 室温下,投入中间体1-b(1.10g,3.7mmol),无水碳酸钾(3.06g,22.2mmol),10mL N,N-二甲基甲酰胺,氯乙酸甲酯(1.20g,11.1mmol),搅拌反应过夜,加入50mL水终止反应,再加入150mL乙酸乙酯萃取,分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到[4-(6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸甲酯(中间体1-c)(1.05g)。

[0067] 步骤4:[4-(6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸的合成

[0068] 室温下,投入中间体1-c(1.00g,3.3mmol),10mL甲醇和10mL四氢呋喃,搅拌溶清,滴加25%氢氧化钠水溶液,调节pH=9-10,反应1小时,减压蒸干,加入水溶清,用20mL异丙醚提取一次,水层用柠檬酸调溶液弱酸性,30mL乙酸乙酯萃取二次,乙酸乙酯层合并,盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得到[4-(6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸(中间体1-d)(0.68g)。

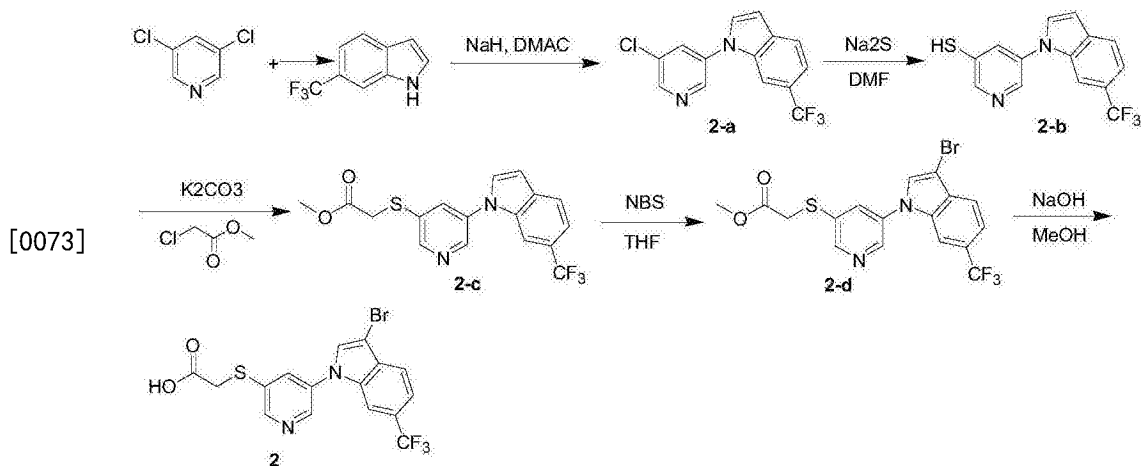
[0069] 步骤5:[4-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸的合成

[0070] 在装有干燥管的反应瓶中,加入中间体1-d(0.60g,1.7mmol),10mL四氢呋喃,搅拌

下降温至10℃以下,加入NBS(0.37g,2.1mmol),搅拌反应2小时,加入20mL饱和碳酸氢钠水溶液,再用柠檬酸调溶液弱酸性,加入30mL乙酸乙酯,搅拌分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到目标产物[4-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸(化合物1)(0.37g)。

[0071] 实施例2

[0072] [5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶基-3-巯基]乙酸(化合物8)的合成



[0074] 步骤1:1-(5-氯吡啶-3-基)-6-三氟甲基-1H-吡啶

[0075] 在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入6-三氟甲基吡啶(2.00g,10.8mmol),N,N-二甲基乙酰胺20mL,搅拌下降温至0℃以下,加入60%钠氢(0.48g,11.9mmol),保温搅拌0.5小时,再滴加3,5-二氯吡啶(1.45g,9.8mmol)的N,N-二甲基乙酰胺(20mL)溶液,加完后升温至100℃,搅拌反应8小时,加入50mL水,乙酸乙酯提取(100mL),有机相用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到1-(5-氯吡啶-3-基)-6-三氟甲基-1H-吡啶(中间体8-a)(1.55g)。

[0076] 步骤2:5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-3-硫醇

[0077] 在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入中间体8-a(1.50g,5.1mmol),N,N-二甲基乙酰胺15mL,硫化钠(1.19g,15.2mmol),搅拌升温至125℃反应3小时,降温至室温,加入30mL水终止反应,再加入75mL乙酸乙酯萃取,分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-3-硫醇(中间体8-b)(1.25g)。

[0078] 步骤3:[5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸甲酯

[0079] 室温下,投入中间体8-b(1.10g,3.7mmol),无水碳酸钾(3.06g,22.2mmol),10mL N,N-二甲基乙酰胺,氯乙酸甲酯(1.20g,11.1mmol),搅拌反应过夜,加入50mL水终止反应,再加入150mL乙酸乙酯萃取,分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到[5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸甲酯(中间体8-c)(1.15g)。

[0080] 步骤4:[5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸甲酯

[0081] 在装有干燥管的反应瓶中,加入中间体8-c(1.10g,3.0mmol),10mL四氢呋喃,搅拌下降温至10℃以下,加入NBS(0.64g,3.6mmol),搅拌反应2小时,加入20mL饱和碳酸氢钠水溶液,再用柠檬酸调溶液弱酸性,加入20mL乙酸乙酯,搅拌分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸

钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到目标产物[5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸甲酯(中间体8-d)(1.37g)。

