



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113474344 A

(43) 申请公布日 2021.10.01

(21) 申请号 202080016700.3

T·特迈勒-拉伊布

(22) 申请日 2020.02.17

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(30) 优先权数据

11247

1902490.0 2019.02.25 GB

代理人 杨春刚 黄革生

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2021.08.25

C07D 471/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61P 3/00 (2006.01)

PCT/EP2020/054122 2020.02.17

A61P 5/00 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 9/00 (2006.01)

W02020/173739 EN 2020.09.03

A61K 31/437 (2006.01)

(71) 申请人 加拉帕戈斯股份有限公司

地址 比利时梅赫伦

(72) 发明人 S·N·A·博蒙特 X·M·博克

D·科马斯马丁内斯 A·M·容古

F·G·拉贝古 M·洛佩斯拉莫斯

权利要求书3页 说明书113页

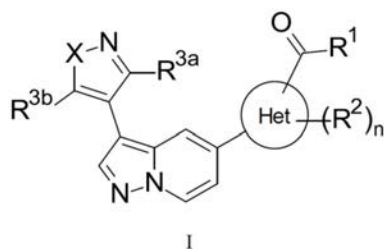
序列表10页

(54) 发明名称

作为PASK抑制剂的吡唑并吡啶衍生物

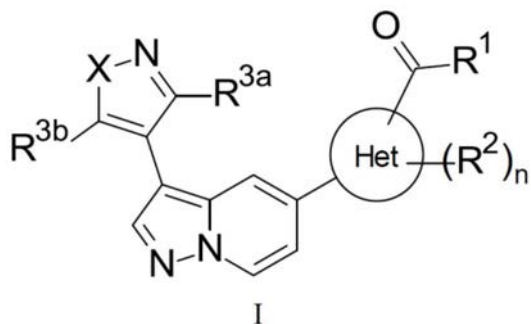
(57) 摘要

本发明公开式I化合物:其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、Het、X及下标n如本文所定义。本发明涉及化合物、其产生方法、包含其的药物组合物及使用其的治疗方法,其用于通过施用本发明化合物预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病。



I

1. 根据式I的化合物,



其中,

X为O或NR⁴;

n为0、1或2;

Het为包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子的5元单环杂芳基;

R¹为-OR⁵或-NR^{6a}R^{6b};

各R²独立地选自

-O-R⁷,

C₁₋₆烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素取代,

C₃₋₆环烷基,

-C(=O)-NR^{8a}R^{8b},

4元至6元单环杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子,及

4元至6元单环杂环烯基,其包含一个双键且进一步包含一个或两个独立地选自N、O及S的杂原子;

R^{3a}及R^{3b}独立地为H或C₁₋₃烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素取代;

R⁴为C₁₋₃烷基,其任选被一或多个F取代;

R⁵为H或C₁₋₄烷基,其任选被一或多个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}或-O-C(=O)-C₁₋₆烷基取代;

R^{6a}及R^{6b}独立地为H、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基或-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基;

各R⁷独立地选自

C₁₋₆烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素或C₁₋₄烷氧基取代,及

4元至6元单环杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子;

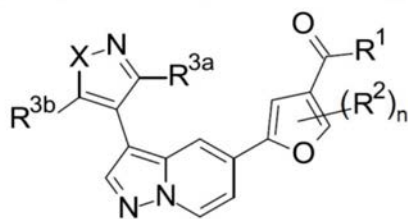
R^{8a}及R^{8b}独立地为H、C₁₋₄烷基或苯基;且

R^{9a}及R^{9b}独立地为H或C₁₋₄烷基;

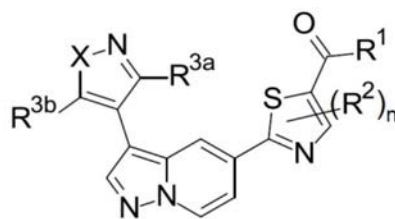
或其药学上可接受的盐、溶剂合物或溶剂合物的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中Het为呋喃基、吡唑基、噁唑基或噻唑基。

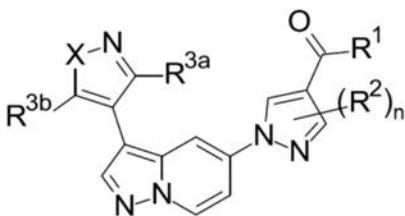
3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为根据式IIa、IIb、IIc或IId的:



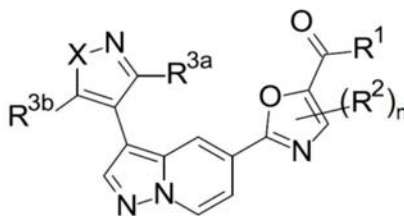
IIa



IIb



IIc

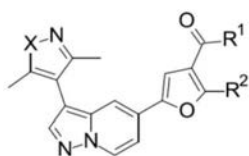


IIId

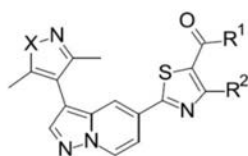
4. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 及 R^{3b} 独立地为H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{CF}_3$ 。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^{3a} 及 R^{3b} 均为 $-\text{CH}_3$ 。

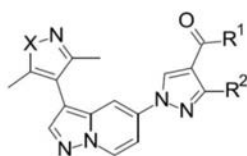
6. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为根据式IIIa、IIIb、IIIc或IIId的:



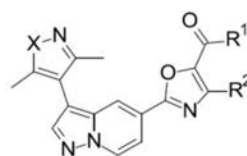
IIIa



IIIb



IIIc

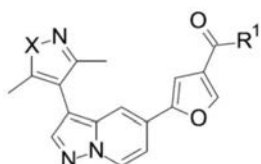


IIId

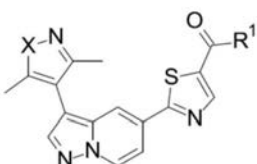
7. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-\text{O}-\text{R}^7$ 或 C_{3-6} 环烷基。

8. 如权利要求1至6中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中 R^2 为 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或环丙基。

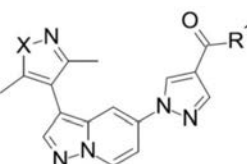
9. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为根据式IVa、IVb、IVc或IVd的:



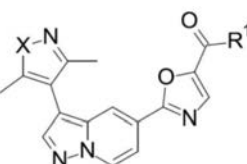
IVa



IVb



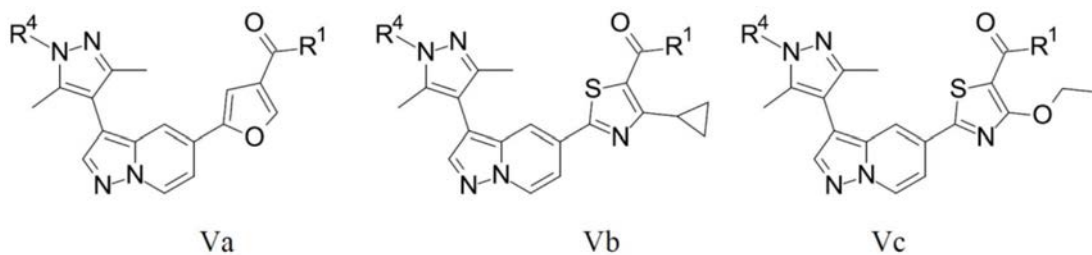
IVc



IVd

10. 如权利要求1至9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为O。

11. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物为根据式Va、Vb或Vc的:



12. 如权利要求1至9及11中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CHF_2$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

13. 一种药物组合物, 其包含药学上可接受的载体及药学上有效量的如权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

14. 如权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求13所述的药物组合物, 其用于药品中。

15. 如权利要求1至12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或如权利要求13所述的药物组合物, 其用于预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病。

作为PASK抑制剂的吡唑并吡啶衍生物

技术领域

[0001] 本发明涉及可用于预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的化合物。具体而言,本发明化合物可抑制PASK,一种涉及内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的丝氨酸/苏氨酸激酶。本发明还提供用于产生本发明化合物的方法、包含本发明化合物的药物组合物及通过施用本发明化合物预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的方法。

背景技术

[0002] 2型糖尿病(T2DM)为一种具有显著发病率及死亡率的慢性疾病。近期预测表明,截至2045年,将约有6.29亿人受到糖尿病影响,鉴于直接健康成本及工作效率损失的间接成本,使得此成为引起公众极大关注的疾病。大多数糖尿病患者具有代谢综合征的其他特征,诸如腹部肥胖、高三酸甘油酯血症、低的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平及高血压(Moller及Kaufman 2005)。尽管有十二类抗糖尿病药物可用,但目前可用的疗法的局限性在于,单种活性剂不能够解决超过一种的共病症(comorbid condition)。因此,通常组合使用多种疗法,其导致耐受性问题、患者顺应性不良及结果欠佳。此为研发能够解决与T2DM相关的多种共病症的新治疗方法提供了动机。

[0003] PASK为一种含有Per-Arnt-Sim(PAS)结构域的丝氨酸/苏氨酸激酶,其被认为与葡萄糖稳态及控制脂质含量有关(Zhang等人2015)。PASK为自酵母至人类保守的营养反应性蛋白激酶。生物化学及遗传数据已表明,酵母PASK参与了葡萄糖利用的调节。通过调节胰岛素表达、脂质代谢及粒线体呼吸,哺乳动物PASK还涉及葡萄糖及能量稳态。PASK可通过肝糖合酶的磷酸化及失活直接影响细胞葡萄糖利用(Hao及Rutter 2008)。

[0004] 缺乏PASK的小鼠为能活的且不展现出明显的发育或生殖缺陷(Katschinski等人2003)。然而,当将PASK^{-/-}动物喂入高脂肪饮食时,其表现出对肥胖、肝三酸甘油酯积累及胰岛素抗性的几乎完全的保护(Hao等人2007;Pérez-García等人2018)。此保护可能归因于PASK^{-/-}小鼠的代谢速率及能量消耗增加,与经AMP活化蛋白激酶(AMPK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)及经过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 共活化剂1(PGC-1)的活性无关。

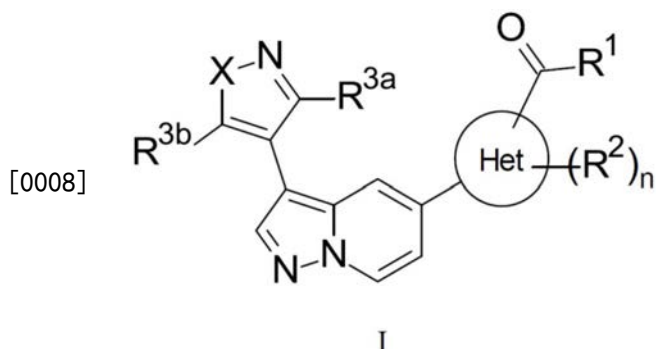
[0005] 当通过RNA干扰(RNAi)急性PASK敲低时,还在经培养细胞中观测到氧化代谢及ATP产生增加(Hao等人2007)。另一重要事实为PASK在通过固醇调节组件结合蛋白1(SREBP-1)成熟来控制脂肪生成中的作用。实际上,由SREBP-1c转录因子的过度活化驱动的脂肪酸及三酸甘油酯的肝合成升高被认为是代谢综合征的病因特征。使用遗传及药理学方法,已证实培养细胞及小鼠及大鼠肝脏中的SREBP-1c的蛋白分解成熟需要PASK。PASK的抑制改善了肥胖及血脂异常的膳食动物模型的脂质及葡萄糖代谢。施用PASK抑制剂降低了脂质生成SREBP-1c靶基因的肝表达,降低了血清三酸甘油酯及部分地逆转胰岛素抗性(Wu等人2014)。

发明内容

[0006] 本发明涉及可用于预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的化合物。

具体而言,本发明化合物可抑制PASK,一种涉及内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的丝氨酸/苏氨酸激酶。本发明还提供用于产生本发明化合物的方法、包含本发明化合物的药物组合物及通过施用本发明化合物预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的方法。

[0007] 因此,在本发明的第一方面中,提供具有式I的本发明化合物:



[0009] 其中,

[0010] X为O或NR⁴;

[0011] n为0、1或2;

[0012] Het为包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子的5元单环杂芳基;

[0013] R¹为-OR⁵或-NR^{6a}R^{6b};

[0014] 各R²独立地选自

[0015] --O-R⁷,

[0016] -C₁₋₆烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素取代,

[0017] -C₃₋₆环烷基,

[0018] --C(=O)-NR^{8a}R^{8b},

[0019] -4元至6元单环杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子,及

[0020] -4元至6元单环杂环烯基,其包含一个双键且进一步包含一个或两个独立地选自N、O及S的杂原子;

[0021] R^{3a}及R^{3b}独立地为H或C₁₋₃烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素取代;

[0022] R⁴为C₁₋₃烷基,其任选被一或多个F取代;

[0023] R⁵为H或C₁₋₄烷基,其任选被一或多个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}或-O-C(=O)-C₁₋₆烷基取代;

[0024] R^{6a}及R^{6b}独立地为H、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基或-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基;

[0025] 各R⁷独立地选自:

[0026] -C₁₋₆烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素或C₁₋₄烷氧基取代,及

[0027] -4元至6元单环杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地

[0028] 选自N、O及S的杂原子;

[0029] R^{8a}及R^{8b}独立地为H、C₁₋₄烷基或苯基;且

[0030] R^{9a}及R^{9b}独立地为H或C₁₋₄烷基。

[0031] 在一特定方面中,提供本发明化合物用于预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病。

[0032] 此外,还已出乎意料地证实,本发明化合物可改善葡萄糖及脂质概况,尤其在代谢疾病的经处理动物模型中。

[0033] 在另一方面中,本发明提供包含本发明化合物及药物载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物。在一特定方面中,药物组合物可另外包含适于与本发明化合物组合使用的其他治疗活性成分。在一更特定方面中,所述其他治疗活性成分为用于治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的活性剂。

[0034] 此外,适用于本文公开的药物组合物及治疗方法的本发明化合物在制备及使用是药理学上可接受的。

[0035] 在本发明的另一方面中,本发明提供一种治疗罹患选自本文所列出的那些病患,且尤其内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的病患的哺乳动物、尤其人类的方法,该方法包含施用有效量的本文所述的药物组合物或本发明化合物。

[0036] 本发明还提供包含本发明化合物及合适的药物载体、赋形剂或稀释剂的药物组合物,其用于药品中。在一特定方面中,药物组合物用于预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病。

[0037] 在另外方面中,本发明提供使用本文随后公开的代表性合成方案及途径合成本发明化合物的方法。

[0038] 考虑随后的详细说明,其他目标及优势对于本领域技术人员将是显然的。

[0039] 应了解,本发明化合物可代谢产生生物活性代谢物。

[0040] 发明详述

[0041] 定义

[0042] 以下术语意欲具有下文提供的意义且适用于理解本发明的描述及预期范围。

[0043] 当描述本发明时,其可包括化合物、含有此类化合物的药物组合物及使用此类化合物及组合物的方法,除非另有指示,否则以下术语若存在则具有以下含义。应理解,当在本文中描述时,下文定义的任何部分可被多种取代基取代,且各定义欲将此类被取代的部分包括在其下文所述的范围内。除非另外说明,否则术语“被取代”应如下文所述定义。应进一步理解,术语“基团(group)及基(radical)”在本文中使用视为可互换的。

[0044] 冠词“一(a)及(an)”可在本文中用于指该冠词的一个或超过一个(亦即至少一个)语法对象。举例而言,“一(an)类似物”意指一种类似物或超过一种类似物。

[0045] “烷基”意指具有指定数目的碳原子的直链或支链脂族烃。特别的烷基具有1至6个碳原子或1至4个碳原子。支链意指一或多个烷基诸如甲基、乙基或丙基与直链烷基链连接。特别的烷基为甲基(-CH₃)、乙基(-CH₂-CH₃)、正丙基(-CH₂-CH₂-CH₃)、异丙基(-CH(CH₃)₂)、正丁基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)、叔丁基(-CH₂-C(CH₃)₃)、仲丁基(-CH₂-CH(CH₃)₂)、正戊基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)、正己基(-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₃)及1,2-二甲基丁基(-CHCH₃)-C(CH₃)H₂-CH₂-CH₃)。特别的烷基具有1至4个碳原子。

[0046] “烯基”是指具有指定碳原子数的单价烯烃(不饱和)烃基。特别的烯基具有2至8个碳原子,且更特别具有2至6个碳原子,其可为直链或支链的且具有至少1个且特别是1至2个烯烃不饱和部位。特别的烯基包括乙烯基(-CH=CH₂)、正丙烯基(-CH₂CH=CH₂)、异丙烯基(-C(CH₃)=CH₂)及类似基团。

[0047] “烷氧基”是指基团O-烷基,其中烷基具有指定碳原子数。特别地,该术语是指基

团-O-C₁₋₆烷基。特别的烷氧基为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基及1,2-二甲基丁氧基。特别的烷氧基为低级烷氧基,亦即具有1至6个碳原子。更特别的烷氧基具有1至4个碳原子。

[0048] “氨基”是指基团-NH₂。

[0049] “芳基”是指通过由母芳环系统的单个碳原子移除一个氢原子衍生的单价芳族烃基。特别地,芳基是指具有指定环原子数的单环或稠合多环芳环结构。具体而言,该术语包括包含6至10个环成员的基团。特别的芳基包括苯基及萘基。

[0050] “环烷基”是指具有指定环原子数的单环、稠合多环、桥联多环或螺环非芳族烃基环结构。环烷基可具有3至12个碳原子,特别是3至10个,且更特别是3至7个碳原子。此类环烷基包括例如单环结构,诸如环丙基、环丁基、环戊基、环己基及环庚基。

