



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112638896 A

(43) 申请公布日 2021.04.09

(21) 申请号 201980042586.9

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
11105

(22) 申请日 2019.06.26

代理人 邹宗亮

(30) 优先权数据

62/690,674 2018.06.27 US

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/28 (2006.01)

2020.12.24

A61K 31/444 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/039156 2019.06.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/006031 EN 2020.01.02

(71) 申请人 比奥根MA公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 F.冈扎莱兹洛佩兹德图里索

M.德尚赖特 Z.辛 J.H.琼斯

M.希梅尔鲍尔

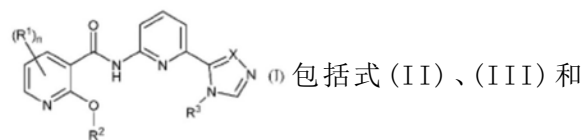
权利要求书4页 说明书34页

(54) 发明名称

ASK1抑制剂

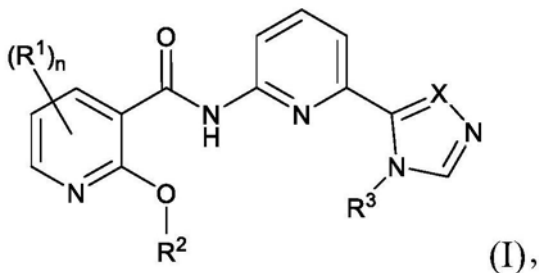
(57) 摘要

提供了式(I)的化合物:



(IV)的化合物,及其药学上可接受的盐,以及它们的使用和制备方法,其中X、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>和n如本文所定义。这些化合物可用于例如治疗响应于细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)的抑制的病症。

1. 一种式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐, 其中:

X是CR<sup>4</sup>或N;

n是1或2;

R<sup>1</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤基、-CN、-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>、-N(R<sup>1a</sup>)C(O)OR<sup>1a</sup>、-N(R<sup>1a</sup>)C(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代;

R<sup>1a</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个R<sup>10</sup>取代;

R<sup>10</sup>在每次出现时独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、杂环基、卤基、-CN、-C(O)R<sup>10a</sup>、-C(O)OR<sup>10a</sup>、-C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)OR<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-OR<sup>10a</sup>、-OC(O)R<sup>10a</sup>、-OC(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>10a</sup>、-S(O)R<sup>10a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-S(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基独立地选自卤基、-CN、-C(O)R<sup>10a</sup>、-C(O)OR<sup>10a</sup>、-C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)OR<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-OR<sup>10a</sup>、-OC(O)R<sup>10a</sup>、-OC(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>10a</sup>、-S(O)R<sup>10a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-S(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>10a</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基;

R<sup>2</sup>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基任选地且独立地被一个或多个R<sup>20</sup>取代;

R<sup>20</sup>在每次出现时独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、卤基和-OR<sup>20a</sup>;

R<sup>20a</sup>是H或C<sub>1-4</sub>烷基;

R<sup>3</sup>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基任选地且独立地被一个或多个R<sup>30</sup>取代;

R<sup>30</sup>在每次出现时独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、杂环基、卤基、-CN、-C(O)R<sup>30a</sup>、-C(O)OR<sup>30a</sup>、-C(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)R<sup>30a</sup>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)OR<sup>30a</sup>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>30a</sup>、-OR<sup>30a</sup>、-OC(O)R<sup>30a</sup>、-OC(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>30a</sup>、-S(O)R<sup>30a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>30a</sup>、-S(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基独立地选自卤基、-CN、-C(O)R<sup>30a</sup>、-C(O)OR<sup>30a</sup>、-C(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)R<sup>30a</sup>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)OR<sup>30a</sup>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>30a</sup>、-OR<sup>30a</sup>、-OC(O)R<sup>30a</sup>、-OC(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-

$SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ ;

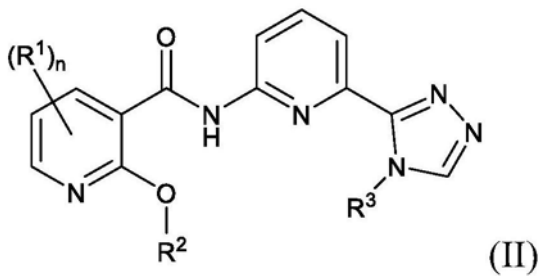
$R^{30a}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基,其中所述碳环基和杂环基各自任选地被一个或多个独立地选自 $C_{1-4}$ 烷基和卤基的取代基取代;

$R^4$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{4a}$ 、 $-C(O)OR^{4a}$ 、 $-C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})C(O)R^{4a}$ 、 $-N(R^{4a})C(O)OR^{4a}$ 、 $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4a}$ 、 $-OR^{4a}$ 、 $-OC(O)R^{4a}$ 、 $-OC(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-SR^{4a}$ 、 $-S(O)R^{4a}$ 、 $-S(O)_2R^{4a}$ 、 $-S(O)N(R^{4a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{4a})_2$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选地被一个或多个 $R^{40}$ 取代;

$R^{40}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{40a}$ 、 $-C(O)OR^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)R^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)OR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40a}$ 、 $-OR^{40a}$ 、 $-OC(O)R^{40a}$ 、 $-OC(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-SR^{40a}$ 、 $-S(O)R^{40a}$ 、 $-S(O)_2R^{40a}$ 、 $-S(O)N(R^{40a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{40a}$ 、 $-C(O)OR^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)R^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)OR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40a}$ 、 $-OR^{40a}$ 、 $-OC(O)R^{40a}$ 、 $-OC(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-SR^{40a}$ 、 $-S(O)R^{40a}$ 、 $-S(O)_2R^{40a}$ 、 $-S(O)N(R^{40a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ ;并且

$R^{40a}$ 在每次出现时独立地选自H和 $C_{1-4}$ 烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是由式(II)表示:



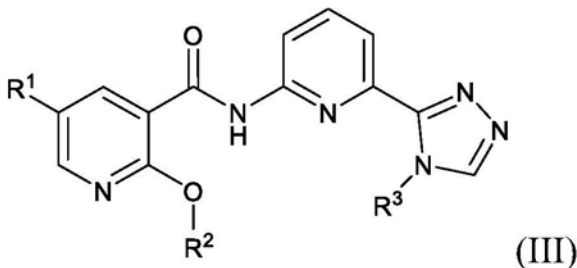
或其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求2所述的化合物,其中 $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。

4. 如权利要求3所述的化合物,其中 $R^2$ 是 $-CH_3$ 。

5. 如权利要求2所述的化合物,其中n是1。

6. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是由式(III)表示:



或其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求6所述的化合物,其中:

$R^1$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)N(R^{1a})_2$ 、 $-N(R^{1a})_2$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 和 $-S(O)_2N(R^{1a})_2$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基任选地被一至四个 $R^{10}$ 取代;

$R^{1a}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基和4至7元单环含N非芳族杂环基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和4至7元单环含N非芳族杂环基在每次出现时任选地且独立地被一至三个 $R^{10}$ 取代;并且

$R^{10}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、卤基、 $-N(R^{10a})_2$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ 、 $-CN$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基和4至7元单环非芳族杂环基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和4至7元单环非芳族杂环基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{10a}$ 、 $-C(O)OR^{10a}$ 、 $-C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})C(O)R^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)OR^{10a}$ 、 $-N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-N(R^{10a})S(O)_2R^{10a}$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-OC(O)R^{10a}$ 、 $-OC(O)N(R^{10a})_2$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)R^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)N(R^{10a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ ;

$R^{10a}$ 在每次出现时独立地是H、 $C_{1-4}$ 烷基、卤代 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基;并且

$R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。

8. 如权利要求6所述的化合物,其中:

$R^1$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基和卤基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一至三个 $R^{10}$ 取代;

$R^{10}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、卤基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基;并且

$R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。

9. 如权利要求6所述的化合物,其中:

n是1;

$R^1$ 选自H、-F、-Cl、-Br、-CF<sub>3</sub>或-CH<sub>3</sub>;并且

$R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。

10. 如权利要求7中任一项所述的化合物,其中:

$R^3$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基和5至6元含N杂芳基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基和5至6元含N杂芳基任选地被一个或三个 $R^{30}$ 取代;

$R^{30}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、5至6元含N杂芳基、卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 和 $-OC(O)R^{30a}$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基和5至6元含N杂芳基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ ;

$R^{30a}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、苯基和5至6元含N杂芳基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、苯基和5至6元含N杂芳基任选地被一至三个独立地选自 $C_{1-4}$ 烷基和卤基的取代基取代。

11. 如权利要求7所述的化合物,其中:

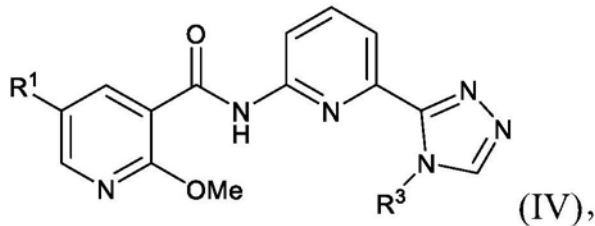
$R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基各自任选地被一至三个 $R^{30}$ 取代;

$R^{30}$ 在每次出现时独立地是 $C_{1-6}$ 烷基或卤基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一至三个卤基取代。

12. 如权利要求7所述的化合物,其中:

$R^3$ 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、环丙基或环丁基,其中所述环丙基和环丁基任选地被一个或两个氟或 $-\text{CF}_3$ 取代。

13. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是由式(IV)表示:



或其药学上可接受的盐,其中:

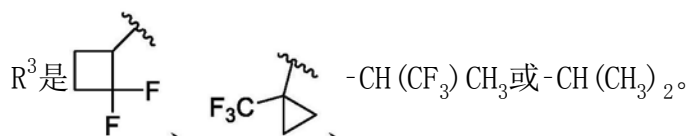
$R^1$ 是H、卤基或 $\text{C}_{1-6}$ 烷基;并且

$R^3$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基,其中所述 $\text{C}_{1-6}$ 烷基和 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基任选地被一至三个氟、 $\text{C}_{1-4}$ 烷基或卤代 $\text{C}_{1-4}$ 烷基取代。

14. 如权利要求13所述的化合物,其中 $R^3$ 是 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、环丙基或环丁基,其中所述 $\text{C}_{1-3}$ 烷基、环丙基和环丁基任选地被一个或两个独立地选自氟、 $\text{C}_{1-3}$ 烷基和卤代 $\text{C}_{1-3}$ 烷基的取代基取代。

15. 如权利要求13所述的化合物,其中:

$R^1$ 是H、-F、-Cl、-Br或 $-\text{CH}_3$ ;并且



16. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

17. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物或其药学上可接受的盐用于治疗响应于细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)的抑制的病症。

18. 如权利要求17所述的化合物,其中所述病症是神经退行性病症、心血管疾病、代谢性病症、炎性疾病、自身免疫性病症、破坏性骨病症、多聚谷氨酰胺疾病、谷氨酸神经毒性、疼痛、创伤性脑损伤、出血性中风、缺血、急性缺氧、肾脏纤维化(肾纤维化)、肾脏损伤、糖尿病性肾脏疾病、糖尿病性肾病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肺动脉高压(PAH)、视神经炎、肝脏疾病、呼吸系统疾病、心脏再灌注损伤、心脏肥大、心脏纤维化、能量代谢障碍、癌症或感染。

19. 一种用于治疗受试者的响应于细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)的抑制的病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述病症是神经退行性病症、心血管疾病、代谢性病症、炎性疾病、自身免疫性病症、破坏性骨病症、多聚谷氨酰胺疾病、谷氨酸神经毒性、疼痛、创伤性脑损伤、出血性中风、缺血、急性缺氧、肾脏纤维化(肾纤维化)、肾脏损伤、糖尿病性肾脏疾病、糖尿病性肾病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肺动脉高压(PAH)、视神经炎、肝脏疾病、呼吸系统疾病、心脏再灌注损伤、心脏肥大、心脏纤维化、能量代谢障碍、癌症或感染。

## ASK1抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年6月27日提交的美国临时专利申请第62/690,674号的优先权,所述申请的内容整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 提供了某些抑制细胞凋亡信号调节激酶1 (ASK1) 的剂,以及制备和使用此类剂的方法。

### 背景技术

[0004] 细胞凋亡信号调节激酶1 (ASK1),也称为MAP3K5,是激活c-Jun N端蛋白激酶 (“JNK”)和p38 MAP激酶的丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶 (“MAP3K”)家族的成员 (Ichi jo, H. 等人, Science 1997, 275, 90-94)。ASK1是一种进化保守的应激反应性丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)。在小鼠中,ASK1已被发现在心脏、大脑、肺、肝和肾以及发育中的皮肤、软骨和骨骼中表达 (Tobiome等人, Biochem Biophys Res Commun. 1997, 239 (3), 905-10)。ASK1是细胞死亡的中央调节剂,参与由各种形式的细胞应激触发的若干应激诱导的和受体介导的细胞死亡途径,细胞应激包括氧化应激、反应性氧物质 (ROS)、内质网 (ER) 应激和未折叠蛋白反应 (UPR)、线粒体应激、细菌感染、钙内流增加、DNA损害、紫外线辐射、病毒感染、热休克、渗透压休克、内毒素脂多糖 (LPS)、FasL以及诸如肿瘤坏死因子 (TNF) 和白介素-1等的促炎性细胞因子所致的激活 (Nishitoh等人, Genes Dev. 2002, 16, 1345-1355; Matsukawa等人, Nat. Immunol., 2005, 6, 587-592; Tobiome等人, EMBO Rep. 2001, 2, 222-228; Hayakawa R. 等人, Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci. 2012, 88 (8), 434-53; Takeda等人 Cell Struct. Funct. 2003, 28 (1), 23-29; Tibbles等人, Cell Mol Life Sci. 1999, 55 (10), 1230-1254; Hattori等人, Cell Comm. Signal. 2009, 7, 1-10; Takeda等人, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2007, 48, 1-8.27; Nagai等人 J. Biochem. Mol. Biol. 2007, 40, 1-6)。

[0005] ASK1响应于这些信号在Thr838处经由自动磷酸化而激活,进而使MAP2K (诸如MKK3/6和MKK4/7) 磷酸化,它们接着磷酸化并分别激活p38和JNK MAPK。JNK和p38途径的激活诱导与细胞死亡、分化和炎性细胞因子产生有关的应激反应。在无应激条件下,ASK1通过与其阻遏物硫氧还蛋白 (Trx) 结合 (Saitoh, M. 等人, Embo J. 1998, 17, 2596-2606) 并通过与AKT缔合 (Zhang, L. 等人 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A 1999, 96, 8511-8515) 而保持非活性状态。

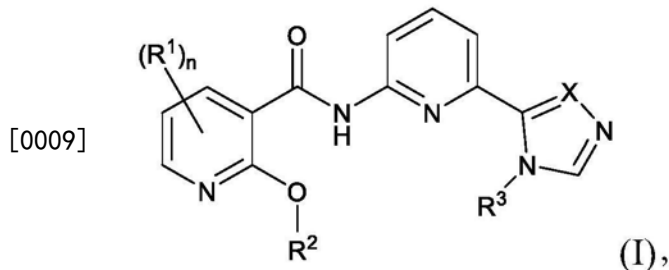
[0006] ASK1不仅在细胞死亡途径中起着至关重要的作用,而且在包括细胞因子反应和细胞分化在内的炎性和先天免疫反应中也起着至关重要的作用。取决于细胞类型,ASK1蛋白的磷酸化可导致凋亡或其他细胞反应。据报道,ASK1激活和信号传导在包括神经退行性疾病、心血管病症、炎性病症、自身免疫性疾病和代谢性疾病在内的多种疾病中起着重要作用。此外,ASK1还参与介导缺血,心脏、大脑和肾脏的再灌注之后的器官损害 (Watanabe等人

BBRC 2005, 333, 562-567; Zhang等人, Life Sci 2003, 74-37-43; Terada等人BBRC 2007, 364:1043-49)。

[0007] 因此, 需要可以用作ASK1抑制剂的新化合物。

## 发明内容

[0008] 本发明的第一方面提供了一种式(I)的化合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0011] X是CR<sup>4</sup>或N;

[0012] n是1或2;

[0013] R<sup>1</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤素、-CN、-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>、-N(R<sup>1a</sup>)C(O)OR<sup>1a</sup>、-N(R<sup>1a</sup>)C(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代;

[0014] R<sup>1a</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个R<sup>10</sup>取代;

[0015] R<sup>10</sup>在每次出现时独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、杂环基、卤基、-CN、-C(O)R<sup>10a</sup>、-C(O)OR<sup>10a</sup>、-C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)OR<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-OR<sup>10a</sup>、-OC(O)R<sup>10a</sup>、-OC(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>10a</sup>、-S(O)R<sup>10a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-S(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基独立地选自卤基、-CN、-C(O)R<sup>10a</sup>、-C(O)OR<sup>10a</sup>、-C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)OR<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-OR<sup>10a</sup>、-OC(O)R<sup>10a</sup>、-OC(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>10a</sup>、-S(O)R<sup>10a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-S(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>;