[0082] 步骤5:[5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸

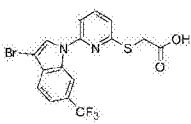
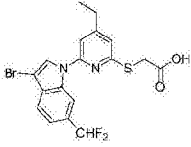
[0083] 室温下,投入中间体8-d(1.00g,2.2mmol),10mL甲醇和10mL四氢呋喃,搅拌溶清,滴加25%氢氧化钠水溶液,调节pH=9-10,反应1小时,减压蒸干,加入水溶清,用20mL异丙醚提取一次,水层用柠檬酸调溶液弱酸性,30mL乙酸乙酯萃取二次,乙酸乙酯层合并,盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,得到[5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-吡啶-3-巯基]乙酸(化合物8)(0.85g)。

[0084] 实施例3

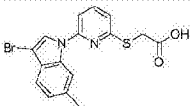
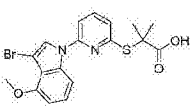
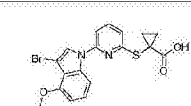
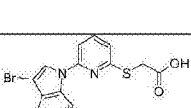
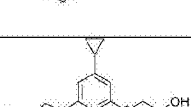
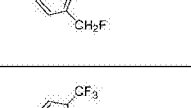
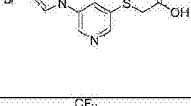
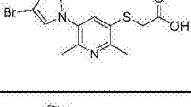
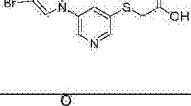
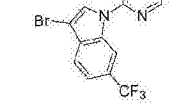
[0085] 按照实施例1或2中所述的方案来制备化合物1~23,表1为化合物1~23的分析数据。

[0086] 表1化合物1~23的分析数据

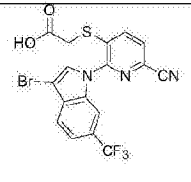
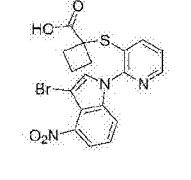
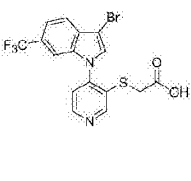
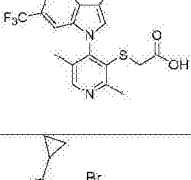
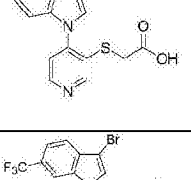
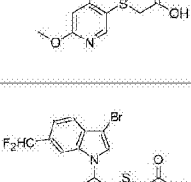
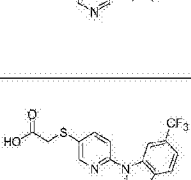
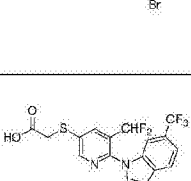
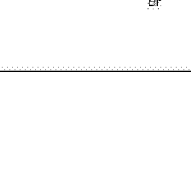
[0087]

化合物	结构	¹ H-NMR 化学位移	MS ([M-H] ⁻)
1		¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆), δ ppm: 4.08 (s,2H), 7.35 (d, J=7.8Hz,1H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.92 (t, J=7.9Hz, 1H), 8.52(s,1H), 8.70 (s,1H), 12.76(m,1H)	428.90
2		¹ H-NMR(400MHz, DMSO-d ₆), δ ppm: 1.56 (t, J=7.5, 3H), 3.25 (d, J=7.5, 2H), 4.11 (s,2H), 7.05~7.30 (m, 2H), 7.56 (s,1H), 7.61 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.56(s,1H), 8.72 (s,1H), 12.73(m,1H)	440.25


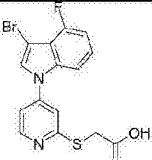
[0088]

3		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 2.35 (s,2H), 4.08 (s,2H), 7.04(s,1H), 7.13 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.22~7.42 (m, 2H), 7.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.85(s,1H), 7.90 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 12.76(m,1H)	374.95
4		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 1.46(s, 3H), 1.49(s, 3H), 6.70~7.22 (m, 3H), 7.22 (d, $J=7.9\text{Hz}$,1H), 7.53 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (s,1H), 7.89 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 12.91(m,1H)	419.03
5		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 0.63-0.86 (m, 4H), 3.22 (s,3H), 3.50-4.10 (m, 4H), 6.72~7.25 (m, 3H), 7.25 (d, $J=7.9\text{Hz}$,1H), 7.55 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s,1H), 7.92 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 12.97(m,1H)	461.01
6		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 4.02 (s, 2H), 6.32 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.28 (d, $J=7.9\text{Hz}$,1H), 7.58 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s,1H), 7.92 (t, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 12.91(m,1H)	404.93
7		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 4.06 (s, 2H), 5.15(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 5.26(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s,1H), 7.55~7.65 (m, 2H), 7.74 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.35(s,1H), 8.65 (s,1H), 12.93(m,1H)	433.03
8		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 4.03 (s, 2H), 7.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.28 (s,1H), 8.62 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.71 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 12.93(m,1H)	428.93
9		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 2.95 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.55 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.26 (s,1H), 12.95(m,1H)	456.97
10		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 2.75 (s, 3H), 4.03 (s, 1H), 6.92~7.42 (m, 3H), 7.92 (s,1H), 8.18 (m, 1H), 8.62 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.71 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 12.93(m,1H)	374.95
11		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 3.91 (s, 2H), 7.57~7.63 (m, 3H), 7.77(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.15 (dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.19(s,1H), 8.48(dd, $J=4.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 12.95(m,1H)	428.93
12		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 3.96 (s, 2H), 7.52(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.60(s, 1H), 7.70(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.16~8.22 (m, 2H), 12.95(m,1H)	453.92