[0051] “氰基”是指基团-CN。

[0052] “卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)及碘(I)。特定卤素为氟或氯。

[0053] 当用于描述化合物或化合物上存在的基团时,“杂”意指所述化合物或基团中的一或多个碳原子已置换为氮、氧或硫杂原子。杂可应用于上文所述的任何烃基团诸如烷基例如杂烷基;环烷基,例如杂环烷基;芳基,例如杂芳基等,具有1至4个且特别是1至3个杂原子,更典型地1或2个杂原子(例如单个杂原子)。

[0054] “杂芳基”意指包括一或多个独立地选自O、N及S的杂原子及指定环原子数的单环或稠合多环芳环结构。特别是,芳环结构可具有5至9个环成员。杂芳基可为例如五元或六元单环或由稠合五元及六元环或两个稠合六元环或作为另一实例两个稠合五元环形成的稠合双环结构。各环可含有至多四个通常选自氮、硫及氧的杂原子。杂芳环通常将含有至多4个杂原子,更通常至多3个杂原子,更通常至多2个,例如单个杂原子。在一个实施方案中,杂芳基环含有至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可为碱性的,如咪唑或吡啶之情形中,或基本上非碱性的,如吡咯或吡咯氮之情形中。一般而言,杂芳基(包含环的任何氨基取代基)中存在的碱性氮原子数将小于五。

[0055] 五元单环杂芳基的实例包括(但不限于)吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基及四唑基。

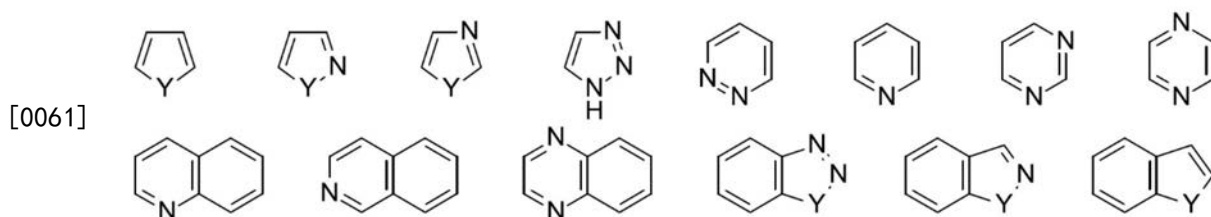
[0056] 六元单环杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基及三嗪基。

[0057] 含有稠合至另一五元环的五元环的双环杂芳基的特定实例包括(但不限于)咪唑并噻唑基及咪唑并咪唑基。

[0058] 含有稠合至五元环的六元环的双环杂芳基的特定实例包括(但不限于)苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、异苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、嘌呤基(例如腺嘌呤、鸟嘌呤)、吡唑基、吡唑并嘧啶基、三唑并嘧啶基及吡唑并吡啶基。

[0059] 含有两个稠合六元环的双环杂芳基的特定实例包括(但不限于)喹啉基、异喹啉基、吡啶并吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基及喋啶基。特定杂芳基为衍生自噻吩基、吡咯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡啶基、喹啉基、咪唑基、噁唑基及吡嗪基的那些杂芳基。

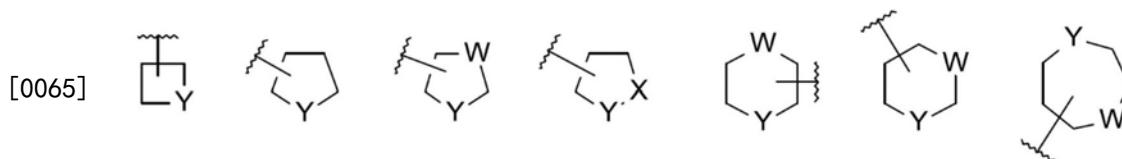
[0060] 代表性杂芳基的实例包括以下:



[0062] 其中各Y选自 $>C=O$ 、 NH 、 O 及 S 。

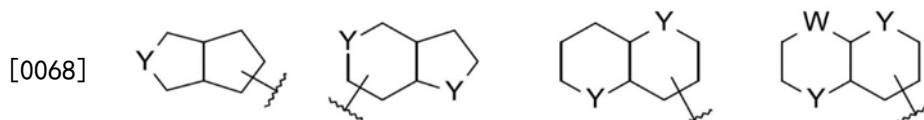
[0063] “杂环烷基”意指包括一或多个独立地选自 O 、 N 及 S 的杂原子及指定环原子数的单环、稠合多环、螺环或桥联多环非芳族完全饱和环结构。杂环烷基环结构可具有4至12个环成员,特别是4至10个环成员,且更特别是4至7个环成员。各环可含有至多四个通常选自氮、硫及氧的杂原子。杂环烷基环典型地将含有至多4个杂原子,更典型地至多3个杂原子,更通常至多2个,例如单个杂原子。杂环的实例包括(但不限于)氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基(例如1-吡咯烷基、2-吡咯烷基及3-吡咯烷基)、四氢呋喃基(例如1-四氢呋喃基、2-四氢呋喃基及3-四氢呋喃基)、四氢噻吩基(例如1-四氢噻吩基、2-四氢噻吩基及3-四氢噻吩基)、哌啶基(例如1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基及4-哌啶基)、四氢吡喃基(例如4-四氢吡喃基)、四氢硫代吡喃基(例如4-四氢硫代吡喃基)、吗啉基、硫代吗啉基、二氧杂环己烷基或哌嗪基。

[0064] 单环的特定实例示于以下说明性实例中:



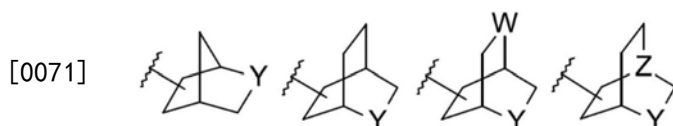
[0066] 其中各W及Y独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 及 $-S-$ 。

[0067] 稠合双环的特定实例示于以下说明性实例中:



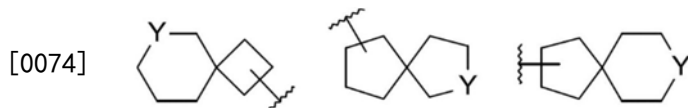
[0069] 其中各W及Y独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 及 $-S-$ 。

[0070] 桥连双环的特定实例示于以下说明性实例中:



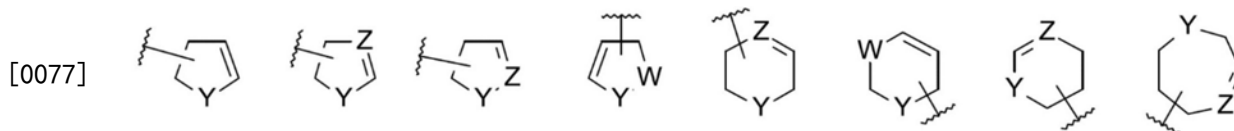
[0072] 其中各W及Y独立地选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 及 $-S-$,及各Z选自 N 或 CH 。

[0073] 螺环的特定实例示于以下说明性实例中:



[0075] 其中各Y选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-O-$ 及 $-S-$ 。

[0076] 如本文所用,术语“杂环烯基”意指包含至少一个双键的“杂环烷基”。杂环烯基的特定实例示于以下说明性实例中:



[0078] 其中各W选自 CH_2 、NH、O及S；各Y选自NH、O、C(=O)、 SO_2 及S；及各Z选自N或CH。

[0079] “羟基”是指基团-OH。

[0080] “氧代”是指基团=O。

[0081] “取代的”是指其中一或多个氢原子各独立地被相同或不同取代基替换的基团。

[0082] 如本文所用，术语“被一或多个……取代”是指一至四个取代基。在一个实施方案中，其是指一至三个取代基。在其他实施方案中，其是指一或二个取代基。在另一实施方案中，其是指一个取代基。

[0083] 有机合成领域的普通技术人员将认识到，稳定化学可行杂环（无论为芳族或非芳族）中的最大杂原子数由环尺寸、不饱和度及杂原子的价数决定。一般而言，杂环可具有一至四个杂原子，只要杂芳环是化学可行及稳定的。

[0084] “药学上可接受”意指由联邦政府或州政府的管理机构或除美国之外的国家的相应机构批准或可由其批准，或列于用于动物，及更特别是用于人类的美国药典（U.S. Pharmacopoeia）或其他一般公认药典中。

[0085] “药学上可接受的盐”是指药学上可接受且具有母体化合物的所需药理学活性的本发明化合物的盐。具体而言，此类盐无毒性，可为无机或有机酸加成盐及碱加成盐。特别是，此类盐包括：（1）与无机酸形成的酸加成盐，此类无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及其类似酸；或与有机酸形成的酸加成盐，此类有机酸诸如乙酸、丙酸、己酸、环戊丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-（4-羟基苯甲酰基）苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基双环[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、葡萄糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸及其类似酸；或（2）当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子（例如碱金属离子、碱土金属离子或铝离子）置换时形成的盐；或与有机碱（诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基还原葡萄糖胺及其类似物）配位时形成的盐。盐进一步包括（仅通过实例）钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐、四烷基铵盐及其类似盐；且当化合物含有碱性官能团时，进一步包括无毒有机酸或无机酸的盐，诸如盐酸盐、氢溴酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、乙酸盐、顺丁烯二酸盐、草酸盐及其类似盐。术语“药学上可接受的阳离子”是指酸性官能团的可接受的阳离子抗衡离子。此类阳离子由钠、钾、钙、镁、铵、四烷基铵阳离子及其类似阳离子例示。

[0086] “药学上可接受的媒剂”是指与本发明化合物一起施用的稀释剂、辅料、赋形剂或载体。

[0087] “前药”是指具有可裂解的基团及通过溶剂分解或在生理条件下变成在活体内具有药物活性的本发明化合物的化合物，包括本发明化合物的衍生物。此类实例包括（但不限于）胆碱酯衍生物及其类似物、N-烷基吗啉酯及其类似物。

[0088] “溶剂合物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂缔合的化合物的形式。此物理性缔合包括氢键合。常规溶剂包括水、EtOH、乙酸及其类似溶剂。本发明化合物可例如以结晶形

式制备且可以使溶剂化或水合的。适合溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物,诸如水合物,且进一步包括化学计量溶剂合物及非化学计量溶剂合物两者。在某些情况中,溶剂合物将能够分离,例如在一或多个溶剂分子引入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”涵盖溶液相及可分离溶剂合物两者。代表性溶剂合物包括水合物、乙醇合物及甲醇合物。

[0089] “个体”包括人类。术语“人类”、“患者”及“个体”在本文中可互换使用。

[0090] “有效量”意指当向个体施用以治疗疾病时足以实现对疾病的该治疗的本发明化合物的量。“有效量”可视化合物、疾病及其严重程度及待治疗的个体的年龄、体重等而变化。

[0091] “预防 (preventing) 或 (prevention)”是指降低获得或出现疾病或病症的风险 (亦即在疾病发作之前,使该疾病的临床症状中的至少一者不在可能暴露于致病原或易患该疾病的个体体内出现)。

[0092] 术语“预防 (prophylaxis)”与“预防 (prevention)”相关,且是指目的为预防而非治疗或治愈疾病的措施或程序。预防性措施的非限制性实例可包括施用疫苗;在归因于 (例如) 不移动性的血栓症的风险下向住院患者施用低分子量肝素;及在访问疟疾为地方性流行的或感染疟疾的风险较高的地理区域之前施用抗疟疾剂,诸如氯喹。

[0093] 在一个实施方案中,“治疗 (treating) 或 (treatment)”任何疾病或病症是指改善疾病或病症 (亦即遏制疾病或降低其至少一种临床症状的表现、程度或严重程度)。在另一实施方案中,“治疗 (treating) 或 (treatment)”是指改善至少一个可能不被个体辨别的身體参数。在又一实施方案中,“治疗 (treating) 或 (treatment)”是指以物理方式 (例如,稳定可辨别的症状)、以生理方式 (例如,稳定生理参数) 或以这两种方式调节疾病或病症。在另一实施方案中,“治疗 (treating)”或“疗 (treatment)”是指减缓疾病进展。

[0094] 如本文所用,术语“内分泌疾病”是指内分泌系统及激素分泌的病症。特别地,该术语是指肾上腺疾病、肥胖症、代谢综合征、葡萄糖耐量异常、前驱糖尿病、库兴氏 (Cushing's) 综合征、慢性胰腺炎、胰岛素抗性、高血糖症、高胰岛素血症、妊娠期糖尿病、糖尿病、胰岛素依赖型 (1型) 糖尿病、非胰岛素依赖型 (2型) 糖尿病及肢端肥大症。更特别是,该术语是指2型糖尿病、肥胖症及胰岛素抗性。

[0095] 如本文所用,术语“营养疾病”是指由饮食中一或多种营养物不足或过多所致的与营养相关的疾病及病况。特别是,该术语是指营养不良、营养过度病、高血糖症、血脂异常、高脂质血症、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、肥胖症、药物诱导型肥胖症、病态肥胖症、局部性肥胖及与营养不良相关的糖尿病。更特别地,该术语是指肥胖、高脂质血症及高血糖症。

[0096] 如本文所用,术语“代谢疾病”是指破坏正常代谢、在细胞层面上将食物转化为能量的过程的病症。代谢疾病影响进行涉及处理或运输蛋白 (氨基酸)、碳水化合物 (糖及淀粉) 或脂质 (脂肪酸) 的关键生物化学反应的能力。特定而言,该术语是指肥胖症、糖尿病 (尤其2型糖尿病)、高胰岛素血症、葡萄糖耐受不良、代谢综合征X、血脂异常、高脂质血症、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症、复合高脂质血症及肝脂肪变性 (脂肪肝病), 包括非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 及非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。更特别地,该术语是指2型糖尿病、高脂质血症及NASH。

[0097] 如本文所用,术语“心血管疾病”是指影响心脏或血管或两者的疾病。具体而言,心

血管疾病包括心律不齐(心房或心室或两者);动脉粥样硬化及其后遗症;心绞痛;心节律紊乱;心肌缺血;心肌梗塞;心脏或血管动脉瘤;血管炎、中风;肢体、器官或组织的周边阻塞性动脉病;大脑、心脏、肾脏或其他器官或组织局部缺血后的再灌注损伤;内毒素、手术或创伤性休克;高血压、心脏瓣膜病、心脏衰竭、异常血压;休克;血管收缩(包括与偏头痛相关的血管收缩);血管异常、炎症、限于单个器官或组织的功能障碍。更特别地,该术语是指血管疾病、动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病、心脏衰竭及周边血管疾病及高血压。

[0098] “本发明化合物”及等效表述意欲涵盖如本文所述式的化合物,若上下文允许,则该表述包括药学上可接受的盐及溶剂合物(例如水合物),及药学上可接受的盐的溶剂合物。类似地,提及中间体,无论是否主张其本身,若上下文允许,则均意欲涵盖其盐及溶剂合物。

[0099] 当本文中提及范围时,例如(但不限于) C_{1-8} 烷基,范围的引用应视为表示该范围的所有成员。

[0100] 本发明化合物的其他衍生物的酸及酸衍生物形式均具有活性,但在酸敏感形式中通常提供在哺乳动物生物体中的溶解度、组织兼容性或推迟释放的优势(Bundgaard, 1985)。前药包括此项技术从业人员熟知的酸衍生物,诸如通过母体酸与适合醇反应制备的酯,或通过母体酸化合物与被取代或未被取代的胺反应制备的酰胺,或酸酐或混合酸酐。衍生自本发明化合物侧接的酸基团的简单脂族或芳族酯、酰胺及酸酐为尤其适用的前药。在一些情况下,需要制备双酯型前药,诸如(酰氧基)烷基酯或((烷氧羰基)氧基)烷基酯。特定此类前药为本发明化合物的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、任选被取代的 C_{6-10} 芳基及 $(C_{6-10} \text{芳基})-(C_{1-4} \text{烷基})$ 酯。

[0101] 本发明包括本文中所提供的本发明化合物的所有同位素形式,无论是形式(i),其中具有给定原子数的所有原子具有在自然界中占主导的质量数(或质量数的混合)(在本文中称为“天然同位素形式”);还是形式(ii),其中一或多个原子被具有相同原子数但质量数不同于在自然界中占主导的原子的质量数的原子置换(在本文中称为“非天然变异同位素形式”)。应了解,原子可以质量数的混合形式天然地存在。术语“非天然变异同位素形式”亦包括以下实例:其中具有不常发现于自然界中的质量数的给定原子数的原子(在本文中称为“不常见同位素”)的比例相对于天然存在的原子按具有该原子数的原子的数目计已增加至例如>20%、>50%、>75%、>90%、>95%或>99%的量(后一实施例称为“经同位素富集的变异形式”)。术语“非天然变异同位素形式”亦包括以下实例:其中不常见同位素的比例相对于天然存在的同位素已减少。同位素形式可包括放射性形式(亦即其引入放射性同位素)及非放射性形式。放射性形式通常为同位素富集的变异形式。

[0102] 化合物的非天然变异同位素形式可由此在一或多个原子中含有一或多个人造或不常见同位素,诸如氘(^2H 或D)、碳11(^{11}C)、碳13(^{13}C)、碳14(^{14}C)、氮13(^{13}N)、氮15(^{15}N)、氧15(^{15}O)、氧17(^{17}O)、氧18(^{18}O)、磷32(^{32}P)、硫35(^{35}S)、氯36(^{36}Cl)、氯37(^{37}Cl)、氟18(^{18}F)、碘123(^{123}I)、碘125(^{125}I)或可在一或多个原子中含有与在自然界中占主导的比例相比比例增加的此类同位素。

