

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03803774.2

C07D239/42

C07D213/73

C07D401/04

C07D405/04

C07D409/04

A61K 31/505

A61P 3/10

[43] 公开日 2005 年 6 月 22 日

[11] 公开号 CN 1630644A

[22] 申请日 2003.2.5 [21] 申请号 03803774.2

[30] 优先权

[32] 2002. 2. 13 [33] EP [31] 02003114.2

[86] 国际申请 PCT/EP2003/001107 2003. 2. 5

[87] 国际公布 WO2003/068757 英 2003. 8. 21

[85] 进入国家阶段日期 2004. 8. 12

[71] 申请人 霍夫曼 - 拉罗奇有限公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 马库斯·伯林格

贝恩德·米夏埃尔·勒夫勒

延斯 - 乌韦·彼得斯

马蒂亚斯·斯特格 彼得·魏斯

[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司

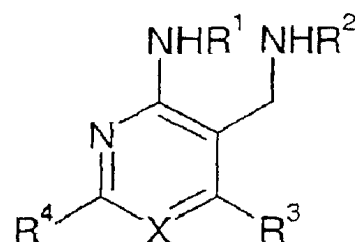
代理人 柳春琦

权利要求书 8 页 说明书 52 页

[54] 发明名称 新型吡啶 - 和嘧啶 - 衍生物

[57] 摘要

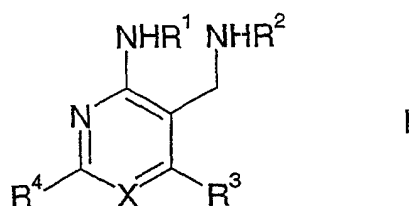
本发明涉及式 (I) 化合物, 其中 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 和 X 如说明书和权利要求书中所定义, 及其药用盐。本发明的化合物用于治疗 and/或预防与 DPP IV 有关的疾病, 例如糖尿病, 特别是非 - 胰岛素依赖型糖尿病和糖耐量损伤。



ISSN 1008-4274

1. 式(I)化合物

5



10

其中

X 为 N 或 C-R⁵;R¹ 和 R² 独立地为氢或低级烷基;

15

R³ 为杂环基; 独立地被低级烷基、低级烷氧基、全氟-低级烷基、氨基或卤素一-、二-或三-取代的杂环基; 芳基; 或独立地被卤素、低级烷基、低级烷氧基、氨基、或全氟-低级烷基一-、二-或三-取代的芳基;

R⁴ 为低级烷基; 低级烷氧基; 低级烷硫基; 杂环基; 独立地被低级烷基、低级烷氧基、全氟-低级烷基、氨基或卤素一-、二-或三-取代的杂环基; 芳基; 独立地被低级烷基、低级烷氧基、卤素、氨基或全氟-低级烷基一-、二-或三-取代的芳基; 芳氧基低级烷基或环烷基;

20

R⁵ 为氢或低级烷基;

及其药用盐。

2. 按照权利要求 1 的化合物, 其中 R¹ 为氢。3. 按照权利要求 1-2 中任何一项的化合物, 其中 R² 为氢。

4. 按照权利要求 1-3 中任何一项的化合物, 其中 X 为 N。

25

5. 按照权利要求 1-4 中任何一项的化合物, 其中 R³ 为选自下组的杂环基: 吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噻吩基, 吡咯基, 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基, 苯并咪唑基, 苯并噻吩基, 二苯并咪唑基, 噁唑基, 咪唑基, 噻唑基, 异噻唑基, 吡唑基, 异噻唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 四唑基, 噁三唑基, 噻三唑基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡咯烷基, 氮杂环庚烷基, 和吗啉代, 其中杂环基任选独立地被卤素、氨基、全氟-低级烷基、低级

30

烷基或低级烷氧基一-、二-或三-取代。

6. 按照权利要求 5 的化合物，其中 R^3 为未取代的噻吩基或未取代的苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基。

7. 按照权利要求 1-4 中任何一项的化合物，其中 R^3 为苯基，其任
5 独立地被低级烷基、低级烷氧基、卤素、氨基或全氟-低级烷基邻-、间-
或对-位取代。

8. 按照权利要求 7 的化合物，其中 R^2 为 2,4-二氯-苯基。

9. 按照权利要求 1-8 中任何一项的化合物，其中 R^4 为苯基，其任
10 独立地被卤素、氨基、低级烷基、全氟-低级烷基或低级烷氧基邻-、间-
和/或对-位取代。

10. 按照权利要求 1-8 中任何一项的化合物，其中 R^4 为低级烷氧基。

11. 按照权利要求 1-8 中任何一项的化合物，其中 R^4 为低级烷硫基。

12. 按照权利要求 1-8 中任何一项的化合物，其中 R^4 为选自下组的杂
15 环残基：吡啶基，噻吩基，吡啶基，苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基，苯并呋喃
基，苯并噻吩基，二苯并呋喃基，吡咯烷基，氮杂环庚烷基和吗啉代，其中
杂环残基可以独立地被卤素、氨基、全氟-低级烷基、低级烷基或低级烷
氧基一-、二-或三-取代。

13. 按照权利要求 1-12 中任何一项的化合物，其中 X 为 N， R^1 和 R^2
20 为氢， R^3 为 2,4-二氯-苯基，和 R^4 为甲氧基，甲硫基，选自吡咯烷基和氮
杂环庚烷基的杂环残基，或苯基残基，其可以任选独立地被氟、甲基或甲
氧基邻-、间-和/或对-位取代。

14. 按照权利要求 1-13 中任何一项的化合物，其中 X 为 N 或 C- R^5 ，
 R^1 为氢或低级烷基， R^2 为氢或低级烷基， R^3 为未取代的噻吩基，未取代
25 的苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基，或苯基，其可以独立地被低级烷基、低级
烷氧基、卤素或全氟-低级烷基邻-、间-和/或对-位取代， R^4 为低级烷基，低
级烷氧基，低级烷硫基， C_{3-6} -环烷基，选自下组的杂环基：吡啶基，噻吩基，
吡啶基，苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基，苯并呋喃基，苯并噻吩基，二苯并
呋喃基，吡咯烷基，氮杂环庚烷基和吗啉代，其中杂环残基可以独立地被
30 低级烷基或低级烷氧基一-或二-取代，萘残基，其可以被低级烷氧基一-
取代，苯基残基，其可以独立地被卤素、氨基、低级烷基、全氟-低级烷

基或低级烷氧基邻-、间-和/或对-位取代，或苯氧基低级烷基，其中苯基部分被卤素取代，和 R⁵ 为氢或低级烷基。

15. 按照权利要求 1-14 中任何一项的化合物，其选自
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-2-苯基-6-对甲苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-2-苯基-6-邻甲苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-间甲苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二甲基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,5-二甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-2-苯并呋喃-2-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(1H-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-间甲苯基-嘧啶-4-基胺，
- 2-(4-氨基-3-甲氧基-苯基)-5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-2-氮杂环庚烷-1-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,4-二氟-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-吡咯烷-1-基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-噻吩-2-基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-2-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-甲氧基-嘧啶-4-基胺，

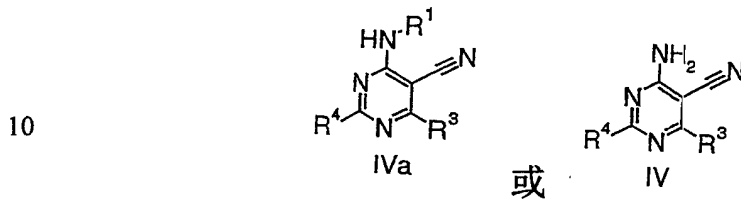
- 5-氨基甲基-2-环丙基-6-苯基-嘧啶-4-基胺 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-对甲苯基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-2-(3-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-萘-2-基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-萘-1-基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,5-二氟-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(2-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(4-乙基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-异丙基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-2-(2-氯-4-氟-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-2-苯并[b]噻吩-2-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-2-苯基-6-间甲苯基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-2-苯基-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-邻甲苯基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2-氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
- 5-氨基甲基-6-(2-溴-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,

- 5-氨基甲基-2-二苯并呋喃-2-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5 5-氨基甲基-2-(1H-吡啶-2-基)-6-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-环丙基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2-氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-苯基-6-(2-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-苯并呋喃-2-基-6-苯基-嘧啶-4-基胺,
10 5-氨基甲基-6-(4-氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-6-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-苯基-2-吡啶-4-基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(3-氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-苯基-2-噻吩-2-基-嘧啶-4-基胺,
15 5-氨基甲基-6-(3-氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2,6-二苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-苯基-6-噻吩-3-基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(3-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
20 6-(2,4-二氯-苯基)-5-甲基氨基甲基-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
3-氨基甲基-4-(2,4-二氯-苯基)-6-苯基-吡啶-2-基胺,
3-氨基甲基-4-(2,4-二氯-苯基)-5-甲基-6-苯基-吡啶-2-基胺,
[5-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基]-甲基-胺,
5-氨基甲基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-(4-甲氧基-苯基)-嘧
25 啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
[5-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基]-异丙基-胺,
(5-氨基甲基-2,6-二苯基-嘧啶-4-基)-甲基-胺,
3-氨基甲基-4-(4-氯-苯基)-5-甲基-6-苯基-吡啶-2-基胺,
30 3-氨基甲基-4-(4-氯-苯基)-6-苯基-吡啶-2-基胺,

3-氨基甲基-4,6-二-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基胺,和
3-氨基甲基-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-6-苯基-吡啶-2-基胺,
及其药用盐。

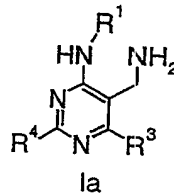
16. 制备按照权利要求 1-15 中任何一项的式(I)化合物的方法, 该方
5 法包括:

(a) 将下式的腈



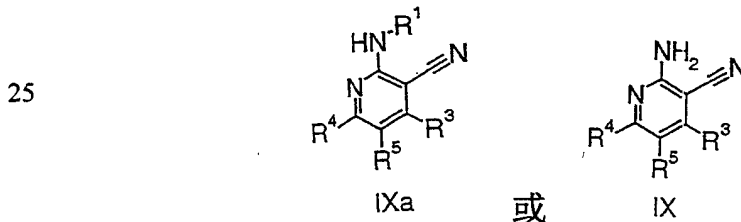
其中 R¹、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1-15 中任何一项所定义;
还原为下式的胺

15



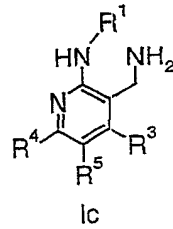
20

其中 R¹、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1-15 中任何一项所定义;
(b) 将下式的腈



其中 R¹、R³、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1-15 中任何一项所定义;
还原为式 Ic 的胺

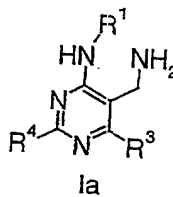
30



5

其中 R¹、R³、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1-15 中任何一项所定义；

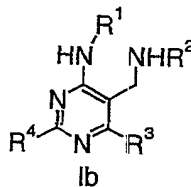
(c) 将式 Ia 的胺



10

其中 R¹、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1-15 中任何一项所定义；

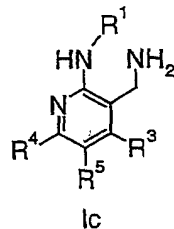
15 烷基化成式 Ib 化合物



20

其中 R¹、R²、R³ 和 R⁴ 如权利要求 1-15 中任何一项所定义；

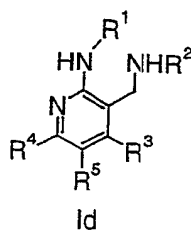
(d) 将式 Ic 的胺



25

其中 R¹、R³、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1-15 中任何一项所定义；

30 烷基化成式 Id 化合物



5

其中 R¹、R²、R³、R⁴ 和 R⁵ 如权利要求 1-15 中任何一项所定义。

17. 通过权利要求 16 的方法制备的按照权利要求 1-15 中任何一项的化合物。

18. 药物组合物，其含有按照权利要求 1-15 中任何一项的化合物和药用载体和/或辅剂。

19. 权利要求 1-15 中任何一项的化合物，其用作治疗活性物质。

20. 权利要求 1-15 中任何一项的化合物，其用作治疗和/或预防与 DPP IV 有关的疾病的治疗活性物质。

21. 一种用于治疗和/或预防与 DPP IV 有关的疾病，如糖尿病、非-胰岛素依赖型糖尿病、糖耐量损伤、肠疾病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、高血压、利尿剂对其产生有益效果的疾病、肥胖、和/或代谢综合症的方法，该方法包括给人或动物施用权利要求 1-15 中任何一项的化合物。