[0089]

13		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 3.93 (s, 2H), 7.57(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.66(s, 1H), 7.70(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.90(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.12~8.20 (m, 2H), 12.95(m,1H)	453.93
14		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 1.92-2.21 (m, 2H), 2.25-2.42 (m, 2H), 2.75-2.95 (m, 2H), 7.46~7.61(m, 3H), 7.90 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J=8.0, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.33(s,1H), 8.48(dd, $J=4.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 12.95(m,1H)	445.92
15		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 3.89(s, 2H), 7.51 (s,1H), 7.59 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.13 (s,1H), 8.64 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.86(s,1H), 12.85(m,1H)	428.93
16		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 2.75 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.91(s, 2H), 7.49 (s,1H), 7.56 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s,1H), 8.55 (s, 1H), 12.82(m,1H)	456.98
17		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 0.63-0.86 (m, 4H), 1.35-1.45(m, 1H), 3.87(s, 2H), 6.91~7.38 (m, 3H), 7.58 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.90 (s,1H), 8.61 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.83(s,1H), 12.85(m,1H)	400.98
18		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 3.78(s, 3H), 3.85(s, 2H), 7.43~7.55 (m, 3H), 7.76 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.11 (s,1H), 8.66(s,1H), 12.83(m,1H)	458.96
19		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 1.46(s, 3H), 1.49(s, 3H), 7.05~7.20 (m, 1H), 7.45 (s,1H), 7.52 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 8.10 (s,1H), 8.61 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.85(s,1H), 12.85(m,1H)	438.98
20		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 3.94(s, 2H), 7.62 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 8.08 (dd, $J=8.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.59 (s,1H), 8.61 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.85(s,1H), 12.85 (m, 1H)	428.93
21		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 3.94(s, 2H), 7.25~7.36 (m, 1H), 7.65 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.33 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.61 (s,1H), 8.71 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 8.83(s,1H), 12.85 (m, 1H)	478.93

[0090]

22		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 4.06 (s, 2H), 7.53 (dd, $J=5.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.62 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.04(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.59 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 12.75(m, 1H)	428.92
23		$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm : 7.03-7.07 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 1H), 7.48 (dd, $J=5.3, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.53 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 12.82(m, 1H)	378.95

[0091] 实施例4

[0092] [2-(3-溴-6-甲酰胺吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物24)和[2-(3-溴-6-羧基吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物25)的合成。

[0093] 步骤:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入[2-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物12) (1.2g, 2.6mmol), 水10mL, 搅拌下降温至10℃以下, 滴加硫酸(0.52g, 5.2mmol), 升温至100℃搅拌8小时, 乙酸乙酯提取(20mL), 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 浓缩物经硅胶色谱法纯化, 得到0.15g [2-(3-溴-6-甲酰胺吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物24)和0.35g [2-(3-溴-6-羧基吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物25)。

[0094] 化合物24的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 3.93 (s, 2H), 7.48 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.10~8.25 (m, 2H)。MS (m/z), ([M-H] $^-$), 471.93。

[0095] 化合物25的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 3.91 (s, 2H), 7.53 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.72 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.10~8.23 (m, 2H)。MS (m/z), ([M-H] $^-$), 472.92。

[0096] 实施例5

[0097] [2-(3-溴-6-羟甲基吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物26)的合成。

[0098] 步骤一:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入[2-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物12) (1.2g, 2.6mmol), 甲醇10mL, 滴加盐酸(0.26g, 5.2mmol), 升温至60℃搅拌24小时, 蒸干溶剂, 加入20mL饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯提取(20mL), 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 浓缩物经硅胶色谱法纯化, 得到0.8g [2-(3-溴-6-羧基甲酯吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸。

[0099] 步骤二:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入[2-(3-溴-6-羧基甲酯吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(0.6g, 1.2mmol), 四氢呋喃5mL, 甲醇5mL, 缓慢加入硼氢化钠(0.07g, 1.8mmol), 室温搅拌2小时, 加入20mL 5%柠檬酸水溶液, 乙酸乙酯提取(20mL), 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 浓缩物经硅胶色谱法纯化, 得到0.5g [2-(3-溴-6-羟甲基吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物26)。

[0100] 化合物26的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6), δ ppm: 3.93 (s, 2H), 5.21 (s, 2H),

7.04 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.77 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.15 (d, J=4.8Hz, 1H), 12.93 (m, 1H)。MS (m/z), ([M-H]⁻), 458.93。

[0101] 实施例6

[0102] 实施例6

[0103] [2-(3-溴-6-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物27)的合成。

[0104] 步骤一:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入[2-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物12)(1.2g, 2.6mmol), 甲醇10mL, 滴加盐酸(0.26g, 5.2mmol), 升温至60℃搅拌24小时, 蒸干溶剂, 加入20mL饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯提取(20mL), 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 浓缩物经硅胶色谱法纯化, 得到0.8g [2-(3-溴-6-羧基甲酯吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸。

[0105] 步骤二:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入[2-(3-溴-6-羧基甲酯吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(0.6g, 1.2mmol), 四氢呋喃10mL, 无水氯化锂0.2g, 控制温度10~20℃, 缓慢滴入2.0M甲基氯化镁(1.8mL, 3.6mmol), 室温搅拌2小时, 加入20mL 5%柠檬酸水溶液, 乙酸乙酯提取(20mL), 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 浓缩物经硅胶色谱法纯化, 得到0.15g [2-(3-溴-6-(1-羟基-1-甲基乙基)吡啶-1-基)-6-三氟甲基吡啶-3-巯基]乙酸(化合物27)。