[0103] 举例而言,包含放射性同位素的非天然变异同位素形式可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚(亦即 ^3H)及碳-14(亦即 ^{14}C)鉴于其易于引入及现有检测手段而尤其适用于此目的。引入氘(亦即 ^2H 或D)的非天然变异同位素形式可得到由更大代谢稳

定性产生的某些治疗优势,例如增加的活体内半衰期或降低的剂量需求,且因此在一些情况下可为优选的。此外,可制备引入诸如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 及 ^{13}N 的正电子发射同位素的非天然变异同位素形式且此类非天然变异同位素形式将适用于正电子发射断层摄影法(PET)研究以检查底物受体占有率。

[0104] 亦应理解,具有相同分子式但在其原子的键合性质或顺序或其原子的空间排列方面不同的化合物称为“异构体”。其原子空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。

[0105] 彼此不为镜像的立体异构体称为“非对映异构体”且彼此为不可重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,其与四个不同基团键合时,可能存在一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征且由Cahn及Prelog的R-定序规则及S-定序规则描述,或通过分子绕偏振光平面旋转的方式描述且指定为右旋或左旋(亦即,分别为(+)-异构体或(-)-异构体)。手性化合物可以个别对映异构体形式或以其混合物形式存在。含有相等比例的对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0106] “互变异构体”是指为特定化合物结构的可互换形式且在氢原子及电子的位移方面存在变化的化合物。因此,两个结构可通过 π 电子及原子(通常H)的移动保持平衡。举例而言,烯醇与酮为互变异构体,因为其可通过用酸或碱处理而快速互相转化。互变异构的另一实例为同样通过用酸或碱处理形成的苯基硝基甲烷的酸式形式及硝基形式。

[0107] 互变异构形式可与所关注化合物的最佳化学反应性及生物活性的达成有关。

[0108] 本发明化合物可具有一或多个不对称中心;此类化合物因此可以个别(R)-立体异构体或(S)-立体异构体形式制备或以其混合物形式制备。

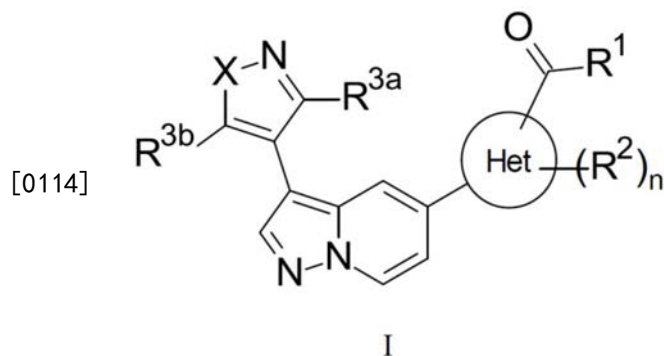
[0109] 除非另外指明,否则本说明书及权利要求书中的特定化合物的描述或命名欲包括个别对映异构体及其混合物(外消旋或其他)。用于判定立体化学及分离立体异构体的方法为本领域中熟知的。

[0110] 本发明

[0111] 本发明涉及可用于预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的化合物。特别是,本发明化合物可抑制PASK,一种涉及内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的丝氨酸/苏氨酸激酶。

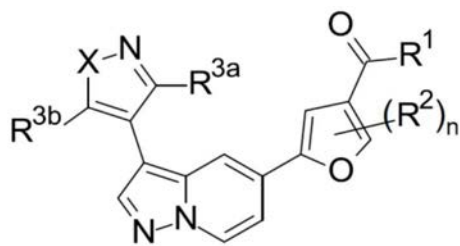
[0112] 本发明还提供用于产生本发明化合物的方法、包含本发明化合物的药物组合物及通过施用本发明化合物预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的方法。

[0113] 因此,在本发明的第一方面中,提供具有式I的本发明化合物:

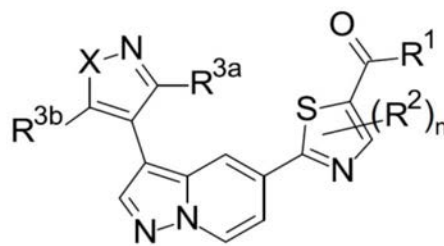


[0115] 其中,

- [0116] X为O或NR⁴;
- [0117] n为0、1或2;
- [0118] Het为包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子的5元单环杂芳基;
- [0119] R¹为-OR⁵或-NR^{6a}R^{6b};
- [0120] 各R²独立地选自
- [0121] --O-R⁷,
- [0122] -C₁₋₆烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素取代,
- [0123] -C₃₋₆环烷基,
- [0124] --C(=O)-NR^{8a}R^{8b},
- [0125] -4元至6元单环杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子,及
- [0126] -4元至6元单环杂环烯基,其包含一个双键且进一步包含一
- [0127] 个或两个独立地选自N、O及S的杂原子;
- [0128] R^{3a}及R^{3b}独立地为H或C₁₋₃烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素取代;
- [0129] R⁴为C₁₋₃烷基,其任选被一或多个F取代;
- [0130] R⁵为H或C₁₋₄烷基,其任选被一或多个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}或-O-C(=O)-C₁₋₆烷基取代;
- [0131] R^{6a}及R^{6b}独立地为H、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基或-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基;
- [0132] 各R⁷独立地选自
- [0133] -C₁₋₆烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素或C₁₋₄烷氧基取代,及
- [0134] -4元至6元单环杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子;
- [0135] R^{8a}及R^{8b}独立地为H、C₁₋₄烷基或苯基;及
- [0136] R^{9a}及R^{9b}独立地为H或C₁₋₄烷基。
- [0137] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I的,其中Het为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、呋咱基、噁二唑基或噻二唑基。在一特定实施方案中,Het为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基或1,3,4-噻二唑基。在一更特定实施方案中,Het为呋喃基、吡唑基、噁唑基或噻唑基。在另一更特定实施方案中,Het为呋喃基或噻唑基。在一最特定实施方案中,Het为呋喃基。
- [0138] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式IIa、IIb、IIc或IIId的:

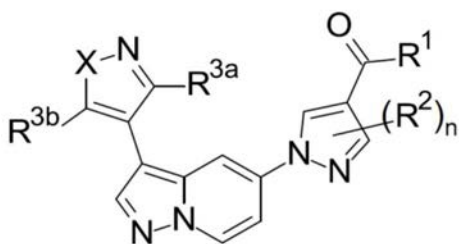


IIa

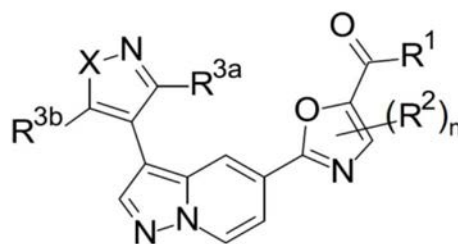


IIb

[0139]



IIc



IIId

[0140] 其中 R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、X及下标n如上文所述。

[0141] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I-IIId中任一式的,其中 R^{3a} 为H。

[0142] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I-IIId中任一式的,其中 R^{3a} 为 C_{1-3} 烷基。在一特定实施方案中, R^{3a} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一更特定实施方案中, R^{3a} 为 $-CH_3$ 。

[0143] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I-IIId中任一式的,其中 R^{3a} 为被一或多个独立选择的卤素取代的 C_{1-3} 烷基。在一特定实施方案中, R^{3a} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,其各自被一或多个独立选择的卤素取代。在另一特定实施方案中, R^{3a} 为被一个、两个或三个独立选择的卤素取代的 C_{1-3} 烷基。在又一特定实施方案中, R^{3a} 为被一或多个独立选择的F或Cl取代的 C_{1-3} 烷基。在一更特定实施方案中, R^{3a} 为被一或多个独立选择的卤素取代的 $-CH_3$ 。在另一更特定实施方案中, R^{3a} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,其各自被一个、两个或三个独立选择的卤素取代。在又一更特定实施方案中, R^{3a} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,其各自被一或多个独立选择的F或Cl取代。在又一更特定实施方案中, R^{3a} 为被一个、两个或三个独立选择的F或Cl取代的 C_{1-3} 烷基。在又一更特定实施方案中, R^{3a} 为被一或多个F取代的 C_{1-3} 烷基。在另一更特定实施方案中, R^{3a} 为被一个、两个或三个独立选择的卤素取代的 $-CH_3$ 。在另一更特定实施方案中, R^{3a} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,其各自被一个、两个或三个独立选择的F或Cl取代。在又一更特定实施方案中, R^{3a} 为被一个、两个或三个F取代的 C_{1-3} 烷基。在又一更特定实施方案中, R^{3a} 为被一或多个独立选择的F或Cl取代的 $-CH_3$ 。在又一更特定实施方案中, R^{3a} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,其各自被一或多个F取代。在甚至更特定实施方案中, R^{3a} 为被一个、两个或三个F取代的 $-CH_3$ 。在一最特定实施方案中, R^{3a} 为 $-CF_3$ 。

[0144] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I-IIId中任一式的,其中 R^{3b} 为H。

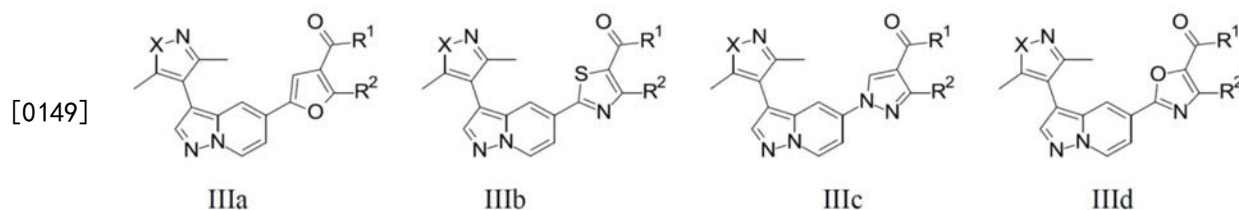
[0145] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I-IIId中任一式的,其中 R^{3b} 为 C_{1-3} 烷基。在一特定实施方案中, R^{3b} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一更特定实施方案中, R^{3b} 为 $-CH_3$ 。

[0146] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I-IIId中任一式的,其中 R^{3b} 为被一或多个独立选择的卤素取代的 C_{1-3} 烷基。在一特定实施方案中, R^{3b} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,

其各自被一或多个独立选择的卤素取代。在另一特定实施方案中, R^{3b} 为被一个、两个或三个独立选择的卤素取代的 C_{1-3} 烷基。在又一特定实施方案中, R^{3b} 为被一或多个独立选择的 F 或 Cl 取代的 C_{1-3} 烷基。在一更特定实施方案中, R^{3b} 为被一或多个独立选择的卤素取代的 $-CH_3$ 。在另一更特定实施方案中, R^{3b} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$, 其各自被一个、两个或三个独立选择的卤素取代。在又一更特定实施方案中, R^{3b} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$, 其各自被一或多个独立选择的 F 或 Cl 取代。在又一更特定实施方案中, R^{3b} 为被一个、两个或三个独立选择的 F 或 Cl 取代的 C_{1-3} 烷基。在又一更特定实施方案中, R^{3b} 为被一或多个 F 取代的 C_{1-3} 烷基。在另一更特定实施方案中, R^{3b} 为被一个、两个或三个独立选择的卤素取代的 $-CH_3$ 。在另一更特定实施方案中, R^{3b} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$, 其各自被一个、两个或三个独立选择的 F 或 Cl 取代。在又一更特定实施方案中, R^{3b} 为被一个、两个或三个 F 取代的 C_{1-3} 烷基。在又一更特定实施方案中, R^{3b} 为被一或多个独立选择的 F 或 Cl 取代的 $-CH_3$ 。在又一更特定实施方案中, R^{3b} 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$, 其各自被一或多个 F 取代。在甚至更特定实施方案中, R^{3b} 为被一个、两个或三个 F 取代的 $-CH_3$ 。在一最特定实施方案中, R^{3b} 为 $-CF_3$ 。

[0147] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 I-IIId 中任一式的, 其中 n 为 0 或 1。在一特定实施方案中, n 为 0。

[0148] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 IIIa、IIIb、IIIc 或 IIId 的:



[0150] 其中 R^1 、 R^2 及 X 如上文所述。

[0151] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 I-IIIId 中任一式的, 其中 R^2 为 $-O-R^7$, 且 R^7 如先前所述。

[0152] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 I-IIIId 中任一式的, 其中 R^2 为 $-O-R^7$, 且 R^7 为 C_{1-6} 烷基。在一特定实施方案中, R^7 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 。在一更特定实施方案中, R^7 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一最特定实施方案中, R^7 为 $-CH_2CH_3$ 。

[0153] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 I-IIIId 中任一式的, 其中 R^2 为 $-O-R^7$, 且 R^7 为被一或多个独立选择的卤素或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基。在一特定实施方案中, R^7 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, 其各自被一或多个独立选择的卤素或 C_{1-4} 烷氧基取代。在另一特定实施方案中, R^7 为被一个、两个或三个独立选择的卤素或 C_{1-4} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基。在又一特定实施方案中, R^7 为被一或多个独立选择的 F、Cl、 $-O-CH_3$ 、 $-O-CH_2CH_3$ 或 $-O-CH(CH_3)_2$ 取代的 C_{1-6} 烷基。在一更特定实施方案中, R^7 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$, 其各自被一或多个独立选择的卤素或 C_{1-4} 烷氧基取代。在另一更特定实施方案中, R^7 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, 其各自被一个、两个或三个独立选择的卤素或 C_{1-4} 烷氧基取代。在又一更特定实施方案中, R^7 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, 其各自被一或多个独立选择的

F、Cl、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃或-O-CH(CH₃)₂取代。在又一更特定实施方案中，R⁷为被一个、两个或三个独立选择的F、Cl、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃或-O-CH(CH₃)₂取代的C₁₋₆烷基。在又一更特定实施方案中，R⁷为被一或多个独立选择的F、-O-CH₃或-O-CH₂CH₃取代的C₁₋₆烷基。在另一更特定实施方案中，R⁷为-CH₃或-CH₂CH₃，其各自被一个、两个或三个独立选择的卤素或C₁₋₄烷氧基取代。在另一更特定实施方案中，R⁷为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂，其各自被一个、两个或三个独立选择的F、Cl、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃或-O-CH(CH₃)₂取代。在又一更特定实施方案中，R⁷为被一个、两个或三个独立选择的F、-O-CH₃或-O-CH₂CH₃取代的C₁₋₆烷基。在又一更特定实施方案中，R⁷为-CH₃或-CH₂CH₃，其各自被一或多个独立选择的F、Cl、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃或-O-CH(CH₃)₂取代。在又一更特定实施方案中，R⁷为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂，其各自被一或多个独立选择的F、-O-CH₃或-O-CH₂CH₃取代。在甚至更特定实施方案中，R⁷为-CH₃或-CH₂CH₃，其各自被一个、两个或三个独立选择的F、-O-CH₃或-O-CH₂CH₃取代。在一最特定实施方案中，R⁷为-CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂-O-CH₃或-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃。

[0154] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I-IIIId中任一式的，其中R²为-O-R⁷，且R⁷为包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子的4元至6元单环杂环烷基。在一特定实施方案中，R⁷为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、二噁烷基或哌嗪基。在一更特定实施方案中，R⁷为氧杂环丁烷基。

[0155] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I-IIIId中任一式的，其中R²为C₁₋₆烷基。在一特定实施方案中，R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂。在一更特定实施方案中，R²为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH₂CH(CH₃)₂。

[0156] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I-IIIId中任一式的，其中R²为被一或多个独立选择的卤素取代的C₁₋₆烷基。在一特定实施方案中，R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂，其各自被一或多个独立选择的卤素取代。在另一特定实施方案中，R²为被一个、两个或三个独立选择的卤素取代的C₁₋₆烷基。在又一特定实施方案中，R²为被一或多个独立选择的F、Cl或Br取代的C₁₋₆烷基。在一更特定实施方案中，R²为被一或多个独立选择的卤素取代的-CH₃。在另一更特定实施方案中，R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂，其各自被一个、两个或三个独立选择的卤素取代。在又一更特定实施方案中，R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂，其各自被一或多个独立选择的F、Cl或Br取代。在另一更特定实施方案中，R²为被一个、两个或三个独立选择的卤素取代的-CH₃。在另一更特定实施方案中，R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂，其各自被一个、两个或三个独立选择的F、Cl或Br取代。在又一更特定实施方案中，R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂，其各自被一或多个F取代。在一最特定实施方案中，R²为-CHF₂或-CF₃。

[0157] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I-IIIId中任一式的，其中R²为C₃₋₆环烷

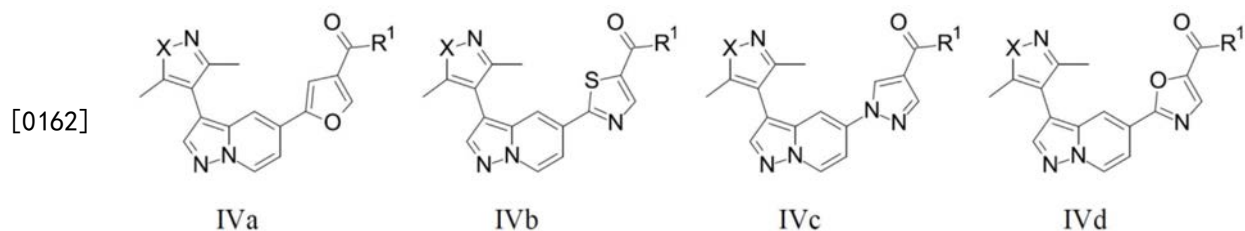
基。在一特定实施方案中, R^2 为环丙基、环丁基或环戊基。在一更特定实施方案中, R^2 为环丙基。