22. 权利要求 1-15 中任何一项的化合物用于治疗 and/或预防与 DPP IV 有关的疾病的用途。

23. 权利要求 1-15 中任何一项的化合物用于治疗 and/或预防糖尿病、非-胰岛素依赖型糖尿病、糖耐量损伤、肠疾病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、高血压、利尿剂对其产生有益效果的疾病、肥胖、和/或代谢综合症的用途。

24. 权利要求 1-15 中任何一项的化合物在制备治疗和/或预防与 DPP IV 有关的疾病的药物中的用途。

25. 权利要求 1-15 中任何一项的化合物在制备治疗和/或预防糖尿病、非-胰岛素依赖型糖尿病、糖耐量损伤、肠疾病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、高血压、利尿剂对其产生有益效果的疾病、肥胖、和/或代谢综合症的药物中的用途。

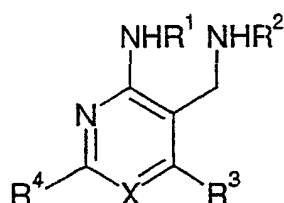
26. 基本上如本文所述的新型化合物、工艺和方法以及这种化合物的用途。

新型吡啶-和嘧啶-衍生物

5

本发明涉及吡啶-和-嘧啶衍生物，它们的制备，和它们作为药物的用途。尤其是，本发明涉及式(I)化合物：

10



其中

X 为 N 或 C-R⁵;

15

R¹ 和 R² 独立为氢或低级烷基;

R³ 为杂环基; 独立地被低级烷基、全氟-低级烷基、氨基、低级烷氧基或卤素一-、二-或三-取代的杂环基; 芳基; 或独立地被卤素、低级烷基、氨基、低级烷氧基或全氟-低级烷基一-、二-或三-取代的芳基;

20

R⁴ 为低级烷基; 低级烷氧基; 低级烷硫基; 杂环基; 独立地被低级烷基、低级烷氧基、全氟-低级烷基、氨基或卤素一-、二-或三-取代的杂环基; 芳基; 或独立地被低级烷基、低级烷氧基、卤素、氨基或全氟-低级烷基一-、二-或三-取代的芳基; 芳氧基低级烷基或环烷基;

R⁵ 为氢或低级烷基;

及其药用盐。

25

二肽基肽酶 IV (EC.3.4.14.5, 下文简称为 DPP-IV) 涉及调节若干激素的活性。具体地说, DPP-IV 快速有效地降解胰高血糖素样肽 1 (GLP-1), 该激素是胰岛素产生和分泌的最有效的刺激剂之一。DPP-IV 的抑制能够强化内源性 GLP-1 的效果, 导致血浆胰岛素浓度升高。对于葡萄糖耐量受损以及 II 型糖尿病患者, 较高的血浆胰岛素浓度将缓和危险的高血糖症, 由此降低组织损伤的风险。DPP-IV 抑制剂已表明可作为治疗糖耐量

30

损伤和 II 型糖尿病（例如 Vilhauer, WO98/19998）的候选药物。本领域的其它相关状况在 WO 99/38501, DE 19616486, DE 19834591, WO 01/40180, WO 01/55105, US6,110,949, WO 00/34241 和 US 6,011,155 中有所描述。

我们已经发现能够非常有效地降低血糖水平的新型 DPP-IV 抑制剂。

5 本发明的化合物用于治疗 and/or 预防糖尿病，特别是非胰岛素依赖型糖尿病，和/or 糖耐量损伤，以及其它疾病，其中通常由 DPP-IV 灭活的肽的作用的增加获得治疗益处。令人惊奇地发现本发明的化合物还可以用于治疗 and/or 预防肥胖，肠疾病（Bowl disease），溃疡性结肠炎，局限性回肠炎 (Morbus Crohn)，和/or 代谢综合症。而且本发明的化合物可以用作利尿剂，
10 用于治疗 and/or 预防高血压。出乎意料地是，本发明的化合物与本领域已知的其它 DPP IV 抑制剂相比，在例如药代动力学和生物利用度方面表现改进的治疗和药理学性质。

除非另有说明，下列定义用于解释和定义在本文中用于描述本发明的多个术语的含义和范围。

15 在本文中，术语“低级”用于表示由 1 至 6 个，优选 1 至 4 个碳原子组成的基团。

术语“卤素”是指氟，氯，溴和碘，优选氟，溴和氯。最优选的卤素是氯。

术语“烷基”，单独或与其它基团结合，是指 1-20 个碳原子，优选 1-16
20 个碳原子，更优选 1-10 个碳原子的支链或直链一价饱和脂族烃基。术语“低级烷基”，单独或与其它基团结合，是指 1-6 个碳原子，优选 1-4 个碳原子的支链或直链一价烷基。该术语进一步示例为如甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，仲丁基，异丁基，叔丁基，正戊基，3-甲基丁基，正己基，2-乙基丁基等等。优选的低级烷基残基为甲基和乙基，特别优选甲
25 基。

术语“全氟-低级烷基”是指其中低级烷基的全部氢原子都被氟取代或置换的低级烷基。其中优选的全氟-低级烷基为三氟甲基，五氟乙基和七氟丙基，特别优选三氟甲基。

术语“烷氧基”是指基团 R'-O-，其中 R' 是烷基。术语“低级-烷氧基”
30 是指基团 R'-O-，其中 R' 是低级烷基。低级烷氧基的实例例如有甲氧基，乙

氧基, 丙氧基, 异丙氧基, 丁氧基, 异丁氧基和己氧基, 特别优选甲氧基。

术语“低级烷基硫基”是指基团 $R'-S-$, 其中 R' 是如上定义的低级烷基。

术语“环烷基”是指 1 至 6 个, 优选 3 至 5 个碳原子的一价碳环基。该术语进一步示例为环丙基, 环丁基, 环戊基和环己基, 优选环丙基。

5 术语“杂环基”表示饱和的、不饱和的或芳香一价 5-至 7-元单环, 9-元双环或 13-元三环基团, 其具有至少一个选自氮、硫和氧的杂原子, 或其组合。杂环基残基的实例是吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噻吩基, 吡咯基, 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基, 苯并咪唑基, 苯并噻吩基, 二苯并咪唑基, 噁唑基, 咪唑基, 噻唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 异噻唑基, 噁二唑基, 噻二
10 唑基, 三唑基, 四唑基, 噁三唑基, 噻三唑基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡咯烷基, 氮杂环庚烷基, 和吗啉代。所述杂环基残基可以独立地被卤素, 氨基, 全氟-低级烷基, 低级烷基或低级烷氧基, 优选被低级烷基或低级烷氧基一-、二-或三-取代。

术语“芳基”表示芳香一价单-或多环基, 如苯基和萘基, 优选苯基,
15 其可任选独立地被下列基团一-、二-或三-取代: 低级烷基, 低级烷氧基, 卤素, 氨基或全氟-低级烷基, 优选低级烷基, 低级烷氧基和卤素。

术语“芳氧基低级烷基”表示如上定义的芳基通过氧基连接到低级亚烷基, 即芳基-O-R, 其中 R 为低级亚烷基。

术语“药用盐”包含式 (I) 的化合物与无机或有机酸如盐酸, 氢溴
20 酸, 硝酸, 硫酸, 磷酸, 柠檬酸, 甲酸, 马来酸, 乙酸, 富马酸, 琥珀酸, 酒石酸, 甲磺酸, 水杨酸, 对甲苯磺酸等的盐, 其对活的生物体无毒。优选的与酸成的盐为甲酸盐, 马来酸盐, 柠檬酸盐, 盐酸盐, 氢溴酸盐和甲磺酸盐, 尤其优选盐酸盐。

在本发明的一个实施方案中, R^1 是低级烷基, 优选甲基和异丙基。在
25 一个优选实施方案中, R^1 是氢。

在本发明的另一个实施方案中, R^2 是低级烷基, 优选甲基。在一个优选实施方案中, R^2 是氢。

在本发明的一个实施方案中, X 是 N。在另一个实施方案中, X 是 $C-R^5$ 。优选 X 是 N。

30 在一个实施方案中, R^3 是杂环基, 如吡啶基, 嘧啶基, 咪唑基, 噻吩

基, 吡啶基, 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 二
苯并呋喃基, 噁唑基, 咪唑基, 噻唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 异噻唑基, 噁
二唑基, 噻二唑基, 三唑基, 四唑基, 噁三唑基, 噻三唑基, 哒嗪基, 吡嗪
基, 吡咯烷基, 氮杂环庚烷基和吗啉代, 其中杂环基残基可以任选独立地
5 被低级烷基、低级烷氧基、全氟-低级烷基、氨基或卤素, 优选地被低级
烷基、低级烷氧基或卤素一、二-或三-取代。优选的杂环基残基 R^3 为未
取代的噻吩基和未取代的苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基。在一个优选实施方
案中, R^3 是芳基, 优选苯基, 其任选独立地被低级烷基、低级烷氧基、卤
素、氨基或全氟-低级烷基, 优选地被卤素、低级烷基、全氟-低级烷基或
10 低级烷氧基邻-、间-和/或对-, 优选地邻-和对-位取代。最优选的残基 R^3
为 2,4-二氯-苯基。

在一个实施方案中, R^4 是芳基, 如苯基或萘基, 优选苯基。苯基残基
 R^4 可以任选独立地被卤素、氨基、低级烷基、全氟-低级烷基或低级烷氧
基, 优选地被卤素如氟、低级烷基如甲基或低级烷氧基如甲氧基邻-、间-
15 和/或对-位取代。萘基残基 R^4 优选为未取代的或被低级烷氧基如甲氧基一
-取代的。在另一个实施方案中, R^4 是低级烷氧基, 优选甲氧基。在又一
个实施方案中, R^4 是低级烷基。优选的低级烷基残基 R^4 为甲基和异丙基。
在另一个实施方案中, R^4 是环烷基, 优选环丙基。在另一个实施方案中,
 R^4 是低级烷硫基, 优选甲硫基。在另一个实施方案中, R^4 是杂环基。优
20 选的杂环基残基 R^4 为吡啶基, 嘧啶基, 呋喃基, 噻吩基, 吡啶基, 苯并[1,3]
间二氧杂环戊烯基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 二苯并呋喃基, 噁唑基,
咪唑基, 噻唑基, 异噁唑基, 吡唑基, 异噻唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 三
唑基, 四唑基, 噁三唑基, 噻三唑基, 哒嗪基, 嘧啶基, 吡嗪基, 吡咯烷基,
氮杂环庚烷基, 和吗啉代。更优选的是吡啶基, 噻吩基, 吡啶基, 苯并[1,3]
25 间二氧杂环戊烯基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 二苯并呋喃基, 吡咯烷基,
氮杂环庚烷基和吗啉代。所述杂环基残基可任选独立地被卤素、氨基、全
氟-低级烷基、低级烷基或低级烷氧基, 优选地被低级烷基或低级烷氧基
一、二-或三-取代, 优选一-或二-取代。在又一个实施方案中, R^4 是芳氧
基低级烷基。优选的芳氧基低级烷基是苯氧基低级烷基, 其中苯基被卤素
30 取代。最优选的芳氧基低级烷基是 4-氟苯氧基甲基。

在本发明的一个实施方案中，R⁵是低级烷基，优选甲基。在另一个实施方案中，R⁵是氢。

按照本发明优选的化合物是式I的那些化合物，其中X为N，R¹和R²为氢，R³为如上定义的芳基残基，优选苯基残基，其独立地被低级烷基，低级烷氧基，卤素，氨基或全氟-低级烷基邻-和对-位取代，最优选为2,4-二氯-苯基，和R⁴是烷氧基，优选甲氧基，烷硫基，优选甲硫基，芳基，优选苯基残基，其可任选独立地被如上所定义的，优选地被卤素如氟、低级烷基如甲基或低级烷氧基如甲氧基邻-、间-和/或对-位取代，或如上所定义的杂环基残基，优选吡咯烷基或氮杂环庚烷基。

10 优选的通式(I)化合物选自下组：

- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-2-苯基-6-对甲苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-2-苯基-6-邻甲苯基-嘧啶-4-基胺，
- 15 5-氨基甲基-6-(2,4-二氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-间甲苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二甲基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,5-二甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 20 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-2-苯并呋喃-2-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 25 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(1H-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-间甲苯基-嘧啶-4-基胺，
- 2-(4-氨基-3-甲氧基-苯基)-5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 5-氨基甲基-2-氮杂环庚烷-1-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺，
- 30 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,4-二氟-苯基)-嘧啶-4-基胺，