[0106] 化合物27的分析数据:¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆), δppm: 1.46 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.95 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.78 (d, J=4.8Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.12 (d, J=4.8Hz, 1H), 12.93 (m, 1H)。MS (m/z), ([M-H]⁻), 486.98。

[0107] 实施例7

[0108] 1-[2-(3-溴-4-氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物28)的合成。

[0109] 步骤:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入1-[2-(3-溴-4-硝基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物14)(1.0g, 2.2mmol), 乙醇10mL, 醋酸10mL, 升温至70℃搅拌2小时, 冷却过滤, 浓缩干溶剂, 加入20mL水, 乙酸乙酯提取(20mL), 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 浓缩物经硅胶色谱法纯化, 得到0.7g 1-[2-(3-溴-4-氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物28)。

[0110] 化合物28的分析数据:MS (m/z), ([M-H]⁻), 415.99。

[0111] 实施例8

[0112] 1-[2-(3-溴-4-乙酰氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物29)的合成。

[0113] 步骤:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入1-[2-(3-溴-4-氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物28)(0.3g, 0.7mmol), 四氢呋喃5mL, 三乙胺0.5mL, 冷却至0℃, 滴加乙酰氯(0.08g, 1.0mmol), 反应2小时, 加入5mL水/0.5g柠檬酸, 乙酸乙酯提取(5mL), 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 浓缩物经硅胶色谱法纯化, 得到0.22g 1-[2-(3-溴-4-乙酰氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物29)。

[0114] 化合物29的分析数据:MS (m/z), ([M-H]⁻), 457.98。

[0115] 实施例9

[0116] 1-[2-(3-溴-4-甲磺酰氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物30)

的合成。

[0117] 步骤:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入1-[2-(3-溴-4-氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物28)(0.3g,0.7mmol),四氢呋喃5mL,三乙胺0.5mL,冷却至0℃,滴加甲磺酰氯(0.12g,1.0mmol),反应2小时,加入5mL水/0.5g柠檬酸,乙酸乙酯提取(5mL),用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到0.25g 1-[2-(3-溴-4-甲磺酰氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物30)。

[0118] 化合物30的分析数据:MS(m/z),([M-H]⁻),493.97。

[0119] 实施例10

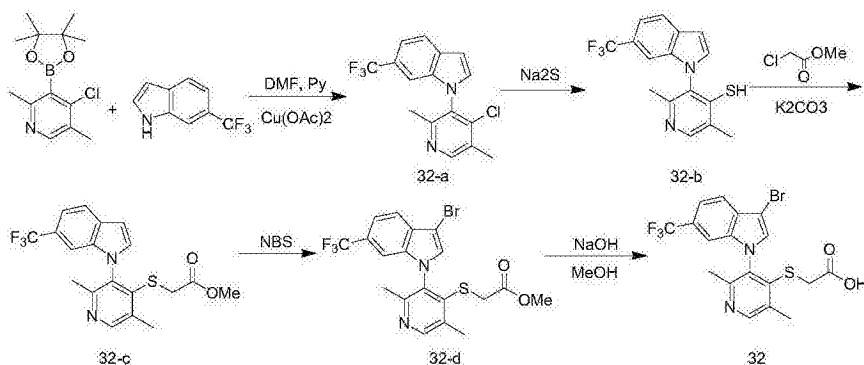
[0120] 1-[2-(3-溴-4-二甲基氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物31)的合成。

[0121] 步骤:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入1-[2-(3-溴-4-氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物28)(0.3g,0.7mmol),四氢呋喃5mL,水5mL,氢氧化钠0.3g,冷却至20℃,滴加碘甲烷(0.5g,3.5mmol),反应2小时,加入5mL水/1g柠檬酸,乙酸乙酯提取(5mL),用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到0.15g 1-[2-(3-溴-4-二甲基氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物31)。

[0122] 化合物31的分析数据:MS(m/z),([M-H]⁻),444.01。

[0123] 实施例11

[0124] [3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-2,5-二甲基吡啶-4-巯基]乙酸(化合物32)的合成:



[0125] 步骤1:1-(4-氯-2,5-二甲基吡啶-3-基)-6-三氟甲基-1H-吡啶

[0127] 在装有氮气保护装置的三口瓶中,将6-三氟甲基吡啶(0.70g,3.8mmol),4-氯-2,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡啶(1.11g,4.1mmol),溶解于N,N-二甲基乙酰胺30mL,加入醋酸铜(1.80g,9.9mmol),吡啶(1.20g,15.1mmol),室温搅拌,点板中控,适当补加4-氯-2,5-二甲基-3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡啶至6-三氟甲基吡啶反应完全,加入50mL水,乙酸乙酯提取三次(30mL×3),合并有机相,用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到1-(4-氯-2,5-二甲基吡啶-3-基)-6-三氟甲基-1H-吡啶(中间体32-a)。

[0128] 步骤2:2,5-二甲基-3-(6-三氟甲基-吡啶-1-基)吡啶-4-硫醇

[0129] 在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入中间体32-a(0.60g,1.8mmol),N,N-二甲基乙酰胺10mL,硫化钠(0.79g,10.1mmol),搅拌升温至120℃反应3小时,降温至室温,加入20mL水终止反应,再加入50mL乙酸乙酯萃取,分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压

浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到2,5-二甲基-3-(6-三氟甲基-吡啶-1-基)吡啶-4-硫醇(中间体32-b)。