[0016] R<sup>10a</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基;

[0017] R<sup>2</sup>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基任选地且独立地被一个或多个R<sup>20</sup>取代;

[0018] R<sup>20</sup>在每次出现时独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、卤基和-OR<sup>20a</sup>;

[0019] R<sup>20a</sup>是H或C<sub>1-4</sub>烷基;

[0020] R<sup>3</sup>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基, 其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基任选地且独立地被一个或多个R<sup>30</sup>取代;

[0021] R<sup>30</sup>在每次出现时独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、杂环基、卤基、-CN、-C(O)R<sup>30a</sup>、-C(O)OR<sup>30a</sup>、-C(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)R<sup>30a</sup>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)OR<sup>30a</sup>、-

$(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ ;

[0022]  $R^{30a}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基,其中所述碳环基和杂环基各自任选地被一个或多个独立地选自 $C_{1-4}$ 烷基和卤基的取代基取代;

[0023]  $R^4$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{4a}$ 、 $-C(O)OR^{4a}$ 、 $-C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})C(O)R^{4a}$ 、 $-N(R^{4a})C(O)OR^{4a}$ 、 $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4a}$ 、 $-OR^{4a}$ 、 $-OC(O)R^{4a}$ 、 $-OC(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-SR^{4a}$ 、 $-S(O)R^{4a}$ 、 $-S(O)_2R^{4a}$ 、 $-S(O)N(R^{4a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{4a})_2$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选地被一个或多个 $R^{40}$ 取代;

[0024]  $R^{40}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{40a}$ 、 $-C(O)OR^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)R^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)OR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40a}$ 、 $-OR^{40a}$ 、 $-OC(O)R^{40a}$ 、 $-OC(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-SR^{40a}$ 、 $-S(O)R^{40a}$ 、 $-S(O)_2R^{40a}$ 、 $-S(O)N(R^{40a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{40a}$ 、 $-C(O)OR^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)R^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)OR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40a}$ 、 $-OR^{40a}$ 、 $-OC(O)R^{40a}$ 、 $-OC(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-SR^{40a}$ 、 $-S(O)R^{40a}$ 、 $-S(O)_2R^{40a}$ 、 $-S(O)N(R^{40a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ ;并且

[0025]  $R^{40a}$ 在每次出现时独立地选自H和 $C_{1-4}$ 烷基。

[0026] 本发明还提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0027] 在一个实施方案中,本发明是一种治疗受试者的响应于ASK1的抑制的病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

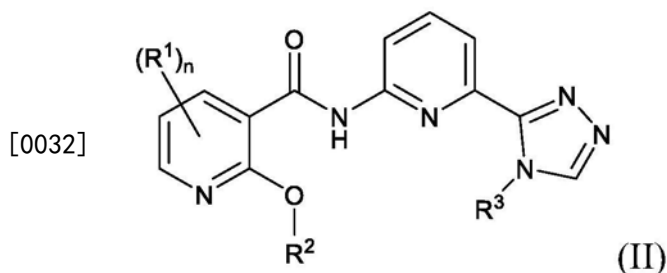
[0028] 本发明还包括至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐用于制造用于治疗响应于ASK1的抑制的病症的药剂的用途。还提供了一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物或其药学上可接受的盐用于治疗响应于ASK1的抑制的病症。

[0029] 根据以下对若干实施方案的详细描述以及所附权利要求,其他特征或优点将变得显而易见。

## 具体实施方式

[0030] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可具有作为ASK1调节剂的活性。特别地,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可以是ASK1抑制剂。

[0031] 在本发明的第二实施方案中,化合物是由式(II)表示:



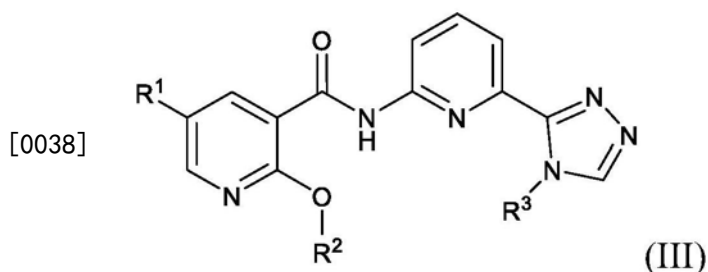
[0033] 或其药学上可接受的盐,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 和 $n$ 如第一实施方案中所描述。

[0034] 在第三实施方案中,化合物是由式(I)或(II)表示,或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基,并且其他变量的值如第一实施方案或第二实施方案中所定义。

[0035] 在第四实施方案中,化合物是由式(I)或(II)表示,或其药学上可接受的盐,其中 $R^2$ 是 $CH_3$ ,并且其他变量的值如第一或第二实施方案中所定义。

[0036] 在第五实施方案中,化合物是由式(I)或(II)表示,或其药学上可接受的盐,其中 $n$ 是1,并且其他变量的值如第一、第二、第三或第四实施方案中所定义。

[0037] 在第六实施方案中,化合物是由式(III)表示:



[0039] 或其药学上可接受的盐,其中变量如第一、第二、第三或第四实施方案中所定义。

[0040] 在第七实施方案中,化合物是由式(I)、(II)或(III)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0041]  $R^1$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、卤基、-CN、-C(O) $R^{1a}$ 、-C(O)OR $^{1a}$ 、-C(O)N( $R^{1a}$ ) $_2$ 、-N( $R^{1a}$ ) $_2$ 、-OR $^{1a}$ 、-S(O) $_2R^{1a}$ 和-S(O) $_2N(R^{1a})_2$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基任选地被一至四个 $R^{10}$ 取代;

[0042]  $R^{1a}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基和4至7元单环含N非芳族杂环基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和4至7元单环含N非芳族杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或三个 $R^{10}$ 取代;并且

[0043]  $R^{10}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、卤基、-N( $R^{10a}$ ) $_2$ 、-OR $^{10a}$ 、-N( $R^{10a}$ )C(O) $R^{10a}$ 、-C(O)N( $R^{10a}$ ) $_2$ 、-SR $^{10a}$ 、-S(O) $_2R^{10a}$ 、-S(O) $_2N(R^{10a})_2$ 、-CN、 $C_{3-6}$ 环烷基和4至7元单环非芳族杂环基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和4至7元单环非芳族杂环基任选地被一个或多个卤基、-CN、-C(O) $R^{10a}$ 、-C(O)OR $^{10a}$ 、-C(O)N( $R^{10a}$ ) $_2$ 、-N( $R^{10a}$ ) $_2$ 、-N( $R^{10a}$ )C(O) $R^{10a}$ 、-N( $R^{10a}$ )C(O)OR $^{10a}$ 、-N( $R^{10a}$ )C(O)N( $R^{10a}$ ) $_2$ 、-N( $R^{10a}$ )S(O) $_2R^{10a}$ 、-OR $^{10a}$ 、-OC(O) $R^{10a}$ 、-OC(O)N( $R^{10a}$ ) $_2$ 、-SR $^{10a}$ 、-S(O) $R^{10a}$ 、-S(O) $_2R^{10a}$ 、-S(O)N( $R^{10a}$ ) $_2$ 和-S(O) $_2N(R^{10a})_2$ 取代;

[0044]  $R^{10a}$ 在每次出现时独立地是H、 $C_{1-4}$ 烷基、卤代 $C_{1-4}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基,并且其中其他变量的值如针对第一、第二、第三、第四、第五或第六实施方案所定义。

[0045] 在第八实施方案中,化合物是由式(I)、(II)或(III)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0046]  $R^1$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基和卤基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一至三个 $R^{10}$ 取代;

[0047]  $R^{10}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、卤基、卤代 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基,并且其中其他变量的值如针对第一、第二、第三、第四、第五或第六实施方案所定义。

[0048] 在第九实施方案中,化合物是由式(I)、(II)或(III)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0049]  $n$ 是1;

[0050]  $R^1$ 选自H、-F、-Cl、-Br、-CF<sub>3</sub>和-CH<sub>3</sub>,并且其中其他变量的值如针对第一、第二、第三或第四实施方案所定义。

[0051] 在第十实施方案中,化合物是由式(I)、(II)或(III)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0052]  $R^3$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基和5至6元含N杂芳基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基和5至6元含N杂芳基任选地被一至三个 $R^{30}$ 取代;

[0053]  $R^{30}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基、5至6元含N杂芳基、卤基、-CN、-C(O) $R^{30a}$ 、-C(O)OR<sup>30a</sup>、-C(O)N( $R^{30a}$ )<sub>2</sub>、-N( $R^{30a}$ )<sub>2</sub>、-N( $R^{30a}$ )C(O) $R^{30a}$ 、-N( $R^{30a}$ )C(O)OR<sup>30a</sup>、-OR<sup>30a</sup>和-OC(O) $R^{30a}$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、苯基、 $C_{3-6}$ 环烷基和5至6元含N杂芳基在每次出现时独立地且独立地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、-CN、-C(O) $R^{30a}$ 、-C(O)OR<sup>30a</sup>、-C(O)N( $R^{30a}$ )<sub>2</sub>、-N( $R^{30a}$ )<sub>2</sub>、-N( $R^{30a}$ )C(O) $R^{30a}$ 、-N( $R^{30a}$ )C(O)OR<sup>30a</sup>、-N( $R^{30a}$ )C(O)N( $R^{30a}$ )<sub>2</sub>、-N( $R^{30a}$ )S(O)<sub>2</sub> $R^{30a}$ 、-OR<sup>30a</sup>、-OC(O) $R^{30a}$ 、-OC(O)N( $R^{30a}$ )<sub>2</sub>、-SR<sup>30a</sup>、-S(O) $R^{30a}$ 、-S(O)<sub>2</sub> $R^{30a}$ 、-S(O)N( $R^{30a}$ )<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N( $R^{30a}$ )<sub>2</sub>;

[0054]  $R^{30a}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、苯基和5至6元含N杂芳基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、苯基和5至6元含N杂芳基任选地被一至三个 $C_{1-4}$ 烷基或卤基取代;并且其他变量的值如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八或第九实施方案中所定义。

[0055] 在第十一实施方案中,化合物是由式(I)、(II)或(III)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

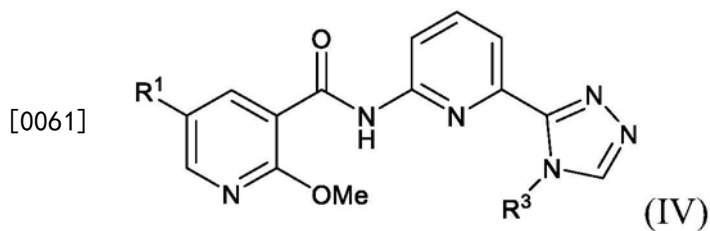
[0056]  $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基各自任选地被一至三个 $R^{30}$ 取代;

[0057]  $R^{30}$ 在每次出现时独立地是 $C_{1-6}$ 烷基或卤基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一至三个卤基取代,并且其中其他变量的值如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十实施方案中所定义。

[0058] 在第十二实施方案中,化合物是由式(I)、(II)或(III)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0059]  $R^3$ 是-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环丙基或环丁基,其中所述环丙基和环丁基任选地被一个或两个氟或-CF<sub>3</sub>取代,并且其中其他变量的值如第一、第二、第三、第四、第五、第六、第七、第八、第九或第十实施方案中所定义。

[0060] 在第十三实施方案中,所述化合物是由式(IV)表示:



[0062] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0063]  $R^1$ 是H、卤基或 $C_{1-6}$ 烷基;并且

[0064]  $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{3-6}$ 环烷基任选地被一至三个氟、 $C_{1-4}$ 烷基或卤代 $C_{1-4}$ 烷基取代。

[0065] 在第十四实施方案中,化合物是由式(IV)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0066]  $R^3$ 是 $C_{1-3}$ 烷基、环丙基或环丁基,其中所述 $C_{1-3}$ 烷基、环丙基和环丁基任选地被一个或两个独立地选自氟、 $C_{1-3}$ 烷基和卤代 $C_{1-3}$ 烷基的取代基取代,并且其中其他变量的值如第十三实施方案中所定义。

[0067] 在第十五实施方案中,化合物是由式(IV)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0068]  $R^1$ 是H、-F、-Cl、-Br或- $CH_3$ ;并且

[0069]  $R^3$ 是- $CH(CF_3)CH_3$ 、- $CH(CHF_2)CH_3$ 或- $CH(CH_2F)CH_3$ 。

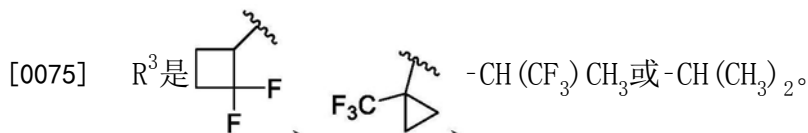
[0070] 在第十六实施方案中,化合物是由式(IV)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0071]  $R^1$ 是H、-F、-Cl、-Br或- $CH_3$ ;并且

[0072]  $R^3$ 是环丙基或环丁基,其中所述环丙基和环丁基任选地被一个或两个独立地选自氟和- $CF_3$ 的取代基取代。

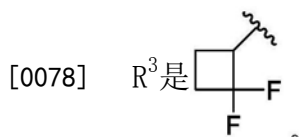
[0073] 在第十七实施方案中,化合物是由式(IV)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0074]  $R^1$ 是H、-F、-Cl、-Br或- $CH_3$ ;并且



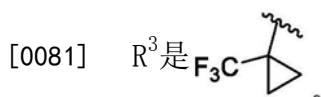
[0076] 在第十八实施方案中,化合物是由式(IV)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0077]  $R^1$ 是H、-F、-Cl、-Br或- $CH_3$ ;并且



[0079] 在第十九实施方案中,化合物是由式(IV)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0080]  $R^1$ 是H、-F、-Cl、-Br或- $CH_3$ ;并且



[0082] 在第二十实施方案中,化合物是由式(IV)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0083]  $R^1$ 是H、-F、-Cl、-Br或- $CH_3$ ;并且

[0084]  $R^3$ 是- $CH(CF_3)CH_3$ 。

[0085] 在第二十一实施方案中,化合物是由式(IV)表示,或其药学上可接受的盐,其中:

[0086]  $R^1$ 是H、-F、-Cl、-Br或- $CH_3$ ；并且

[0087]  $R^3$ 是- $CH(CH_3)CH_3$ 。

[0088] 在一个实施方案中，本发明是在示例部分中公开的作为游离化合物或其药学上可接受的盐的任何一种化合物。

[0089] 如本文所用，除非有相反的确切说明或从上下文中另外可以清楚地理解，否则术语“包括”及其变型形式（“包含”、“含有”等）旨在为非限制性的。即，除非有相反的确切说明或从上下文中另外可以清楚地理解，否则“包括”意指“包括但不限于”，诸如此类。

[0090] 如本文所用，术语“烷基”是指饱和的支链或非支链烃部分。优选地，烷基包含1至6个碳原子或1至4个碳原子。在一些实施方案中，烷基包含6至20个碳原子。烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基或正己基。

[0091] “烯基”是指可以是直链或支链并且具有至少一个碳-碳双键的不饱和烃基。具有2-6个碳原子的烯基可以是优选的。烯基可包含1、2或3个碳-碳双键或更多。烯基的实例包括乙烯基、正丙烯基、异丙烯基、正丁-2-烯基、正己-3-烯基等。

[0092] “炔基”是指可以是直链或支链并且具有至少一个碳-碳三键的不饱和烃基。具有2-6个碳原子的炔基可以是优选的。炔基可包含1、2或3个碳-碳三键或更多。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、丁-2-炔基、正己-3-炔基等。

[0093] 基团中的碳原子数在本文中由前缀“ $C_{x-xx}$ ”指定，其中x和xx是整数。例如，“ $C_{1-4}$ 烷基”是具有1至4个碳原子的烷基。