- 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-吡咯烷-1-基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-噻吩-2-基-嘧啶-4-基胺,
5 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-甲氧基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-环丙基-6-苯基-嘧啶-4-基胺 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-对甲苯基-嘧啶-4-基胺,
10 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基胺,
15 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-(3-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-萘-2-基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-萘-1-基-嘧啶-4-基胺,
20 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,5-二氟-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(2-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(4-乙基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-异丙基-嘧啶-4-基胺,
25 5-氨基甲基-2-(2-氯-4-氟-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-苯并[b]噻吩-2-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-苯基-6-间甲苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
30 5-氨基甲基-2-苯基-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺,

- 5-氨基甲基-6-(2-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-邻甲苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基
胺,
5 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2-氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2-溴-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-二苯并呋喃-2-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
10 5-氨基甲基-6-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-(1H-吡啶-2-基)-6-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-环丙基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(2-氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
15 5-氨基甲基-2-苯基-6-(2-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-苯并呋喃-2-基-6-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(4-氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-6-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-苯基-2-吡啶-4-基-嘧啶-4-基胺,
20 5-氨基甲基-6-(3-氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-苯基-2-噻吩-2-基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(3-氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-2,6-二苯基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
25 5-氨基甲基-2-苯基-6-噻吩-3-基-嘧啶-4-基胺,
5-氨基甲基-6-(3-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
6-(2,4-二氯-苯基)-5-甲基氨基甲基-2-苯基-嘧啶-4-基胺,
3-氨基甲基-4-(2,4-二氯-苯基)-6-苯基-吡啶-2-基胺,
3-氨基甲基-4-(2,4-二氯-苯基)-5-甲基-6-苯基-吡啶-2-基胺,
30 [5-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基]-甲基-胺,

5-氨基甲基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺,

5-氨基甲基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-苯基-嘧啶-4-基胺,

[5-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基]-异丙基-胺,

5 (5-氨基甲基-2,6-二苯基-嘧啶-4-基)-甲基-胺,

3-氨基甲基-4-(4-氯-苯基)-5-甲基-6-苯基-吡啶-2-基胺,

3-氨基甲基-4-(4-氯-苯基)-6-苯基-吡啶-2-基胺,

3-氨基甲基-4,6-二-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基胺,和

3-氨基甲基-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-6-苯基-吡啶-2-基胺,

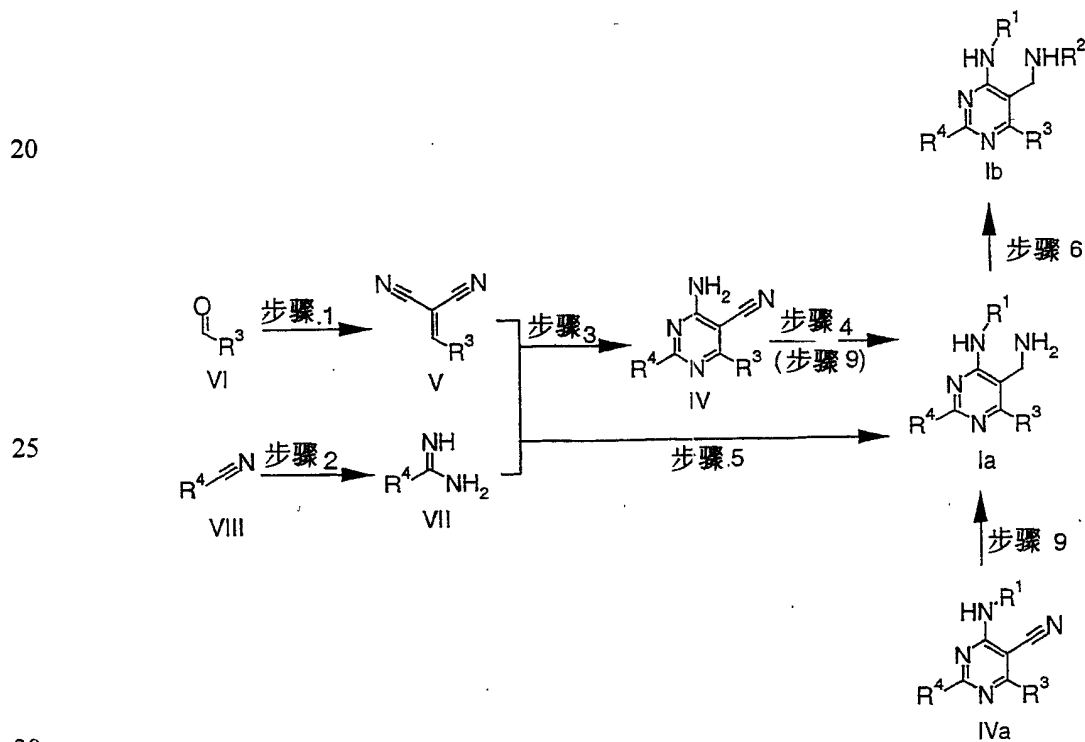
10 及其药用盐。

式 I 化合物, 其中 X 为 C-R⁵, R⁵ 为低级烷基和 R³ 为邻-取代的苯基, 可以以旋光纯的对映异构体或外消旋物的形式存在。本发明包括所有这些形式。

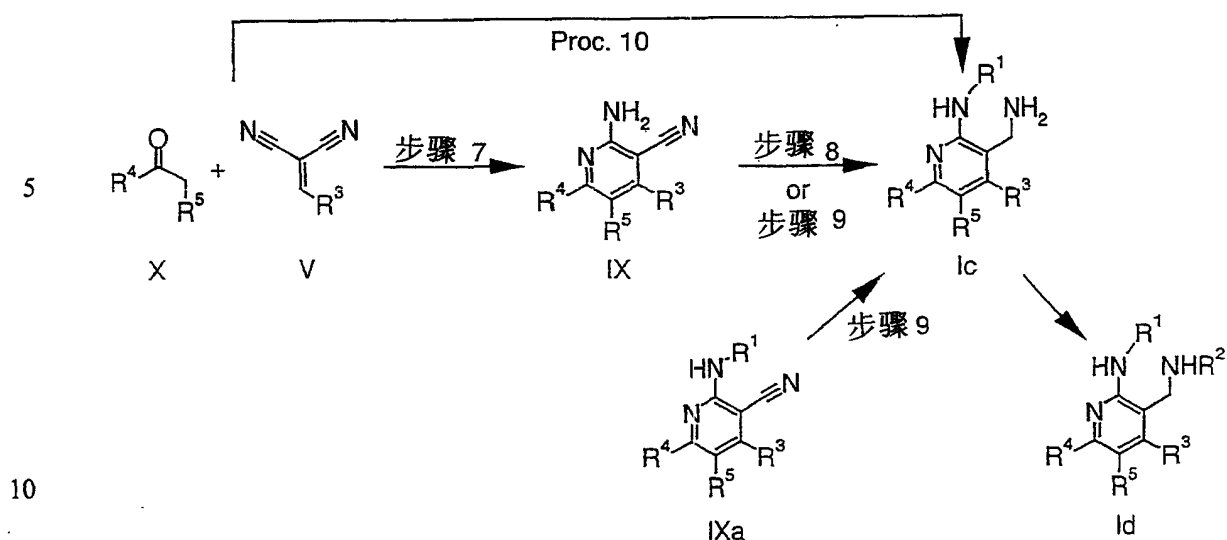
可以理解, 在本发明中通式(I)的化合物可以在官能基处衍生化, 以
15 提供在体内能够转化回母体化合物的衍生物。

本发明的化合物可以以下列反应路线 I 和 II 所述制备:

反应路线 I



反应路线 II



本发明还涉及制备式 I 化合物的方法。该方法包括分别还原式 IV, IVa, IX 和 IXa 的腈至式 Ia 和 Ic 的胺。该还原可以按照本领域已知的方法进行。例如, 该还原可以应用金属氢化物如氢化铝锂在惰性溶剂中进行。

15 式 IV 和 IVa 的腈是本领域已知的, 或可以通过本领域已知的方法从式 V 的亚芳基丙二腈和脒 VII 制备。例如, 反应可以在碱如碳酸钾存在下、在惰性溶剂如甲醇中进行。

式 IX 和 IXa 的腈是本领域已知的, 或可以通过本领域已知的方法制备。该方法之一是式 V 的亚芳基丙二腈和式 X 的酮反应。例如, 反应可以在惰性溶剂如甲醇中与醋酸铵加热下进行。

20

式 V 的亚芳基丙二腈是本领域已知的, 或可以通过本领域已知的方法制备, 例如通过芳香醛 VI 与丙二腈在碱如哌啶存在下进行。

式 VII 的脒是本领域已知的, 或可以通过本领域已知的方法制备。例如, 式 VII 的脒可以通过本领域已知的方法如 Pinner 反应从腈 VIII 制备。

25 通过本领域已知的烷基化方法, 式 Ib 和 Id 化合物可以分别从相应的式 Ia 和 Ic 化合物制备 (Bar-Haim, G.; Kol, M. *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 2663)。

本发明还涉及通过如上定义的方法制备的如上定义的式(I)化合物。

30 如上所述, 本发明的式(I)化合物可以用作治疗和/或预防与 DPP IV 有关的疾病的药物, 与 DPP IV 有关的疾病如糖尿病, 特别是非-胰岛素依赖

性糖尿病、糖耐量损伤、肠疾病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、肥胖、和/或代谢综合症，优选非-胰岛素依赖性糖尿病和/或糖耐量损伤。而且，本发明的化合物可以用作利尿剂或者用于治疗/和预防高血压。

5 本发明因此还涉及含有上述化合物和药用载体和/或辅料的药物组合物。

本发明进一步涉及上述化合物用作治疗活性物质，具体来说是由于治疗/和预防与 DPP IV 有关的疾病的治疗活性物质，与 DPP IV 有关的疾病如糖尿病，特别是非-胰岛素依赖性糖尿病、糖耐量损伤、肠疾病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、肥胖、和/或代谢综合症，优选用作治疗
10 和/或预防非-胰岛素依赖性糖尿病和/或糖耐量损伤的治疗活性物质。而且，本发明涉及上述化合物用作利尿剂或者用于治疗/和预防高血压的治疗活性物质。

在另一个实施方案中，本发明涉及治疗和/或预防与 DPP IV 有关的疾病的方法，与 DPP IV 有关的疾病如糖尿病，特别是非-胰岛素依赖性糖尿病、糖耐量损伤、肠疾病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、肥胖、和/或
15 代谢综合症，优选治疗和/或预防非-胰岛素依赖性糖尿病和/或糖耐量损伤，该方法包括给人或动物施用上述化合物。而且，本发明涉及上述化合物治疗和/或预防高血压或利尿剂对其有益的疾病。

本发明进一步涉及上述化合物用于治疗/和预防与 DPP IV 有关的
20 疾病的用途，与 DPP IV 有关的疾病如糖尿病，特别是非-胰岛素依赖性糖尿病、糖耐量损伤、肠疾病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、肥胖、和/或代谢综合症，优选用于治疗/和预防非-胰岛素依赖性糖尿病和/或糖耐量损伤。而且，本发明还涉及上述用途，其中疾病是高血压或用作利尿剂的用途。

25 另外，本发明涉及上述化合物在制备治疗和/或预防与 DPP IV 有关的疾病的药物中的用途，与 DPP IV 有关的疾病如糖尿病，特别是非-胰岛素依赖性糖尿病、糖耐量损伤、肠疾病、溃疡性结肠炎、局限性回肠炎、肥胖、和/或代谢综合症，优选用于治疗/和预防非-胰岛素依赖性糖尿病和/或糖耐量损伤。这种药物含有上述化合物。而且，本发明涉及上述用途，
30 其中疾病是高血压或用于制备利尿剂的用途。

在上述方法和用途中，下列疾病涉及优选实施方式：糖尿病，特别是非-胰岛素依赖性糖尿病、糖耐量损伤、肥胖、和/或代谢综合症，优选非-胰岛素依赖性糖尿病和/或糖耐量损伤。

式 (I) 化合物可以通过下述方法、实施例中含出的方法、或其类似方法制备。各反应步骤的适当反应条件对于本领域普通技术人员是已知的。原料是可商购的，或者可以通过类似于下面给出的、或实施例给出的、或本领域已知的方法制备。