[0130] 步骤3:[3-(6-三氟甲基吡啶-1-基)-2,5-二甲基吡啶-4-巯基]乙酸甲酯

[0131] 室温下,投入中间体32-b(0.45g,1.4mmol),无水碳酸钾(0.58g,4.2mmol),5mL N,N-二甲基甲酰胺,氯乙酸甲酯(0.23g,2.1mmol),搅拌反应过夜,加入20mL水终止反应,再加入30mL乙酸乙酯萃取,分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到[3-(6-三氟甲基吡啶-1-基)-2,5-二甲基吡啶-4-巯基]乙酸甲酯(中间体32-c)。

[0132] 步骤4:[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-2,5-二甲基吡啶-4-巯基]乙酸甲酯

[0133] 在装有干燥管的反应瓶中,加入中间体32-c(0.32g,0.8mmol),5mL四氢呋喃,搅拌下降温至10℃以下,加入NBS(0.17g,1.0mmol),搅拌反应2小时,加入10mL饱和碳酸氢钠水溶液,再用柠檬酸调溶液弱酸性,加入10mL乙酸乙酯,搅拌分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到目标产物[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-2,5-二甲基吡啶-4-巯基]乙酸甲酯(化合物32-d)。

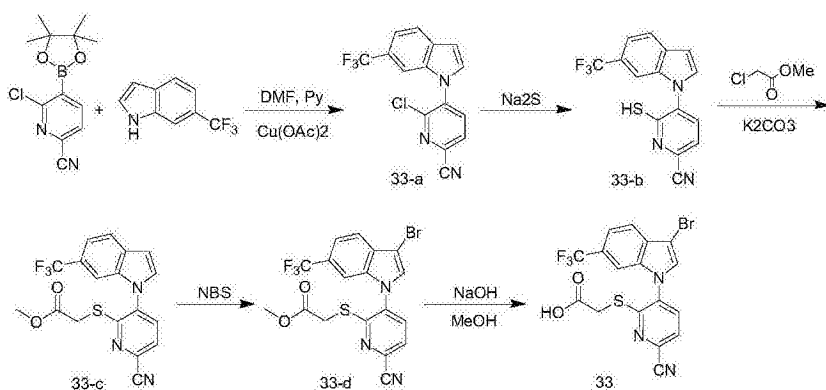
[0134] 步骤5:[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-2,5-二甲基吡啶-4-巯基]乙酸

[0135] 室温下,投入中间体32-d(0.20g,0.4mmol),5mL甲醇和5mL四氢呋喃,搅拌溶清,滴加25%氢氧化钠水溶液,调节pH=9-10,反应1小时,减压蒸干,加入水溶清,用10mL异丙醚提取一次,水层用柠檬酸调溶液弱酸性,10mL乙酸乙酯萃取二次,乙酸乙酯层合并,盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-2,5-二甲基吡啶-4-巯基]乙酸(化合物32)(0.15g)。

[0136] 化合物32的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6), δ ppm:2.63(s,3H),3.28(s,3H),3.98(s,2H),7.39(s,1H),7.48(d,J=8.3Hz,1H),7.65(d,J=8.4Hz,1H),8.08(s,1H),8.57(s,1H),12.92(m,1H)。MS(m/z),([M-H] $^-$),456.95。

[0137] 实施例12

[0138] [3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-氰基-吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物33)的合成:



[0139]

[0140] 步骤1:6-氯-5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-甲氰的合成

[0141] 在装有氮气保护装置的三口瓶中,将6-三氟甲基吡啶(0.70g,3.8mmol),6-氯-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡啶-甲氰(1.10g,4.1mmol),溶解于N,N-二甲基乙酰胺30mL,加入醋酸铜(1.80g,9.9mmol),吡啶(1.20g,15.1mmol),室温搅拌,点板中控,适当补加6-氯-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡啶-甲氰至6-三氟甲基

吡啶反应完全,加入50mL水,乙酸乙酯提取三次(30mL×3),合并有机相,用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到6-氯-5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-甲氧(中间体33-a)。

[0142] 步骤2:6-巯基-5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-甲氧的合成

[0143] 在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入中间体33-a(0.60g,1.9mmol),N,N-二甲基乙酰胺10mL,硫化钠(0.75g,9.5mmol),搅拌升温至120℃反应3小时,降温至室温,加入20mL水终止反应,再加入50mL乙酸乙酯萃取,分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到6-巯基-5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-甲氧(中间体33-b)。

[0144] 步骤3:[3-(6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-氰基-吡啶-3-基-巯基]乙酸甲酯的合成

[0145] 室温下,投入中间体33-b(0.45g,1.4mmol),无水碳酸钾(0.58g,4.2mmol),5mL N,N-二甲基甲酰胺,氯乙酸甲酯(0.23g,2.1mmol),搅拌反应过夜,加入20mL水终止反应,再加入30mL乙酸乙酯萃取,分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-氰基-吡啶-3-基-巯基]乙酸甲酯(中间体33-c)。

[0146] 步骤4:[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-氰基-吡啶-3-基-巯基]乙酸甲酯

[0147] 在装有干燥管的反应瓶中,加入中间体33-c(0.32g,0.8mmol),5mL四氢呋喃,搅拌下降温至10℃以下,加入NBS(0.17g,1.0mmol),搅拌反应2小时,加入10mL饱和碳酸氢钠水溶液,再用柠檬酸调溶液弱酸性,加入10mL乙酸乙酯,搅拌分层,有机相盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到目标产物[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-氰基-吡啶-3-基-巯基]乙酸甲酯(化合物33-d)。