[0158] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 I-IIIId 中任一式的, 其中 R^2 为 $-C(=O)-NR^{8a}R^{8b}$, 及各 R^{8a} 及 R^{8b} 如先前所述。在一特定实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 均为 H。在另一特定实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 之一为 H, 且另一个为 C_{1-4} 烷基或苯基。在又一特定实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 均为 C_{1-4} 烷基。在一更特定实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 之一为 H, 且另一个为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 或苯基。在另一更特定实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 独立地为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一最特定实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 之一为 H, 且另一个为苯基。

[0159] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 I-IIIId 中任一式的, 其中 R^2 为包含一个、两个或三个独立地选自 N、O 及 S 的杂原子的 4 元至 6 元单环杂环烷基。在一特定实施方案中, R^2 为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、二噁烷基或哌嗪基。在一更特定实施方案中, R^2 为四氢吡喃基。

[0160] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 I-IIIId 中任一式的, 其中 R^2 为 4 元至 6 元单环杂环烯基, 其包含一个双键且进一步包含一个或两个独立地选自 N、O 及 S 的杂原子。在一特定实施方案中, R^2 为吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基或二氢吡喃基。在一更特定实施方案中, R^2 为 3,6-二氢-2H-吡喃基。

[0161] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 IVa、IVb、IVc 或 IVd 的:



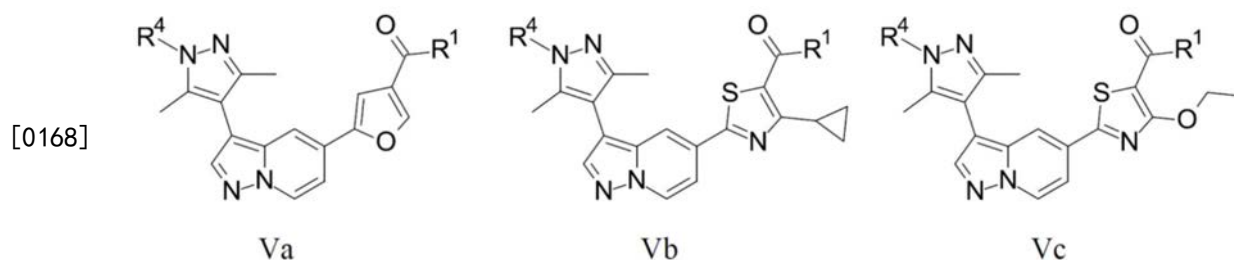
[0163] 其中 R^1 及 X 如上文所述。

[0164] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 I-IVd 中任一式的, 其中 X 为 O。

[0165] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 I-IVd 中任一式的, 其中 X 为 NR^4 , 且 R^4 如先前所述。在一特定实施方案中, R^4 为 C_{1-3} 烷基。在一更特定实施方案中, R^4 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一最特定实施方案中, R^4 为 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0166] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 I-IVd 中任一式的, 其中 X 为 NR^4 , 且 R^4 如先前所述。在一特定实施方案中, R^4 为被一或多个 F 取代的 C_{1-3} 烷基。在一更特定实施方案中, R^4 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$, 其各自被一或多个 F 取代。在另一更特定实施方案中, R^4 为被一个、两个或三个 F 取代的 C_{1-3} 烷基。在一最特定实施方案中, R^4 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$, 其各自被一个、两个或三个 F 取代。在另一最特定实施方案中, R^4 为 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 $-CH(CH_3)-CF_3$ 。在另一最特定实施方案中, R^4 为 $-CHF_2$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

[0167] 在一个实施方案中, 本发明化合物为根据式 Va、Vb 或 Vc 的:



[0169] 其中 R^1 及 R^4 如上文所述。

[0170] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式Va-Vc中任一式的,其中 R^4 为 C_{1-3} 烷基。在一特定实施方案中, R^4 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一更特定实施方案中, R^4 为 $-CH(CH_3)_2$ 。

[0171] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式Va-Vc中任一式的,其中 R^4 为被一或多个F取代的 C_{1-3} 烷基。在一特定实施方案中, R^4 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,其各自被一或多个F取代。在另一特定实施方案中, R^4 为被一个、两个或三个F取代的 C_{1-3} 烷基。在一更特定实施方案中, R^4 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,其各自被一个、两个或三个F取代。在另一更特定实施方案中, R^4 为 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 或 $-CH(CH_3)CF_3$ 。在一最特定实施方案中, R^4 为 $-CHF_2$ 或 $-CH_2CF_3$ 。

[0172] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I-Vc中任一式的,其中 R^1 为 $-OR^5$,且 R^5 如先前所述。

[0173] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I-Vc中任一式的,其中 R^1 为 $-OR^5$,且 R^5 为H。

[0174] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I-Vc中任一式的,其中 R^1 为 $-OR^5$,且 R^5 为 C_{1-4} 烷基。在一特定实施方案中, R^5 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$ 。在一更特定实施方案中, R^5 为 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

[0175] 在一个实施方案中,本发明化合物为根据式I-Vc中任一式的,其中 R^1 为 $-OR^5$,且 R^5 为被一或多个独立选择的 $-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 或 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基。在一特定实施方案中, R^5 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,其各自被一或多个独立选择的 $-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 或 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代。在另一特定实施方案中, R^5 为被一个、两个或三个独立选择的 $-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 或 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基。在又一特定实施方案中, R^5 为被一或多个独立选择的 $-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-O-C(=O)-CH_3$ 、 $-O-C(=O)-CH_2CH_3$ 、 $-O-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-O-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(=O)-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 $-O-C(=O)-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-O-C(=O)-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(=O)-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $-O-C(=O)-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基。在一更特定实施方案中, R^5 为被一或多个独立选择的 $-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 或 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代的 $-CH_3$ 。在另一更特定实施方案中, R^5 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,其各自被一个、两个或三个独立选择的 $-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 或 $-O-C(=O)-C_{1-6}$ 烷基取代。在又一更特定实施方案中, R^5 为 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 或 $-CH(CH_3)_2$,其各自被一或多个独立选择的 $-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-O-C(=O)-CH_3$ 、 $-O-C(=O)-CH_2CH_3$ 、 $-O-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-O-C(=O)-CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(=O)-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(=O)-C(CH_3)_3$ 、 $-O-C(=O)-CH(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-O-C(=O)-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ 、 $-O-C(=O)-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ 或 $-O-C(=O)-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ 取代。在又一更特定实施方案中, R^5 为被一个、两个或三个独立选择的 $-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}$ 、 $-O-C(=O)-$

CH₃、-O-C(=O)-CH₂CH₃、-O-C(=O)-CH₂CH₂CH₃、-O-C(=O)-CH(CH₃)₂、-O-C(=O)-CH₂CH(CH₃)₂、-O-C(=O)-C(CH₃)₃、-O-C(=O)-CH(CH₃)CH₂CH₃、-O-C(=O)-CH(CH₃)CH(CH₃)₂、-O-C(=O)-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃或-O-C(=O)-CH₂CH₂CH(CH₃)₂取代的C₁₋₄烷基。在又一更特定实施方案中，R⁵为被一或多个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}或-O-C(=O)-C(CH₃)₃取代的C₁₋₄烷基。在另一更特定实施方案中，R⁵为被一个、两个或三个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}或-O-C(=O)-C₁₋₆烷基取代的-CH₃。在另一更特定实施方案中，R⁵为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂，其各自被一个、两个或三个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}、-O-C(=O)-CH₃、-O-C(=O)-CH₂CH₃、-O-C(=O)-CH₂CH₂CH₃、-O-C(=O)-CH(CH₃)₂、-O-C(=O)-CH₂CH(CH₃)₂、-O-C(=O)-C(CH₃)₃、-O-C(=O)-CH(CH₃)CH₂CH₃、-O-C(=O)-CH(CH₃)CH(CH₃)₂、-O-C(=O)-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃或-O-C(=O)-CH₂CH₂CH(CH₃)₂取代。在又一更特定实施方案中，R⁵为被一个、两个或三个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}或-O-C(=O)-C(CH₃)₃取代的C₁₋₄烷基。在又一更特定实施方案中，R⁵为被一或多个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}、-O-C(=O)-CH₃、-O-C(=O)-CH₂CH₃、-O-C(=O)-CH₂CH₂CH₃、-O-C(=O)-CH(CH₃)₂、-O-C(=O)-CH₂CH(CH₃)₂、-O-C(=O)-C(CH₃)₃、-O-C(=O)-CH(CH₃)CH₂CH₃、-O-C(=O)-CH(CH₃)CH(CH₃)₂、-O-C(=O)-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃或-O-C(=O)-CH₂CH₂CH(CH₃)₂取代的-CH₃。在又一更特定实施方案中，R⁵为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂，其各自被一或多个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}或-O-C(=O)-C(CH₃)₃取代。在一最特定实施方案中，R⁵为被一个-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}或-O-C(=O)-C(CH₃)₃取代的-CH₃。

[0176] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I-Vc中任一式的，其中R¹为-OR⁵，R⁵为被一或多个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}取代的C₁₋₄烷基，且各R^{9a}及R^{9b}如先前所述。在一特定实施方案中，R^{9a}及R^{9b}均为H。在另一特定实施方案中，R^{9a}及R^{9b}之一为H，且另一个为C₁₋₄烷基。在又一特定实施方案中，R^{9a}及R^{9b}均为C₁₋₄烷基。在一更特定实施方案中，R^{9a}及R^{9b}之一为H，且另一个为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂。在另一更特定实施方案中，R^{9a}及R^{9b}独立地为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂。在一最特定实施方案中，R^{9a}及R^{9b}均为-CH₃。

[0177] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I-Vc中任一式的，其中R¹为-NR^{6a}R^{6b}，且各R^{6a}及R^{6b}如先前所述。在一特定实施方案中，R^{6a}及R^{6b}均为H。在另一特定实施方案中，R^{6a}及R^{6b}之一为H，且另一个为-S(=O)₂-C₁₋₄烷基或-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基。在一更特定实施方案中，R^{6a}及R^{6b}之一为H，且另一个为-S(=O)₂-CH₃、-S(=O)₂-CH₂CH₃、-S(=O)₂-CH(CH₃)₂、-S(=O)₂-环丙基、-S(=O)₂-环丁基或-S(=O)₂-环戊基。在一最特定实施方案中，R^{6a}及R^{6b}之一为H，且另一个为-S(=O)₂-CH₃或-S(=O)₂-环丙基。

[0178] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I的，其中所述化合物选自：

[0179] 5-[3-(1-甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-(苯基氨基甲酰基)呋喃-3-甲酸，

[0180] 5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸，

[0181] 5-[3-(1-甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸，

[0182] 5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸，

[0183] 5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯，

[0184] 5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯，

[0185] 5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代-乙基]酯，

- [0186] 4-甲氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸,
- [0187] 4-乙氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸,
- [0188] 5-[3-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0189] 4-甲氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酰胺,
- [0190] 5-[3-(1,5-二甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0191] 5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸2,2-二甲基丙酰基氧基甲基酯,
- [0192] 5-[3-(1,3-二甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0193] 2-环丙基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0194] 2-甲基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0195] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸,
- [0196] 5-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0197] 5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-甲基-呋喃-3-甲酸,
- [0198] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸,
- [0199] N-甲基磺酰基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酰胺,
- [0200] N-环丙基磺酰基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酰胺,
- [0201] 5-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0202] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸,
- [0203] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸,
- [0204] 2-乙基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0205] 2-异丁基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0206] 5-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0207] 2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸,
- [0208] 2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸,

- [0209] 5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-2-甲酸,
- [0210] 2-环丙基-5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0211] 2-[3-(1,5-二甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸,
- [0212] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5-甲基-噁唑-4-甲酸,
- [0213] 5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0214] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸,
- [0215] 4-环丙基-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸,
- [0216] 4-环丙基-2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸,
- [0217] 4-环丙基-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸,
- [0218] 5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0219] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,
- [0220] 4-环丙基-2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸,
- [0221] 5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酰胺,
- [0222] 5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-四氢吡喃-4-基-呋喃-3-甲酸,
- [0223] 4-(二氟甲基)-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸,
- [0224] 4-(二氟甲基)-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸,
- [0225] 1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸,
- [0226] 5-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-2-甲酸,
- [0227] 2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸,
- [0228] 2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸,
- [0229] 5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-2-甲酸,
- [0230] 1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲

酸,

[0231] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸,

[0232] 5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-3-甲酸,

[0233] 5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-四氢吡喃-4-基-呋喃-3-甲酸,

[0234] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-异丙氧基-噻唑-5-甲酸,

[0235] 2-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸,

[0236] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(氧杂环丁-3-基氧基)噻唑-5-甲酸,

[0237] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(2-甲氧基乙氧基)噻唑-5-甲酸,

[0238] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(2-乙氧基乙氧基)噻唑-5-甲酸,

[0239] 4-(二氟甲氧基)-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸,

[0240] 1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸,

[0241] 1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸,

[0242] 4-乙氧基-2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸,

[0243] 4-乙氧基-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸,

[0244] 1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸,

[0245] 1-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸,

[0246] 1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸,

[0247] 1-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸,

[0248] 2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸,

[0249] 1-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸,

- [0250] 2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸,
- [0251] 1-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸,
- [0252] 2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸,
- [0253] 1-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸,
- [0254] 1-[3-[1-异丙基-5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸,
- [0255] 2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸,
- [0256] 1-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸,
- [0257] 2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸,
- [0258] 1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸,
- [0259] 1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸,
- [0260] 1-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酰胺,
- [0261] 1-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酰胺,
- [0262] 2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸,
- [0263] 2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸,
- [0264] 4-环丙基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸,
- [0265] 4-甲氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯,
- [0266] 4-乙氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯,
- [0267] 2-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸,
- [0268] 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸,
- [0269] 5-[3-(1-甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯,
- [0270] 5-[3-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯,

- [0271] 5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯,
- [0272] 4-甲氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯,
- [0273] 4-乙氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯,
- [0274] 5-[3-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯,
- [0275] 5-[3-(1,5-二甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯,
- [0276] 5-[3-(1,3-二甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯,
- [0277] 2-环丙基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯,
- [0278] 2-甲基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯,
- [0279] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸乙酯,
- [0280] 5-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯,
- [0281] 5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-甲基-呋喃-3-甲酸甲酯,
- [0282] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸乙酯,
- [0283] 5-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯,
- [0284] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸乙酯,
- [0285] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸甲酯,
- [0286] 2-乙基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯,
- [0287] 2-异丁基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯,
- [0288] 5-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯,
- [0289] 2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸甲酯,
- [0290] 2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸甲酯,
- [0291] 5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-2-甲酸甲酯,
- [0292] 2-环丙基-5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯,
- [0293] 2-[3-(1,2-二甲基吡咯-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸乙酯,
- [0294] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5-甲基-噁唑-4-甲

酸乙酯，

[0295] 5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯，

[0296] 4-环丙基-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯，

[0297] 4-环丙基-2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯，

[0298] 4-环丙基-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯，

[0299] 5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯，

[0300] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯，

[0301] 4-环丙基-2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯，

[0302] 5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-四氢吡喃-4-基-呋喃-3-甲酸乙酯，

[0303] 4-(二氟甲基)-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯，

[0304] 4-(二氟甲基)-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯，

[0305] 1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯，

[0306] 5-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-2-甲酸甲酯，

[0307] 2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸乙酯，

[0308] 2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸甲酯，

[0309] 5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-2-甲酸甲酯，

[0310] 5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-2-甲酸乙酯，

[0311] 1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯，

[0312] 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯，

[0313] 5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-3-甲酸乙酯，

[0314] 5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-四

氢吡喃-4-基-呋喃-3-甲酸乙酯,

[0315] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-异丙氧基-噻唑-5-甲酸乙酯,

[0316] 2-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-4-甲酸乙酯,

[0317] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(氧杂环丁-3-基氧基)噻唑-5-甲酸乙酯,

[0318] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(2-甲氧基乙氧基)噻唑-5-甲酸乙酯,

[0319] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(2-乙氧基乙氧基)噻唑-5-甲酸乙酯,

[0320] 4-(二氟甲氧基)-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯,

[0321] 1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯,

[0322] 1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯,

[0323] 4-乙氧基-2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯,

[0324] 4-乙氧基-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯,

[0325] 1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯,

[0326] 1-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯,

[0327] 1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯,

[0328] 1-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯,

[0329] 2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸乙酯,

[0330] 1-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯,

[0331] 2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸乙酯,

[0332] 1-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯,

[0333] 2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯,

[0334] 2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-

甲酸乙酯，

[0335] 1-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯，

[0336] 1-[3-[1-异丙基-5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯，

[0337] 2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯，

[0338] 1-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯，

[0339] 2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯，

[0340] 1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸乙酯，

[0341] 1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸乙酯，

[0342] 1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸乙酯，

[0343] 2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯，

[0344] 2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯，

[0345] 4-环丙基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯，

[0346] 2-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯，及

[0347] 4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯。

[0348] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I的，其中所述化合物为5-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸。

[0349] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I的，其中所述化合物不为5-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸。

[0350] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I的，其中所述化合物为5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸。

[0351] 在一个实施方案中，本发明化合物为根据式I的，其中所述化合物不为5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸。

[0352] 在一个实施方案中，本发明化合物以天然同位素形式提供。

[0353] 在一个实施方案中，本发明化合物以非天然变异同位素形式提供。在一具体实施方案中，非天然变异同位素形式为其中在本发明化合物的一或多个原子中的化学结构中指定氢处将氘(亦即²H或D)引入的形式。在一个实施方案中，本发明化合物的原子呈不为放射

性的同位素形式。在一个实施方案中,本发明化合物的一或多个原子呈为放射性的同位素形式。适宜放射性同位素为稳定同位素。适宜地,非天然变异同位素形式为药学上可接受的形式。