用下述试验测定式 I 的化合物的活性。

DPP-IV 抑制剂的活性用来源于人血浆的天然人 DPP-IV 或重组人 DPP-IV 测试。从不同捐献者收集人柠檬酸盐血浆，在无菌条件下通过 0.2 微米膜过滤，将 1 ml 等分液迅速冷冻，在 -120°C 下储藏直到使用。在比色 DPP-IV 分析中 5-10 μ l 人血浆，在荧光分析中 1.0 μ l 人血浆作为酶源，其中总分析体积为 100 μ l。将人 DPP-IV 序列的第 31-766 位氨基酸（排除了 N-末端和跨膜区）的 cDNA 克隆到巴斯德毕赤氏酵母中。表达人 DPP-IV，用包括分子排阻以及阴离子和阳离子色谱的常规柱色谱从培养基中纯化。终酶制剂的纯度，通过考马斯蓝 SDS-PAGE 测定大于 95%。在比色 DPP-IV 分析中 20 ng rec.-h DPP-IV，在荧光分析中 2 ng rec.-h DPP-IV 作为酶源，其中总分析体积为 100 μ l。

在荧光分析中，用 Ala-Pro-7-氨基-4-三氟甲基香豆素 (Calbiochem No 125510) 作为底物。将其溶于 10% DMF/H₂O 中制成 20 mM 储备液，-20°C 下贮藏直到使用。在 IC₅₀ 测定中，终底物浓度为 50 μ M。在测定动力学参数，如 K_m, V_{max}, K_i 的试验中，底物浓度在 10 μ M-500 μ M 之间改变。

在比色分析中，用 H-Ala-Pro-pNA.HCl (Bachem L-1115) 作为底物。将其溶于 10% DMF/H₂O 中制成 10 mM 储备液，-20°C 下贮藏直到使用。在 IC₅₀ 测定中，终底物浓度为 200 μ M。在测定动力学参数，如 K_m, V_{max}, K_i 的试验中，底物浓度在 100 μ M-2000 μ M 之间改变。

在 Perkin Elmer 发光分光计 LS 50B 上测定荧光，激发光波长为 400 nm，发射光波长为 505 nm，在 10 到 30 分钟内每 15 秒测定一次。通过最佳拟合线性回归计算起始速度常数。

从荧光底物中释放出的 pNA 的吸收在 Packard SpectraCount 上，在 405 nm 处测定，每隔 2 分钟检测一次，连续 30-120 分钟。通过最佳拟合线性回归计算起始速度常数。

DPP-IV 活性分析在 96 孔平板中，在 37°C 下进行，总分析体积为 100 μ l。分析缓冲液由 50 mM Tris/HCl pH 7.8 组成，其中含有 0.1mg/ml BSA 和 100 mM NaCl。试验化合物溶解于 100%DMSO，然后用 10%DMSO/H₂O 稀释到所需的浓度。该分析中，终 DMSO 浓度为 1% (v/v)。在该浓度下，DMSO 所致的酶失活为 <5%。化合物与酶预保温 (37°C, 10 分钟)，以及不与酶预保温。加入底物，立即混合，开始酶反应。

试验化合物的 IC₅₀ 测定通过至少 5 种不同化合物浓度的 DPP-IV 抑制作用的非-线性最适回归计算。酶反应的动力学参数根据至少 5 种不同底物浓度和至少 5 种不同实验化合物浓度计算。

如下表所示，本发明的优选化合物的 IC₅₀ 值为 1 nM 到 10 μ M 之间，更优选 1-100 nM。

实施例	IC ₅₀ [μ M]
76	0.391
13	0.0002
12	0.0001
23	0.013
20	0.003
43	0.389
11	0.172
16	0.0007
79	0.873

15

式 I 化合物和/或其药用盐可以以肠道内、胃肠外或局部给药的药物制剂的形式用作药物。它们例如可以以例如片剂、包衣片剂、糖锭、硬和软明胶胶囊、溶液、乳剂或混悬液的形式口服给药，例如以栓剂的形式直肠给药，例如以注射液、输注液的形式肠胃外给药，或例如以软膏剂、霜剂或油的形式局部给药。优选口服给药。

20

药物制剂的制备可以以任何本领域技术人员熟悉的方式进行,通过将所述式 I 化合物和/或它们的药用盐,任选与其它的治疗上有价值的物质组合,与适合的、非毒性的、惰性的、治疗相容的固体或液体载体物质,和如果需要的,常规药物辅料,一起制成盖仑(galenical)给药剂型。

5 适合的载体材料不仅是无机载体材料,而且还可以是有机载体材料。因此,例如乳糖,玉米淀粉或它们的衍生物,滑石,硬脂酸或它的盐等可被用作例如片剂,包衣片剂,糖锭和硬明胶胶囊的载体。软明胶胶囊的合适的载体是例如植物油,蜡,脂肪,半-固体物质和液态多元醇(但是,根据该活性成分的性质,可能有软明胶胶囊根本不需要任何载体的情况)。

10 生产溶液和糖浆的合适的载体材料是例如水,多元醇,蔗糖,转化糖等。对于注射溶液合适的载体是例如水,醇,多元醇,甘油,植物油。对于栓剂合适的载体是例如天然的或硬化油,蜡,脂肪,半-液体或液态多元醇等。局部制剂合适的载体是甘油酯、半合成和合成甘油酯、氢化油、液态蜡、液态石蜡、液态脂肪醇、固醇、聚乙二醇和纤维素衍生物。

15 通常的稳定剂,防腐剂,润湿剂,乳化剂,稠度改善剂,调味剂,改变渗透压的盐,缓冲剂,增溶剂,着色剂,掩蔽剂和抗氧化剂考虑作为药物辅料。

根据要控制的疾病、患者的年龄和个体状况和给药形式,式 I 的化合物的剂量可在一个宽的界限内变化,当然在每一个具体的病例中应适于个

20 体的需要。对于成年患者,考虑大约 1 至 1000 mg,尤其是约 1 至 100 mg 的每日剂量。根据疾病的严重程度和精确的药物动力学曲线,该化合物可以以一次或多次每日剂量单位,例如 1 至 3 个剂量单位给药。

药物制剂通常含有大约 1-500 mg,优选 1-100 mg 的式 I 化合物。

下列实施例更详细地解释本发明。但是,它们决不是以任何方式限定

25 本发明的范围。

实施例

缩略语:

MS=质谱, aq=含水的, r.t.=室温, THF=四氢呋喃, TFA=三氟乙酸, NMR=

30 核磁共振色谱, DMF=二甲基甲酰胺, DMSO=二甲基亚砷, DCM=二氯甲

烷。

实施例 1

芳基亚甲基丙二腈的合成 (反应路线 I 的步骤 1)

5 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈

在氩气气氛下, 将 2,4-二氯苯甲醛 (30.00 g, 171 mmol)和丙二腈 (13.59 g, 206 mmol)悬浮于 1-丁醇 (350 ml)。搅拌 15 分钟后, 在室温下加入 8 滴哌啶。再搅拌 3 h 后, 加入二乙醚。过滤沉淀物, 用二乙醚和己烷洗涤, 得到题述化合物, MS: m/e=222.8 (M^+), 其为无色固体(35.34 g, 10 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, d^6 -DMSO, 25°C): δ (ppm)=7.45 (1H, m), 7.59 (1H, m), 8.18 (2H, m)。

下列亚甲基丙二腈按照与上述方法类似的方法制备:

2-(4-三氟甲基-亚苄基)-丙二腈, MS: m/e=222.9 (M^+), 从 4-三氟甲基 15 苯甲醛制备, 其为固体(1.35 g, 48%)。

2-(2-甲基-亚苄基)-丙二腈, MS: m/e=168.8 (M^+),从邻-甲基苯甲醛制备, 其为固体(1.99 g, 73%)。

2-(3-甲氧基-亚苄基)-丙二腈, MS: m/e=184.7 (M^+), 从间-甲氧基苯甲醛制备, 其为固体(1.71 g, 55%)。

20 2-(2,4-二甲氧基-亚苄基)-丙二腈, MS: m/e=214.8 (M^+), 从 2,4-二甲氧基苯甲醛制备, 其为固体(2.48 g, 96%)。

2-(2,4-二甲基-亚苄基)-丙二腈, MS: m/e=182.8 (M^+), 从 2,4-二甲基苯甲醛制备, 其为固体(1.75 g, 63%)。

25 2-(2-氟-4-甲氧基-亚苄基)-丙二腈, MS: m/e=202.7 (M^+), 从 2-氟-4-甲氧基苯甲醛制备, 其为固体(1.56 g, 64%)。

2-(2,4-二氟-亚苄基)-丙二腈, MS: m/e=190.7 (M^+), 从 2,4-二氟苯甲醛制备, 其为固体(2.38 g, 96%)。

2-(4-氟-亚苄基)-丙二腈, MS: m/e=172.8 (M^+), 从 4-氟苯甲醛制备, 其为固体(1.87 g, 84%)。

30 2-(2-溴-亚苄基)-丙二腈, MS: m/e=233.8 (M^+), 从 2-溴苯甲醛制备, 其

为固体(1.59 g, 57%)。

2-(2,4-二-三氟甲基-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=290.7 (M^+)$, 从 2,4-二(三氟甲基)苯甲醛制备, 其为固体 (1.10 g, 92%)。

2-(2-氟-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=172.9 (M^+)$, 从 2-氟苯甲醛制备, 其
5 为固体(1.55 g, 75%)。

2-噻吩-3-基亚甲基-丙二腈, 从 3-噻吩甲醛制备, 其为固体 (0.4 g, 21%)。

2-(3-氟-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=160.8 (M^+)$, 从 3-氟苯甲醛制备, 其
为固体(1.72 g, 83%)。

10 2-(3-甲基-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=168.7 (M^+)$, 从间-甲基苯甲醛制备, 其为固体(0.74 g, 37%)。

2-(2-三氟甲基-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=222.8 (M^+)$, 从 2-三氟甲基
苯甲醛制备, 其为固体(2.20 g, 83%)。

15 2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基亚甲基-丙二腈, MS: $m/e=189.8 (M^+)$,
从胡椒醛制备, 其为固体(19.4 g, 98%)。

2-(4-甲基-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=168.9 (M^+)$, 从 4-甲基苯甲醛制备,
其为固体。

2-(4-氯-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=188.7 (M^+)$, 从 4-氯苯甲醛制备, 其
为固体。

20 2-(2-甲氧基-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=184.8 (M^+)$, 从 2-甲氧基苯甲
醛制备, 其为固体。

2-(2-氯-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=188.9 (M^+)$, 从 2-氯苯甲醛制备, 其
为固体。

25 2-(3-氯-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=188.9 (M^+)$, 从 3-氯苯甲醛制备, 其
为固体。

2-(4-甲氧基-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=184.7 (M^+)$, 从 4-甲氧基苯甲
醛制备, 其为固体。

2-噻吩-3-基亚甲基-丙二腈, MS: $m/e=160.8 (M^+)$, 从 3-噻吩甲醛制备,
其为固体。

30 2-(3-甲氧基-亚苄基)-丙二腈, MS: $m/e=184.8 (M^+)$, 从 3-甲氧基苯甲

醛制备，其为固体。

实施例 2

苕脒的合成(反应路线 I 中的步骤 2)

5 3,5-二甲氧基-苕脒

将无水 HCl 气体鼓泡入冷却的(-15°C) 3,5-二甲氧基苕脒 (1.50 g, 9.20 mmol)溶液中，保持 30 分钟。将反应混合液置于冰箱过夜。蒸发掉溶剂后，得到白色固体，将其溶解于乙醇。加入 9.2 ml 2 摩尔氨在甲醇中的溶液，在室温下搅拌反应混合液过夜，蒸发掉溶剂后，通过色谱(硅胶, MeOH, DCM)纯化残留物，得到题述化合物，MS: m/e=181.2 (M+H⁺), (1.21 g, 71%)。

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO, 25°C): δ (ppm)=3.80 (6H, s), 6.82 (1H, t, J=2 Hz), 7.05 (2H, t, J=2 Hz), 9.35 (3H, bs) 。

按照上述方法的类似方法制备下列苕脒:

15 3-三氟甲基-苕脒, MS: m/e=189.2 (M+H⁺), 从 3-三氟甲基-苕脒制备，其为固体(1.14 g, 69%)。

2-甲氧基-苕脒, MS: m/e=151.2 (M+H⁺), 从 2-甲氧基苕脒制备，其为固体(113 mg, 7%)。

20 3,4,5-三甲氧基-苕脒, MS: m/e=211.3 (M+H⁺), 从 3,4,5-三甲氧基-苯甲醛制备，其为固体。

3,4-二甲氧基-苕脒, MS: m/e=181.2 (M+H⁺), 从 3,4-二甲氧基-苯甲醛制备，其为固体。

噻吩-2-甲脒(carboxamidine), MS: m/e=127.1 (M+H⁺), 从噻吩-3-脒制备，其为固体。

25 2-氟苕脒, MS: m/e=139.2 (M+H⁺), 从 2-氟苕脒制备，其为固体。

4-氯苕脒, MS: m/e=154.2 (M+H⁺), 从 4-氯苕脒制备，其为固体。

4-甲基苕脒, MS: m/e=135.1 (M+H⁺), 从 4-甲基苕脒制备，其为固体。

4-甲氧基苕脒, MS: m/e=151.3 (M+H⁺), 从 4-甲氧基苕脒制备，其为固体。

30 苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲脒, MS: m/e=165.2 (M+H⁺), 从苯并[1,3]

间二氧杂环戊烯-5-腈制备, 其为固体。

萘-1-甲脒, MS: $m/e=171.2 (M+H^+)$, 从萘-1-腈制备, 其为固体。

3-甲氧基-苄脒, MS: $m/e=151.3 (M+H^+)$, 从 3-甲氧基-苄腈制备, 其为固体。

5 2-氯-4-氟苄脒, MS: $m/e=173.1 (M+H^+)$, 从 3-氯-4-氟苄腈制备, 其为固体。

2-甲基苄脒, MS: $m/e=134.1 (M+H^+)$, 从 2-甲基-苄腈制备, 其为固体。

1H-吡啶-2-甲脒, MS: $m/e=160.2 (M+H^+)$, 从 1H-吡啶-2-腈制备, 其为固体。

10 苯并咪唑-2-甲脒, MS: $m/e=161.3 (M+H^+)$, 从苯并咪唑-2-腈制备, 其为固体。

异烟脒 (Isonicotinamidine), MS: $m/e=122.2 (M+H^+)$, 从 4-氰基吡啶制备, 其为固体。

15 实施例 3

4-氨基-嘧啶-5-腈的合成 (反应路线 I 中的步骤 3)

4-氨基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-5-腈

将碳酸钾 (4.34 g, 31.4 mmol)和苄脒 (2.59 g, 21.5 mmol)加入 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈 (4 g, 17.9 mmol)在甲醇中的悬浮液中。在室温下搅拌黄色混合液 1h, 然后加热回流 2 h。冷却后, 减压下除去溶剂, 将残留物置于乙酸乙酯/冰中。分离有机相, 用水洗涤, 通过硫酸钠干燥。蒸发溶剂, 将橙色残留物置于丙酮中, 加入 1.91 g 锰酸钾。搅拌 90 min 后, 通过 decalite 过滤反应混合液, 然后蒸发。通过快速色谱(硅胶, EtOAc/己烷)纯化得到题述化合物, MS: $m/e=340.8 (M^+)$, 其为固体(2.63 g, 43%)。

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $d^6\text{-DMSO}$, 25 °C): δ (ppm)=7.48-7.60 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.30 (2H, bs), 8.60-8.70 (2H, m)。

下列 4-氨基-嘧啶-5-腈按照上述方法的类似方法制备:

4-氨基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-苯基-嘧啶-5-腈, MS: $m/e=315.9 (M^+)$, 从 2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基亚甲基-丙二腈制备, 30 其为固体(629 mg, 23%)。

4-氨基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-5-脒, MS: $m/e=346.2 (M^+)$, 从 2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基亚甲基-丙二脒和对甲氧基苄脒制备, 其为固体(78 mg, 26%)。

4-氨基-2-苯基-6-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-5-脒, MS: $m/e=340.1 (M^+)$,
5 从 2-(4-三氟甲基-亚苄基)-丙二脒制备, 其为固体(312 mg, 20%)。

4-氨基-2-苯基-6-邻甲苯基-嘧啶-5-脒, MS: $m/e=286.8 (M+H^+)$, 从 2-(2-甲基-亚苄基)-丙二脒制备, 其为固体(700 mg, 22%)。

4-氨基-6-(3-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-5-脒, MS: $m/e=301.8(M^+)$, 从 2-(3-甲氧基-亚苄基)-丙二脒制备, 其为固体(391 mg, 15%)。

10 4-氨基-2-苯基-6-间甲苯基-嘧啶-5-脒, MS: $m/e=286.1 (M^+)$, 从 2-(3-甲基-亚苄基)-丙二脒制备, 其为固体(515 mg, 28%)。

4-氨基-2-苯基-6-对甲苯基-嘧啶-5-脒, MS: $m/e=286.0 (M^+)$, 从 2-(4-甲基-亚苄基)-丙二脒制备, 其为固体(3.13 g, 37%)。

4-氨基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-嘧啶-5-脒, MS:
15 $m/e=371.2 (M+H^+)$, 从 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二脒和 3-甲氧基苄脒制备, 其为固体(17 mg, 32%)。

4-氨基-6-(2,4-二氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-5-脒, 从 2-(2,4-二氟-亚苄基)-丙二脒制备, 其为固体(430 mg, 88%)。

4-氨基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-间甲苯基-嘧啶-5-脒, MS: $m/e=308.1 (M^+)$,
20 从 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二脒和 3-甲基苄脒制备, 其为固体(150 mg, 87%)。

4-氨基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-嘧啶-5-脒, MS:
 $m/e=430.0 (M^+)$, 从 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二脒和 3,4,5-三甲氧基-苄脒制
备, 其为固体(1.4 g, 96%)。

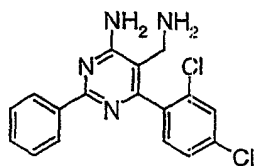
25

实施例 4

5-氨基甲基-嘧啶-4-基胺的合成(反应路线 I 中的步骤 4)

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

30



5

在氩气气氛下,将 4-氨基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-5-腈 (1.16 g, 0.34 mmol)在 THF (6 ml)中的溶液缓慢加入 LiAlH₄ 在 THF (3 ml)中的悬浮液中。在 40℃下搅拌 2 h 后,将反应混合液冷却到-20℃,加入水(0.6 ml)。15 分钟后,加入乙酸乙酯,然后将混合液通过 Decalite 过滤。分离有机相,用水洗涤,通过硫酸钠干燥。通过快速色谱 (硅胶, 甲醇, 二氯甲烷) 纯化,得到题述化合物, MS: m/e=344.2 (M⁺), 其为浅黄色固体 (0.446 g, 40%)。

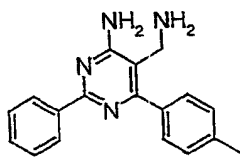
¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO, 25℃): δ (ppm)=3.35 (1H, d, J=11 Hz), 3.50 (1H, d, J=11 Hz), 7.28 (bs, 2H), 7.38-7.46 (3H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 7.75 (1H, m), 8.20-8.30 (2H, m)。

15

实施例 5

5-氨基甲基-2-苯基-6-对甲苯基-嘧啶-4-基胺

20



按照类似于实施例 4 所述的方法,从 4-氨基-2-苯基-6-对甲苯基-嘧啶-5-腈制备题述化合物, MS: m/e=289.9 (M⁺), 其为固体(190 mg, 37%)。

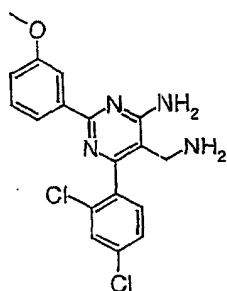
25

实施例 6

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺

30

5



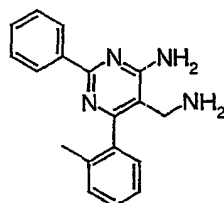
按照类似于实施例 4 所述的方法, 从 4-氨基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-嘧啶-5-腈制备题述化合物, MS: $m/e=374.9 (M^+)$, 其为固体 (1.5 mg, 9%)。

10

实施例 7

5-氨基甲基-2-苯基-6-邻甲苯基-嘧啶-4-基胺

15



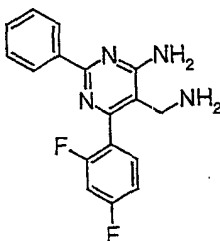
按照类似于实施例 4 所述的方法, 从 4-氨基-2-苯基-6-邻甲苯基-嘧啶-5-腈制备题述化合物, MS: $m/e=290.8 (M+H^+)$, 其为固体 (62 mg, 31%)。

20

实施例 8

5-氨基甲基-6-(2,4-二氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

25



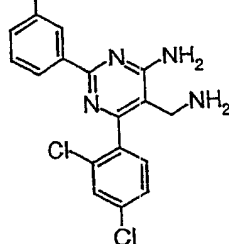
按照类似于实施例 4 所述的方法, 从 4-氨基-2-苯基-6-邻甲苯基-嘧啶-5-腈制备题述化合物, MS: $m/e=312.1 (M^+)$, 其为固体 (21 mg, 10%)。

30

实施例 9

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-间甲苯基-嘧啶-4-基胺

5



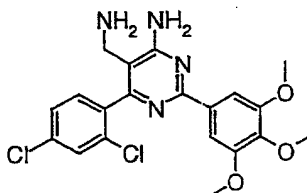
按照类似于实施例 4 所述的方法, 从 4-氨基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-间甲苯基-嘧啶-5-腈制备题述化合物, MS: $m/e=359.1 (M+H^+)$, 其为固体(1.4 mg, 92%)。

10

实施例 10

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺

15



按照类似于实施例 4 所述的方法, 从 4-氨基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,4,5-三甲氧基-苯基)-嘧啶-5-腈制备题述化合物, MS: $m/e=434.9 (M^+)$, 其为固体(164 mg, 12%)。

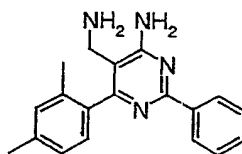
20

实施例 11

从芳基亚甲基丙二腈高通量合成 5-氨基甲基-嘧啶-4-基胺 (反应路线 I 的步骤 5)

5-氨基甲基-6-(2,4-二甲基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

25

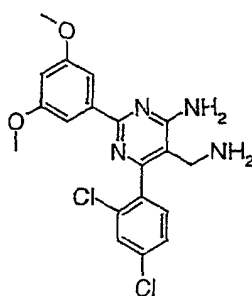


30 将苄腈 (48 mg, 0.4 mmol)和碳酸钾 (97 mg, 0.7 mmol) 置于反应瓶,

然后悬浮于 2 ml MeOH 中。加入 2-(2,4-二甲基-亚苄基)-丙二腈 (87 mg, 0.48 mmol), 将反应瓶用塞子塞住, 在室温下先振摇 30 分钟, 然后在 60 °C 下再振摇 3 h。冷却后, 过滤混合液, 在真空离心机 (zentrifuge) (45 °C) 中蒸发滤液。将残留物溶解于 2 ml 丙酮, 加入 63 mg (0.4 mmol) KMnO_4 , 在室温下振摇混合液 2 h。然后过滤反应混合液, 在真空离心机 (45 °C) 中蒸发滤液。通过自动、制备型 HPLC (YMC CombiPrep C18 柱 50×20 mm, 溶剂梯度 5-95% CH_3CN 在 0.1% TFA(aq) 中, 历时 6.0 分钟, $\lambda = 230 \text{ nm}$, 流速 40 ml/min) 纯化重新溶解的 (DMF, 1ml) 残留物, 得到 22 mg 中间体, 将其溶解于 THF (1 ml), 然后在氩气气氛下加入置于反应瓶中冷却的 (0 °C) 100 mg 氢化铝锂在 1 ml THF 中的悬浮液中。首先在室温下振摇反应混合液 2 h, 然后在 40 °C 下继续振摇 4 h。冷却后, 小心加入水, 过滤混合液。在真空离心机 (45 °C) 中蒸发滤液。通过自动、制备型 HPLC (YMC CombiPrep C18 柱 50×20 mm, 溶剂梯度 5-95% CH_3CN 在 0.1% TFA(aq) 中, 历时 6.0 分钟, $\lambda = 230 \text{ nm}$, 流速 40 ml/min) 纯化重新溶解的 (DMF, 1ml) 残留物, 得到 8 mg (7%) 题述化合物, MS: $m/e = 304.9 (\text{M}^+)$, 其为固体。

实施例 12

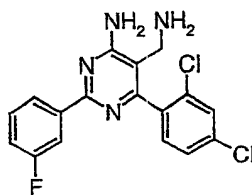
5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,5-二甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺



按照实施例 11 所述的类似方法, 从 3,5-二甲氧基-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e = 405.4 (\text{M} + \text{H}^+)$, 其为固体。

实施例 13

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺

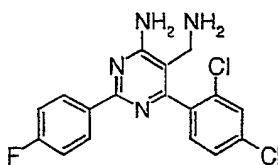


5

按照实施例 11 所述的类似方法, 从 3-氟-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=362.9 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 14

10 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺

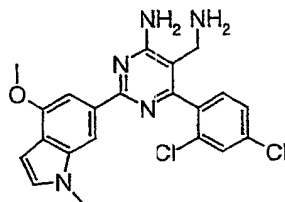


15

按照实施例 11 所述的类似方法, 从 4-氟-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=362.9 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 15

20 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-6-基)-嘧啶-4-基胺



25

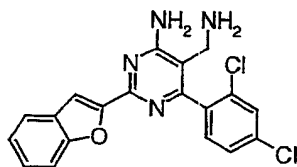
按照实施例 11 所述的类似方法, 从 4-甲氧基-1-甲基-1H-吡啶-6-甲脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=428.0 (M+H^+)$, 其为固体。

30

实施例 16

5-氨基甲基-2-苯并呋喃-2-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺

5



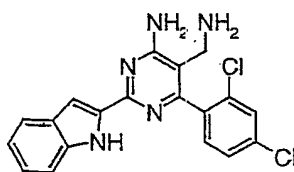
按照实施例 11 所述的类似方法, 从苯并呋喃-2-甲脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=385.3 (M+H^+)$, 其为固体。

10

实施例 17

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(1H-吡啶-2-基)-嘧啶-4-基胺

15

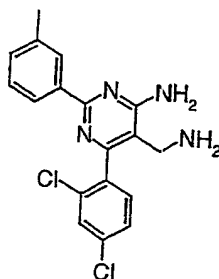


按照实施例 11 所述的类似方法, 从 1H-吡啶-2-甲脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=383.9 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 18

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-间甲苯基-嘧啶-4-基胺

25



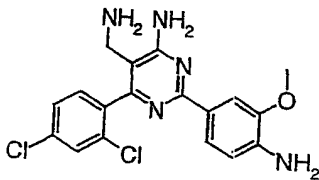
按照实施例 11 所述的类似方法, 从 3-甲基-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=359.1 (M+H^+)$, 其为固体。

30

实施例 19

2-(4-氨基-3-甲氧基-苄基)-5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苄基)-嘧啶-4-基胺

5



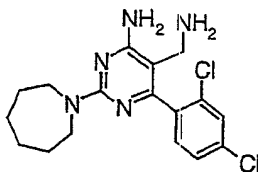
按照实施例 11 所述的类似方法, 从 4-氨基-3-甲氧基-苄胺和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=389.9 (M+H^+)$, 其为固体。

10

实施例 20

5-氨基甲基-2-氮杂环庚烷-1-基-6-(2,4-二氯-苄基)-嘧啶-4-基胺

15



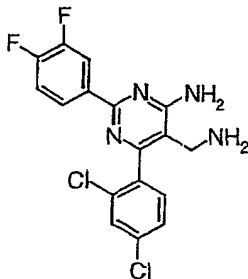
按照实施例 11 所述的类似方法, 从氮杂环庚烷-1-甲胺和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=366.0 (M+H^+)$, 其为固体。

20

实施例 21

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苄基)-2-(3,4-二氟-苄基)-嘧啶-4-基胺

25



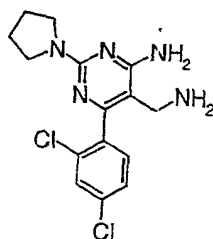
按照实施例 11 所述的类似方法, 从 3,4-二氟-苄胺和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=381.3 (M+H^+)$, 其为固体。

30

实施例 22

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-吡咯烷-1-基-嘧啶-4-基胺

5



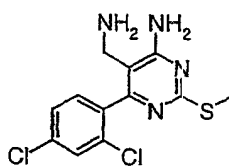
按照实施例 11 所述的类似方法, 从吡咯烷-1-甲脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e = 337.8 (M^+)$, 其为固体。

10

实施例 23

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基硫烷基-嘧啶-4-基胺

15



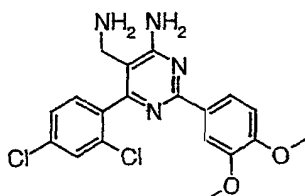
按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-甲基-异硫脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e = 315.2 (M^+)$, 其为固体。

20

实施例 24

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺

25



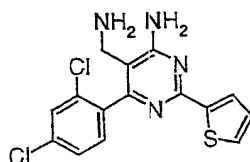
按照实施例 11 所述的类似方法, 从 3,4-二甲氧基-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e = 405.3 (M+H^+)$, 其为固体。

30

实施例 25

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-噻吩-2-基-嘧啶-4-基胺

5



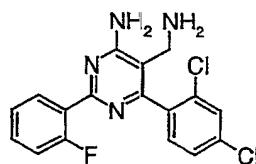
按照实施例 11 所述的类似方法，从噻吩-2-甲脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e = 351.2 (M+H^+)$ ，其为固体。

10

实施例 26

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(2-氟-苯基)-嘧啶-4-基胺

15



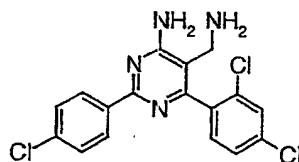
按照实施例 11 所述的类似方法，从 2-氟苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e = 363.0 (M+H^+)$ ，其为固体。

20

实施例 27

5-氨基甲基-2-(4-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺

25



按照实施例 11 所述的类似方法，从 4-氯-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e = 377.8 (M+H^+)$ ，其为固体。

30

实施例 28

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-甲氧基-嘧啶-4-基胺

5

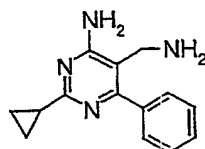


按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-甲基-异脲和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=337.8 (M+H^+)$, 其为固体。

10 实施例 29

5-氨基甲基-2-环丙基-6-苄基-嘧啶-4-基胺

15

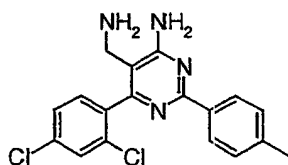


按照实施例 11 所述的类似方法, 从环丙烷甲脲和 2-亚苄基-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=240.1 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 30

20 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-对甲苯基-嘧啶-4-基胺

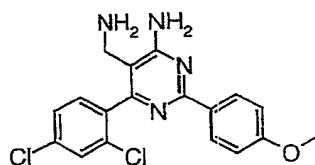
25



按照实施例 11 所述的类似方法, 从 4-甲基苄脲和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=358.2 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 31

30 5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺

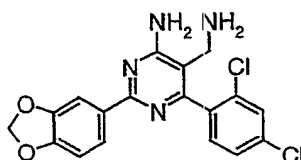


5

按照实施例 11 所述的类似方法，从 4-甲氧基苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e = 375.3 (M+H^+)$ ，其为固体。

实施例 32

10 5-氨基甲基-2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺



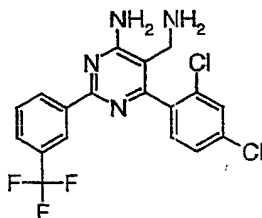
15

按照实施例 11 所述的类似方法，从苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-甲脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e = 388.2 (M^+)$ ，其为固体。

20

实施例 33

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺



25

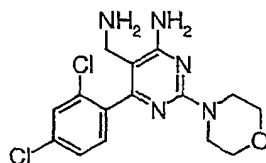
按照实施例 11 所述的类似方法，从 3-三氟甲基-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e = 412.9 (M+H^+)$ ，其为固体。

30

实施例 34

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-吗啉-4-基-嘧啶-4-基胺

5



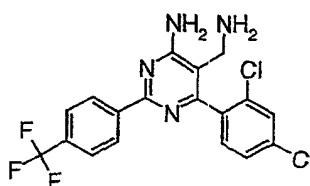
按照实施例 11 所述的类似方法，从吗啉-4-甲脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=353.9 (M+H^+)$ ，其为固体。

10

实施例 35

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺

15



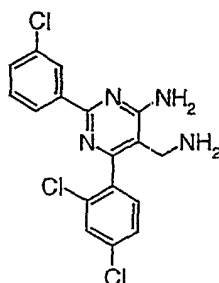
按照实施例 11 所述的类似方法，从 4-三氟甲基-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=412.9 (M+H^+)$ ，其为固体。

20

实施例 36

5-氨基甲基-2-(3-氯-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺

25



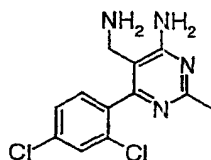
按照实施例 11 所述的类似方法，从 3-氯苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=378.8 (M+H^+)$ ，其为固体。

30

实施例 37

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-甲基-嘧啶-4-基胺

5



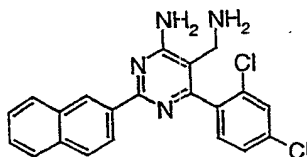
按照实施例 11 所述的类似方法，从乙脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=282.9 (M+H^+)$ ，其为固体。

10

实施例 38

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-萘-2-基-嘧啶-4-基胺

15



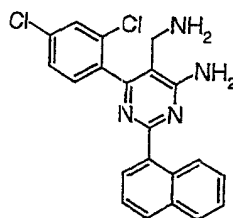
按照实施例 11 所述的类似方法，从萘-2-甲脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=394.9 (M+H^+)$ ，其为固体。

20

实施例 39

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-萘-1-基-嘧啶-4-基胺

25



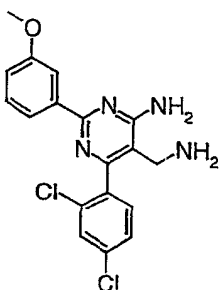
按照实施例 11 所述的类似方法，从萘-1-甲脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=395.3 (M+H^+)$ ，其为固体。

30

实施例 40

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺

5



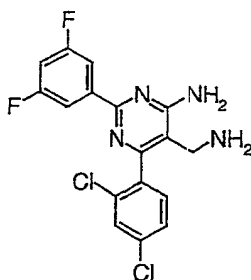
按照实施例 11 所述的类似方法, 从 3-甲氧基苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=374.8 (M+H^+)$, 其为固体。

10

实施例 41

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(3,5-二氟-苯基)-嘧啶-4-基胺

15



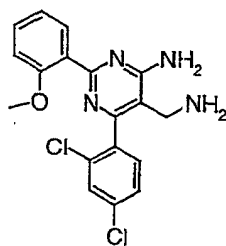
按照实施例 11 所述的类似方法, 从 3,5-二氟苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=380.9 (M+H^+)$, 其为固体。

20

实施例 42

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(2-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺

25



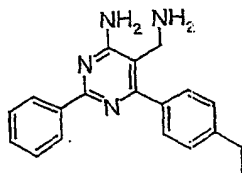
按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-甲氧基苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=374.8 (M+H^+)$, 其为固体。

30

实施例 43

5-氨基甲基-6-(4-乙基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

5

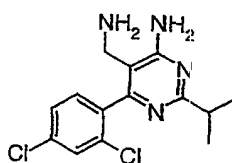


按照实施例 11 所述的类似方法，从 2-(4-乙基-亚苄基)-丙二腈制备题
10 述化合物，MS: $m/e=304.8 (M+H^+)$ ，其为固体。

实施例 44

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-异丙基-嘧啶-4-基胺

15

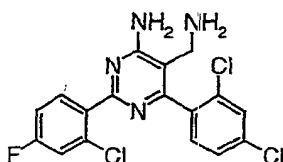


按照实施例 11 所述的类似方法，从异丁脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙
20 二腈制备题述化合物，MS: $m/e=311.2 (M+H^+)$ ，其为固体。

实施例 45

5-氨基甲基-2-(2-氯-4-氟-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺

25

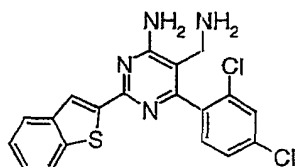


按照实施例 11 所述的类似方法，从 2-氯-4-氟-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚
30 苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=396.8 (M+H^+)$ ，其为固体。

实施例 46

5-氨基甲基-2-苯并[b]噻吩-2-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺

5

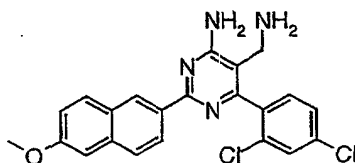


按照实施例 11 所述的类似方法, 从苯并[b]噻吩-2-甲脒和 2-(2,4-二氯-
10 -亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=400.9 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 47