[0148] 步骤5:[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-2,5-二甲基吡啶-4-巯基]乙酸的合成

[0149] 室温下,投入中间体33-d(0.20g,0.4mmol),5mL甲醇和5mL四氢呋喃,搅拌溶清,滴加25%氢氧化钠水溶液,调节pH=9-10,反应1小时,减压蒸干,加入水溶清,用10mL异丙醚提取一次,水层用柠檬酸调溶液弱酸性,10mL乙酸乙酯萃取二次,乙酸乙酯层合并,盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-氰基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物33)(0.15g)。

[0150] 化合物33的分析数据:¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆),δppm:4.03(s,2H),7.55(d,J=8.1Hz,,1H),7.73(d,J=8.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.85(d,J=4.6Hz,1H),7.95(d,J=4.6Hz,1H),8.26(s,1H),12.95(m,1H)。MS(m/z),([M-H]⁻),453.95。

[0151] 实施例13

[0152] [3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-硝基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物34)的合成:

[0153] 化合物34的合成方法除了在步骤1中以相应的化合物代替6-三氟甲基吡啶和6-氯-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡啶-甲氧以外,按照实施例11中的相似方法合成化合物34。

[0154] 化合物34的分析数据:¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆),δppm:4.08(s,2H),7.65(d,J=8.1Hz,,1H),7.85(d,J=8.1Hz,1H),7.92(s,1H),7.98(d,J=4.6Hz,1H),8.05(d,J=4.6Hz,1H),8.41(s,1H),12.98(m,1H)。MS(m/z),([M-H]⁻),430.92。

[0155] 实施例14

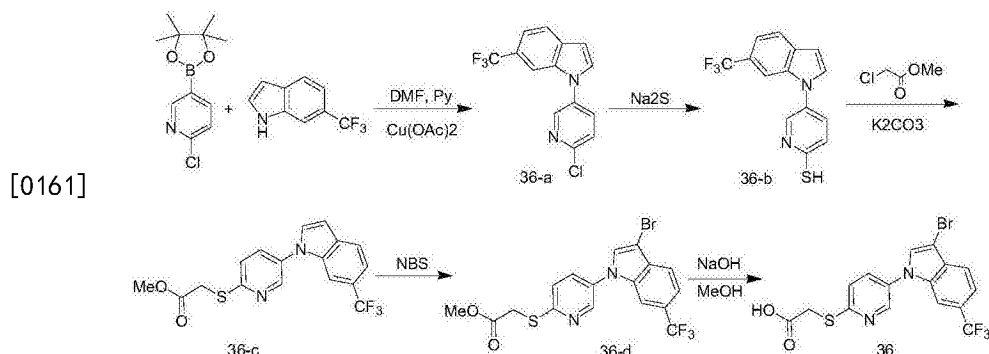
[0156] [3-(3-溴-6-氟基吡啶-1-基)-6-硝基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物35)的合成。

[0157] 除了在步骤1中以相应的化合物代替6-三氟甲基吡啶和6-氯-5-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡啶-甲氧以外,按照实施例11中的相似方法合成化合物35。

[0158] 化合物35的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6), δ_{ppm} : 4.09 (s, 2H), 7.63 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.93 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.95 (m, 1H)。MS (m/z), ($[\text{M-H}]^-$), 453.92。

[0159] 实施例15

[0160] [5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-基-巯基]乙酸(化合物36)的合成:



[0162] 步骤1: 1-(6-氯吡啶-3-基)-6-三氟甲基-1H-吡啶

[0163] 在装有氮气保护装置的三口瓶中,将6-三氟甲基吡啶(0.70g, 3.8mmol), 6-氯-3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡啶(1.00g, 4.1mmol), 溶解于N,N-二甲基乙酰胺30mL, 加入醋酸铜(1.80g, 9.9mmol), 吡啶(1.20g, 15.1mmol), 室温搅拌, 点板中控, 适当补加6-氯-3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡啶至6-三氟甲基吡啶反应完全, 加入50mL水, 乙酸乙酯提取三次(30mL \times 3), 合并有机相, 用盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 浓缩物经硅胶色谱法纯化, 得到1-(6-氯吡啶-3-基)-6-三氟甲基-1H-吡啶(中间体36-a)。

[0164] 步骤2: 5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-硫醇

[0165] 在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入中间体36-a(0.60g, 2.0mmol), N,N-二甲基乙酰胺10mL, 硫化钠(0.79g, 10.0mmol), 搅拌升温至120 $^{\circ}\text{C}$ 反应3小时, 降温至室温, 加入20mL水终止反应, 再加入50mL乙酸乙酯萃取, 分层, 有机相盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 浓缩物经硅胶色谱法纯化, 得到5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-硫醇(中间体36-b)。

[0166] 步骤3: [5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-基-巯基]乙酸甲酯

[0167] 室温下,投入中间体36-b(0.45g, 1.4mmol), 无水碳酸钾(0.58g, 4.2mmol), 5mL N,N-二甲基乙酰胺, 氯乙酸甲酯(0.23g, 2.1mmol), 搅拌反应过夜, 加入20mL水终止反应, 再加入30mL乙酸乙酯萃取, 分层, 有机相盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩至干, 浓缩物经硅胶色谱法纯化, 得到[5-(6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-基-巯基]乙酸甲酯(中间体36-c)。