[0094] “卤素”或“卤基”可以是氟、氯、溴或碘。

[0095] 如本文所用，术语“杂环基”是指(1)饱和或不饱和的单环或双环环系（例如，桥联环系和螺环系），其具有3至10个环成员，或特别地3至8个环成员、3至7个环成员、3至6个环成员或5至7个环成员或4至7个环成员，其中至少一个环成员是杂原子，并且至多4个（例如，1、2、3或4个）环成员可以是杂原子，其中杂原子独立地选自O、S和N，并且其中C可以被氧化（例如，C(O)），N可以被氧化（例如，N(O)）或季铵化，并且S可以任选地被氧化成亚砷和/或砷；或者(2)杂芳基。如本文所用，术语“杂芳基”是指芳族5或6元单环环系，其具有1至4个独立地选自O、S和N的杂原子，并且其中N可以被氧化（例如，N(O)）或季铵化，并且S可以任选地被氧化成亚砷和砷。在一个实施方案中，杂环基是3至7元饱和单环或3至6元饱和单环或5至7元饱和单环或4至7元饱和单环。在一个实施方案中，杂环基是3至7元单环或3至6元单环或5至7元单环。在另一个实施方案中，杂环基是6或7元双环。在另一个实施方案中，杂环基是4至7元单环非芳族环。在另一个实施方案中，杂环基是6至8元螺环或桥联双环。杂环基可以连接在杂原子或碳原子处。杂环基的实例包括氮杂环丙烷基、环氧乙烷基、环硫乙烷基、氧杂氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧环戊烷基、二硫环戊烷基、氧硫环戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、硫杂环己烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二噁烷基、二硫杂环己烷基、三噁烷基、三硫杂环己烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基(oxepanyl)、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、二氢呋喃基、咪唑啉基、二氢吡喃基和杂芳基环，包括氮杂环丁二烯基(azetyl)、硫杂环丁二烯基(thietyl)、吡咯基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl或thienyl)、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋咕基

(furazanyl)、噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、硫代吡喃基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁嗪基、二硫杂环己烯基(dithiinyl)、氧杂硫杂环己烷基、三嗪基、四嗪基、氮杂基、氧杂环庚三烯基、硫杂环庚三烯基、二氮杂基和硫氮杂基等等。

[0096] 在一个实施方案中,杂环基是4至7元单环杂环基。4至7元单环杂环环系的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧环戊烷基、二硫环戊烷基、氧硫环戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、硫杂环己烷基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、二硫杂环己烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、二氢呋喃基、咪唑啉基、二氢吡喃基、吡咯基、呋喃基、噻吩基(thiophenyl或thienyl)、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、呋咕基(furazanyl)、噁二唑基、噻二唑基、二噻唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡喃基、硫代吡喃基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁嗪基、噻嗪基、二噁嗪基、二硫杂环己烯基(dithiinyl)、氧杂硫杂环己烷基、三嗪基、四嗪基、氮杂基、氧杂环庚三烯基、硫杂环庚三烯基、二氮杂基和硫氮杂基。

[0097] 如本文所用,“4至7元单环非芳族杂环基”是具有4至7个环成员并且是饱和或部分不饱和的(即,非芳族的)单环杂环基。4至7元单环非芳族杂环基的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫杂环戊烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、二氧环戊烷基、二硫环戊烷基、氧硫环戊烷基、哌啶基、四氢吡喃基、硫杂环己烷基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、二硫杂环己烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、二氢呋喃基、咪唑啉基和二氢吡喃基。

[0098] 如本文所用,“6至8元螺或桥联双环杂环基”是指双环杂环基环,其是具有总共6至8个环成员的桥联环系或螺环系。6至8元螺或桥联双环杂环环系的实例包括3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[3.1.1]庚基、2-氮杂螺[3.3]庚基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基、3-氧杂-6-氮杂双环[3.1.1]庚基和5-氮杂螺[2.3]己基。

[0099] 如本文所用,术语“桥联环系”是具有碳环基或杂环基环的环系,其中环的两个非相邻原子通过一个或多个(优选一至三个)选自C、N、O或S的原子连接(桥联)。桥联环系可具有6至8个环成员。

[0100] 如本文所用的术语“螺环系”是具有两个各自独立地选自碳环基或杂环基的环的环系,其中两个环结构共有一个环原子。螺环系具有5至8个环成员。

[0101] 如本文所用,术语“含N杂环基”或“含N杂芳基”是指包含至少一个N作为环原子的杂环基或杂芳基。含N杂环基或含N杂芳基可以连接在N或碳原子处。“4至7元单环非芳族杂环基”是单环的饱和或部分不饱和的含N杂环基。4至7元单环非芳族杂环基的实例包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫吗啉基、氮杂环庚烷基和咪唑啉基。“5至6元含N杂芳基”是含有5或6个环成员的含N杂芳基。5至6元含N杂芳基的实例包括咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基和四嗪基等等。

[0102] 如本文所用,术语“碳环基”是指3-7个碳原子、3-6或5-7个碳原子的饱和或不饱和

单环或双环烷基。术语“碳环基”涵盖环烷基和芳团。术语“环烷基”是指具有3-7个碳原子、3-6个碳原子或5-7个碳原子的饱和单环或双环或螺烷基。示例性单环碳环基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环丁二烯基、环戊二烯基、环己二烯基、环庚二烯基、苯基和环庚三烯基。示例性双环碳环基包括双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.1]庚烯基、三环[2.2.1.0<sup>2,6</sup>]庚基、6,6-二甲基双环[3.1.1]庚基或2,6,6-三甲基双环[3.1.1]庚基、螺[2.2]戊基和螺[3.3]庚基。

[0103] 在本文提供的化合物具有足以形成稳定无毒酸或碱盐的碱性或酸性的情况下,以药学上可接受的盐形式制备和施用化合物可为适当的。药学上可接受的盐的实例是用形成生理学上可接受的阴离子的酸形成的有机酸加成盐,例如甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、 $\alpha$ -酮戊二酸盐或 $\alpha$ -甘油磷酸盐。还可以形成无机盐,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、碳酸氢盐和碳酸盐。

[0104] 药学上可接受的盐可使用本领域中熟知的标准程序获得,例如通过使诸如胺的充足碱性化合物与提供生理学上可接受的阴离子的合适酸反应。还可制备羧酸的碱金属(例如钠、钾或锂)或碱土金属(例如钙)盐。

[0105] 药学上可接受的碱加成盐可由无机和有机碱制备。由无机碱获得的盐可包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐或镁盐。由有机碱获得的盐可包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺或叔胺,诸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、取代的烷基胺、二(取代的烷基)胺、三(取代的烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、取代的烯基胺、二(取代的烯基)胺、三(取代的烯基)胺、环烷基胺、二(环烷基)胺、三(环烷基)胺、取代的环烷基胺、双取代的环烷基胺、三取代的环烷基胺、环烯基胺、二(环烯基)胺、三(环烯基)胺、取代的环烯基胺、双取代的环烯基胺、三取代的环烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、杂芳基胺、二杂芳基胺、三杂芳基胺、杂环烷基胺、二杂环烷基胺、三杂环烷基胺或混合二胺和三胺,其中胺上的至少两个取代基可不同并且可以是烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、杂芳基或杂环烷基等等。还包括其中两个或三个取代基连同氨基氮一起形成杂环烷基或杂芳基的胺。胺的实例可包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、缓血酸胺(trimethamine)、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明盐(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、N-烷基还原葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等等。其他羧酸衍生物可以是可用的,例如羧酸酰胺,包括甲酰胺、低级烷基甲酰胺或二烷基甲酰胺等等。

[0106] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可在所述分子中含有一个或多个不对称中心。根据本公开,不指定立体化学的任何结构均应理解为包括所有呈纯或基本上纯形式的各种立体异构体(例如,非对映异构体和对映异构体)以及其混合物(诸如外消旋混合物或对映异构富集混合物)。本领域中熟知如何制备此类光学活性形式(例如,通过再结晶技术解析外消旋形式、通过手性合成由光学活性起始物质合成或使用手性固定相进行色谱分离)。当通过名称或结构描绘本公开方法中使用的化合物的具体立体异构体时,化合物的立体化学纯度为至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%。“立体化学纯度”意指所需立体异构体相对于所有立体异构体的合并重量的重量百分比。当通过名称或结构描绘本公开方法中使用的化合物的具体对映异构体时,化合物的立体化学纯度为至少60%、70%、80%、90%、95%、97%、99%、99.5%或99.9%。

“立体异构纯度”意指所需立体异构体相对于所需立体异构体及其对映异构体的合并重量的重量百分比。

[0107] 所公开化合物可以互变异构形式存在并且涵盖单独的个别互变异构体。此外,一些化合物可表现出同质多晶形性。

[0108] 在一些实施方案中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐包括大于天然丰度的氘。

[0109] 另一个实施方案是药物组合物,所述药物组合物包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0110] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可用于降低ASK1的活性,或以其他方式影响ASK1的特性和/或行为,例如稳定性、磷酸化、激酶活性、与其他蛋白质的相互作用等等。

[0111] 本发明的一个实施方案包括一种治疗受试者的响应于ASK1的抑制的病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0112] 研究表明,ASK1参与ROS或ER应激相关疾病机制,显示其在各种人类疾病中的治疗作用。内质网中错误折叠的蛋白质的积聚诱导ER应激,从而导致ER功能紊乱。未折叠蛋白反应(UPR)是恢复功能的ER质量控制系统。ER应激延长或UPR功能异常会诱导细胞凋亡信号传导。ASK1激活在神经退行性疾病中的作用涉及ER和氧化应激机制两者。

[0113] 在一些实施方案中,响应于ASK1的抑制的病症包括神经退行性病症、心血管疾病、代谢性(例如糖尿病)病症、炎性疾病、缺血后损害、自身免疫性病症、破坏性骨病症、多聚谷氨酰胺疾病、谷氨酸神经毒性、疼痛、创伤性脑损伤、出血性中风、缺血、急性缺氧、肾脏纤维化(肾纤维化)、肾损伤(Terada等人,Biochem Biophys Res Commun.2007,364(4),1043-92007)、糖尿病性肾脏疾病/糖尿病性肾病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肺动脉高压(PAH)、视神经炎、肝脏疾病、呼吸系统疾病(慢性阻塞性肺疾病COPD、肺损伤)、心脏再灌注损伤(Gerczuk PZ等人,J Cardiovasc Pharmacol.2012,60(3),276-82.)、心脏肥大、心脏纤维化(Yamaguchi等人,J Clin Invest.2004,114(7),937-43.)、能量代谢障碍、癌症(诸如肝癌、胃癌)(Hayakawa等人,Proc Natl Acad Sci U S A.2011,108(2),780-5)和感染(例如败血症)。

[0114] 在一些实施方案中,本发明提供了一种用于治疗神经退行性疾病的方法。在一些实施方案中,神经退行性疾病包括阿尔茨海默氏病、海马硬化、额颞叶痴呆(FTD)、额颞叶变性(FTLD)、亨廷顿氏病、皮质基底节变性、肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、运动神经元疾病、包涵体肌炎、帕金森氏病、路易体痴呆、路易体病、多系统萎缩、进行性核上性麻痹、皮克氏病、朊病毒病、创伤性脑损伤、缺血性和出血性中风、脑缺血、缺氧和谷氨酸神经毒性。在一些实施方案中,神经退行性疾病选自阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病、亨廷顿氏病和肌萎缩性侧索硬化(ALS)。

[0115] ALS是一种影响脑和脊髓中的神经细胞的进行性神经退行性疾病。ALS中运动神经元的进行性变性最终导致其死亡。当运动神经元死亡时,脑启动和控制肌肉运动的能力就会丧失。随着随意肌动作逐渐受到影响,人们可能会失去说话、进食、运动和呼吸的能力。疾病晚期的患者可能会完全瘫痪。

[0116] 体外研究显示、Fas受体诱导的小鼠原代运动神经元死亡需要ASK1、而mutSOD1运动神经元展示出更高的易感性(Raoul等人,Neuron.2002,35(6),1067-83)。突变SOD1蛋白通过激活ASK1导致运动神经元死亡。ASK1途径的激活在mutSOD1运动神经元中增加、并在SOD1小鼠疾病进展早期活跃(Wengenack等人,Brain Res.2004,1027(1-2),73-86;Holsek等人,Brain Res.2005,1045(1-2),185-98)。在细胞中,ASK1在表达mutSOD1的细胞中介导细胞毒性信号传导,而mutSOD1运动神经元中促存活途径的保护效应参与对ASK1的抑制(Pevani等人,Mol Neurobiol.2014,49(1):136-48)。

[0117] 在转基因小鼠研究中,遗传缺失(Nishitoh等人,Genes and Dev 2008,22(11),1451-64)和ASK1的药理学抑制(Fujisawa等人,Hum.Mol.Genet.2016,25(2),245-53)在ALS的SOD1\_G93A转基因小鼠模型中均显示出减少的运动神经元丧失和增加的/延长的寿命以及减少的神经炎症。

[0118] 帕金森氏病是一种神经系统病症,是由于脑各个部位(包括称为黑质的区域)中的细胞丧失而引起的。黑质细胞产生多巴胺,多巴胺是一种化学信使,负责在脑内传递信号,从而协调运动。多巴胺的丧失会导致神经元在无正常控制下放电,使患者无法指挥或控制其运动。帕金森氏病是临床医师归类为运动障碍的几种疾病之一。

[0119] 在多巴胺能细胞丧失的线粒体复合物1抑制剂MPTP(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)模型中,ASK1缺陷型小鼠表现出对MPTP损伤的相对抗性。MPTP诱导的多巴胺神经元毒性和运动损害在ASK1敲除小鼠中也减弱,神经炎症也减弱,表明ASK1抑制具有保护效应(Lee等人,PlosOne 2012;7(1),e29935)。在另一种MPTP模型中消除ASK活性也减弱了多巴胺能细胞丧失(Karunakaran等人,FASEB J.2007,21(9),2226-36)。

[0120] 病理性蛋白质(诸如 $\alpha$ -突触核蛋白)在包括帕金森氏病在内的 $\alpha$ -突触核病中的积聚及其在模型系统中的过度表达和积聚与神经炎症和氧化应激增加有关。缺乏ASK1的 $\alpha$ -突触核蛋白转基因小鼠表现出改善的运动功能(Lee等人,NeuroBiolAging 2015,36(1),519-26)。

[0121] 此外,在6-羟基多巴胺(6-OHDA,一种引起多巴胺能细胞丧失的毒素)模型中,减弱ASK1信号传导级联可提供针对多巴胺能神经元丧失的保护作用(Hu等人,J Neurosci.2011,31(1),247-61)。

[0122] 阿尔茨海默氏病(AD)是一种导致记忆、思维和行为问题的痴呆症。在AD中,脑细胞退化并死亡,导致记忆和智力功能的持续下降。AD的特征在于淀粉样蛋白- $\beta$ (ABeta)肽和高磷酸化Tau水平的增加,这导致典型的病理ABeta-淀粉样斑块和Tau蛋白缠结。

[0123] ASK1激活可能与AD相关。用毒性ABeta肽处理的神经元由于氧化应激(ROS)而表现出毒性增强。暴露于ABeta肽会导致ASK1激活(Wang等人,J Mol Neurosci.2015,55(1),227-32)。经由ROS介导的ASK1激活所致的ABeta诱导的神经元死亡是ABeta诱导的神经毒性的关键机制(Kadowaki等人,Cell Death Differ.2005,12(1),19-24)。ROS诱导的JNK激活和细胞凋亡也需要ASK1。

[0124] 亨廷顿氏病是一种导致脑神经细胞的进行性破坏(退化)的遗传性疾病。亨廷顿氏病对人的功能能力有广泛的影响,通常会导致运动、思维(认知)和精神障碍。HTT基因的突变会导致亨廷顿氏病。HTT基因为制造称为亨廷顿蛋白的蛋白质提供了指导。虽然这种蛋白质的尚不清楚,但它似乎在脑神经细胞(神经元)中起着重要作用。

[0125] 导致亨廷顿氏病的HTT突变涉及一个称为CAG三核苷酸重复的DNA区段。此区段由一系列连续出现多次的三个DNA构建块(胞嘧啶、腺嘌呤和鸟嘌呤)组成。通常,CAG区段在基因内重复10至35次。在亨廷顿氏病患者中,CAG区段重复36至超过120次。CAG重复次数为36至39的人可能会或可能不会出现亨廷顿氏病的体征和症状,而重复次数为40或更多的人几乎总是会出现这种疾病。在蛋白质合成期间,扩增的CAG重复被翻译成一系列不间断的谷氨酰胺残基,形成了所谓的多聚谷氨酰胺束(“polyQ”)。此类多聚谷氨酰胺束可能会增加聚集。

[0126] 研究表明,ASK1对扩大的多聚谷氨酰胺重复所引发的内质网应激诱导的神经元细胞死亡至关重要。(Nishitoh等人,Genes Dev.2002,16(11),1345-55)。

[0127] 本发明的另一个实施方案包括一种用于治疗受试者的自身免疫性疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0128] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病选自类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、糖尿病、系统性硬化、格雷夫氏病(Grave's disease)、格-巴二氏综合征(Guillain-Barre syndrome)、重症肌无力、牛皮癣、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、视神经炎和斯耶格伦氏综合征(Sjogren's syndrome)。

[0129] 在一些实施方案中,自身免疫性疾病是多发性硬化(MS)。

[0130] 多发性硬化(MS)涉及一种免疫介导的过程,在这个过程中,身体免疫系统的异常反应直接针对中枢神经系统(CNS),中枢神经系统由脑、脊髓和视神经组成。免疫系统攻击包围并隔离神经纤维的髓磷脂。当髓磷脂受损时,疤痕组织形成(硬化),这种疾病也因此得名。20%的MS患者最初表现为视神经炎,30%-70%的MS患者在病程中发展为视神经炎(视力丧失,可导致视神经脊髓炎,严重的、不可逆的视力丧失)。视神经炎是视神经的炎症,这是视神经病变的最常见形式。