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(6-甲氧基-萘-2-基)-嘧啶-4-基胺

15

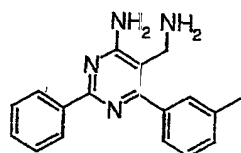


按照实施例 11 所述的类似方法, 从 6-甲氧基-萘-2-甲脒和 2-(2,4-二氯-
20 -亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=425.0 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 48

5-氨基甲基-2-苯基-6-间甲苯基-嘧啶-4-基胺

25

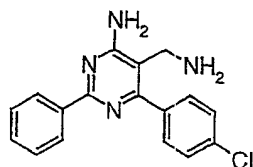


按照实施例 11 所述的类似方法, 从 4-氨基-2-苯基-6-间甲苯基-嘧啶-5-
30 腈制备题述化合物, MS: $m/e=291.2 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 49

5-氨基甲基-6-(4-氯-苄基)-2-苄基-嘧啶-4-基胺

5

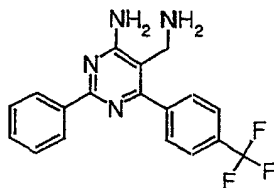


按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(4-氯-苄基)-丙二腈制备题述
10 化合物, MS: $m/e=311.0 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 50

5-氨基甲基-2-苄基-6-(4-三氟甲基-苄基)-嘧啶-4-基胺

15

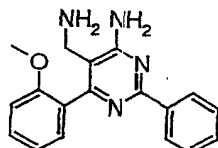


按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(4-三氟甲基-苄基)-丙二腈制
20 备题述化合物, MS: $m/e=344.0 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 51

5-氨基甲基-6-(2-甲氧基-苄基)-2-苄基-嘧啶-4-基胺

25

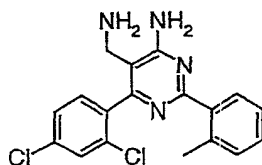


按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(2-甲氧基-苄基)-丙二腈制备
30 题述化合物, MS: $m/e=306.8 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 52

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-邻甲苯基-嘧啶-4-基胺

5



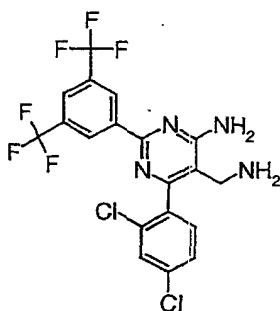
按照实施例 11 所述的类似方法，从 2-甲基-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=358.9 (M+H^+)$ ，其为固体。

10

实施例 53

5-氨基甲基-2-(3,5-二-三氟甲基-苯基)-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺

15



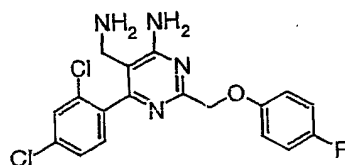
按照实施例 11 所述的类似方法，从 3,5-二-三氟甲基-苄脒和 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=481.2 (M+H^+)$ ，其为固体。

20

实施例 54

5-氨基甲基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-(4-氟-苯氧基甲基)-嘧啶-4-基胺

25



按照实施例 11 所述的类似方法，从 2-(4-氟-苯氧基)-乙脒和 2-(2,4-二

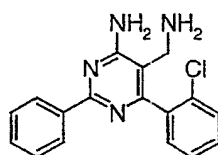
30

氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=392.8 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 55

5-氨基甲基-6-(2-氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

5

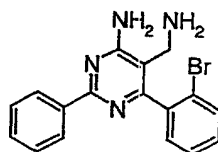


10 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(2-氯-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=311.0 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 56

5-氨基甲基-6-(2-溴-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

15

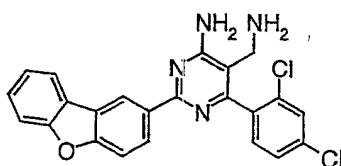


20 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(2-溴-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=354.8 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 57

5-氨基甲基-2-二苯并呋喃-2-基-6-(2,4-二氯-苯基)-嘧啶-4-基胺

25



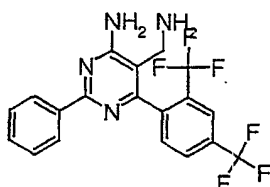
30 按照实施例 11 所述的类似方法, 从二苯并呋喃-2-甲脒和 2-(2,4-二氯-

亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=434.9 (M^+)$, 其为固体。

实施例 58

5-氨基甲基-6-(2,4-二-三氟甲基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

5

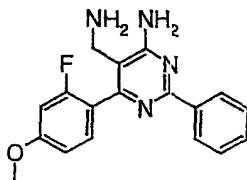


10 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(2,4-二-三氟甲基-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=413.0 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 59

5-氨基甲基-6-(2-氟-4-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

15

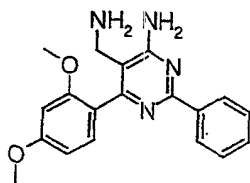


20 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(2-氟-4-甲氧基-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=324.8 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 60

5-氨基甲基-6-(2,4-二甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

25



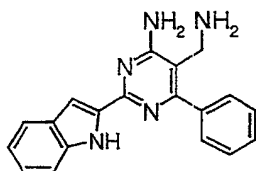
30 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(2,4-二甲氧基-亚苄基)-丙二腈

制备题述化合物，MS: $m/e=336.8$ (M^+)，其为固体。

实施例 61

5-氨基甲基-2-(1H-吡啶-2-基)-6-苯基-嘧啶-4-基胺

5

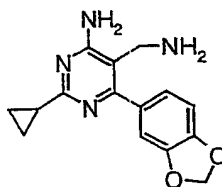


10 按照实施例 11 所述的类似方法，从 1H-吡啶-2-甲脒和 2-亚苄基-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=315.8$ ($M+H^+$)，其为固体。

实施例 62

5-氨基甲基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-环丙基-嘧啶-4-基胺

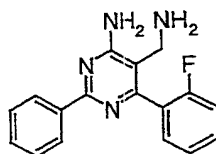
15



20 按照实施例 11 所述的类似方法，从环丙基甲脒和 2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基亚甲基-丙二腈制备题述化合物，MS: $m/e=284.7$ ($M+H^+$)，其为固体。

实施例 63

25 5-氨基甲基-6-(2-氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

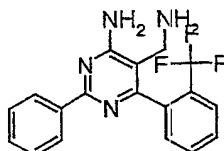


30

按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(2-氟-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e = 294.9 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 64

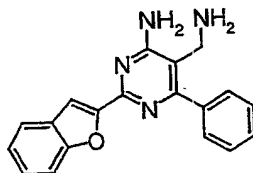
- 5 5-氨基甲基-2-苯基-6-(2-三氟甲基-苯基)-嘧啶-4-基胺



- 10 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(2-三氟甲基-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e = 345.1 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 65

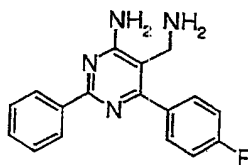
- 15 5-氨基甲基-2-苯并呋喃-2-基-6-苯基-嘧啶-4-基胺



- 20 按照实施例 11 所述的类似方法, 从苯并呋喃-2-甲脒和 2-亚苄基-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e = 316.7 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 66

- 25 5-氨基甲基-6-(4-氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺



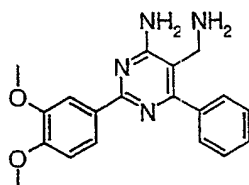
- 30 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(4-氟-亚苄基)-丙二腈制备题述

化合物, MS: $m/e=294.8 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 67

5-氨基甲基-2-(3,4-二甲氧基-苯基)-6-苯基-嘧啶-4-基胺

5

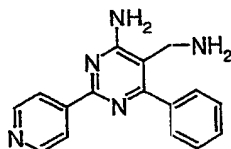


10 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 3,4-二甲氧基苄脒和 2-亚苄基-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=336.8 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 68

5-氨基甲基-6-苯基-2-吡啶-4-基-嘧啶-4-基胺

15



20 按照实施例 11 所述的类似方法, 从异烟脒和 2-亚苄基-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=278.0 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 69

5-氨基甲基-6-(3-氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

25



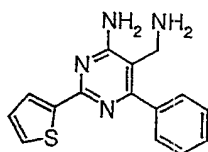
30 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(3-氯-亚苄基)-丙二腈制备题述

化合物, MS: $m/e=31.0 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 70

5-氨基甲基-6-苯基-2-噻吩-2-基-嘧啶-4-基胺

5

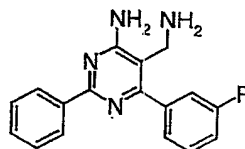


10 按照实施例 11 所述的类似方法, 从噻吩-2-甲脒和 2-亚苄基-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=282.8 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 71

5-氨基甲基-6-(3-氟-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

15

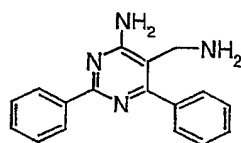


20 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(3-氟-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=294.8 (M+H^+)$, 其为固体。

实施例 72

5-氨基甲基-2,6-二苯基-嘧啶-4-基胺

25



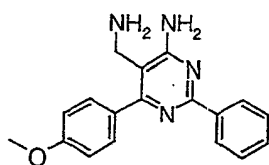
30 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-亚苄基-丙二腈制备题述化合物,

MS: $m/e=276.9$ ($M+H^+$), 其为固体。

实施例 73

5-氨基甲基-6-(4-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

5

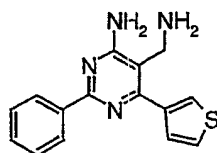


10 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-(4-甲氧基-亚苄基)-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=306.9$ ($M+H^+$), 其为固体。

实施例 74

5-氨基甲基-2-苯基-6-噻吩-3-基-嘧啶-4-基胺

15

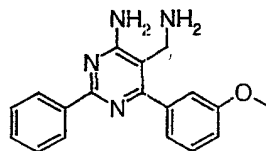


20 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 2-噻吩-3-基亚甲基-丙二腈制备题述化合物, MS: $m/e=283.0$ ($M+H^+$), 其为固体。

实施例 75

5-氨基甲基-6-(3-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-4-基胺

25



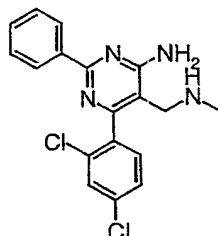
30 按照实施例 11 所述的类似方法, 从 4-氨基-6-(3-甲氧基-苯基)-2-苯基-嘧啶-5-腈制备题述化合物, MS: $m/e=307.2$ ($M+H^+$), 其为固体。

实施例 76

(反应路线 I 中步骤 6)

6-(2,4-二氯-苯基)-5-甲基氨基甲基-2-苯基-嘧啶-4-基胺

5



10 在氩气气氛下，将 9-BBN (0.348 ml, 0.5 摩尔在己烷中的溶液, 0.174 mmol) 加入 4-氨基-6-(2,4-二氯-苯基)-2-苯基-嘧啶-5-腈 (60 mg, 0.174 mmol) 在 THF (1 ml) 中的溶液中，在室温下搅拌 2.5 h。加入叔丁醇钾 (20 mg, 0.174 mmol)，10 分钟后加入一滴碘甲烷。将混合物搅拌过夜，加入乙醇胺 (11 mg, 0.174 mmol)，将混合液加热到 50℃，保持 3 h。冷却后，
15 过滤混合液，蒸发滤液。通过自动、制备型 HPLC (YMC CombiPrep C18 柱, 50x20 mm, 溶剂梯度 5-95% CH₃CN 在 0.1% TFA(aq) 中, 历时 6.0 分钟, λ = 230 nm, 流速 40 ml/min) 纯化重新溶解 (DMF, 1 ml) 的残留物，得到题述化合物, MS: m/e=358.9 (M+H⁺), (12 mg, 19%), 其为泡沫。

20 实施例 77

2-氨基-烟酰胺(nicotinonitriles)的合成 (反应路线 II 的步骤 7)

2-氨基-4-(2,4-二氯-苯基)-6-苯基-烟酰胺

25 将 2-(2,4-二氯-亚苄基)-丙二腈 (1.125 g, 5 mmol), 苯乙酮 (601 mg, 5 mmol), 醋酸铵 (578 mg, 7.5 mmol), 和甲苯 (5 ml) 的混合液在回流下搅拌 3 h。冷却到室温后，将混合液置于乙酸乙酯中，用饱和 NaHCO₃, 水, 和饱和 NaCl 萃取，通过 Na₂SO₄ 干燥。然后蒸发溶剂，通过柱色谱(硅胶, 己烷, 乙酸乙酯)从残留物分离题述化合物 (600 mg, 35%), MS: m/e=339.5 (M+H⁺)。