[0168] 步骤4: [5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-基-巯基]乙酸甲酯

[0169] 在装有干燥管的反应瓶中,加入中间体36-c(0.32g, 0.8mmol), 5mL四氢呋喃, 搅拌下降温至10 $^{\circ}\text{C}$ 以下, 加入NBS(0.17g, 1.0mmol), 搅拌反应2小时, 加入10mL饱和碳酸氢钠水溶液, 再用柠檬酸调溶液弱酸性, 加入10mL乙酸乙酯, 搅拌分层, 有机相盐水洗涤, 无水硫酸

钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到目标产物[5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-基-巯基]乙酸甲酯(化合物36-d)。

[0170] 步骤5:[5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-基-巯基]乙酸

[0171] 室温下,投入中间体36-d(0.20g,0.4mmol),5mL甲醇和5mL四氢呋喃,搅拌溶清,滴加25%氢氧化钠水溶液,调节pH=9-10,反应1小时,减压蒸干,加入水溶清,用10mL异丙醚提取一次,水层用柠檬酸调溶液弱酸性,10mL乙酸乙酯萃取二次,乙酸乙酯层合并,盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到[5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)吡啶-2-基-巯基]乙酸(化合物36)(0.15g)。

[0172] 化合物36的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6), δ_{ppm} :3.96(s,2H),7.62(d,J=8.3Hz,1H),7.75(d,J=8.3Hz,1H),7.81(d,J=8.7Hz,1H),8.12(dd,J=8.7,2.2Hz,1H),8.20(s,1H),8.32(s,1H),8.63(d,J=2.2Hz,1H),12.88(m,1H)。MS(m/z),([M-H] $^-$),428.95。

[0173] 实施例16

[0174] [5-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-二氟甲基吡啶-2-基-巯基]乙酸(化合物37)的合成:

[0175] 除了在步骤1中以相应的化合物代替6-氯-3-(4,4,5,5-四甲基[1,3,2]二氧杂硼烷-2-基)吡啶以外,按照实施例15中的相似方法合成化合物37。

[0176] 化合物37的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6), δ_{ppm} :3.98(s,2H),6.95-7.02(m,1H),7.65(d,J=8.3Hz,1H),7.76(d,J=8.3Hz,1H),7.91(d,J=8.6Hz,1H),8.38(d,J=8.6Hz,1H),8.26(s,1H),8.42(s,1H),12.92(m,1H)。MS(m/z),([M-H] $^-$),478.92。

[0177] 实施例17

[0178] [3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-甲酰胺吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物38)和[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-羧基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物39)的合成:

[0179] 步骤:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-氰基-吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物33)(0.2g,0.43mmol),水5mL,搅拌下降温至10℃以下,滴加硫酸(0.12g,1.2mmol),升温至100℃搅拌8小时,乙酸乙酯提取(20mL),用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到20mg[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-甲酰胺吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物38)和0.80mg[3-(3-溴-6-三氟甲基吡啶-1-基)-6-羧基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物39)。

[0180] 化合物38的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6), δ_{ppm} :4.05(s,2H),7.58(d,J=8.1Hz,,1H),7.75(d,J=8.1Hz,1H),7.80(s,1H),7.89(d,J=4.6Hz,1H),7.97(d,J=4.6Hz,1H),8.31(s,1H)。MS(m/z),([M-H] $^-$),471.93。

[0181] 化合物39的分析数据: $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6), δ_{ppm} :4.02(s,2H),7.48(d,J=8.1Hz,,1H),7.71(d,J=8.1Hz,1H),7.81(s,1H),7.87(d,J=4.6Hz,1H),8.01(d,J=4.6Hz,1H),8.33(s,1H)。MS(m/z),([M-H] $^-$),472.95。

[0182] 实施例18

[0183] [3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-氨基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物40)的合成:

[0184] 步骤:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入[3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-硝基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物34)(0.5g,1.2mmol),乙醇10mL,醋酸10mL,升温至70℃搅

拌2小时,冷却过滤,浓缩干溶剂,加入20mL水,乙酸乙酯提取(20mL),用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到0.35g [3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-氨基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物40)。

[0185] 化合物40的分析数据:MS (m/z), ([M-H]⁻), 400.93。

[0186] 实施例19

[0187] [3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-乙酰氨基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物41)的合成

[0188] 步骤:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入[3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-氨基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物39)(0.1g,0.2mmol),四氢呋喃5mL,三乙胺0.5mL,冷却至0℃,滴加乙酰氯(0.08g,1.0mmol),反应2小时,加入5mL水/0.5g柠檬酸,乙酸乙酯提取(5mL),用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到80mg [3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-乙酰氨基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物41)。

[0189] 化合物41的分析数据:MS (m/z), ([M-H]⁻), 442.95。

[0190] 实施例20

[0191] [3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-甲磺酰氨基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物42)的合成

[0192] 步骤:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入1-[2-(3-溴-4-氨基吡啶-1-基)-吡啶-3-基巯基]环丁基甲酸(化合物28)(0.1g,0.2mmol),四氢呋喃5mL,三乙胺0.5mL,冷却至0℃,滴加甲磺酰氯(0.12g,1.0mmol),反应2小时,加入5mL水/0.5g柠檬酸,乙酸乙酯提取(5mL),用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到80mg [3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-甲磺酰氨基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物42)。

[0193] 化合物42的分析数据:MS (m/z), ([M-H]⁻), 478.92。

[0194] 实施例21

[0195] [3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-二甲氨基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物43)的合成:

[0196] 步骤:在装有氮气保护装置的三口瓶中,投入[3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-氨基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物39)(0.1g,0.2mmol),四氢呋喃5mL,水5mL,氢氧化钠0.3g,冷却至20℃,滴加碘甲烷(0.3g,2.1mmol),反应2小时,加入5mL水/1g柠檬酸,乙酸乙酯提取(5mL),用盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,减压浓缩至干,浓缩物经硅胶色谱法纯化,得到50mg [3-(3-溴-6-氰基吡啶-1-基)-6-二甲氨基吡啶-3-基-巯基]乙酸(化合物43)。

[0197] 化合物43的分析数据:MS (m/z), ([M-H]⁻), 428.98。

[0198] 实施例22

[0199] 化合物1~43的体外活性测试

[0200] 采用稳定转染hURAT1(人尿酸转运蛋白)基因的MDCK细胞系。将消化后的MDCK-URAT1-clone6细胞调整为 2×10^5 细胞/毫升的密度后,按照1毫升/孔(2×10^5 细胞/孔)的细胞密度接种到24孔板中,随后将细胞培养板置于37℃、5%CO₂培养箱中过夜培养后,弃上清,并用600μL HBSS缓冲液清洗两遍后,再向每孔加入180μL HBSS缓冲液。用DMSO将化合物按照一定浓度稀释,加入至24孔板中随后将实验板置于37℃、5%CO₂培养箱中孵育20分钟。

[0201] ¹⁴C标记-尿酸用1M的NaOH配制成30mM的母液,用HBSS缓冲液先稀释成1mM后,取10μ

L尿酸溶液,分别加入化合物21-26处理20分钟后的细胞板中,终浓度为50M。然后将培养板置于37°C、5%CO₂培养箱孵育15分钟。

[0202] 弃去上清后,用预冷的600μL HBSS缓冲液清洗细胞三遍,然后每孔加入400μL 0.1M的NaOH溶液裂解细胞。将细胞裂解液收集于液闪管,使用液闪计数器Tri-Carb读取信号值,然后计算IC₅₀值,结果见表2。

[0203] 表2本发明所述化合物对尿酸转运蛋白1 (URAT1)的活性抑制的IC₅₀

[0204]

化合物编号	URAT1 IC ₅₀ 活性分级	化合物编号	URAT1 IC ₅₀ 活性分级
化合物 1	B	化合物 23	B
化合物 2	B	化合物 24	B
化合物 2-c	B	化合物 25	B
化合物 2-d	B	化合物 26	B
化合物 3	B	化合物 27	A
化合物 4	B	化合物 28	B
化合物 5	B	化合物 29	B
化合物 6	A	化合物 30	B
化合物 7	C	化合物 31	B
化合物 8	A	化合物 32	A
化合物 9	B	化合物 32-c	B
化合物 10	A	化合物 32-d	B
化合物 11	B	化合物 33	B
化合物 12	B	化合物 34	B
化合物 13	C	化合物 35	A
化合物 14	B	化合物 36	B
化合物 15	A	化合物 36-d	B
化合物 16	A	化合物 37	B
化合物 17	A	化合物 38	B
化合物 18	B	化合物 39	A

[0205]	化合物 19	A	化合物 40	B
	化合物 20	B	化合物 41	A
	化合物 21	B	化合物 42	A
	化合物 22	A	化合物 43	B
	Lesinurad	B		

[0206] 其中:A表示IC₅₀值在1nM至1μM的范围;B表示IC₅₀值在1μM至30μM的范围;C表示IC₅₀值大于30μM。

[0207] 根据如上表中列出的实验数据可以看出,本发明的化合物相对于已在临床应用药物Lesinurad具有更佳或相似的IC₅₀值,由此表明本发明的所述化合物具有较好的抑制尿酸重吸收的活性,可以作为新型高效降低血液尿酸的药物。

[0208] 实施例23

[0209] 小鼠的毒性试验

[0210] 考察化合物1、3、6、8、11、14、15、20、22、35、41在小鼠体内的毒性。取12-14周龄健康雄性NIH小鼠56只随机分为7组,每组8只。称取各个化合物分别加入适量的吐温-80使之质量浓度为0.2%,涡旋使之完全溶解,加入适量的去离子水,配成一定浓度的药液。

[0211] 给药前将各组小鼠禁食不禁水12h,各组分别给予一定量的化合物(化合物1、3、6、8、11、14、15、20、22、35、41)及阳性对照Lesinurad,每天3次,共给药7天。于第八天解剖小鼠,观察其生理变化。

[0212] 结果:各组小鼠均未见死亡,各个化合物组与阳性对照组比较未见明显的动物行为差异,动物处死后各个主要脏器如心、肝、脾、肺、肾、大脑、大小肠、胃等均未见出血、炎症等急性病理学改变,也未见其他病理学差异,也未观察到副作用。综上所述,化合物1、3、6、8、11、14、15、20、22、35、41与阳性对照相比,毒性并未有增强。

[0213] 本发明所述化合物对尿酸转运蛋白1的抑制活性大大增强,且并没有表现出严重副作用。其中,高尿酸血症,指的是在正常嘌呤饮食状态下,非同日两次空腹血尿酸水平男性高于420μmol/L,女性高于360μmol/L,包括原发性的高尿酸血症和由于糖尿病、高血压、高血脂等引起的继发性高尿酸血症。

[0214] 最后所应当说明的是,以上实施例仅用以说明本发明的技术方案而非对本发明保护范围的限制,尽管参照较佳实施例对本发明作了详细说明,本领域的普通技术人员应当理解,可以对本发明的技术方案进行修改或者等同替换,而不脱离本发明技术方案的实质和范围。