[0131] 在炎症、脱髓鞘和轴突变性的实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)模型中,ASK1缺陷型小鼠以及经ASK1抑制剂治疗的小鼠的EAE严重程度降低。ASK1抑制剂抑制了EAE诱导的脊髓和视神经炎症,提示TLR-ASK1-p38途径可能是免疫相关脱髓鞘病症的治疗靶标(Guo等人,EMBO Mol. Med. 2(2010) 504-515;Azuchi等人,Neurosci Lett.2017,639,82-87)。

[0132] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的心血管疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0133] 心血管疾病是指由以下任何一种或多于一种原因引起的心血管系统(心脏和血管)疾病:例如心力衰竭(包括充血性心力衰竭、舒张性心力衰竭和收缩性心力衰竭)、急性心力衰竭、缺血、复发缺血、心肌梗塞、心律失常、心绞痛(包括运动诱发的心绞痛、变异型心绞痛、稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛)、急性冠脉综合征、糖尿病、动脉粥样硬化和间歇性跛行。心血管疾病还包括不允许足够的血液流过的与心脏瓣膜功能障碍相关的疾病(诸如瓣膜狭窄、瓣膜功能不全或返流、先天性瓣膜疾病、二尖瓣主动脉瓣膜疾病或获得性瓣膜疾病)。

[0134] 当流向脑某个区域的血液被切断时,就会发生中风。当这种情况发生时,脑细胞就会缺氧并开始死亡。出血性中风是脑动脉瘤破裂或血管渗漏减弱。脑内出血是一种更常见的出血性中风,当脑内的血管破裂,血液渗漏到周围的脑组织时就会发生。蛛网膜下腔出血涉及脑和覆盖脑的组织之间的区域(称为蛛网膜下腔)出血。这种类型的中风通常是由动脉

瘤破裂引起的。大脑(或脑)缺血是指脑部没有足够的血流来满足代谢需求时发生的情况,可以被认为是中风的一种亚型。这导致有限的氧气供应或脑缺氧,并导致脑组织死亡、脑梗塞或缺血性中风。当向脑输送血液的血管被血凝块阻塞时,就会发生缺血性中风。栓塞性中风和血栓性中风是缺血性中风可能发生的方式。在栓塞性中风中,血凝块或斑块碎片会在身体的某处(通常是心脏)形成并进入大脑。一旦进入大脑,凝块就会进入小到足以阻塞其通道的血管。血栓性中风是由在向脑供血的一个动脉中形成的血凝块引起的。

[0135] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的中风的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0136] 创伤性脑损伤(TBI)是获得性脑损伤的一种形式,当突然的创伤对脑造成损害时就会发生。由于几乎无法逆转创伤造成的最初脑损害,医务人员试图稳定TBI个体,并着重于防止进一步损伤。主要考虑包括确保脑和身体其他部分适当的氧气供应,维持足够的血液流动,以及控制血压。

[0137] 在一些实施方案中,本发明提供了一种治疗受试者的创伤性脑损伤的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0138] “间歇性跛行”是指与外周动脉疾病相关的疼痛。“外周动脉疾病”或PAD是一种闭塞性外周血管疾病(PVD)。PAD影响心脏和脑外部的动脉。PAD的最常见症状是走路、爬楼梯或锻炼时,臀部、大腿或小腿出现痛苦的抽筋。这种疼痛称为间歇性跛行。当列举间歇性跛行的症状时,意欲包括PAD和PVD两者。

[0139] 心律失常是指任何异常的心率。心动过缓是指异常缓慢的心率,而心动过速是指异常快速的心率。如本文所用,对心律失常的治疗意在包括对以下各项的治疗:上室性心动过速,诸如心房纤颤、心房扑动、AV折返性心动过速、房性心动过速和室性心动过速(VT),包括特发性室性心动过速、心室纤颤、预激综合征和扭转型室性心动过速(TdP)。

[0140] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于治疗受试者的缺血的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0141] 活性氧(ROS)激活ASK1与脑缺血后血管损伤和神经元死亡有关。研究表明,诱导ASK1表达会促进缺血后凋亡细胞死亡,而沉默ASK1表达可减少脑中的脑梗塞(Kim等人,BrainRes.2011,1412,73-78)。已显示抑制ASK1可在缺血诱导的脑水肿中发挥保护效应(Song等人,BrainRes.2015,1595,143-155)。在脑缺血-再灌注模型中阻止ASK1激活也发挥出神经保护作用(Liu等人,Neuroscience.2013,229,36-48)。

[0142] 在大脑中动脉(MCA)闭塞模型中以及在缺氧/再灌注损伤模型中,ASK1抑制显示出神经元死亡减少(Cheon等人,Front Cell Neurosci.2016,10,213)。

[0143] 在一个实施方案中,本发明提供了一种用于治疗受试者的肝损伤的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0144] 对乙酰氨基酚(APAP)过量是药物诱导的肝损伤的最常见形式。JNK激活是APAP代谢过程中产生的氧化应激的结果,导致肝细胞损害,以及坏死细胞和凋亡细胞死亡。(Nakagawa等人,Gastroenterology.2008,135(4),1311-21)。已经显示出ASK1抑制剂可防止APAP诱导的肝损伤(Xie等人,Toxicol Appl Pharmacol.2015,286(1),1-9;He等人,Asian Pac J Trop Med.2016,9(3),283-7)。

[0145] 如本文所用,术语“受试者”和“患者”可互换使用,并且意指需要治疗的哺乳动物,

例如伴侣动物(例如,狗、猫等等)、家畜(例如,牛、猪、马、绵羊、山羊等等)和实验动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等等)。通常,受试者是需要治疗的人类。

[0146] 如本文所用,术语“治疗”是指获得所需的药理和/或生理效应。效应可以是治疗性的,其包括部分或基本上达到以下结果中的一者或多者:部分或完全减小疾病、病症或综合征的程度;改善或改进与病症相关的临床症状或指示物;或延迟、抑制或减小疾病、病症或综合征的进展的可能性。

[0147] 向受试者施用的本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐的有效剂量可为10 $\mu$ g-500mg。

[0148] 向哺乳动物施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐包括任何合适的递送方法。向哺乳动物施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐包括向所述哺乳动物局部地、肠内、肠胃外、经皮、经粘膜、经由吸入、脑池内、硬膜外、阴道内、静脉内、肌肉内、皮下、真皮内或玻璃体内施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。向哺乳动物施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐还包括向哺乳动物局部地、肠内、肠胃外、经皮、经粘膜、经由吸入、脑池内、硬膜外、阴道内、静脉内、肌肉内、皮下、真皮内或玻璃体内施用一种化合物,所述化合物在哺乳动物身体内或表面上代谢成本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0149] 因此,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可以与药学上可接受的媒介物(诸如惰性稀释剂或可吸收食用载体)组合来全身性(例如经口)施用。它们可封闭在硬质或软质外壳明胶胶囊中,可压制成片剂,或可直接与患者膳食的食物合并。对于经口治疗性施用,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种赋形剂组合并且以可摄取片剂、经颊片剂、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆或粉片等等形式使用。此类组合物和制剂应含有至少约0.1%的活性化合物。组合物和制剂的百分比当然可改变并且可适宜地在给定单位剂型的重量的约2%至约60%之间。活性化合物在此类治疗适用组合物中的量可以是将获得有效剂量水平的量。

[0150] 片剂、锭剂、丸剂、胶囊等等可包括以下各项:粘合剂,诸如黄蓍树胶、阿拉伯胶、玉米淀粉或明胶;赋形剂,诸如磷酸二钙;崩解剂,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、海藻酸等等;润滑剂,诸如硬脂酸镁;或甜味剂,诸如蔗糖、果糖、乳糖或阿斯巴甜,或调味剂。

[0151] 活性化合物也可通过输注或注射静脉内或腹膜内施用。可于水中制备活性化合物或其盐的溶液,任选地与无毒表面活性剂混合。

[0152] 用于注射或输注的示例性药物剂型可包括无菌水溶液或分散液或包含适于临时制备无菌可注射或可输注溶液或分散液的活性成分的无菌散剂。在所有情况下,最终剂型在制造和储存条件下应为无菌、流动和稳定的。

[0153] 可通过在必要时将活性化合物以所需量与如以上列举的各种其他成分一起并入适当溶剂中,随后进行过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。就用于制备无菌可注射溶液的无菌散剂而言,优选制备方法可以是真空干燥和冷冻干燥技术,其可产生活性成分外加存在于先前无菌过滤溶液中的任何其他所需成分的粉末。

[0154] 示例性固体载体可包括精细分散固体,诸如滑石、粘土、微晶纤维素、二氧化硅、氧化铝等等。可用的液体载体包括如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可任选地借助于无毒表面活性剂以有效含量溶解或分散于其中的水、醇或二醇或水-醇/二醇共混物。

[0155] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的可用剂量可通过在动物模型中比较其体外活性和体内活性来确定。用于将小鼠和其他动物中的有效剂量外推至人类的方法为本领域所知的；例如参见美国专利第4,938,949号，其以引用方式整体并入本文。

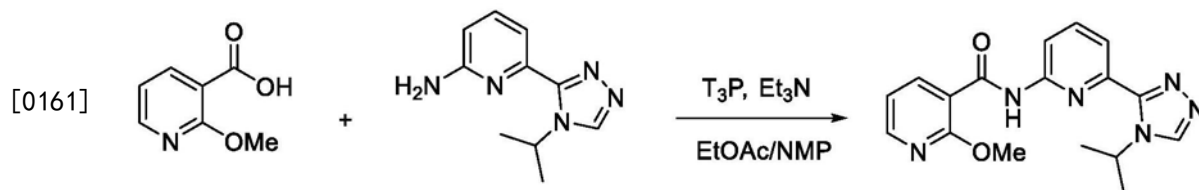
[0156] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的用于在治疗中使用所需要的量可不仅随所选特定盐而变化，而且也随施用途径、所治疗疾患的性质以及患者的年龄和状况而变化并且可最终由主治医师或临床医师裁量。然而，一般而言，剂量可在每天每公斤体重约0.1至约10mg的范围内。

[0157] 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可适宜地以单位剂型施用；例如每单位剂型含有0.01至10mg或0.05至1mg活性成分。在一些实施方案中，5mg/kg或更小的剂量可以是合适的。

[0158] 所需剂量可以适宜地以单一剂量的形式或呈以适当间隔施用的分剂量呈现。

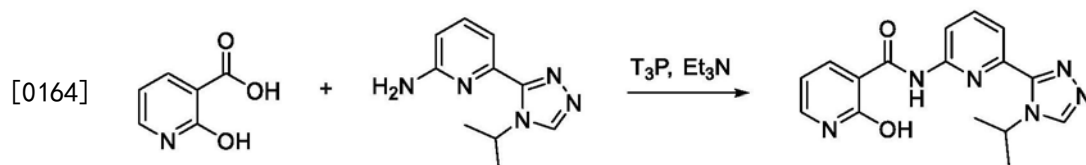
[0159] 所公开的方法可包括一种药盒，所述药盒包括如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及说明性材料，所述材料可描述向细胞或受试者施用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的组合物。这应理解为包括本领域技术人员已知的药盒的其他实施方案，诸如包含用于在向细胞或受试者施用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或组合物之前溶解或悬浮如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或组合物的（诸如无菌）溶剂的药盒。在一些实施方案中，受试者可以是人类。

[0160] 实施例1:N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺



[0162] 在2打兰小瓶中装入2-甲氧基烟酸(37mg,0.18mmol)。制备6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺(17mg,0.08mmol)在N-甲基-2-吡咯烷酮和EtOAc(1:1Vol%，0.8mL)和三乙胺(0.15mL,1.09mmol)中的储备溶液并将其添加到小瓶中，随后加入T<sub>3</sub>P(丙基膦酸酐)溶液(≥50wt%，于EtOAc中,0.32mL,0.54mmol)。将反应溶液在60℃下加热16小时，在此时间之后将混合物冷却至室温，并用水和EtOAc(1:1Vol%，4mL)稀释。分离的水层用EtOAc(x2)萃取，并将合并的有机萃取物蒸发，得到固体。使此粗物质经历反相HPLC(使用Waters SunFire Prep C18 OBD,5μm,19x100mm柱，并使用水/CH<sub>3</sub>CN(含0.1%TFA)95/5至30/70作为流动相，流速为30mL/min)，得到呈浅黄色固体的标题化合物(17.2mg,27%)。MS(ESI):339.1[M+H]<sup>+</sup>。

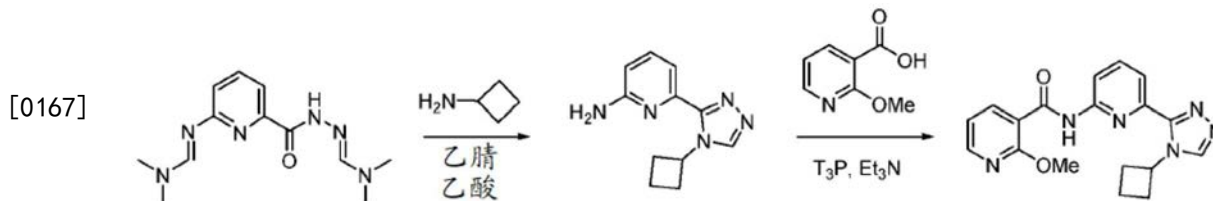
[0163] 实施例2:2-羟基-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



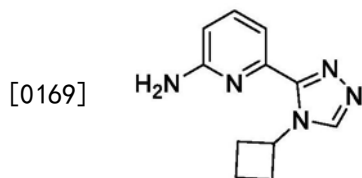
[0165] 向配备有磁力搅拌棒的微波反应容器中的6-(4-异丙基-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺(32mg,0.16mmol)和2-氧代-1H-吡啶-3-羧酸(23mg,0.17mmol)的混合物添加三乙胺

(0.26mL, 1.9mmol) 和丙基膦酸酐 ( $\geq 50\text{wt}\%$ , 于EtOAc中, 0.26mL)。将混合物在微波反应器中在110°C下加热1.5小时。在此时间之后, 将混合物用少量MeOH (约1mL) 淬灭, 接着将其在EtOAc和水之间分配。将水层用EtOAc萃取, 并将合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在真空中浓缩。将粗产物用MeOH/水 (2/1, 1mL) 研磨, 并在真空下干燥, 得到呈红棕色固体的标题化合物 (6.8mg, 13%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{ppm}}$  8.85 (s, 1H), 8.67 (dd, J=7.40, 2.13Hz, 1H), 8.46 (d, J=7.78Hz, 1H), 8.02 (t, J=8.03Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.03Hz, 1H), 7.79 (dd, J=6.27, 2.01Hz, 1H), 6.68 (dd, J=7.15, 6.40Hz, 1H), 5.49-5.71 (m, 1H), 1.64 (d, J=6.78Hz, 6H)。MS (ESI): 325.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0166] 实施例3: N-(6-(4-环丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺

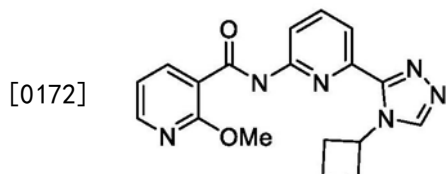


[0168] 步骤A: 6-(4-环丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺



[0170] 向配备有磁力搅拌棒的微波反应容器中的(E)-N'-(6-(2-((E)-(二甲氨基)亚甲基)胍-1-羰基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲酰胺 (263mg, 1.0mmol) 和环丁胺 (0.17mL, 2.0mmol) 添加乙腈 (3mL), 随后添加乙酸 (1mL)。将混合物在热板上于120°C下加热24小时。在此时间之后, 将反应冷却至室温, 并在EtOAc和NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液) 之间分配。将分离的水层用EtOAc萃取, 并将合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过正相柱, 用100%EtOAc洗脱纯化, 得到标题化合物 (188mg, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{ppm}}$  8.79 (s, 1H), 7.55 (dd, J=8.28, 7.53Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.28Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.28Hz, 1H), 5.38-5.59 (m, 1H), 2.48-2.67 (m, 2H), 2.39 (quind, J=9.57, 9.57, 9.57, 9.57, 2.64Hz, 2H), 1.79-1.99 (m, 2H)。MS (ESI): 216.0 [M+H]<sup>+</sup>。