30 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25℃): δ (ppm) = 5.38 (2H, bs), 7.13 (1H, s), 7.30-7.58 (6H, m), 7.95-8.02 (2H, m)。

按照上述方法的类似方法制备下列 2-氨基-烟酰胺:

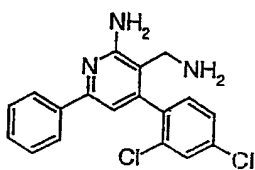
从苯基乙酰酮制备 2-氨基-4-(2,4-二氯-苯基)-5-甲基-6-苯基-烟酰胺,
MS: m/e=353.9 (M+H⁺), 其为固体(425 mg, 24%)。

5 实施例 78

3-氨基甲基-吡啶-2-基胺的合成 (反应路线 III 的步骤 8)

3-氨基甲基-4-(2,4-二氯-苯基)-6-苯基-吡啶-2-基胺

10

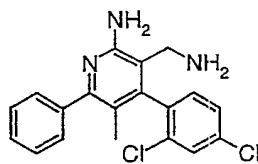


在氩气气氛下, 将 2-氨基-4-(2,4-二氯-苯基)-6-苯基-烟酰胺(580 mg, 1.71 mmol) 在 THF (2 ml)中的溶液缓慢加入 LiAlH₄ (324 mg, 8.52 mmol) 在 THF (2 ml)中的悬浮液中。在室温下搅拌 2 h 后, 将反应混合液冷却到 -20°C, 加入水(0.4 ml)。15 分钟后, 加入乙酸乙酯, 通过 Decalite 过滤混合液。然后分离有机相, 用水洗涤, 通过硫酸钠干燥。通过快速色谱 (硅胶, 甲醇, 二氯甲烷) 纯化, 得到题述化合物, MS: m/e=343.8 (M+H⁺), 其为浅黄色固体(36 mg, 6%)。

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C): δ (ppm)=3.40 (1H, d, J=10 Hz), 3.59 (1H, d, J=10 Hz), 6.49 (2H, bs), 6.90 (1H, s), 7.30-7.55 (5H, m), 7.57 (1H, s), 7.90-8.10 (2H, m) 。

实施例 79

25 3-氨基甲基-4-(2,4-二氯-苯基)-5-甲基-6-苯基-吡啶-2-基胺



30

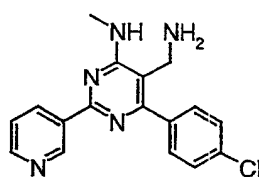
按照类似于实施例 78 所述的方法, 从 2-氨基-4-(2,4-二氯-苯基)-5-甲基-6-苯基-烟酰胺制备题述化合物, MS: $m/e=357.9 (M^+)$, 其为固体(22 mg, 9%)。

5 实施例 80

高通量地将腈还原为氨基甲基化合物(反应路线 I 和 II 中的步骤 9)

[5-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基]-甲基-胺

10



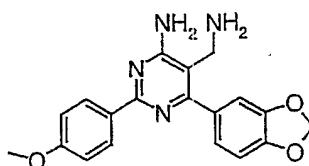
高通量地将腈还原为氨基甲基化合物

将 4-(4-氯苯基)-6-(二甲基氨基)-2-(3-吡啶基)-5-嘧啶腈 (Bionet) (50 mg, 0.155 mmol)溶解于 THF (1 ml), 在氩气气氛下将其加入反应瓶中的冷却的 (0°C) 100mg 氢化铝锂在 1 ml THF 中的悬浮液中。首先将反应混合液在室温下振摇 2 h, 然后在 40°C 下振摇 4 h。冷却后, 小心加入水, 然后过滤混合液。在真空离心机(45°C)中蒸发滤液。通过自动、制备型 HPLC (YMC CombiPrep C18 柱, 50x20 mm, 溶剂梯度 5-95% CH₃CN 在 0.1% TFA(aq) 中, 历时 6.0 分钟, $\lambda=230\text{nm}$, 流速 40 ml/min)纯化再次溶解 (DMF, 1 ml)的残留物, 得到 17 mg (34%)题述化合物, MS: $m/e=326.0 (M+H^+)$, 其为固体。

20

实施例 81

25 5-氨基甲基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-4-基胺



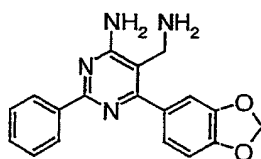
30

按照类似于实施例 80 所述的方法，从 4-氨基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-(4-甲氧基-苯基)-嘧啶-5-腈制备题述化合物，MS: $m/e=351.0$ ($M+H^+$)。

5 实施例 82

5-氨基甲基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-苯基-嘧啶-4-基胺

10



按照类似于实施例 80 所述的方法，从 4-氨基-6-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-2-苯基-嘧啶-5-腈制备题述化合物，MS: $m/e=321.0$ ($M+H^+$)。

15 实施例 83

[5-氨基甲基-6-(4-氯-苯基)-2-吡啶-3-基-嘧啶-4-基]-异丙基-胺

20

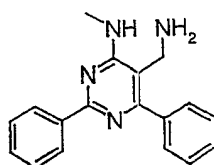


按照类似于实施例 80 所述的方法，从 4-(4-氯苯基)-6-(异丙基氨基)-2-(3-吡啶基)-5-嘧啶腈制备题述化合物，MS: $m/e=354.1$ ($M+H^+$)。

25 实施例 84

(5-氨基甲基-2,6-二苯基-嘧啶-4-基)-甲基-胺

30

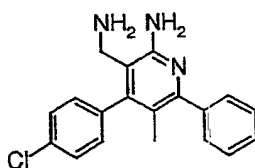


按照类似于实施例 80 所述的方法, 从 4-(甲基氨基)-2,6-二苯基-5-嘧啶腈 (Bionet)制备题述化合物, MS: $m/e=290.9 (M+H^+)$ 。

5 实施例 85

3-氨基甲基-4-(4-氯-苯基)-5-甲基-6-苯基-吡啶-2-基胺

10

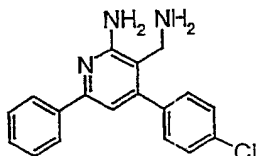


按照类似于实施例 80 所述的方法, 从 2-氨基-4-(4-氯苯基)-5-甲基-6-苯基烟酰胺 (Bionet)制备题述化合物, MS: $m/e=323.9 (M+H^+)$ 。

15 实施例 86

3-氨基甲基-4-(4-氯-苯基)-6-苯基-吡啶-2-基胺

20

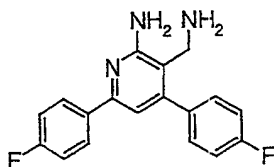


按照类似于实施例 80 所述的方法, 从 2-氨基-4-(4-氯苯基)-6-苯基烟酰胺 (Bionet)制备题述化合物, MS: $m/e=310.3 (M^+)$ 。

25 实施例 87

3-氨基甲基-4,6-二-(4-氟-苯基)-吡啶-2-基胺

30



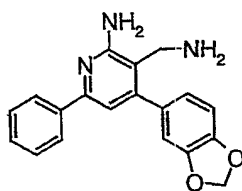
按照类似于实施例 80 所述的方法, 从 2-氨基-4,6-二(4-氟苯基)烟酰胺 (Bionet) 制备题述化合物, MS: $m/e=311.9 (M+H^+)$ 。

5 实施例 88

(反应路线 II 中的步骤 10)

3-氨基甲基-4-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基-6-苯基-吡啶-2-基胺

10.



将 2-苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基亚甲基-丙二腈 (79 mg, 0.4 mmol), 二苯甲酮(48 mg, 0.4 mmol), 醋酸铵 (78 mg, 1.2 mmol), 和甲苯 (4 ml) 置于反应瓶中, 在 118°C 下振摇过夜。冷却后过滤, 在真空离心机(45°C)中蒸发溶液, 残留物通过自动、制备型 HPLC (YMC CombiPrep C18 柱, 50x20 mm, 溶剂梯度 5-95% CH₃CN 在 0.1% TFA(aq) 中, 历时 6.0 分钟, $\lambda=230$ nm, 流速 40 ml/min) 纯化。将得到的固体 (28 mg) 溶解于 THF (1 ml) 中, 在氩气气氛下加入到反应瓶中的冷却的(0°C) 100 mg 氢化铝锂在 1 ml THF 中的悬浮液中。首先将反应混合液在室温下振摇 2 h, 然后在 40°C 下振摇 4 h。冷却后, 小心加入水, 然后过滤混合液。在真空离心机(45°C)中蒸发滤液。通过自动、制备型 HPLC (YMC CombiPrep C18 柱, 50x20 mm, 溶剂梯度 5-95% CH₃CN 在 0.1% TFA(aq) 中, 历时 6.0 分钟, $\lambda=230$ nm, 流速 40 ml/min) 纯化再次溶解 (DMF, 1 ml) 的残留物, 得到 11 mg (7%) 题述化合物, MS: $m/e=320.1 (M+H^+)$, 其为固体。

制剂实施例

实施例 A

以常规方法可以制备薄膜包衣的含有下列成分的片剂:

30

成分

每片剂

核:

	式 (I) 的化合物	10.0 mg	200.0 mg
	微晶纤维素	23.5 mg	43.5 mg
	水合乳糖	60.0 mg	70.0 mg
5	聚乙烯吡咯烷酮 K30	12.5 mg	15.0 mg
	甘醇酸淀粉钠	12.5 mg	17.0 mg
	硬脂酸镁	1.5 mg	4.5 mg
	(核重)	120.0 mg	350.0 mg

薄膜包衣:

10	羟丙基甲基纤维素	3.5 mg	7.0 mg
	聚乙二醇 6000	0.8 mg	1.6 mg
	滑石	1.3 mg	2.6 mg
	氧化铁 (黄色)	0.8 mg	1.6 mg
	二氧化钛	0.8 mg	1.6 mg

15

筛分活性成分并与微晶纤维素混合, 用聚乙烯吡咯烷酮水溶液将混合物制粒。将颗粒与甘醇酸淀粉钠和硬脂酸镁混合并压制, 分别产生 120 或 350 mg 的核。用上述薄膜包衣的水溶液/悬浮液包衣核。

20 **实施例 B**

以常规方法可以制备含有下列成分的胶囊:

<u>成分</u>	<u>每胶囊</u>
式 (I) 的化合物	25.0 mg
乳糖	150.0 mg
25 玉米淀粉	20.0 mg
滑石	5.0 mg

筛分组分, 混合并装入尺寸 2 的胶囊。

实施例 C

30 注射液可以具有下列组成:

式 (I) 的化合物	3.0 mg
聚乙二醇 400	150.0 mg
乙酸	适量调整至 pH 5.0
注射液用水	调整至 1.0 ml

5

将活性成分溶解在聚乙二醇 400 和注射液用水（部分）的混合物中。用乙酸将 pH 调整至 5.0。通过加入剩余量的水将体积调整至 1.0 ml。将溶液过滤，使用适当过量装入小瓶和灭菌。

10 实施例 D

以常规方法可以制备含有下列成分的软明胶胶囊：

胶囊内容物

式 (I) 的化合物	5.0 mg
黄蜡	8.0 mg
15 氢化大豆油	8.0 mg
部分氢化植物油	34.0 mg
大豆油	110.0 mg
胶囊内容物重量	165.0 mg
明胶胶囊	
20 明胶	75.0 mg
甘油 85%	32.0 mg
Karion 83	8.0 mg (干物质)
二氧化钛	0.4 mg
黄色氧化铁	1.1 mg

25

将活性成分溶解在热融化的其它成分中，将混合物装入适当大小的软明胶胶囊中。按照常规方法处理填充的软明胶胶囊。

实施例 E

30 以常规方法可以制备含有下列成分的药囊(sachets):

	式 (I) 的化合物	50.0 mg
	乳糖, 细粉	1015.0 mg
	微晶纤维素 (AVICEL PH 102)	1400.0 mg
	羧甲基纤维素钠	14.0 mg
5	聚乙烯吡咯烷酮 K30	10.0 mg
	硬脂酸镁	10.0 mg
	香味添加剂	1.0 mg

10 将活性成分与乳糖, 微晶纤维素和羧甲基纤维素钠混合, 用聚乙烯吡咯烷酮在水中的混合物制粒。将颗粒与硬脂酸镁和香味添加剂混合, 装入药囊。