[0354] 在一个实施方案中,提供其中化合物的单一原子以非天然变异同位素形式存在的本发明化合物。在另一实施方案中,提供其中两个或更多个原子以非天然变异同位素形式存在的本发明化合物。

[0355] 非天然同位素变异形式可通常通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文中所述的方法(例如,类似于随附实施例中描述的制备天然同位素形式的那些的方法)来制备。因此,非天然同位素变异形式可通过使用适当同位素变异(或经标记)试剂替换作为实例用于说明性实例中的正常试剂制备。

[0356] 在一个方面中,根据本文所述任一实施方案的本发明化合物以游离碱形式存在。

[0357] 在一个方面中,根据本文所述任一实施方案的本发明化合物为药学上可接受的盐。

[0358] 在一个方面中,根据本文所述任一实施方案的本发明化合物为化合物的溶剂合物。

[0359] 在一个方面中,根据本文所述任一实施方案的本发明化合物为化合物的药学上可接受的盐的溶剂合物。

[0360] 虽然各实施方案的指定基团已一般地在上文单独列出,但本发明化合物包括上述通式以及本文中呈现的其他通式中的若干实施方案或各实施方案对于各变量选自分别指明的一或多个特定成员或基团的化合物。因此,本发明意欲在其范围内包括此类实施方案的所有组合。

[0361] 虽然各实施方案的指定基团一般地已单独地在上文列出,但本发明化合物可为一或多个变量(例如,R基团)选自上文所列式中任一式的的一或多个实施方案的化合物。因此,本发明意欲在其范围内包括来自所公开任何实施方案中的变量的所有组合。

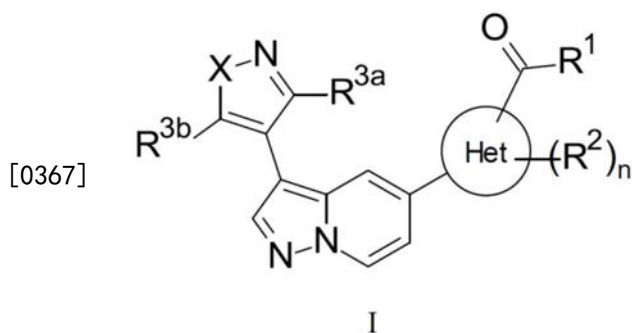
[0362] 或者,本发明还涵盖从基团或实施方案或其组合排除一或多个指定变量。

[0363] 在某些方面中,本发明提供上述式的化合物的前药及衍生物。前药为具有可代谢裂解的基团及通过溶剂分解或在生理条件下变成在活体内具有药物活性的本发明化合物的本发明化合物的衍生物。此类实例包括(但不限于)胆碱酯衍生物及其类似物、N-烷基吗啉酯及其类似物。

[0364] 本发明化合物的其他衍生物的酸及酸衍生物形式均具有活性,但酸敏感形式通常提供在哺乳动物生物体体内的溶解度、组织兼容性或延迟释放的优势(Bundgaard 1985)。前药包括本领域技术人员熟知的酸衍生物,诸如通过母体酸与适合醇反应制备的酯,或通过母体酸化合物与被取代或未被取代的胺反应制备的酰胺,或酸酐或混合酸酐。衍生自本发明化合物侧接的酸基团的简单脂族或芳族酯、酰胺及酸酐为优选的前药。在一些情况下,需要制备双酯型前药,诸如(酰氧基)烷基酯或((烷氧羰基)氧基)烷基酯。本发明化合物的C1至C8烷基、C2-C8烯基、芳基、C7-C12被取代芳基及C7-C12芳基烷基酯尤其适用。

[0365] 条款

[0366] 1. 根据式I的化合物:



[0368] 其中,

[0369] X为O或NR⁴;

[0370] n为0、1或2;

[0371] Het为包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子的5元单环杂芳基;

[0372] R¹为-OR⁵或-NR^{6a}R^{6b};

[0373] 各R²独立地选自

[0374] -O-R⁷,

[0375] -C₁₋₆烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素取代,

[0376] -C₃₋₆环烷基,

[0377] -C(=O)-NR^{8a}R^{8b},

[0378] -4元至6元单环杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子,及

[0379] -4元至6元单环杂环烯基,其包含一个双键且进一步包含一个或两个独立地选自N、O及S的杂原子;

[0380] R^{3a}及R^{3b}独立地为H或C₁₋₃烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素取代;

[0381] R⁴为C₁₋₃烷基,其任选被一或多个F取代;

[0382] R⁵为H或C₁₋₄烷基,其任选被一或多个独立选择的-C(=O)-NR^{9a}R^{9b}或-O-C(=O)-C₁₋₆烷基取代;

[0383] R^{6a}及R^{6b}独立地为H、-S(=O)₂-C₁₋₄烷基或-S(=O)₂-C₃₋₆环烷基;

[0384] 各R⁷独立地选自

[0385] -C₁₋₆烷基,其任选被一或多个独立选择的卤素或C₁₋₄烷氧基取代,及

[0386] -4元至6元单环杂环烷基,其包含一个、两个或三个独立地选

[0387] 自N、O及S的杂原子;

[0388] R^{8a}及R^{8b}独立地为H、C₁₋₄烷基或苯基;且

[0389] R^{9a}及R^{9b}独立地为H或C₁₋₄烷基;

[0390] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物或溶剂合物的盐。

[0391] 2. 根据条项1的化合物或其药学上可接受的盐,其中Het为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、呋咱基、噁二唑基或噻二唑基。

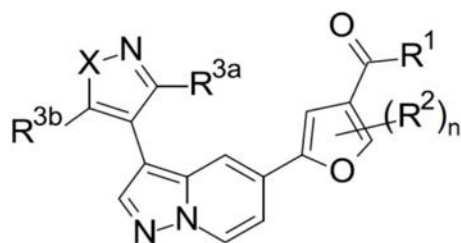
[0392] 3. 根据条项1的化合物或其药学上可接受的盐,其中Het为吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基或1,3,4-噻二唑基。

[0393] 4. 根据条项1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中Het为呋喃基、吡唑基、噁唑基或噻唑基。

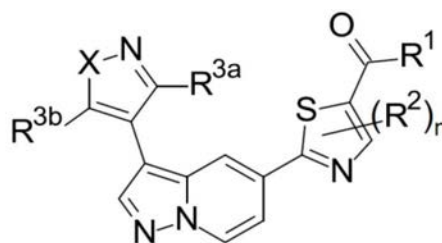
[0394] 5. 根据条项1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中Het为呋喃基或噻唑基。

[0395] 6. 根据条项1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中Het为呋喃基。

[0396] 7. 根据条项1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物为根据式IIa、IIb、IIc或IIId的:

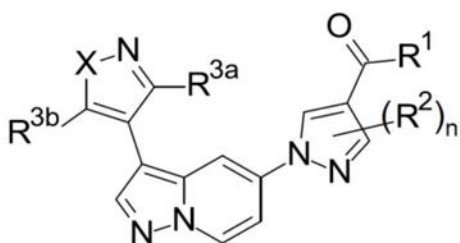


IIa

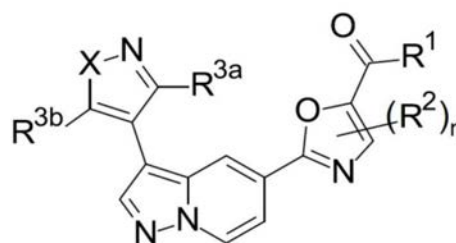


IIb

[0397]



IIc



IIId

[0398] 8. 根据条项1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}为H。

[0399] 9. 根据条项1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂。

[0400] 10. 根据条项1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}为-CH₃。

[0401] 11. 根据条项1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂, 其各自被一个、两个或三个独立选择的F或Cl取代。

[0402] 12. 根据条项1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}为被一个、两个或三个F取代的-CH₃。

[0403] 13. 根据条项1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}为-CF₃。

[0404] 14. 根据条项1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}为H。

[0405] 15. 根据条项1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂。

[0406] 16. 根据条项1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}为-CH₃。

[0407] 17. 根据条项1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂, 其各自被一个、两个或三个独立选择的F或Cl取代。

[0408] 18. 根据条项1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}为被一个、两个或三个F取代的-CH₃。

[0409] 19. 根据条项1至13中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3b}为-CF₃。

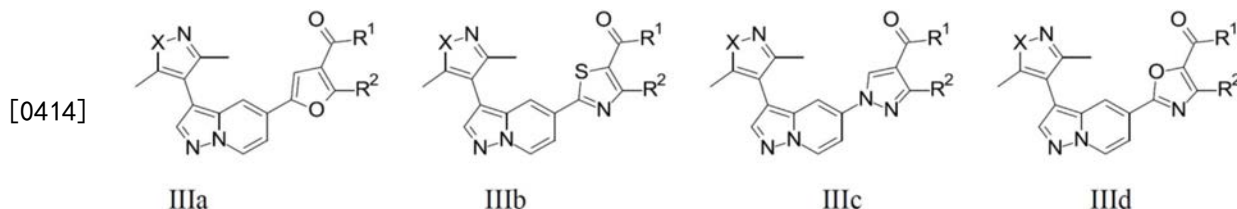
[0410] 20. 根据条项1至7中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{3a}及R^{3b}均为-

CH₃。

[0411] 21. 根据条项1至20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中n为0或1。

[0412] 22. 根据条项1至20中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中n为0。

[0413] 23. 根据条项1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物为根据IIIa、IIIb、IIIc或IIId的:



[0415] 24. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为-O-R⁷。

[0416] 25. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为C₁₋₆烷基。

[0417] 26. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂。

[0418] 27. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂。

[0419] 28. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为-CH₂CH₃。

[0420] 29. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为被一或多个独立选择的卤素或C₁₋₄烷氧基取代的C₁₋₆烷基。

[0421] 30. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂, 其各自被一个、两个或三个独立选择的F、Cl、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃或-O-CH(CH₃)₂取代。

[0422] 31. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为-CH₃或-CH₂CH₃, 其各自被一个、两个或三个独立选择的F、-O-CH₃或-O-CH₂CH₃取代。

[0423] 32. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为-CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CH₂-O-CH₃或-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃。

[0424] 33. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子的4元至6元单环杂环烷基。

[0425] 34. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、二噁烷基或哌嗪基。

[0426] 35. 根据条项1至24中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁷为氧杂环丁烷基。

[0427] 36. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为C₁₋₆烷基。

[0428] 37. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂。

[0429] 38. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为-CH₃、-CH₂CH₃或-CH₂CH(CH₃)₂。

[0430] 39. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为被一或多

个独立选择的卤素取代的C₁₋₆烷基。

[0431] 40. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂, 其各自被一或多个独立选择的卤素取代。

[0432] 41. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为被一个、两个或三个独立选择的卤素取代的C₁₋₆烷基。

[0433] 42. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为被一或多个独立选择的F、Cl或Br取代的C₁₋₆烷基。

[0434] 43. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为被一或多个独立选择的卤素取代的-CH₃。

[0435] 44. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂, 其各自被一个、两个或三个独立选择的卤素取代。

[0436] 45. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂, 其各自被一或多个独立选择的F、Cl或Br取代。

[0437] 46. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为被一个、两个或三个独立选择的卤素取代的-CH₃。

[0438] 47. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂, 其各自被一个、两个或三个独立选择的F、Cl或Br取代。

[0439] 48. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₃、-CH(CH₃)CH₂CH₃或-CH(CH₃)CH(CH₃)₂, 其各自被一或多个F取代。

[0440] 49. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为-CHF₂或-CF₃。

[0441] 50. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为C₃₋₆环烷基。

[0442] 51. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为环丙基、环丁基或环戊基。

[0443] 52. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为环丙基。

[0444] 53. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R²为-C(=O)-NR^{8a}R^{8b}。

[0445] 54. 根据条项1至23及53中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{8a}及R^{8b}均为H。

[0446] 55. 根据条项1至23及53中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{8a}及R^{8b}之一为H, 且另一个为C₁₋₄烷基或苯基。

[0447] 56. 根据条项1至23及53中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R^{8a}及R^{8b}均为C₁₋₄烷基。

[0448] 57. 根据条项1至23及53中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{8a} 及 R^{8b} 之一为H, 且另一个为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 或苯基。

[0449] 58. 根据条项1至23及53中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{8a} 及 R^{8b} 独立地为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0450] 59. 根据条项1至23及53中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{8a} 及 R^{8b} 之一为H, 且另一个为苯基。

[0451] 60. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为包含一个、两个或三个独立地选自N、O及S的杂原子的4元至6元单环杂环烷基。

[0452] 61. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、四氢呋喃基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、二噁烷基或哌嗪基。

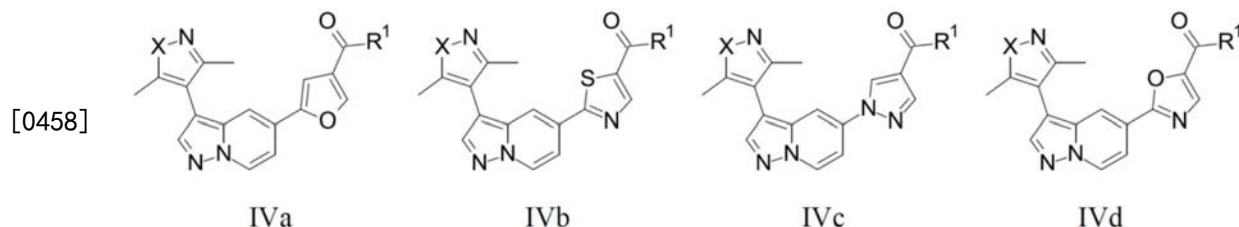
[0453] 62. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为四氢吡喃基。

[0454] 63. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为4元至6元单环杂环烯基, 其包含一个双键且进一步包含一个或两个独立地选自N、O及S的杂原子。

[0455] 64. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为吡咯啉基、吡唑啉基、咪唑啉基、四氢吡啶基或二氢吡喃基。

[0456] 65. 根据条项1至23中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^2 为3,6-二氢-2H-吡喃基。

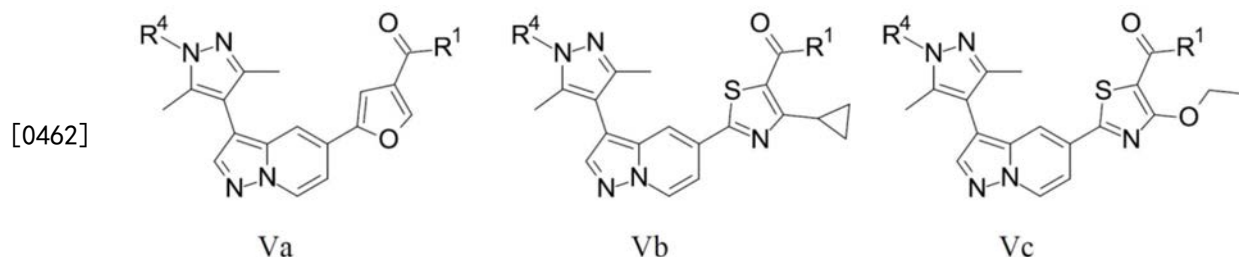
[0457] 66. 根据条项1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物为根据IVa、IVb、IVc或IVd的:



[0459] 67. 根据条项1至66中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为O。

[0460] 68. 根据条项1至66中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为 NR^4 。

[0461] 69. 根据条项1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中所述化合物为根据Va、Vb或Vc的:



[0463] 70. 根据条项1至66、68及69中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为 C_{1-3} 烷基。

[0464] 71. 根据条项1至66、68及69中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为-

CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0465] 72. 根据条项1至66、68及69中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0466] 73. 根据条项1至66、68及69中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为被一或多个F取代的 C_{1-3} 烷基。

[0467] 74. 根据条项1至66、68及69中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 其各自被一或多个F取代。

[0468] 75. 根据条项1至66、68及69中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为被一个、两个或三个F取代的 C_{1-3} 烷基。

[0469] 76. 根据条项1至66、68及69中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为 CH_3 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 其各自被一个、两个或三个F取代。

[0470] 77. 根据条项1至66、68及69中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为 CHF_2 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CF}_3$ 。

[0471] 78. 根据条项1至66、68及69中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4 为 CHF_2 或 $-\text{CH}_2-\text{CF}_3$ 。

[0472] 79. 根据条项1至78中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为 $-\text{OR}^5$ 。

[0473] 80. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为H。

[0474] 81. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为 C_{1-4} 烷基。

[0475] 82. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0476] 83. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。

[0477] 84. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为被一或多个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{9a}}\text{R}^{\text{9b}}$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0478] 85. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 其各自被一或多个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{9a}}\text{R}^{\text{9b}}$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代。

[0479] 86. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为被一个、两个或三个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{9a}}\text{R}^{\text{9b}}$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0480] 87. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为被一或多个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{9a}}\text{R}^{\text{9b}}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基。

[0481] 88. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为被一或多个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{9a}}\text{R}^{\text{9b}}$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的 $-\text{CH}_3$ 。

[0482] 89. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 其各自被一个、两个或三个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{9a}}\text{R}^{\text{9b}}$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代。

[0483] 90. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 其各自被一或多个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 取代。

[0484] 91. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为被一个、两个或三个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 取代的 C_{1-4} 烷基。

[0485] 92. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为被一或多个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 取代的 C_{1-4} 烷基。

[0486] 93. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为被一个、两个或三个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 烷基取代的 $-\text{CH}_3$ 。

[0487] 94. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 其各自被一个、两个或三个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 取代。

[0488] 95. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为被一个、两个或三个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 取代的 C_{1-4} 烷基。

[0489] 96. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为被一或多个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 取代的 $-\text{CH}_3$ 。