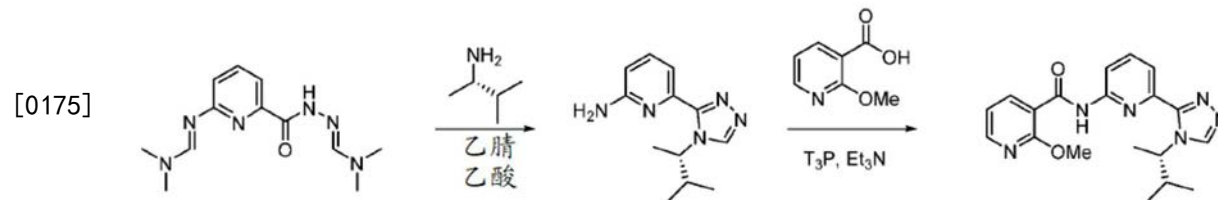
[0171] 步骤B: N-(6-(4-环丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺



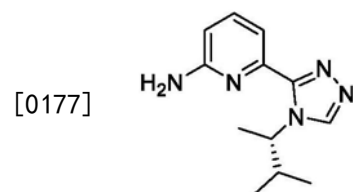
[0173] 向配备有磁力搅拌棒的微波反应容器中的6-(4-环丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺 (30mg, 0.14mmol) 和2-甲氧基吡啶-3-羧酸 (24mg, 0.15mmol) 的混合物添加三乙胺 (0.25mL, 1.80mmol) 和丙基膦酸酐 ( $\geq 50\text{wt}\%$ , 于EtOAc中, 0.25mL)。将混合物在微波反应器中在110°C下加热1小时。在此时间之后, 将反应物用少量MeOH (约1mL) 淬灭。过滤固体, 用EtOAc (约1mL) 洗涤并在真空下干燥, 得到呈灰白色固体的标题化合物 (25mg, 51%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{ppm}}$  8.89 (s, 1H), 8.43-8.56 (m, 2H), 8.40 (dd, J=4.77, 2.01Hz, 1H), 8.01

(t, J=8.03Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.28Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.53, 4.77Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 5.21-5.78 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 2.60-2.77 (m, 2H), 2.52 (td, J=9.73, 2.38Hz, 2H), 1.79-2.10 (m, 2H)。MS (ESI): 350.9[M+H]<sup>+</sup>。

[0174] 实施例4: (S)-2-甲氧基-N-(6-(4-(3-甲基丁烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺

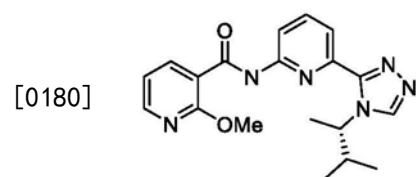


[0176] 步骤A: (S)-6-(4-(3-甲基丁烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺



[0178] 向微波反应容器中的(E)-N'-(6-(2-((E)-(二甲氨基)亚甲基)肼-1-羰基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲酰胺(1.05g, 4.00mmol)和(S)-3-甲基丁烷-2-胺(1.05mL, 9.06mmol)添加乙腈(6mL), 随后添加乙酸(2mL)。将混合物在热板上于120°C下加热24小时。在此时间之后, 将反应混合物在EtOAc和NaHCO<sub>3</sub>(饱和水溶液)之间分配。将水层用EtOAc萃取, 并将合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。将产物通过正相柱, 用EtOAc/EtOH(3/1)洗脱纯化, 得到标题化合物(802mg, 87%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>ppm</sub> 8.73 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8.28, 7.53Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.03Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.03Hz, 1H), 5.08-5.34 (m, 1H), 1.96-2.11 (m, 1H), 1.55 (d, J=6.78Hz, 3H), 30.90-0.97 (m, 3H), 0.67-0.78 (m, 3H)。MS (ESI): 232.0[M+H]<sup>+</sup>。

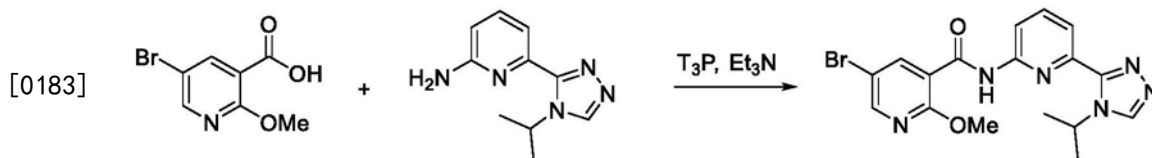
[0179] 步骤B: (S)-2-甲氧基-N-(6-(4-(3-甲基丁烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



[0181] 向配备有磁力搅拌棒的微波反应容器中的(S)-6-(4-(3-甲基丁烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺(46mg, 0.20mmol)和2-甲氧基吡啶-3-羧酸(34mg, 0.22mmol)的混合物添加三乙胺(0.32mL, 2.33mmol)和丙基膦酸酐(≥50wt%, 于EtOAc中, 0.32mL)。将混合物在微波反应器中在110°C下加热1.5小时。在此时间之后, 将反应用少量MeOH(约1mL)淬灭, 接着将其在EtOAc和NaHCO<sub>3</sub>(饱和水溶液)之间分配。将分离的有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥、过滤并在真空中浓缩。将产物通过硅胶柱色谱法, 使用EtOAc/EtOH(7/1)梯度洗脱纯化, 得到呈白色固体的标题化合物(35mg, 48%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ<sub>ppm</sub> 8.81-8.93 (m, 1H), 8.42-8.56 (m, 2H), 8.28-8.42 (m, 1H), 7.95-8.10 (m, 1H), 7.78-7.91 (m, 1H), 7.06-7.33 (m, 1H), 5.11-5.37 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.01-2.34 (m, 1H), 1.63 (d, J=6.78Hz, 3H), 1.02 (d, J=

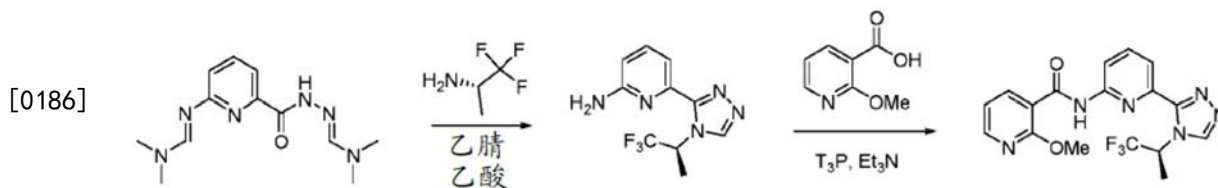
6.78Hz, 3H), 0.82 (d, J=6.78Hz, 3H)。MS (ESI): 366.9 [M+H]<sup>+</sup>。

[0182] 实施例5: 5-溴-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺

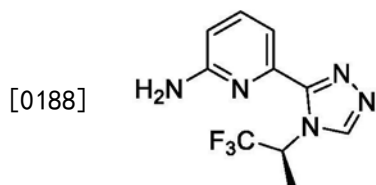


[0184] 向5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-羧酸 (232mg, 1.0mmol) 和6-(4-异丙基-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺 (203mg, 1.0mmol) 在三乙胺 (1.52g, 15.0mmol, 2.1mL) 中的悬浮液添加丙基膦酸酐 (≥50wt%, 于EtOAc中, 1.8mL)。将悬浮液在热板上于80℃下加热1小时 (其变为澄清溶液, 接着再次变为悬浮液)。将反应用少量MeOH (约1mL) 淬灭, 并在真空中浓缩。将残余物用EtOAc (约2mL) 研磨并在真空下干燥, 得到呈浅黄色固体的标题化合物 (275mg, 66%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 8.86 (s, 1H), 8.50-8.58 (m, 1H), 8.32-8.50 (m, 2H), 7.95-8.14 (m, 1H), 7.79-7.95 (m, 1H), 5.44-5.69 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 1.63 (d, J=6.53Hz, 6H)。MS (ESI): 417.0 [M+H] (<sup>79</sup>Br)<sup>+</sup>。

[0185] 实施例6: (S)-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺

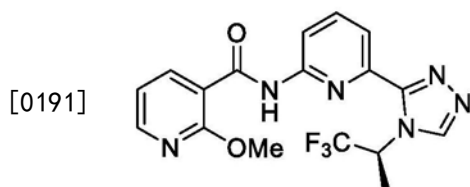


[0187] 步骤A: (S)-6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺



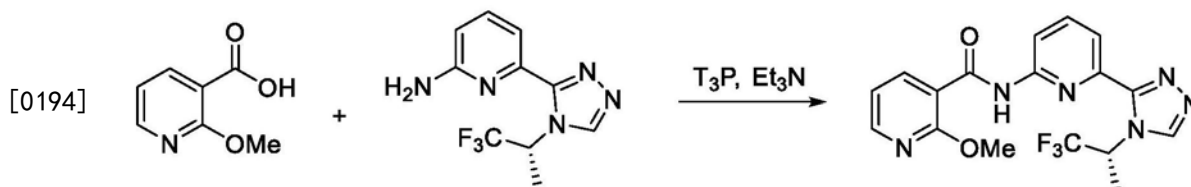
[0189] 将(E)-N'-(6-(2-((E)-(二甲氨基)亚甲基)胍-1-羰基)吡啶-2-基)-N,N-二甲基甲酰胺 (1.50g, 5.72mmol) 和(2S)-1,1,1-三氟丙烷-2-胺 (1.45g, 12.81mmol) 溶解在乙腈 (9mL) 中。然后添加乙酸 (3mL), 并将所得混合物在密封管中于120℃下加热过夜。此时间之后, 将反应冷却至室温, 在真空中浓缩, 溶解在EtOAc中, 并用NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液) 洗涤。将分离的有机相经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩, 得到呈澄清油状物的粗产物。通过硅胶色谱法 (EtOAc) 纯化, 得到呈白色固体的标题化合物 (1.40g, 95%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 8.91 (s, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 7.4Hz, 1H), 7.34 (dd, J=7.3, 0.8Hz, 1H), 6.99 (quin, J=7.3Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 1.84 (d, J=7.3Hz, 3H), MS (ESI): 258.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[0190] 步骤B. (S)-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



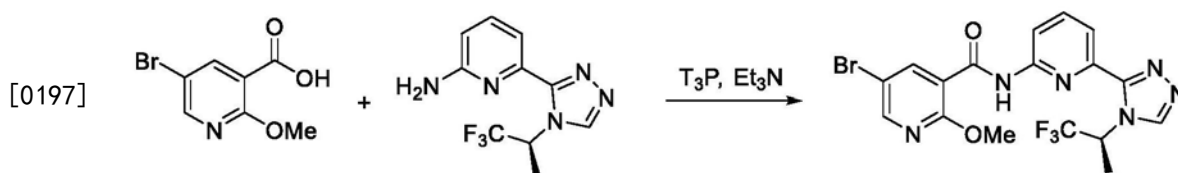
[0192] 将2-甲氧基吡啶-3-羧酸(536mg, 3.50mmol)和6-[4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺(900mg, 3.50mmol)溶解在三乙胺(4.85mL, 34.99mmol)中。添加丙基膦酸酐( $\geq 50\text{wt}\%$ , 于EtOAc中, 3.6mL), 并将反应在80°C下加热3小时。将反应冷却至室温, 用MeOH(10mL)淬灭并搅拌1小时。将所得固体过滤并在真空中蒸发, 得到呈褐色固体的标题化合物(865mg, 63%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 9.04(d,  $J=0.75\text{Hz}$ , 1H), 8.43-8.45(m, 1H), 8.41-8.43(m, 1H), 8.39(dd,  $J=2.01, 5.02\text{Hz}$ , 1H), 7.98-8.08(m, 2H), 7.20(dd,  $J=5.02, 7.53\text{Hz}$ , 1H), 6.94(quin,  $J=7.22\text{Hz}$ , 1H), 4.18(s, 3H), 1.91(d,  $J=7.03\text{Hz}$ , 3H)。MS(ESI): 393.1[M+H] $^+$ 。

[0193] 实施例7: (R)-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



[0195] 以与针对(S)-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺描述的方式相同的方式制备(R)-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺, 不同的是使用(R)-6-[4-[2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺(125mg)代替(S)异构体。过滤所得固体, 得到呈褐色固体的所需化合物(129mg, 67%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 9.04(s, 1H), 8.35-8.50(m, 3H), 7.94-8.12(m, 2H), 7.21(dd,  $J=5.02, 7.53\text{Hz}$ , 1H), 6.94(quin,  $J=7.22\text{Hz}$ , 1H), 4.19(s, 3H), 1.91(d,  $J=7.28\text{Hz}$ , 3H)。MS(ESI): 393.1[M+H] $^+$ 。

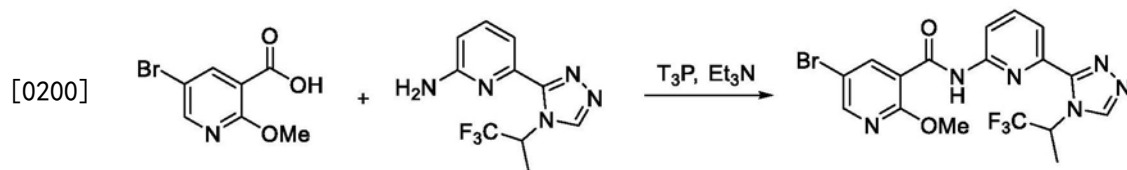
[0196] 实施例8: (S)-5-溴-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



[0198] 将5-溴-2-甲氧基-吡啶-3-羧酸(162mg, 0.70mmol)和6-[4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺(180mg, 0.70mmol)溶解在三乙胺(1.1mL, 7.78mmol)中。添加丙基膦酸酐( $\geq 50\text{wt}\%$ , 于EtOAc中, 0.70mL), 并将搅拌的反应混合物在80°C下加热3小时。将反应冷却至室温, 并通过添加MeOH(5mL)来淬灭。将所得固体过滤并在真空中蒸发, 得到呈白色固体的标题化合物(130mg, 39%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ 9.01(s, 1H), 8.45(br d,  $J=5.52\text{Hz}$ , 2H), 8.38(br d,  $J=7.78\text{Hz}$ , 1H), 7.95-8.09(m, 2H), 6.91(td,  $J=7.34, 14.43\text{Hz}$ , 1H), 4.14(s, 3H), 1.88(d,  $J=7.03\text{Hz}$ , 3H)。MS(ESI): 471.0[M+H] ( $^{79}\text{Br}$ )

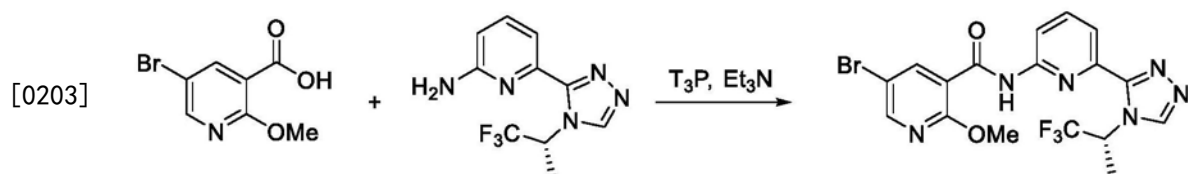
]<sup>+</sup>。

[0199] 实施例9: rac-5-溴-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



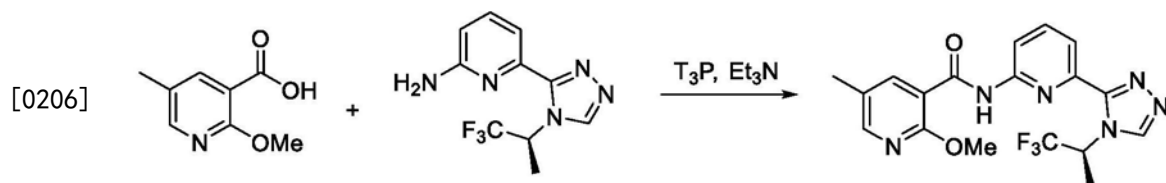
[0201] 以与针对(S)-5-溴-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺描述的方式相同的方式制备rac-5-溴-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺,不同的是使用rac-6-[4-[2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺(180mg)代替(S)异构体。过滤所得固体,得到呈褐色固体的所需化合物(160mg,48%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.04(s,1H), 8.46-8.50(m,2H), 8.42(dd, J=1.38, 7.91Hz, 1H), 8.01-8.10(m, 2H), 6.94(quin, J=7.28Hz, 1H), 4.17(s, 3H), 1.90(d, J=7.28Hz, 3H)。MS(ESI): 471.0[M+H]<sup>(79</sup>Br)]<sup>+</sup>。

[0202] 实施例10: (R)-5-溴-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



[0204] 以与针对(S)-5-溴-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺描述的方式相同的方式制备(R)-5-溴-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺,不同的是使用(R)-6-[4-[2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺(180mg)代替(S)异构体。过滤所得固体,得到呈褐色固体的所需化合物(130mg,39%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ9.01(s, 1H), 8.45(br d, J=5.52Hz, 2H), 8.38(br d, J=7.78Hz, 1H), 7.95-8.09(m, 2H), 6.91(td, J=7.34, 14.43Hz, 1H), 4.14(s, 3H), 1.88(d, J=7.03Hz, 3H)。MS(ESI): 471.0[M+H]<sup>(79</sup>Br)]<sup>+</sup>。

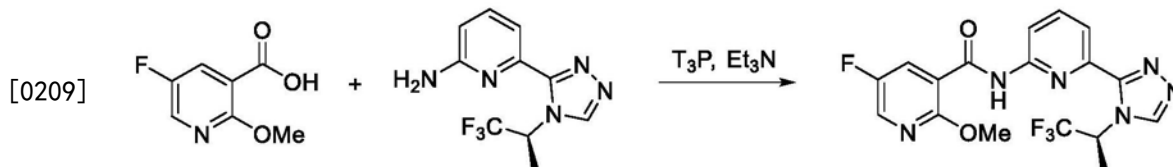
[0205] 实施例11: (S)-2-甲氧基-5-甲基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



[0207] 将2-甲氧基-5-甲基-吡啶-3-羧酸(88mg, 0.52mmol)和6-[4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺(135mg, 0.52mmol)溶解在三乙胺(0.73mL, 5.25mmol)中。添加丙基膦酸酐(≥50wt%, 于EtOAc中, 0.55mL), 并将反应在80℃下加热3小时。将反应冷却至室温, 并通过添加MeOH(5mL)来淬灭。将所得固体过滤并在真空中干燥, 得到呈白色固体的标题化合物(135mg, 63%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ10.49(s, 1H), 8.50(dd, J=0.75, 8.28Hz, 1H), 8.45(d, J=1.00Hz, 1H), 8.41-8.43(m, 1H), 8.17(dd, J=0.75,

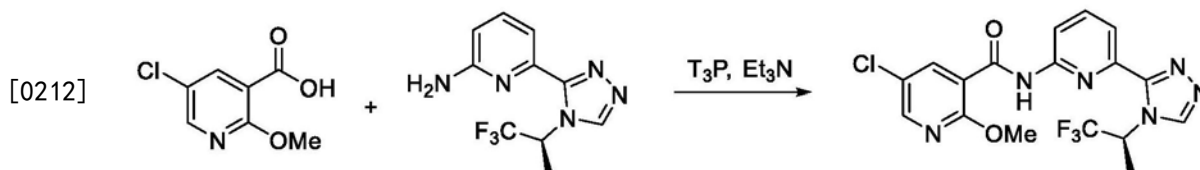
2.51Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J=0.88, 7.66$ Hz, 1H), 7.93 (t,  $J=8.03$ Hz, 1H), 6.76 (quin,  $J=7.28$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.83 (d,  $J=7.28$ Hz, 3H)。MS (ESI): 407.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0208] 实施例12: (S)-5-氟-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



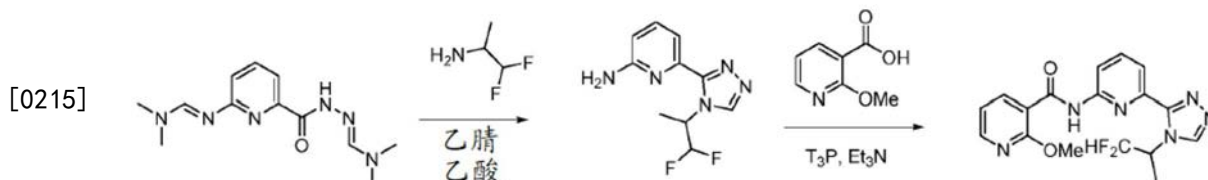
[0210] 将5-氟-2-甲氧基-吡啶-3-羧酸 (166mg, 0.97mmol) 和6-[4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺 (250mg, 0.97mmol) 溶解在三乙胺 (1.35mL, 9.72mmol) 和丙基膦酸酐 ( $\geq 50$ wt%, 于EtOAc中, 1.0mL) 中。将反应在80°C下加热3小时。将反应冷却至室温, 通过添加MeOH (5mL) 来淬灭并搅拌1小时。将所得固体过滤并在真空中干燥, 得到呈白色固体的标题化合物 (247mg, 62%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.02 (s, 1H), 8.38 (dd,  $J=1.63, 7.40$ Hz, 1H), 8.27 (d,  $J=3.26$ Hz, 1H), 8.14-8.21 (m, 1H), 7.97-8.04 (m, 2H), 6.89 (quin,  $J=7.22$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 1.89 (d,  $J=7.28$ Hz, 2H), 1.86-1.91 (m, 1H)。MS (ESI): 411.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0211] 实施例13: (S)-5-氯-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



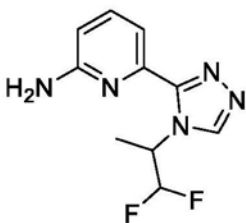
[0213] 将5-氯-2-甲氧基-吡啶-3-羧酸 (182mg, 0.97mmol) 和6-[4-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺 (250mg, 0.97mmol) 溶解在三乙胺 (1.35mL, 9.72mmol) 中。添加丙基膦酸酐 ( $\geq 50$ wt%, 于EtOAc中, 1.0mL), 并将反应在80°C下加热3小时。将反应冷却至室温, 通过添加MeOH (5mL) 来淬灭并搅拌1小时。将所得固体过滤并在真空下干燥, 得到呈白色固体的标题化合物 (200mg, 48%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.37 (s, 1H), 8.58 (d,  $J=2.51$ Hz, 1H), 8.43-8.49 (m, 2H), 8.31 (d,  $J=2.51$ Hz, 1H), 8.16 (dd,  $J=0.75, 7.78$ Hz, 1H), 7.95 (t,  $J=7.91$ Hz, 1H), 6.71 (quin,  $J=7.22$ Hz, 1H), 4.19 (s, 3H), 1.82 (d,  $J=7.28$ Hz, 3H)。MS (ESI): 427.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[0214] 实施例14: rac-N-(6-(4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺



[0216] 步骤A: rac-6-(4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺

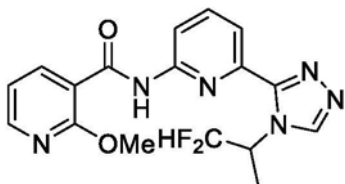
[0217]



[0218] 将N,6-双[(E)-二甲基氨基亚甲基氨基]吡啶-2-甲酰胺(600mg,2.29mmol)和1,1-二氟丙烷-2-胺(435mg,3.31mmol,盐酸盐)溶解在乙腈(6mL)和乙酸(2mL)中。将反应在密封管中于120℃下加热过夜。将反应冷却至室温并在真空中浓缩。通过柱色谱法,使用EtOAc作为洗脱剂进行纯化,得到呈白色固体的标题化合物(510mg,93%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.77(s,1H),7.50-7.62(m,1H),7.29(dd,J=7.4,0.9Hz,1H),6.58-6.72(m,1H),5.94-6.43(m,2H),1.68(d,J=7.3Hz,3H)。MS(ESI):240.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0219] 步骤B:rac-N-(6-(4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺

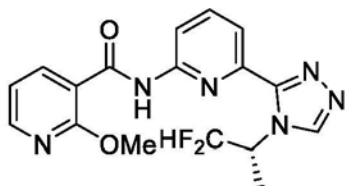
[0220]



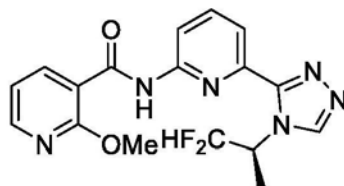
[0221] 将2-甲氧基吡啶-3-羧酸(64mg,0.42mmol)和rac-6-[4-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺(100mg,0.42mmol)溶解在三乙胺(0.58mL,4.18mmol)中。添加丙基膦酸酐(≥50wt%,于EtOAc中,0.43mL),并将反应在80℃下加热3小时。将反应冷却至室温,并通过添加MeOH(2mL)来淬灭。将所得固体过滤并在真空下干燥,得到呈褐色固体的标题化合物(110mg,70%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ10.39(s,1H),8.61(dd,J=2.01,7.53Hz,1H),8.53(dd,J=0.75,8.28Hz,1H),8.41(d,J=1.25Hz,1H),8.38(dd,J=2.01,4.77Hz,1H),8.10-8.16(m,1H),7.94(t,J=8.03Hz,1H),7.12-7.19(m,1H),6.13-6.45(m,1H),5.86-6.04(m,1H),4.21(s,3H),1.75(d,J=7.28Hz,3H)。MS(ESI):375.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0222] 实施例15:(S)-N-(6-(4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺和(R)-N-(6-(4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺

[0223]



15a

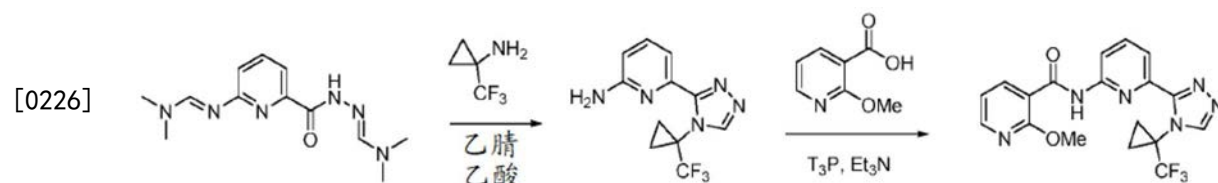


15b

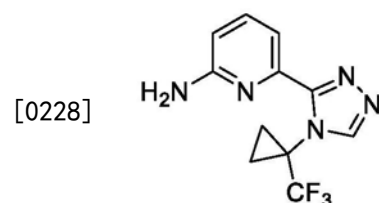
[0224] 通过SFC(使用CHIRALPAK OX-H,5μm 30x250mm柱,并使用在CO<sub>2</sub>中的40%MeOH(含0.1%Et<sub>2</sub>NH)作为流动相,且流速为100mL/min)进行N-[6-[4-(2,2-二氟-1-甲基-乙基)-1,2,4-三唑-3-基]-2-吡啶基]-2-甲氧基-吡啶-3-甲酰胺(90mg,0.24mmol)的手性分离。第二种洗脱化合物被指定为(S)立体化学。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ10.39(s,1H),8.61(dd,J=

2.01, 7.53Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J=0.75, 8.28$ Hz, 1H), 8.41 (d,  $J=1.25$ Hz, 1H), 8.38 (dd,  $J=2.01, 4.77$ Hz, 1H), 8.11-8.15 (m, 1H), 7.94 (t,  $J=8.03$ Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 1H), 6.14-6.48 (m, 1H), 5.88-6.03 (m, 1H), 4.21 (s, 3H), 1.75 (d,  $J=7.28$ Hz, 3H)。MS (ESI): 375.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0225] 实施例16: 2-甲氧基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺

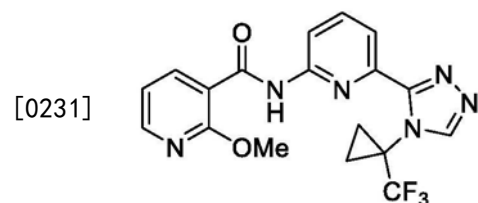


[0227] 步骤A: 6-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺



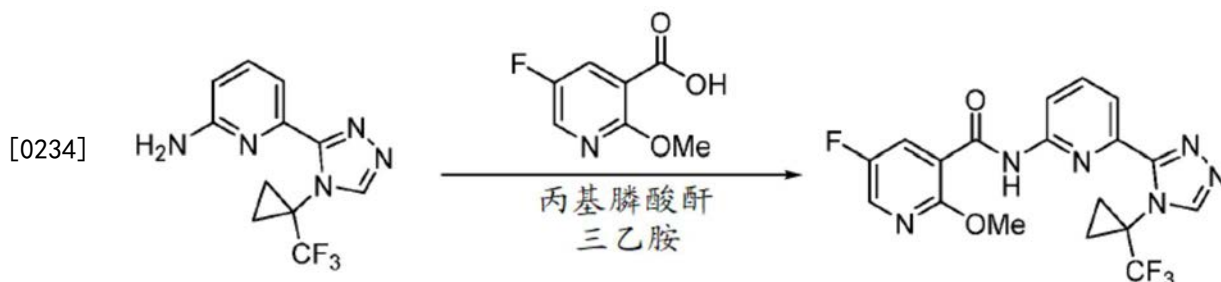
[0229] 将N,6-双[(E)-二甲基氨基亚甲基氨基]吡啶-2-甲酰胺(1.00g, 3.81mmol)和1-(三氟甲基)环丙胺(950mg, 7.62mmol, 0.17mL)溶解在乙腈(6mL)和乙酸(2mL)的溶液中。将反应在密封管中于120℃下加热过夜。将反应冷却至室温,并将溶剂在真空中蒸发。通过柱色谱法,使用EtOAc作为洗脱剂进行纯化,得到呈白色固体的标题化合物(223mg, 22%)。MS (ESI): 270.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0230] 步骤B: 2-甲氧基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺



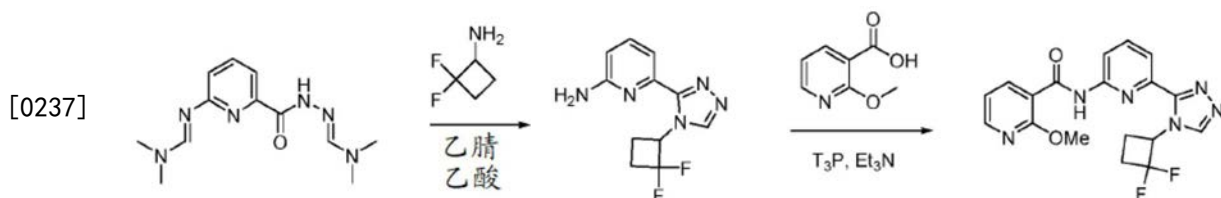
[0232] 将2-甲氧基吡啶-3-羧酸(57mg, 0.37mmol)和6-[4-[1-(三氟甲基)环丙基]-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺(100mg, 0.37mmol)溶解在三乙胺(0.52mL, 3.71mmol)中。添加丙基膦酸酐(≥50wt%, 于EtOAc中, 0.38mL),并将反应在80℃下加热3小时。将反应冷却至室温,并通过添加MeOH(2mL)来淬灭。将混合物过滤并在真空中干燥,得到呈白色固体的标题化合物(59mg, 39%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.41 (s, 1H), 8.63 (dd,  $J=2.01, 7.53$ Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J=1.00, 8.28$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (dd,  $J=2.01, 5.02$ Hz, 1H), 8.05 (dd,  $J=0.88, 7.66$ Hz, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H), 7.16 (dd,  $J=4.77, 7.53$ Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.75-1.83 (m, 2H), 1.46-1.56 (m, 2H)。MS (ESI): 405.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0233] 实施例17: 5-氟-2-甲氧基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺

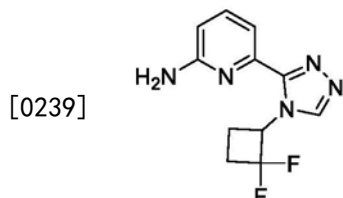


[0235] 以与针对2-甲氧基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺描述的方式相同的方式制备5-氟-2-甲氧基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺,不同的是使用5-氟-2-甲氧基吡啶-3-羧酸(63mg)代替2-甲氧基吡啶-3-羧酸。过滤所得固体,得到呈褐色固体的所需化合物(120mg,76%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ10.42(br s,1H),8.52(br d,J=8.28Hz,1H),8.32-8.43(m,2H),8.21(br d,J=2.76Hz,1H),8.06(br d,J=7.78Hz,1H),7.85-7.98(m,1H),4.18(s,3H),1.75-1.87(m,2H),1.50(br s,2H)。MS(ESI):423.1[M+H]<sup>+</sup>。

[0236] 实施例18:rac-N-(6-(4-(2,2-二氟环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺

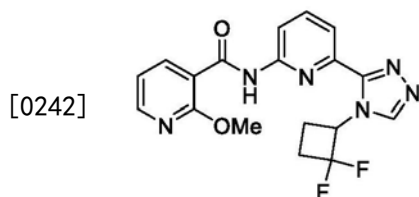


[0238] 步骤A:rac-6-(4-(2,2-二氟环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-胺



[0240] 向(E)-N'-(6-(2-((E)-(二甲氨基)亚甲基)肼-1-羰基)吡啶-2-基)-N,N-二甲ethyl甲酰胺(501mg,1.91mmol)和2,2-二氟环丁-1-胺盐酸盐(558mg,3.89mmol)添加乙腈(3mL)和乙酸(1mL)。将混合物在热板上于120℃下加热24小时。在此时间之后,将反应冷却至室温,并在EtOAc和NaHCO<sub>3</sub>(饱和水溶液)之间分配。将水层用EtOAc萃取,并将合并的有机萃取物经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中蒸发。将残余物通过柱色谱法,使用EtOAc作为洗脱剂纯化,得到标题化合物(203mg,42%)。MS(ESI):252.0[M+H]<sup>+</sup>。