[0490] 97. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 其各自被一或多个独立选择的 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 取代。

[0491] 98. 根据条项1至79中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 为被一个 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{9b}$ 或 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 取代的 $-\text{CH}_3$ 。

[0492] 99. 根据条项1至79及84至98中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{9a} 及 R^{9b} 均为H。

[0493] 100. 根据条项1至79及84至98中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{9a} 及 R^{9b} 之一为H, 且另一个为 C_{1-4} 烷基。

[0494] 101. 根据条项1至79及84至98中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{9a} 及 R^{9b} 均为 C_{1-4} 烷基。

[0495] 102. 根据条项1至79及84至98中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{9a} 及 R^{9b} 之一为H, 且另一个为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0496] 103. 根据条项1至79及84至98中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{9a} 及 R^{9b} 独立地为 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0497] 104. 根据条项1至79及84至98中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{9a} 及 R^{9b} 均为 $-\text{CH}_3$ 。

[0498] 105. 根据条项1至78中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为 $-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$ 。

[0499] 106. 根据条项1至78及105中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{6a} 及 R^{6b} 均为H。

[0500] 107. 根据条项1至78及105中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{6a} 及 R^{6b} 之一为H, 且另一个为 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{1-4}$ 烷基或 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{C}_{3-6}$ 环烷基。

[0501] 108. 根据条项1至78及105中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{6a} 及 R^{6b} 之一为H, 且另一个为 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -环丙基、 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -环丁基或 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -环戊基。

[0502] 109. 根据条项1至78及105中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^{6a} 及 R^{6b} 之一为H, 且另一个为 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{CH}_3$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2$ -环丙基。

[0503] 110. 根据条项1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中化合物选自表III。

[0504] 111. 一种药物组合物, 其包含药学上可接受的载体及药学上有效量的如条项1至110中任一项的化合物或其药学上可接受的盐。

[0505] 112. 根据条项112的药物组合物, 其包含另一治疗剂。

[0506] 113. 根据条项1至110中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 或根据条项111或112的药物组合物, 其用于药品中。

[0507] 114. 根据条项1至110中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 或如条项111或112的药物组合物, 其用于预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病。

[0508] 115. 根据条项1至110中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 或如条项111或112的药物组合物, 其中该化合物或药物组合物与另一治疗剂组合施用。

[0509] 116. 根据条项112的药物组合物或根据条项115的用途, 其中另一治疗剂为用于预防和/或治疗内分泌、营养、代谢和/或心血管疾病的活性剂。

[0510] 药物组合物

[0511] 当用作药物时, 本发明化合物通常以药物组合物形式施用。此类组合物可以药学领域中熟知的方式制备且包含根据式I的本发明的至少一种活性化合物。通常, 本发明化合物以药学上有效量施用。实际上施用的本发明化合物的量通常将由医师根据相关情况来判定, 此类情况包括待治疗的病患、所选施用途径、施用的实际本发明化合物、个体患者的年龄、体重及反应, 及患者症状的严重程度等。

[0512] 本发明的药物组合物可通过多种途径施用, 包括口服、经直肠、经皮、皮下、关节内、静脉内、肌肉内及鼻内。视预期递送途径而定, 本发明化合物优选调配为可注射或口服组合物, 或均用于经皮施用的药膏、洗剂或贴剂。

[0513] 用于口服施用的组合物可采取散装液体溶液或悬浮液或散装粉末的形式。然而, 组合物更通常以单位剂型存在以便于准确给药。术语“单位剂型”是指适用作人类个体及其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单位, 各单位含有经计算以产生所需治疗效果的预定量的活性材料, 其与适合药物赋形剂、媒剂或载体组合。典型单位剂型包括液体组合物的预填

充预量测的安瓿或注射器或固体组合物情形下的丸剂、片剂、胶囊等。在此类组合物中,根据式I的本发明化合物一般为次要组分(约0.1至约50重量%或优选约1至约40重量%),其余为各种媒剂或载体以及有助于形成所需剂型的加工助剂。

[0514] 适于口服施用的液体形成可包括适合水性或非水性媒剂与缓冲剂、助悬剂及分散剂、着色剂、调味剂等。固体形式可包括(例如)任何以下成分或具有类似性质的本发明化合物:粘合剂,诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,诸如淀粉或乳糖;崩解剂,诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,诸如硬脂酸镁;助流剂,诸如胶体二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;或调味剂,诸如薄荷或橙味调味剂。

[0515] 可注射组合物通常基于可注射无菌生理盐水或磷酸盐缓冲生理盐水或本领域中已知的其他可注射载体。如前所述,此类组合物中的根据式I的本发明活性化合物通常为少量组分(minor component),通常为约0.05至10重量%,其余为可注射载体等。

[0516] 经皮组合物通常以含有活性成分的局部软膏或乳膏形式配制,大体上按介于约0.01至约20重量%、优选地约0.1至约20重量%、优选地约0.1至约10重量%,且更优选约0.5至约15重量%的范围内的量。当配制为软膏时,通常将活性成分与石蜡或水可混溶性软膏基质组合。或者,活性成分可通过与例如水包油乳膏基质以乳膏形式配制。此类经皮制剂为本领域中所熟知且一般包括额外成分以提高活性成分或制剂的真皮渗透或稳定性。所有此类已知的经皮制剂及成分均包括在本发明范围内。

[0517] 本发明化合物亦可通过经皮装置施用。因此,经皮施用可使用储库型或多孔膜型或固体基质类贴剂来实现。

[0518] 上文所述的可用于口服施用、可注射或可局部施用组合物的组分仅为代表性的。其他材料以及加工技术等阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,1985,Mack出版公司,Easton,Pennsylvania的第8部分,其以引用的方式并入本文中。

[0519] 本发明化合物亦可以持续释放形式施用或自持续释放药物传递系统施用。代表性持续释放材料的描述可见于Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0520] 以下制剂实例说明可根据本发明制备的代表性药物组合物。然而,本发明不限于以下药物组合物。

[0521] 制剂1-片剂

[0522] 式I的本发明化合物可以干燥粉末形式与干燥明胶粘合剂以约1:2重量比混合。可添加少量硬脂酸镁作为润滑剂。混合物可在压片机中形成为240-270mg片剂(每片剂80-90mg式I的本发明活性化合物)。

[0523] 制剂2-胶囊

[0524] 式I的本发明化合物可以干燥粉末形式与淀粉稀释剂以约1:1重量比混合。可将混合物填充至250mg胶囊(每粒胶囊125mg式I的本发明活性化合物)。

[0525] 制剂3-液体剂

[0526] 式I的本发明化合物(125mg)可与蔗糖(1.75g)及黄原胶(4mg)混合,且可将所得混合物掺合,穿过10号筛孔的美国筛,且接着与先前制得的微晶纤维素及羧甲基纤维素钠(11:89,50mg)水溶液混合。苯甲酸钠(10mg)、调味剂及着色剂可用水稀释且在搅拌下添加。随后可在搅拌下添加足够水。随后可再添加足够水以产生5mL的总体积。

[0527] 制剂4-片剂

[0528] 式I的本发明化合物可以干燥粉末形式与干燥明胶粘合剂以约1:2重量比混合。可添加少量硬脂酸镁作为润滑剂。混合物可在压片机中形成为450至900mg片剂(每片片剂150至300mg的式I的本发明活性化合物)。

[0529] 制剂5-注射剂

[0530] 根据式I的本发明化合物可溶解或悬浮于缓冲无菌生理盐水可注射水性介质中,达到约5mg/mL的浓度。

[0531] 制剂6-局部

[0532] 十八烷醇(250g)及白凡士林(250g)可在约75℃下熔融,接着可添加式I的本发明化合物(50g)、对羟基苯甲酸甲酯(0.25g)、对羟基苯甲酸丙酯(0.15g)、月桂基硫酸钠(10g)及丙二醇(120g)溶解于水(约370g)中的混合物,且可搅拌所得混合物直至其凝结。

[0533] 治疗方法

[0534] 在一个实施方案中,本发明提供本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物,其用于药品中。

[0535] 在一个实施方案中,本发明提供本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物,其用于预防和/或治疗内分泌疾病。特别地,术语内分泌疾病是指肾上腺疾病、肥胖症、代谢综合征、葡萄糖耐量异常、前驱糖尿病、库兴氏综合征、慢性胰腺炎、胰岛素抗性、高血糖症、高胰岛素血症、妊娠期糖尿病、糖尿病、胰岛素依赖型(1型)糖尿病、非胰岛素依赖型(2型)糖尿病及肢端肥大症。更特别地,该术语是指2型糖尿病及胰岛素抗性。

[0536] 在另一实施方案中,本发明提供本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物在制备用于预防和/或治疗内分泌疾病的药物中的用途。特别地,术语内分泌疾病是指肾上腺疾病、肥胖症、代谢综合征、葡萄糖耐量异常、前驱糖尿病、库兴氏综合征、慢性胰腺炎、胰岛素抗性、高血糖症、高胰岛素血症、妊娠期糖尿病、糖尿病、胰岛素依赖型(1型)糖尿病、非胰岛素依赖型(2型)糖尿病及肢端肥大症。更特别地,该术语是指2型糖尿病及胰岛素抗性。

[0537] 在另外的治疗方法方面中,本发明提供预防和/或治疗罹患内分泌疾病的哺乳动物的方法,此类方法包含施用有效量的本发明化合物或本文所述一或多种药物组合物来治疗或预防该病患。特别地,术语内分泌疾病是指肾上腺疾病、肥胖症、代谢综合征、葡萄糖耐量异常、前驱糖尿病、库兴氏综合征、慢性胰腺炎、胰岛素抗性、高血糖症、高胰岛素血症、妊娠期糖尿病、糖尿病、胰岛素依赖型(1型)糖尿病、非胰岛素依赖型(2型)糖尿病及肢端肥大症。更特别地,该术语是指2型糖尿病及胰岛素抗性。

[0538] 在一个实施方案中,本发明提供包含本发明化合物及另一治疗剂的药物组合物。在一特定实施方案中,另一治疗剂为内分泌疾病治疗剂。特别地,术语内分泌疾病是指肾上腺疾病、肥胖症、代谢综合征、葡萄糖耐量异常、前驱糖尿病、库兴氏综合征、慢性胰腺炎、胰岛素抗性、高血糖症、高胰岛素血症、妊娠期糖尿病、糖尿病、胰岛素依赖型(1型)糖尿病、非胰岛素依赖型(2型)糖尿病及肢端肥大症。更特别地,该术语是指2型糖尿病及胰岛素抗性。

[0539] 在一个实施方案中,本发明提供本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物,其用于预防和/或治疗营养疾病。特别地,术语营养疾病是指营养不良、营养过度病、高血糖症、血脂异常、高脂质血症、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、肥胖症、药物诱导型肥胖症、病态肥胖症、局部性肥胖及与营养不良相关的糖尿病。更特别地,该术语是指肥胖、高脂质血症及高血糖症。

[0540] 在另一实施方案中,本发明提供本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物在制备用于预防和/或治疗营养疾病的药物中的用途。特别地,术语营养疾病是指营养不良、营养过度病、高血糖症、血脂异常、高脂质血症、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、肥胖症、药物诱导型肥胖症、病态肥胖症、局部性肥胖及与营养不良相关的糖尿病。更特别地,该术语是指肥胖、高脂质血症及高血糖症。

[0541] 在另外的治疗方法方面中,本发明提供预防和/或治疗罹患营养疾病的哺乳动物的方法,此类方法包含施用有效量的本文所述的本发明化合物或一或多种药物组合物用于治疗或预防该病患。特别地,术语营养疾病是指营养不良、营养过度病、高血糖症、血脂异常、高脂质血症、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、肥胖症、药物诱导型肥胖症、病态肥胖症、局部性肥胖及与营养不良相关的糖尿病。更特别地,该术语是指肥胖、高脂质血症及高血糖症。

[0542] 在一个实施方案中,本发明提供包含本发明化合物及另一治疗剂的药物组合物。在一特定实施方案中,其他治疗剂为营养疾病治疗剂。特别地,术语营养疾病是指营养不良、营养过度病、高血糖症、血脂异常、高脂质血症、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、肥胖症、药物诱导型肥胖症、病态肥胖症、局部性肥胖及与营养不良相关的糖尿病。更特别地,该术语是指肥胖、高脂质血症及高血糖症。

[0543] 在一个实施方案中,本发明提供本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物,其用于预防和/或治疗代谢疾病。特别地,该术语代谢疾病是指肥胖症、糖尿病(尤其2型糖尿病)、高胰岛素血症、葡萄糖耐受不良、代谢综合征X、血脂异常、高脂质血症、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症、复合高脂质血症及肝脂肪变性(脂肪肝病),包括非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。更特别地,该术语是指2型糖尿病、高脂质血症及NASH。

[0544] 在另一实施方案中,本发明提供本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物在制备用于预防和/或治疗代谢疾病的药物中的用途。特别地,该术语代谢疾病是指肥胖症、糖尿病(尤其2型糖尿病)、高胰岛素血症、葡萄糖耐受不良、代谢综合征X、血脂异常、高脂质血症、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症、复合高脂质血症及肝脂肪变性(脂肪肝病),包括非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。更特别地,该术语是指2型糖尿病、高脂质血症及NASH。

[0545] 在另外的治疗方法方面中,本发明提供预防和/或治疗罹患代谢疾病的哺乳动物的方法,此类方法包含施用有效量的本文所述的本发明化合物或一或多种药物组合物用于治疗或预防该病患。特别地,该术语代谢疾病是指肥胖症、糖尿病(尤其2型糖尿病)、高胰岛素血症、葡萄糖耐受不良、代谢综合征X、血脂异常、高脂质血症、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症、复合高脂质血症及肝脂肪变性(脂肪肝病),包括非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。更特别地,该术语是指2型糖尿病、高脂质血症及NASH。

[0546] 在一个实施方案中,本发明提供包含本发明化合物及另一治疗剂的药物组合物。在一特定实施方案中,另一治疗剂为代谢疾病治疗剂。特别地,该术语代谢疾病是指肥胖症、糖尿病(尤其2型糖尿病)、高胰岛素血症、葡萄糖耐受不良、代谢综合征X、血脂异常、高脂质血症、高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、高脂蛋白血症、复合高脂质血症及肝脂肪变

性(脂肪肝病),包括非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)及非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。更特别地,该术语是指2型糖尿病、高脂质血症及NASH。

[0547] 在一个实施方案中,本发明提供本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物,其用于预防和/或治疗心血管疾病。特别地,术语心血管疾病是指心律不齐(心房或心室或两者);动脉粥样硬化及其后遗症;心绞痛;心节律紊乱;心肌缺血;心肌梗塞;心脏或血管动脉瘤;血管炎、中风;肢体、器官或组织的周边阻塞性动脉病;脑、心脏、肾脏或其他器官或组织局部缺血后的再灌注损伤;内毒素、手术或创伤性休克;高血压、心脏瓣膜病、心脏衰竭、异常血压;休克;血管收缩(包括与偏头痛相关的血管收缩);血管异常、发炎或限于单个器官或组织的功能不全。更特别地,该术语是指血管疾病、动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病、心脏衰竭及周边血管疾病及高血压。

[0548] 在另一实施方案中,本发明提供本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物在制备用于预防和/或治疗心血管疾病的药物中的用途。特别地,术语心血管疾病是指心律不齐(心房或心室或两者);动脉粥样硬化及其后遗症;心绞痛;心节律紊乱;心肌缺血;心肌梗塞;心脏或血管动脉瘤;血管炎、中风;肢体、器官或组织的周边阻塞性动脉病;脑、心脏、肾脏或其他器官或组织局部缺血后的再灌注损伤;内毒素、手术或创伤性休克;高血压、心脏瓣膜病、心脏衰竭、异常血压;休克;血管收缩(包括与偏头痛相关的血管收缩);血管异常、发炎或限于单个器官或组织的功能不全。更特别地,该术语是指血管疾病、动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病、心脏衰竭及周边血管疾病及高血压。

[0549] 在另外的治疗方法方面中,本发明提供预防和/或治疗罹患心血管疾病的哺乳动物的方法,此类方法包含施用有效量的本文所述的本发明化合物或一或多种药物组合物用于治疗或预防该病患。特别地,术语心血管疾病是指心律不齐(心房或心室或两者);动脉粥样硬化及其后遗症;心绞痛;心节律紊乱;心肌缺血;心肌梗塞;心脏或血管动脉瘤;血管炎、中风;肢体、器官或组织的周边阻塞性动脉病;脑、心脏、肾脏或其他器官或组织局部缺血后的再灌注损伤;内毒素、手术或创伤性休克;高血压、心脏瓣膜病、心脏衰竭、异常血压;休克;血管收缩(包括与偏头痛相关的血管收缩);血管异常、发炎或限于单个器官或组织的功能不全。更特别地,该术语是指血管疾病、动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病、心脏衰竭及周边血管疾病及高血压。

[0550] 在一个实施方案中,本发明提供包含本发明化合物及另一治疗剂的药物组合物。在一特定实施方案中,另一治疗剂为心血管疾病治疗剂。特别地,术语心血管疾病是指心律不齐(心房或心室或两者);动脉粥样硬化及其后遗症;心绞痛;心节律紊乱;心肌缺血;心肌梗塞;心脏或血管动脉瘤;血管炎、中风;肢体、器官或组织的周边阻塞性动脉病;脑、心脏、肾脏或其他器官或组织局部缺血后的再灌注损伤;内毒素、手术或创伤性休克;高血压、心脏瓣膜病、心脏衰竭、异常血压;休克;血管收缩(包括与偏头痛相关的血管收缩);血管异常、发炎或限于单个器官或组织的功能不全。更特别地,该术语是指血管疾病、动脉粥样硬化、冠心病、脑血管疾病、心脏衰竭及周边血管疾病及高血压。

[0551] 注射剂量范围介于约0.1mg/kg/h至至少10mg/kg/h,全部持续约1至约120小时及尤其24至96小时。亦可施用约0.1mg/kg至约10mg/kg或更多预负载大剂量以达到充分稳态水平。对于40kg至80kg人类患者,最大总剂量预期不超过约1g/天。

[0552] 对于长期病患(诸如退化性病患)的预防和/或治疗,治疗方案通常延伸历经多月

或多年,因此口服给药就患者便利性及耐受性而言是优选的。就口服给药而言,每天一至四次(1至4)规律给药,尤其每天一至三次(1至3)规律给药,通常每天一至两次(1至2)规律给药,且最通常每天一次(1)规律给药为代表性方案。或者对于作用持续时间较长的药物,就口服给药而言,每隔一周一次、每周一次及一天一次为代表性方案。特别地,给药方案可为每1至14天,更特别是1至10天,甚至更特别是1至7天,且最特别是1至3天。

[0553] 使用此等给药模式,各剂量提供约1至约1000mg本发明化合物,其中特定剂量各提供约10至约500mg且尤其约30至约250mg。

[0554] 通常选择经皮给药以提供与使用注射给药所达成的血液含量相比类似或较低的血液含量。

[0555] 当用于预防病患发作时,应通常根据医师的建议且在医师的监督下,以上文所述的剂量向在罹患该病患之风险下的患者施用本发明化合物。处于罹患特定病患风险下的患者通常包括具有该病患的家族病史的那些患者,或已通过遗传测试或筛检被鉴别为尤其易于罹患该病患的那些患者。

[0556] 本发明化合物可作为单独活性剂施用或可与其他治疗剂(包括展现相同或类似治疗活性且经测定该组合施用安全且有效的本发明的其他化合物)组合施用。在一具体实施方案中,共施用两种(或更多种)活性剂允许显著降低各待使用活性剂的剂量,由此减轻所见副作用。

[0557] 在一个实施方案中,本发明化合物或包含本发明化合物的药物组合物作为药物施用。在一具体实施方案中,该药物组合物另外包含另一活性成分。

[0558] 在一个实施方案中,本发明化合物与另一治疗剂共同施用用于治疗 and/或预防内分泌、营养及代谢疾病。特定活性剂包括(但不限于): (i) 抗糖尿病剂,诸如胰岛素、胰岛素衍生物及模拟物;胰岛素促分泌物,诸如磺酰脲类,例如格列吡嗪、格列本脲及格列美脲;促胰岛素磺酰脲受体配体,诸如美格列奈(meglitinide),例如那格列奈及瑞格列奈;胰岛素敏化剂;GSK-3(肝糖合酶激酶-3)抑制剂;RXR配体;钠依赖性葡萄糖共转运体抑制剂;肝糖磷酸化酶A抑制剂,诸如BAY R3401;双胍,诸如二甲双胍; α -葡萄糖苷酶抑制剂,诸如阿卡波糖;GLP-1(胰高血糖素样肽-1);GLP-1类似物,诸如exendin-4、艾塞那肽及GLP-1模拟物;二肽基肽酶-4(DPP4)抑制剂;晚期糖基化终点产物(AGE)断路器,诸如N-苯甲酰甲基噻唑鎓溴化物、alagebrium、TRC4149及TRC4186;噻唑烷二酮衍生物(格列酮),诸如吡格列酮或罗格列酮;及非格列酮型PPAR δ 激动剂; (ii) 降血脂剂,诸如3-羟基-3-甲基-戊二酰基辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂,例如,洛伐他汀、匹伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、西立伐他汀、美伐他汀、韦罗他汀(velostatin)、氟伐他汀、达伐他汀、阿托伐他汀、罗素伐他汀及利伐他汀(rivastatin);角鲨烯合酶抑制剂;FXR(法尼酯X受体)及LXR(肝脏X受体)配体;消胆胺;贝特类(fibrates);烟酸及阿司匹林; (iii) 抗肥胖剂或食欲调节剂,诸如苯丁胺、瘦素、溴麦角环肽、右旋安非他明、安非他明、氟苯丙胺、右芬氟拉明、西布曲明、奥利司他、氯苯咪唑啉、苯二甲吗啉、安非拉酮、氟西汀、安非他酮、托吡酯、苄非他明、苯丙醇胺、依考匹泮(ecopipam)、麻黄素、伪麻黄碱或大麻素受体拮抗剂; (iv) 增加HDL及胆固醇吸收调节剂,诸如烟酸、依泽替米贝、SCH-48461及KT6-971; (v) 与5-HT₃和/或5-HT₄受体相互作用的活性剂,诸如替加色罗、莫沙必利、甲氧氯普胺、伦扎必利、扎考必利、西沙必利、阿洛司琼、西兰司琼、昂丹司琼、特比司琼(tropisetron)、格拉司琼、多拉司琼、帕洛诺司琼及拉莫司琼; (vi)

雌激素、甾酮、选择性雌激素受体调节剂及选择性雄激素受体调节剂。

[0559] 在一个实施方案中,本发明化合物与另一治疗剂共施用以用于治疗 and/或预防心血管疾病。特定活性剂包括(但不限于): (i) 抗高血压剂,例如髓祥利尿剂,诸如依他尼酸、呋喃苯胺酸及托拉塞米(torsemide);利尿剂,诸如噻嗪衍生物、氯噻嗪、氢氯噻嗪、胺氯吡脘(amiloride);血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂,诸如贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、莫西普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利及群多普利; Na^+/K^+ -ATP酶膜泵的抑制剂,诸如地高辛;中性内肽酶(NEP)抑制剂,例如塞奥芬、醋托酚(acetorphan)、SQ 29, 072;内皮素转化酶(ECE)抑制剂,例如SLV306;ACE/NEP抑制剂,诸如奥马曲拉、山帕曲拉及法西多曲;血管紧张素II受体拮抗剂,诸如坎地沙坦、依普罗沙坦、依贝沙坦、氯沙坦、替米沙坦及缬沙坦;肾素抑制剂,诸如阿力克伦、特拉吉仑、地特吉仑(ditekiren)、R0 66-1132、R066-1168; β 肾上腺素受体阻断剂,诸如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、普萘洛尔、索他洛尔及噻吗洛尔;心肌收缩剂,诸如地高辛、多巴酚丁胺及米利酮;钙离子通道阻断剂,诸如氨氯地平、苜普地尔、地尔硫卓、非洛地平、尼卡地平、尼莫地平、硝苯地平、尼索地平及维拉帕米;醛固酮受体拮抗剂,诸如阿那曲唑、螺内酯、法倔唑(fadrazole)及依普利酮;及醛固酮合酶抑制剂; (ii) Apo-A1类似物及模拟物; (iii) 凝血酶抑制剂,诸如水蛭素、比伐卢定、来匹卢定、地西卢定、阿加曲班、伊诺加群、美拉加群、希美加群及达比加群; (iv) 血小板凝集抑制剂,诸如阿司匹林及氯吡格雷。

[0560] 共施用包括作为同一治疗方案的部分向患者递送两种或更多种治疗剂的任何方式对于如本领域技术人员将显而易见。尽管两种或更多种活性剂可在单个制剂中同时施用(亦即作为单个药物组合物),此并非必需的。此类活性剂可在不同制剂中且在不同时间施用。

[0561] 化学合成程序

[0562] 通用

[0563] 本发明的化合物可使用以下通用方法及程序由容易获得的起始原料制备。应了解,当给定典型或优选方法条件(亦即,反应温度、时间、反应物的摩尔比率、溶剂、压力等)时,除非另外陈述,否则亦可使用其他方法条件。最佳反应条件可随所用特定反应物或溶剂而变化,但此类条件可由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。

[0564] 此外,如本领域技术人员将显而易见,可能必需常规保护基来防止某些官能团经历非所需反应。特定官能团的适合保护基以及保护及脱除保护基的适合条件的选择在本领域中熟知(Wuts及Greene 2006)。

[0565] 关于制备如上文所定义的本发明化合物及比较实例详细呈现以下方法。本发明化合物可由熟习有机合成技术人员已知或市售起始原料及试剂来制备。

[0566] 除非另外陈述,否则所有试剂均为商品级且未经进一步纯化即按原样使用。在惰性氛围下进行的反应使用市售无水溶剂。除非另外规定,否则所有其他情形中均使用试剂级溶剂。在硅胶60 (35至70 μm) 上或使用Biotage[®] SNAP KP-NH、Biotage[®] SNAP Ultra或Interchim[®] PuriFlash[®] Si HC快速色谱柱进行柱色谱。使用经预涂硅胶F-254板(0.25mm厚)进行薄层色谱。使用Biotage[®] ISOLUTE[®] 相分离器(例如Cat#120-1907-E)进行水相分离。在Bruker DPX 400NMR光谱仪(400MHz)或Bruker Advance 300NMR光谱仪

(300MHz) 上记录¹H NMR光谱。¹H NMR光谱的化学位移(δ)以相对于作为内部参考的四甲基硅烷(δ 0.00)或适当残余溶剂峰,亦即CHCl₃(δ 7.27)的ppm(百万分率)报导。多重性以单峰(s)、二重峰(d)、三重峰(t)、四重峰(q)、五重峰(quin)、多重峰(m)及宽峰(br)形式给出。在耦接至UV PDA检测器及Waters SQD或SQD2质谱仪的Waters Acquity H-Class或I-Class UPLC系统上获得电喷雾MS质谱。所用柱:Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m,2.1mm ID $\times$ 30/50mm L。方法使用MeCN/H₂O梯度,两个流动相具有0.1%的甲酸或两个流动相具有0.05%的NH₄OH。制备型HPLC在具有UV及MS检测的Waters自动纯化系统上进行,使用Waters XBRIDGE BEH C180BD 30mm ID $\times$ 100mm L柱和MeCN/H₂O梯度,两个流动相具有0.1%的甲酸或两个流动相具有0.1%的二乙胺。使用Biotage[®]引发剂进行微波加热。

[0567] 表I:实验部分使用的缩写清单:

缩写	定义
AcOH	乙酸
aq.	水性
Boc	叔丁氧基-羰基
B ₂ pin ₂	4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二-1,3,2-二氧硼杂环戊烷 (CAS# 73183-34-3)
BBBPY	4,4'-二叔丁基-2,2'-二吡啶基(CAS# 72914-19-3)
br	宽
CDI	1,1'-羰基二咪唑(CAS# 530-62-1)
d	双重峰
DCM	二氯甲烷
dd	双二重峰
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
DME	1,2-二甲氧乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
EDCI	1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]碳二亚胺(CAS# 1892-57-5)
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
eq.	当量
h	小时
HATU	(1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化六氟磷酸盐 (CAS# 148893-10-1)
HPLC	高效液相色谱
iPr ₂ O	二异丙醚
[Ir(OMe)]	(1,5-环辛二烯)(甲氧基)

[0568]

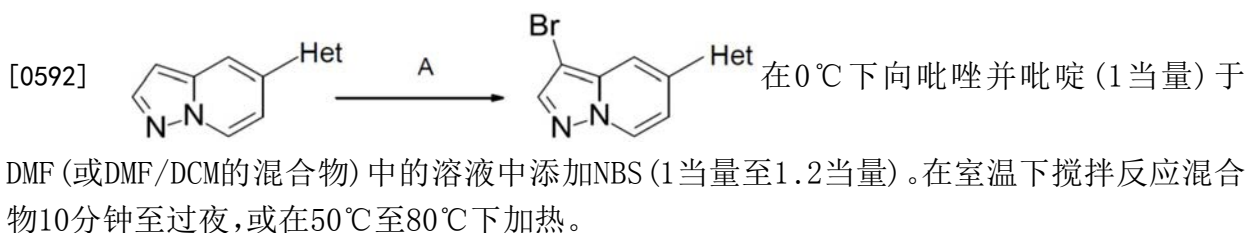
缩写	定义
(1,5-cod) ₂	铱(I)二聚体(CAS# 12148-71-9)
LCMS	液相色谱质谱法
LDA	二异丙基氨基锂
m	多重峰
MeCN	乙腈
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
min	分钟
MS	质谱分析法
MW	分子量
NA	不可获得
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
Pd ₂ (dba) ₃	三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0) (CAS# 51364-51-3)
PdCl ₂ (dppf).DCM	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与DCM的络合物 (CAS# 95464-05-4)
Pd(OAc) ₂	乙酸钯(II)
Pd(PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯(0)
ppm	百万分率
q	四重峰
RBF	圆底烧瓶
RT	室温
s	单重峰
sat.	饱和的
SPhos	2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯(CAS# 657408-07-6)
t	三重峰
tBuOH	叔丁醇

[0569]

缩写	定义
td	三-双重峰
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
tt	三-三重峰
Xantphos	4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽 (CAS# 161265-03-8)
XPhos	2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯

缩写	定义
	(CAS# 564483-18-7)
XPhos Pd G3	(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)钯(II)甲磺酸盐 (CAS# 1445085-55-1)

- [0570] 合成制备本发明化合物
- [0571] 实施例1:通用合成方法
- [0572] 1.1.合成方法概述
- [0573] 通用方法A:吡唑并吡啶与NBS的溴化
- [0574] 通用方法B:吡唑的二氟甲基化
- [0575] 通用方法C:通过与胍环化来合成吡唑
- [0576] 通用方法D:用Mo(CO)₆打开噁唑
- [0577] 通用方法E:铃木(Suzuki)偶联
- [0578] 通用方法F:用NaOH皂化
- [0579] 通用方法G:由硫代酰胺合成4-羟基-及4-烷基-噻唑
- [0580] 通用方法H:羟基噻唑的烷基化
- [0581] 通用方法I:乌尔曼反应
- [0582] 通用方法J:用MeI将羧酸烷基化
- [0583] 通用方法K:卤化杂环与Int 22的铃木偶联
- [0584] 通用方法L:2-溴呋喃上的铃木偶联
- [0585] 通用方法M:由氨水合成酰胺
- [0586] 通用方法N:由腈合成硫代酰胺
- [0587] 通用方法O:经金属催化硼基化反应
- [0588] 通用方法P:用SO₂Cl₂氯化β-二酮及丙二酸酯
- [0589] 通用方法Q:氢化
- [0590] 1.2.通用方法
- [0591] 1.2.1.方法A:吡唑并吡啶与NBS的溴化



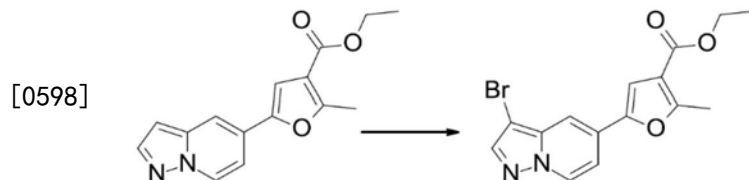
[0593] 替代性后处理1:过滤反应混合物,将固体用水洗涤及干燥,得到预期化合物。

[0594] 替代性后处理2:添加水。过滤沉淀,洗涤及干燥,得到预期化合物。

[0595] 替代性后处理3:添加水及用EtOAc或DCM萃取水层。干燥合并的有机层,过滤并将滤液浓缩至干燥,得到预期化合物。

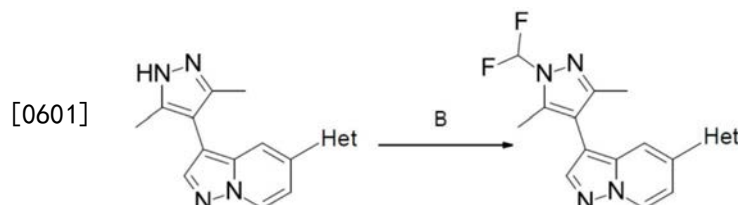
[0596] 替代性后处理4:浓缩反应混合物。添加水及搅拌溶液10分钟。过滤沉淀,用水、EtOH和/或戊烷洗涤,得到预期产物。

[0597] 1.2.1.1.说明性合成Int 20



[0599] 向Int 21 (0.210g, 0.820mmol, 1当量) 于DMF (1.5mL) 中的冷却悬浮液中逐份添加NBS (0.153g, 0.861mmol, 1.05当量)。将反应混合物升温至室温及在室温下搅拌1小时。添加水及过滤沉淀物,得到Int 20。

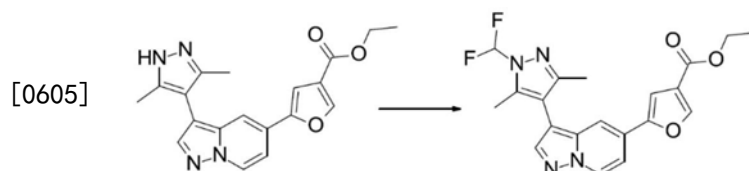
[0600] 1.2.2.方法B:吡唑的二氟甲基化



[0602] 1.2.2.1.方法B1:

[0603] 向吡唑中间体 (1当量) 于DMF中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (5当量) 及2-氯-2,2-二氟-乙酸乙酯 (CAS#383-62-0; 1.1当量至1.2当量)。在60℃下搅拌反应混合物过夜。添加水,用EtOAc萃取水层及用盐水洗涤合并的有机层,经 Na_2SO_4 (或 MgSO_4) 干燥,过滤及浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗物质,得到预期化合物。