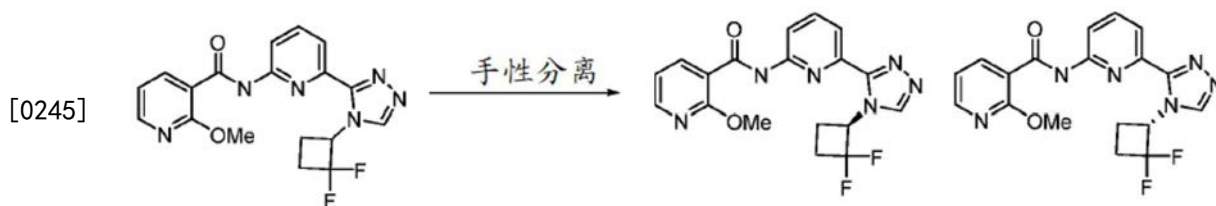
[0241] 步骤B:rac-N-(6-(4-(2,2-二氟环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺



[0243] 向rac-6-[4-(2,2-二氟环丁基)-1,2,4-三唑-3-基]吡啶-2-胺(50.0mg,

0.20mmol) 和2-甲氧基吡啶-3-羧酸 (33.5mg, 0.22mmol) 在三乙胺 (0.3mL, 2.16mmol) 中的混合物添加丙基膦酸酐 ( $\geq 50\text{wt}\%$ , 于EtOAc中, 0.5mL)。将混合物在微波反应器中在110°C下加热1小时。在此时间之后, 将反应用少量MeOH (约2mL) 淬灭, 并将混合物在EtOAc和NaHCO<sub>3</sub> (饱和水溶液) 之间分配。分离有机相并在真空中浓缩。将产物通过柱色谱法, 使用EtOAc/EtOH (7/1) 作为洗脱剂纯化, 冻干后得到呈白色粉末的标题化合物 (58mg, 收率75%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{ppm}}$  8.95 (d, J=2.01Hz, 1H), 8.43-8.56 (m, 2H), 8.39 (dd, J=4.89, 1.88Hz, 1H), 8.03 (t, J=8.03Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.28Hz, 1H), 7.20 (dd, J=7.66, 4.89Hz, 1H), 6.22-6.57 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.33-2.83 (m, 4H)。MS (ESI): 387.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0244] 实施例19和20: (R)-N-(6-(4-(2,2-二氟环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺和(S)-N-(6-(4-(2,2-二氟环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺



[0246] 通过SFC (使用CHIRALPAK AD-H, 5 $\mu\text{m}$  30x250mm柱, 并使用在CO<sub>2</sub>中的25%MeOH (含0.1%Et<sub>2</sub>NH) 作为流动相, 且流速为100mL/min) 分离rac-N-(6-(4-(2,2-二氟环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺 (58mg, 0.15mmol, 由实施例18制备), 以洗脱顺序得到:

[0247] 峰1, (R)-N-(6-(4-(2,2-二氟环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺, 9.8mg (17%) (任意分配立体化学): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{ppm}}$  8.96 (d, J=1.76Hz, 1H), 8.41-8.53 (m, 2H), 8.38 (dd, J=4.77, 2.01Hz, 1H), 7.96-8.07 (m, 1H), 7.91 (d, J=7.28Hz, 1H), 7.18 (dd, J=7.53, 4.77Hz, 1H), 6.30-6.53 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 2.35-2.83 (m, 4H)。9.8mg (17%)。(ESI): 387.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0248] 峰2, (S)-N-(6-(4-(2,2-二氟环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺, 9.8mg (17%) (任意分配立体化学): <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta_{\text{ppm}}$  8.97 (d, J=2.01Hz, 1H), 8.48 (d, J=9.29Hz, 2H), 8.39 (dd, J=4.77, 2.01Hz, 1H), 7.96-8.09 (m, 1H), 7.92 (d, J=7.28Hz, 1H), 7.19 (dd, J=7.53, 5.02Hz, 1H), 6.20-6.68 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.45-2.91 (m, 4H)。(ESI): 387.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0249] 实施例21:ASK1 TR-FRET测定的简要说明

[0250] 在环境温度下在25mM HEPES, pH 7.5, 50mM NaCl, 10mM MgCl<sub>2</sub>, 0.02%Brij-35, 1mM DTT和1%DMSO中, 用100 $\mu\text{M}$  ATP和2 $\mu\text{M}$  HTRF生物素化STK底物3 (CisBio Kit 62ST3PEJ) 测定5nM GST-hASK1 (Life Technologies PV4011) 的蛋白激酶活性。

[0251] 简而言之, 将ASK1、STK底物3和测定缓冲液的1.5x储备液的20 $\mu\text{L}$ 等分试样分配到白色的384孔Optiplate的孔中, 然后添加0.3 $\mu\text{L}$ 100x化合物在DMSO中的储备液, 或空白单独DMSO和100%活性对照物。预孵育10分钟后, 通过添加10 $\mu\text{L}$ 的300 $\mu\text{M}$  ATP来引发ASK1蛋白激酶活性。5小时后, 通过添加30 $\mu\text{L}$ 的CisBio试剂盒62ST3PEJ组分来淬灭激酶活性: 0.5 $\mu\text{M}$ 的链霉亲和素XL665; 和100x STK抗体-Eu Cryptate; 这些组分在含有充足EDTA以螯合测定缓冲

液中的 $Mg^{2+}$ 的检测缓冲液中。65分钟后,在Envision读板机中读板,所述读板机具有以下部件和设置:顶镜,Lance Delfia Dual (662);UV Ex滤光片,320nm (111);供体发射滤光片,615nm (203);受体发射滤光片,665nm (205);和100 $\mu$ s延迟,665/615比输出。

[0252] 从对照和测试孔值中减去空白后,将ASK1依赖的665/615比输出与化合物浓度的对数作图,并通过Graphpad Prism中的4参数拟合获得 $IC_{50}$ 值。

[0253] 化合物1的 $IC_{50}$ 小于0.1 $\mu$ M。

[0254] 或者,使用Reaction Biology Corp. (Malvern,PA)的ASK1/MAP3K5测定测试本文所述化合物的蛋白激酶抑制活性。测定程序如下(也可在Reaction Biology Corp.website上获得)。

[0255] 基础反应缓冲液:20mM Hepes (pH 7.5),10mM  $MgCl_2$ ,1mM EGTA,0.02%Brij35,0.02mg/mL BSA,0.1mM  $Na_3VO_4$ ,2mM DTT,1%DMSO;

[0256] 底物:20 $\mu$ M髓磷脂碱性蛋白(MBP)和100 $\mu$ M ATP;

[0257] 蛋白激酶:ASK1/MAP3K5。

[0258] 反应程序:

[0259] 1.在新鲜制备的基础反应缓冲液中制备指示的底物。

[0260] 2.将任何所需的辅因子递送至底物溶液。

[0261] 3.将指示的激酶递送至底物溶液中并轻轻混合。

[0262] 4.通过声音技术(Echo550;纳升范围)将DMSO中的化合物递送至激酶反应混合物中,在室温下孵育20分钟。

[0263] 5.将 $^{33}P$ -ATP(比活为10 $\mu$ Ci/ $\mu$ L)递送至反应混合物中以引发反应。

[0264] 6.在室温下孵育激酶反应物2小时。

[0265] 7.将反应物点到P81离子交换纸上。

[0266] 8.通过滤膜结合法检测激酶活性。

[0267] 结果提供如下,其中化合物编号对应于以上实施例下列出的编号,“+”表示 $IC_{50}$ 小于10 $\mu$ M但大于1 $\mu$ M,“++”表示 $IC_{50}$ 小于或等于1 $\mu$ M但大于0.1 $\mu$ M,并且“+++”表示 $IC_{50}$ 小于或等于0.1 $\mu$ M。

[0268] 表1.

$IC_{50}$	化合物
+++	2、3、4、5、6、8、9、11、12、13、14、15b、16、17、18、20
++	10、15a、19
+	7

[0270] 实施例22:ASK1(AUTO PHOS T838)测定的简要说明

[0271] 使用MSD测定型式在HEK-293T细胞中测量ASK1 T838自动磷酸化。将HEK 293T细胞以1800万个细胞的密度和20mL DMEM(含10%FBS, Pen/Strep培养基)一起接种在15cm板中。将板在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。将板上的培养基更换为OPTI-MEM(无血清培养基),并使用Lipofectamine 2000(Invitrogen)将细胞用9 $\mu$ g ASK1-V5标记的全长质粒转染,并且将板在37 $^{\circ}$ C下孵育过夜。使细胞胰蛋白酶化,在Nexcellometer上计数,并以100,000个细胞/孔

和200 $\mu$ L培养基一起接种到96孔组织培养板中。将细胞在37 $^{\circ}$ C下孵育4小时,接着使用HP 300e添加ASK1化合物。在20 $\mu$ M下以3倍,10点稀释点测试化合物,接着在37 $^{\circ}$ C下孵育1小时。用蛋白酶和磷酸酶抑制剂制备裂解缓冲液(Cell Signaling),并保持在4 $^{\circ}$ C下直至使用。丢弃细胞中的培养基,将120 $\mu$ L冷裂解缓冲液添加到细胞中,将板在4 $^{\circ}$ C下摇动1小时。用Apricot液体处理机混合裂解液;使用50 $\mu$ L体积高速上下吸气16次。将50 $\mu$ L细胞裂解液转移至含小鼠抗V5抗体(1:500稀释度)的预包被MSD板中,并用MSD洗涤缓冲液(TBST)洗涤3次,并用3%BSA溶液包被。然后将板在板摇动器上于4 $^{\circ}$ C下孵育过夜。将板用MSD洗涤缓冲液洗涤3次,并将50 $\mu$ L兔抗pASK1 T838抗体添加至孔中且在板摇动器上于室温下孵育2小时。然后洗涤板,并将50 $\mu$ L山羊抗兔磺胺标签(1:500稀释度)添加至孔中且在板摇动器上于室温下孵育1小时。将板洗涤3次,并将150 $\mu$ L的2X MSD读取缓冲液添加至孔中。立即在MSD仪器读取器上读板,在其中测量化学发光感测信号。使用Graph Pad或Genedata分析数据,将数据归一化并将活性%于化合物浓度的对数作图。通过4参数拟合获得IC<sub>50</sub>值。

[0272] 在上述基于细胞的测定中测试本文所述的化合物。结果提供在下表3中,其中化合物编号对应于以上实施例中列出的编号,“†”表示IC<sub>50</sub>大于10 $\mu$ M,“††”表示IC<sub>50</sub>等于或小于10 $\mu$ M但大于1 $\mu$ M,“†††”表示IC<sub>50</sub>等于或小于1 $\mu$ M。

[0273] 表2.

IC <sub>50</sub>	化合物
†††	1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13、14、15b、16、18、20
††	10、15a、19
†	17

[0275] 实施例23:MDR1-MDCK测定的简要说明

[0276] 为了预测本文所述化合物的CNS渗透,选择几种化合物进行体外MDR1-MDCK测定。这些实验是使用经人类MDR1转染的MDCK细胞(Absorption Systems, Exton, PA)进行的,并且所述化合物是在转运缓冲液(含HEPES的汉克氏平衡盐溶液)中制备以1 $\mu$ M浓度测试,且遵循以下步骤:

[0277] 1. 将MDR1-MDCK细胞在96孔插入板(Corning)中培养7天。在测定之前洗涤插入板并测量TEER(跨上皮电阻)。

[0278] 2. 这些板在各自的供体隔室中装有测试化合物溶液,对于A-B转运为85 $\mu$ L,对于B-A转运为260 $\mu$ L。各个接收体隔室中的接收体缓冲液(补充1%BSA的转运缓冲液)的体积为250 $\mu$ L和75 $\mu$ L。

[0279] 3. 从供体隔室中取出10 $\mu$ L样品(T=0时间点)

[0280] 4. 将测定板孵育120分钟。

[0281] 5. 在120分钟(T=120时间点)时,从供体隔室(10 $\mu$ L)和接受体隔室(50 $\mu$ L)中取样。

[0282] 6. 向供体样品添加40 $\mu$ L含BSA的转运缓冲液后,将分解溶液(crash solution)(含内标物的乙腈,110 $\mu$ L)添加到所有样品中。

[0283] 7. 离心后,将50 $\mu$ L上清液转移至单独的板中,并与50 $\mu$ L水混合。

[0284] 8. 使用结合高通量注入系统的LC-MS/MS分析样品。

[0285] 9. 基于以下公式,使用分析物/内标物面积比用于表观渗透率( $P_{app}$ )和外排率(ER)估计。

$$[0286] P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_E)$$

$$[0287] \text{质量平衡} = 100 \times ((V_r \times C_r^{\text{最终}}) + (V_d \times C_d^{\text{最终}})) / (V_d \times C_E)$$

[0288] 其中:

[0289]  $dC_r/dt$ 是接收体隔室中的累积浓度与时间的关系,单位为 $\mu\text{M s}^{-1}$

[0290]  $V_r$ 是接收体隔室中的体积,单位为 $\text{cm}^3$

[0291]  $V_d$ 是供体隔室中的体积,单位为 $\text{cm}^3$

[0292]  $A$ 是插入物的面积(96孔插入物为 $0.143\text{cm}^2$ )

[0293]  $C_E$ 是给予溶液的估计实验浓度(时间=0)

[0294]  $C_r^{\text{最终}}$ 是孵育期结束时接受体的浓度

[0295]  $C_d^{\text{最终}}$ 是孵育期结束时供体的浓度。

[0296] 发现实施例6、12和16中所述的每种化合物的体外 $ER < 3$ ,据报道这与良好的脑渗透有关(参见Kikuchi,R.等人,In vitro P-glycoprotein Efflux Ratio Can Predict the In Vivo Brain Penetration Regardless of Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System Class. Drug Metab Dispos 41:2012-2017,2013年12月)。

[0297] 实施例24:体内脑渗透

[0298] 为了评估本文所述化合物的CNS渗透,选择几种化合物进行体内大鼠 $K_{puu}$ 研究。在这些实验中,将化合物通过静脉输注(使用1:1:3:5比例的N,N-二甲基乙酰胺:乙醇:1,2-丙二醇:水作为媒介物)在颈动脉内施用化合物,持续4小时(1mg/kg,0.1mg/mL)的时间以达到稳态。此后,对血浆和脑浓度水平进行定量,并通过测量血浆和脑匀浆中的蛋白结合来调整所述值,从而根据以下公式计算 $K_{puu}$ (参见Di,L.;Kerns,E.H. Blood-Brain Barrier in Drug Discovery (Wiley))。

$$[0299] K_{puu} = C_{u,b} / C_{u,p}$$

[0300] 其中:

[0301]  $C_{u,b}$  = 脑中的未结合浓度( $C \times f_{u,b}$ )。(C = 稳态浓度; $f_{u,b}$  = 脑中的未结合分数)

[0302] 并且其中: $C_{u,p}$  = 血浆中的未结合浓度( $C \times f_{u,p}$ )。(C = 稳态浓度; $f_{u,p}$  = 血浆中的未结合分数)

[0303] 血浆和脑蛋白结合值是通过快速平衡透析法生成的。将目标化合物在购自BioIVT (Westbury, NY)的 $K_2\text{EDTA}$ 血浆和脑匀浆(在1xPBS中1:7(w:v)均质化)中孵育,与100mM磷酸钾/150mM氯化钠(pH 7.4)的缓冲隔室相对,在 $1\mu\text{M}$ 下分别持续4小时和6小时。孵育结束时,从基质和缓冲隔室中取出样品,使用空白缓冲液和基质进行基质匹配,用乙腈萃取,用水稀释,然后利用Agilent RapidFire 365高通量LC联合MS/MS检测经由AB Sciex 5500进行分析。然后,通过比较基质和缓冲隔室的内标物/分析物峰面积比计算游离分数( $f_u$ )。出于计算游离分数的目的,将跨物种的脑蛋白结合认为是等同的(参见Di,L.等人,(2011a) Species Independence in Brain Tissue Binding Using Brain Homogenates, Drug Metab Dispos 39:1270-1277)。

[0304] 通过完善的生物分析提取(蛋白质沉淀)和检测方法(LC-MS/MS)测量血浆和脑组织中的总药物浓度。将脑组织通过MP Biomedicals FastPrep-24<sup>TM</sup>均质器,在MP

Biomedicals Lysing Matrix D管中用1x PBS按1:4(w:v)均质化,然后通过与空白K<sub>2</sub>EDTA血浆(购自BioIVT)进行基质匹配与血浆样品一起提取,随后用乙腈进行蛋白分解/提取,在氮气下干燥上清液,并用酸化的水性/有机混合物复原,然后针对血浆中制备的目标化合物的校准曲线进行测量,与空白脑匀浆(用购自BioIVT的脑生成)进行基质匹配,并以类似方式进行提取。然后使用二元HPLC装置(Shimadzu LC-20ADvp)和反相色谱梯度(ACE 3 C18-AR)经由LC-MS/MS(AB Sciex 5500)分析复原的提取物。峰面积比和1/x<sup>2</sup>回归拟合用于生成样品浓度值,将这些值与血浆和脑蛋白结合值组合,用以生成游离药物浓度值和分配系数(K<sub>puu</sub>)。

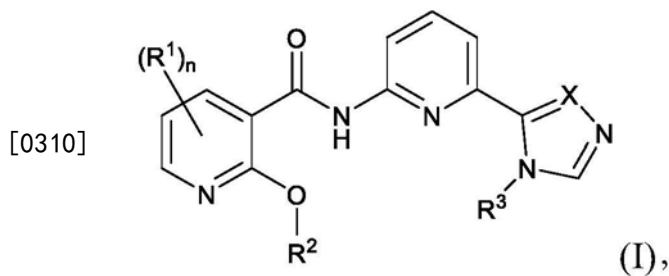
[0305] 使用实施例6、12和16中所述的化合物进行此实验,并且在下面提供K<sub>puu</sub>值。

[0306] 表3.

实施例	大鼠K <sub>puu</sub>
6	0.70
12	0.46
16	0.41

[0308] 在下面枚举的实施方案中另外阐述了本发明的方面。

[0309] 1. 一种式(I)的化合物:



[0311] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0312] X是CR<sup>4</sup>或N;

[0313] n是1或2;

[0314] R<sup>1</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤基、-CN、-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1a</sup>)C(O)R<sup>1a</sup>、-N(R<sup>1a</sup>)C(O)OR<sup>1a</sup>、-N(R<sup>1a</sup>)C(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基任选地被一个或多个R<sup>10</sup>取代;

[0315] R<sup>1a</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个R<sup>10</sup>取代;

[0316] R<sup>10</sup>在每次出现时独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基、杂环基、卤基、-CN、-C(O)R<sup>10a</sup>、-C(O)OR<sup>10a</sup>、-C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)OR<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-OR<sup>10a</sup>、-OC(O)R<sup>10a</sup>、-OC(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>10a</sup>、-S(O)R<sup>10a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-S(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、-CN、-C(O)R<sup>10a</sup>、-C(O)OR<sup>10a</sup>、-C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)OR<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-OR<sup>10a</sup>、-OC(O)R<sup>10a</sup>、-OC(O)N

$(R^{10a})_2$ 、 $-SR^{10a}$ 、 $-S(O)R^{10a}$ 、 $-S(O)_2R^{10a}$ 、 $-S(O)N(R^{10a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{10a})_2$ ;

[0317]  $R^{10a}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基;

[0318]  $R^2$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选地且独立地被一个或多个 $R^{20}$ 取代;

[0319]  $R^{20}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、卤基和 $-OR^{20a}$ ;

[0320]  $R^{20a}$ 是H或 $C_{1-4}$ 烷基;

[0321]  $R^3$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选地且独立地被一个或多个 $R^{30}$ 取代;

[0322]  $R^{30}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{30a}$ 、 $-C(O)OR^{30a}$ 、 $-C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})C(O)R^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)OR^{30a}$ 、 $-N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-N(R^{30a})S(O)_2R^{30a}$ 、 $-OR^{30a}$ 、 $-OC(O)R^{30a}$ 、 $-OC(O)N(R^{30a})_2$ 、 $-SR^{30a}$ 、 $-S(O)R^{30a}$ 、 $-S(O)_2R^{30a}$ 、 $-S(O)N(R^{30a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{30a})_2$ ;

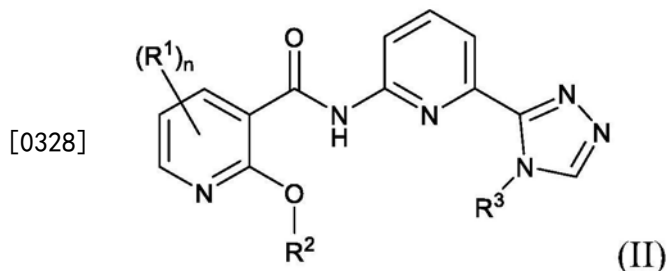
[0323]  $R^{30a}$ 在每次出现时独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基,其中所述碳环基和杂环基各自任选地被一个或多个独立地选自 $C_{1-4}$ 烷基和卤基的取代基取代;

[0324]  $R^4$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{4a}$ 、 $-C(O)OR^{4a}$ 、 $-C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})C(O)R^{4a}$ 、 $-N(R^{4a})C(O)OR^{4a}$ 、 $-N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-N(R^{4a})S(O)_2R^{4a}$ 、 $-OR^{4a}$ 、 $-OC(O)R^{4a}$ 、 $-OC(O)N(R^{4a})_2$ 、 $-SR^{4a}$ 、 $-S(O)R^{4a}$ 、 $-S(O)_2R^{4a}$ 、 $-S(O)N(R^{4a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{4a})_2$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基任选地被一个或多个 $R^{40}$ 取代;

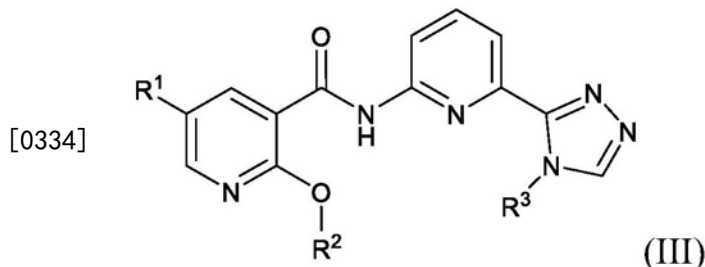
[0325]  $R^{40}$ 在每次出现时独立地选自 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基、杂环基、卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{40a}$ 、 $-C(O)OR^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)R^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)OR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40a}$ 、 $-OR^{40a}$ 、 $-OC(O)R^{40a}$ 、 $-OC(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-SR^{40a}$ 、 $-S(O)R^{40a}$ 、 $-S(O)_2R^{40a}$ 、 $-S(O)N(R^{40a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ ,其中所述 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、碳环基和杂环基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、 $-CN$ 、 $-C(O)R^{40a}$ 、 $-C(O)OR^{40a}$ 、 $-C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})C(O)R^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)OR^{40a}$ 、 $-N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-N(R^{40a})S(O)_2R^{40a}$ 、 $-OR^{40a}$ 、 $-OC(O)R^{40a}$ 、 $-OC(O)N(R^{40a})_2$ 、 $-SR^{40a}$ 、 $-S(O)R^{40a}$ 、 $-S(O)_2R^{40a}$ 、 $-S(O)N(R^{40a})_2$ 和 $-S(O)_2N(R^{40a})_2$ ;并且

[0326]  $R^{40a}$ 在每次出现时独立地选自H和 $C_{1-4}$ 烷基。

[0327] 2.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是由式(II)表示:



- [0329] 或其药学上可接受的盐。
- [0330] 3. 如实施方案1或2所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0331] 4. 如实施方案1或2所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是-CH<sub>3</sub>。
- [0332] 5. 如实施方案1-4中任一项所述的化合物,其中n是1。
- [0333] 6. 如实施方案1-5中任一项所述的化合物,其中所述化合物是由式(III)表示:



- [0335] 或其药学上可接受的盐。
- [0336] 7. 如实施方案1-6中任一项所述的化合物,其中:
- [0337] R<sup>1</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、卤基、-CN、-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>1a</sup>)<sub>2</sub>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基任选地被一至四个R<sup>10</sup>取代;
- [0338] R<sup>1a</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基和4至7元单环含N非芳族杂环基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基和4至7元单环含N非芳族杂环基在每次出现时任选地且独立地被一至三个R<sup>10</sup>取代;并且
- [0339] R<sup>10</sup>在每次出现时独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、卤基、-N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-OR<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>、-C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>10a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-CN、C<sub>3-6</sub>环烷基和4至7元单环非芳族杂环基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和4至7元单环非芳族杂环基任选地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、-CN、-C(O)R<sup>10a</sup>、-C(O)OR<sup>10a</sup>、-C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)R<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)OR<sup>10a</sup>、-N(R<sup>10a</sup>)C(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>10a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-OR<sup>10a</sup>、-OC(O)R<sup>10a</sup>、-OC(O)N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>10a</sup>、-S(O)R<sup>10a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>10a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10a</sup>)<sub>2</sub>取代;并且
- [0340] R<sup>10a</sup>在每次出现时独立地是H、C<sub>1-4</sub>烷基、卤代C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基。
- [0341] 8. 如实施方案1-6中任一项所述的化合物,其中:
- [0342] R<sup>1</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基和卤基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一至三个R<sup>10</sup>取代;并且
- [0343] R<sup>10</sup>在每次出现时独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、卤基、卤代C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基。
- [0344] 9. 如实施方案1-6中任一项所述的化合物,其中:
- [0345] n是1;
- [0346] R<sup>1</sup>选自H、-F、-Cl、-Br、-CF<sub>3</sub>或-CH<sub>3</sub>。
- [0347] 10. 如实施方案1-9中任一项所述的化合物,其中:
- [0348] R<sup>3</sup>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基和5至6元含N杂芳基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基和5至6元含N杂芳基任选地被一个或三个R<sup>30</sup>取代;
- [0349] R<sup>30</sup>在每次出现时独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、C<sub>3-6</sub>环烷基、5至6元含N杂芳基、卤基、-CN、-C(O)R<sup>30a</sup>、-C(O)OR<sup>30a</sup>、-C(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)R<sup>30a</sup>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)OR<sup>30a</sup>、-

OR<sup>30a</sup>和-OC(O)R<sup>30a</sup>,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基、C<sub>3-6</sub>环烷基和5至6元含N杂芳基在每次出现时任选地且独立地被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基独立地选自卤基、-CN、-C(O)R<sup>30a</sup>、-C(O)OR<sup>30a</sup>、-C(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)R<sup>30a</sup>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)OR<sup>30a</sup>、-N(R<sup>30a</sup>)C(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>30a</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>30a</sup>、-OR<sup>30a</sup>、-OC(O)R<sup>30a</sup>、-OC(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>、-SR<sup>30a</sup>、-S(O)R<sup>30a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>30a</sup>、-S(O)N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>和-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>30a</sup>)<sub>2</sub>;

[0350] R<sup>30a</sup>在每次出现时独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、苯基和5至6元含N杂芳基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基、苯基和5至6元含N杂芳基任选地被一至三个独立地选自C<sub>1-4</sub>烷基和卤基的取代基取代。

[0351] 11.如实施方案1-9中任一项所述的化合物,其中:

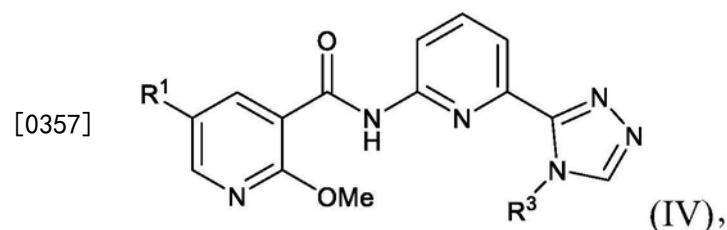
[0352] R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基各自任选地被一至三个R<sup>30</sup>取代;

[0353] R<sup>30</sup>在每次出现时独立地是C<sub>1-6</sub>烷基或卤基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一至三个卤基取代。

[0354] 12.如实施方案1-9中任一项所述的化合物,其中:

[0355] R<sup>3</sup>是-CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CHF<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、环丙基或环丁基,其中所述环丙基和环丁基任选地被一个或两个氟或-CF<sub>3</sub>取代。

[0356] 13.如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是由式(IV)表示:



[0358] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0359] R<sup>1</sup>是H、卤基或C<sub>1-6</sub>烷基;并且

[0360] R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-6</sub>环烷基,其中所述C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基任选地被一至三个氟、C<sub>1-4</sub>烷基或卤代C<sub>1-4</sub>烷基取代。

[0361] 14.如实施方案13所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是C<sub>1-3</sub>烷基、环丙基或环丁基,其中所述C<sub>1-3</sub>烷基、环丙基和环丁基任选地被一个或两个独立地选自氟、C<sub>1-3</sub>烷基和卤代C<sub>1-3</sub>烷基的取代基取代。

[0362] 15.如实施方案13所述的化合物,其中:

[0363] R<sup>1</sup>是H、-F、-Cl、-Br或-CH<sub>3</sub>;并且

[0364] R<sup>3</sup>是-CH(CF<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>、-CH(CHF<sub>2</sub>)CH<sub>3</sub>或-CH(CH<sub>2</sub>F)CH<sub>3</sub>。

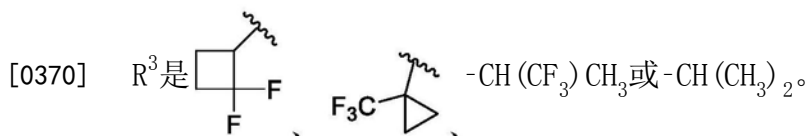
[0365] 16.如实施方案13所述的化合物,其中:

[0366] R<sup>1</sup>是H、-F、-Cl、-Br或-CH<sub>3</sub>;并且

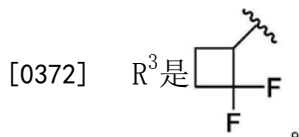
[0367] R<sup>3</sup>是环丙基或环丁基,其中所述环丙基和环丁基任选地被一个或两个独立地选自氟和-CF<sub>3</sub>的取代基取代。

[0368] 17.如实施方案13所述的化合物,其中:

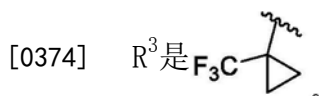
[0369] R<sup>1</sup>是H、-F、-Cl、-Br或-CH<sub>3</sub>;并且



[0371] 18. 如实施方案17所述的化合物,其中:



[0373] 19. 如实施方案17所述的化合物,其中:



[0375] 20. 如实施方案17所述的化合物,其中 $R^3$ 是 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}_3$ 。

[0376] 21. 如实施方案17所述的化合物,其中 $R^3$ 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 。

[0377] 22. 如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是:

[0378] N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺;

[0379] 2-羟基-N-(6-(4-异丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;

[0380] N-(6-(4-环丁基-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺;

[0381] 5-溴-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;

[0382] N-(6-(4-(1,1-二氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺;

[0383] 2-甲氧基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;

[0384] 5-氟-2-甲氧基-N-(6-(4-(1-(三氟甲基)环丙基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;或

[0385] N-(6-(4-(2,2-二氟环丁基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)-2-甲氧基烟酰胺;

[0386] 或其药学上可接受的盐。

[0387] 23. 如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是:

[0388] (S)-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;

[0389] (S)-5-溴-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;

[0390] (S)-2-甲氧基-5-甲基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;

[0391] (S)-5-氟-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;

[0392] (S)-5-氯-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;

- [0393] 或其药学上可接受的盐。
- [0394] 24. 如实施方案1所述的化合物,其中所述化合物是:
- [0395] (R) -2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;或
- [0396] (R) -5-溴-2-甲氧基-N-(6-(4-(1,1,1-三氟丙烷-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)吡啶-2-基)烟酰胺;
- [0397] 或其药学上可接受的盐。
- [0398] 25. 一种药物组合物,所述药物组合物包含如实施方案1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。
- [0399] 26. 一种用于治疗受试者的响应于细胞凋亡信号调节激酶1 (ASK1) 的抑制的病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如实施方案1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0400] 27. 如实施方案26所述的方法,其中所述病症是神经退行性病症、心血管疾病、代谢性病症、炎性疾病、自身免疫性病症、破坏性骨病症、多聚谷氨酰胺疾病、谷氨酸神经毒性、疼痛、创伤性脑损伤、出血性中风、缺血、急性缺氧、肾脏纤维化(肾纤维化)、肾脏损伤、糖尿病性肾脏疾病、糖尿病性肾病、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肺动脉高压(PAH)、视神经炎、肝脏疾病、呼吸系统疾病、心脏再灌注损伤、心脏肥大、心脏纤维化、能量代谢障碍、癌症或感染。
- [0401] 28. 一种用于治疗受试者的神经退行性病症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如实施方案1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0402] 29. 如实施方案28所述的方法,其中所述神经退行性病症是阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病、亨廷顿氏病或肌萎缩性侧索硬化(ALS)。
- [0403] 30. 一种用于治疗受试者的自身免疫性疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如实施方案1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0404] 31. 如实施方案30所述的方法,其中所述自身免疫性疾病是多发性硬化。
- [0405] 32. 一种用于治疗受试者的心血管疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如实施方案1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0406] 33. 如实施方案32所述的方法,其中所述心血管疾病是缺血。
- [0407] 34. 一种用于治疗受试者的中风的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如实施方案1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。
- [0408] 35. 一种用于治疗受试者的创伤性脑损伤的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的如实施方案1-24中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。