[0604] 1.2.2.1.1说明性合成Cpd 117

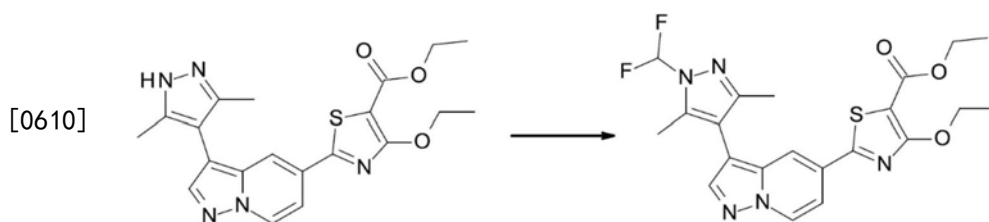


[0606] 向Int 36 (150mg, 0.428mmol, 1当量) 于DMF (4mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (697mg, 2.14mmol, 5当量) 及2-氯-2,2-二氟-乙酸乙酯 (65μL, 0.514mmol, 1.2当量)。在60℃下搅拌反应混合物24小时。添加水,用EtOAc萃取水层及用盐水洗涤合并的有机层,经 MgSO_4 干燥,过滤及浓缩。通过硅胶快速色谱 (固体负荷,用0%至50%EtOAc/庚烷洗脱) 纯化粗物质,得到Cpd 117。

[0607] 1.2.2.2.方法B2:

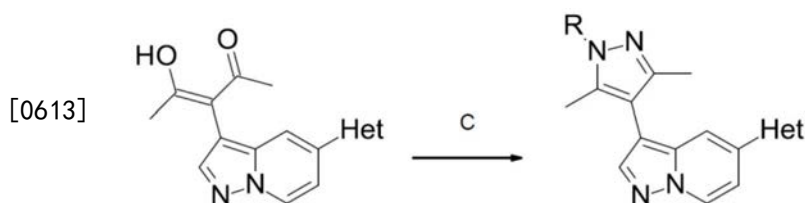
[0608] 向吡唑中间体 (1当量) 于DMF中的溶液中添加2-氯-2,2-二氟-乙酸钠 (CAS#1895-39-2; 1.5当量至2.5当量) 及 Cs_2CO_3 (5当量)。反应混合物在60℃ (或100℃) 下搅拌1小时至过夜。添加水,用EtOAc萃取水相及用盐水洗涤合并的有机层,经 Na_2SO_4 (或 MgSO_4) 干燥,过滤及浓缩。通过硅胶快速色谱纯化粗物质,得到预期化合物。

[0609] 1.2.2.2.1说明性合成Cpd 152



[0611] 向Int 64 (54mg, 0.131mmol, 1当量) 于DMF (2mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (213mg, 0.655mmol, 5当量) 及2-氯-2,2-二氟-乙酸乙酯钠 (24mg, 0.157mmol, 1.2当量)。在60℃下搅拌反应混合物24小时。添加水, 用EtOAc萃取水层并用盐水洗涤合并的有机层, 经 MgSO_4 干燥, 过滤及浓缩。通过硅胶快速色谱 (用0%至50% EtOAc的庚烷溶液洗脱) 纯化粗物质, 得到Cpd 152。

[0612] 1.2.3. 方法C: 通过与胍环化来合成吡唑

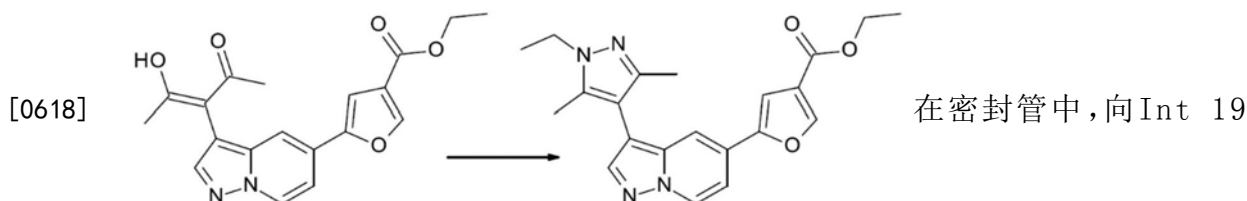


[0614] 在密封管中, 向乙酰基丙酮中间体 (1当量) 于EtOH中的溶液中添加胍 (1当量至3.3当量) 及DIPEA (0至6.6当量)。在60℃至80℃下将反应混合物搅拌1小时至3天。

[0615] 替代性后处理1: 浓缩反应混合物并通过制备型HPLC或通过快速色谱纯化粗物质, 得到预期产物。

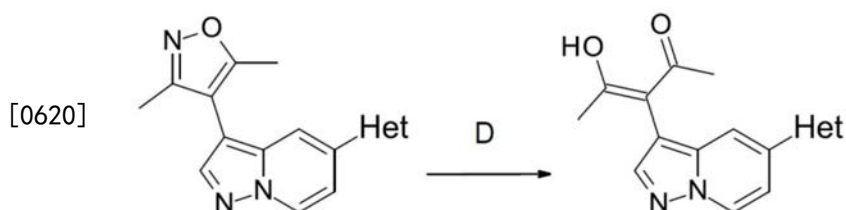
[0616] 替代性后处理2: 浓缩反应混合物, 添加水, 用EtOAc萃取水层及合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将滤液通过硅胶快速色谱纯化, 得到预期化合物。

[0617] 1.2.3.1. 说明性合成Cpd 110



(35mg, 0.1mmol, 1当量) 于EtOH (1mL) 中的溶液中添加草酸乙基胍 (CAS#6629-60-3, 16.5mg, 0.11mmol, 1.1当量) 及DIPEA (38μL, 0.22mmol, 2.2当量)。将反应混合物在60℃下搅拌1小时, 并随后浓缩。通过硅胶快速色谱 (用0%至60% EtOAc的庚烷溶液洗脱) 纯化粗物质, 得到Cpd 110。

[0619] 1.2.4. 方法D: 用Mo (CO) 6打开噁唑



[0621] 步骤1:

[0622] 向噁唑中间体 (1当量) 于MeCN/水为3/1混合物中的溶液中添加 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (0.4当量

至3当量)。在90℃下搅拌反应混合物2小时至5.5小时。

[0623] 替代性后处理1: 浓缩反应混合物并将粗物质按原样用于步骤2中

[0624] 替代性后处理2: 浓缩反应混合物, 将残余物溶解于(DCM或EtOAc)/水混合物中, 合并的有机层干燥并浓缩。残余物按原样用于步骤2中。

[0625] 替代性后处理3: 在硅藻土(decelite)上过滤反应混合物, 用DCM洗涤固体并浓缩滤液。残余物未经纯化即用于步骤2中。

[0626] 替代性后处理4: 将反应混合物冷却至0℃, 过滤沉淀物, 洗涤并真空干燥, 得到预期产物。

[0627] 步骤2:

[0628] 将残余物溶解于(THF或EtOH)/水(1/1)混合物中及添加草酸(3至7当量)。将反应混合物在50至70℃下搅拌1小时至过夜。

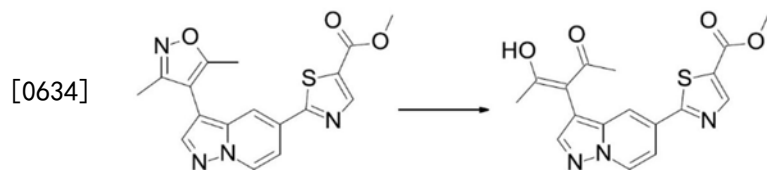
[0629] 替代性后处理1: 浓缩反应混合物。残余物溶解于DCM中并用水洗涤有机层, 随后浓缩并将残余物在*i*Pr₂O中研磨。过滤固体并干燥, 得到预期产物。

[0630] 替代性后处理2: 蒸发THF或EtOH并过滤于水中的悬浮液, 用水洗涤, 随后真空干燥, 得到预期产物。

[0631] 替代性后处理3: 过滤反应混合物。干燥固体, 得到预期产物。

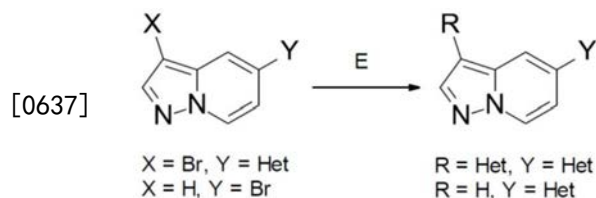
[0632] 替代性后处理4: 浓缩反应混合物并通过硅胶快速色谱纯化粗物质, 得到预期化合物。

[0633] 1.2.4.1. 说明性合成Int 30



[0635] 向Cpd 107 (140mg, 0.395 mmol, 1当量) 于MeCN/水(8mL)中的溶液中添加Mo(CO)₆ (105mg, 0.395mmol, 1当量)。在90℃下搅拌反应混合物2小时。浓缩反应混合物, 将残余物溶解于DCM中, 过滤悬浮液并浓缩滤液。将粗物质溶解于THF/水(20mL)中并添加草酸(250mg, 2.76mmol, 7当量)。在70℃下搅拌反应混合物3小时。蒸发溶剂, 将残余物稀释于DCM中并用水洗涤。干燥有机层, 随后浓缩并将粗物质于*i*Pr₂O中研磨。过滤固体并干燥, 得到Int 30。

[0636] 1.2.5. 方法E: 铃木偶联



[0638] 向溴化化合物(1当量)在二噁烷与水(4/1)的脱气混合物中的溶液中添加硼酸酯(1至4.6当量)、Cs₂CO₃或K₃PO₄(2至3当量)及Pd(dppf)Cl₂·DCM或XPhos Pd G3(0.05至0.15当量)。在80℃至100℃下将反应混合物搅拌1小时至2天。

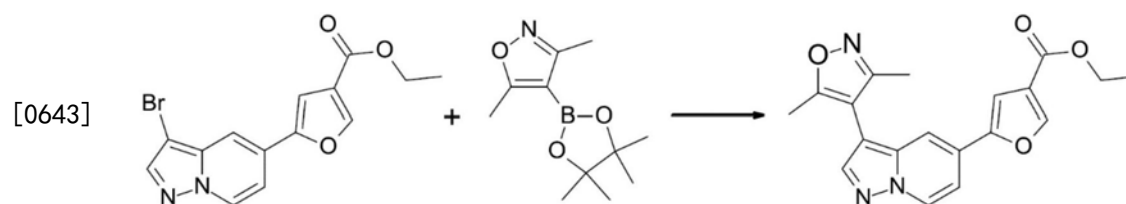
[0639] 替代性后处理1: 浓缩反应混合物。将残余物直接通过硅胶快速色谱纯化, 得到预期化合物。

[0640] 替代性后处理2: 浓缩反应混合物。添加水并用EtOAc或DCM萃取水相。合并的有机

层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗物质,得到预期化合物。

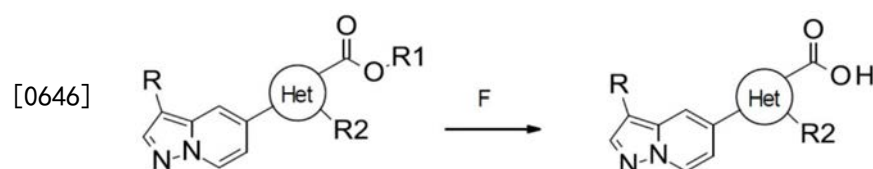
[0641] 替代性后处理3:在**Celite**[®]上过滤反应混合物。用EtOAc洗涤固体并浓缩滤液。按原样使用残余物。

[0642] 1.2.5.1.说明性合成Cpd 93



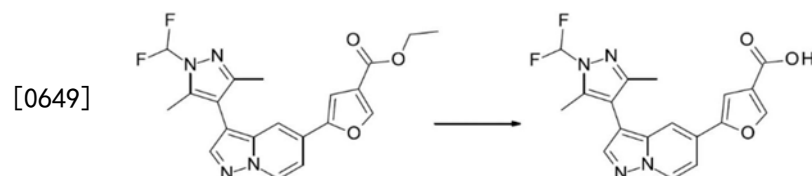
[0644] 向Int 8 (1.4g, 4.18mmol, 1当量) 在二噁烷/水的脱气混合物中的溶液 (20mL) 中添加3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异噻唑 (CAS#832114-00-8; 1.12g, 5.01mmol, 1.2当量)、 Cs_2CO_3 (3.4g, 10.45mmol, 2.5当量) 及Pd (dppf) Cl_2 ·DCM (171mg, 0.21mmol, 0.05当量)。在100℃下搅拌反应混合物2小时。随后添加水,用DCM萃取水相,并将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过硅胶色谱用0至100%EtOAc的庚烷溶液洗脱来纯化粗混合物,得到预期化合物。

[0645] 1.2.6.方法F:用NaOH皂化



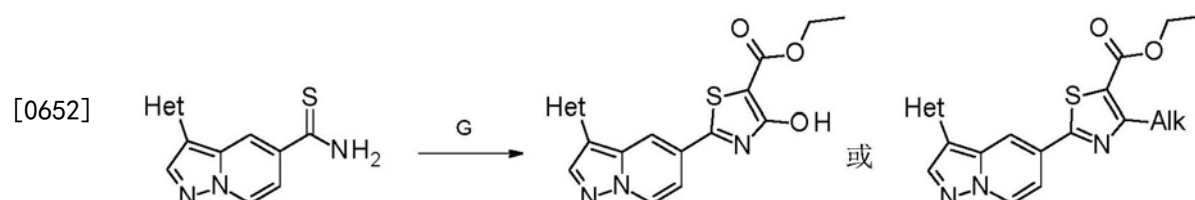
[0647] 向酯中间体 (1当量) 于THF/(MeOH或EtOH) 混合物 (2/1) 中的溶液中添加NaOH (2当量)。将反应混合物在室温或50℃下搅拌1小时至过夜。

[0648] 浓缩反应混合物。添加水并用1N HCl水溶液酸化水相。过滤沉淀物,洗涤并干燥,得到预期酸化合物。通过制备型HPLC纯化一些酸。1.2.6.1.说明性合成Cpd 35



[0650] 向Cpd 117 (1.75g, 4.37mmol, 1当量) 于THF/MeOH混合物中的溶液 (22mL) 中添加1N NaOH水溶液 (4.4mL, 2当量)。在50℃下搅拌反应混合物1小时,随后浓缩。添加水并酸化水相。过滤沉淀物。在 $i\text{Pr}_2\text{O}$ 中研磨固体并过滤,得到Cpd 35。

[0651] 1.2.7.方法G:由硫代酰胺合成4-羟基-及4-烷基-噻唑



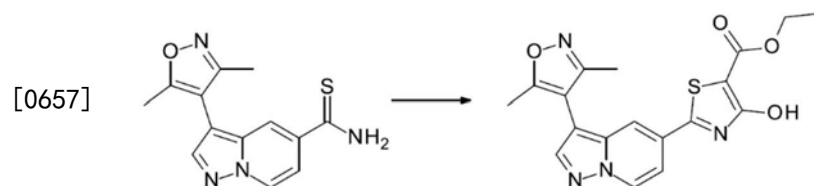
[0653] 向硫代酰胺 (1当量) 于EtOH中的溶液中添加丙二酸酯或β-二酮 (1.1当量至1.5当量) 及吡啶 (4当量; 仅当使用丙二酸酯时)。反应混合物在回流下加热1小时至过夜。

[0654] 替代性后处理1 (羟基噻唑): 将反应混合物冷却至室温并倾入冰/水混合物中。过

滤沉淀物并真空干燥或用EtOAc萃取,浓缩并通过硅胶色谱纯化残余物,得到预期化合物。

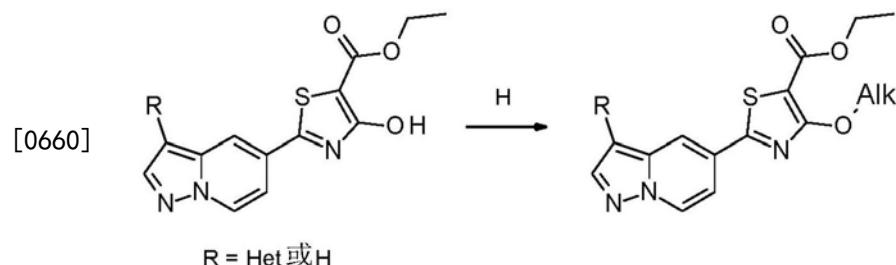
[0655] 替代性后处理2(烷基噻唑):在真空中浓缩混合物。通过硅胶快速色谱纯化残余物,得到预期化合物。

[0656] 1.2.7.1.说明性合成Int 56



[0658] 向Int 57 (136mg, 0.5mmol, 1当量) 于EtOH (3mL) 中的溶液中添加2-溴丙二酸二乙酯 (CAS#685-87-0; 126μL, 0.75mmol, 1.5当量) 及吡啶 (161μL, 2mmol, 4当量)。反应混合物在回流下加热1小时,随后冷却至室温并倾入冰/水混合物中。用EtOAc萃取水相,并浓缩有机层。通过硅胶快速色谱(用0%至40%EtOAc的庚烷溶液洗脱)纯化粗物质,得到Int 56。

[0659] 1.2.8.方法H:羟基噻唑的烷基化

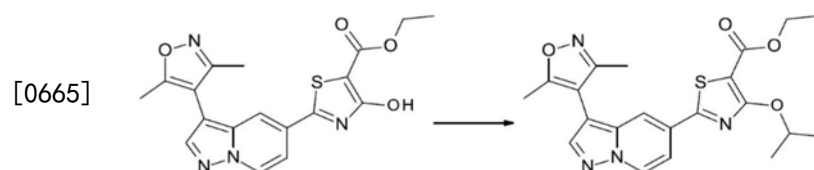


[0661] 向羟基噻唑中间体 (1当量) 于DMF中的溶液中添加烷基卤化物 (1.5至11.5当量) 或磺酸酯 (3当量) 及K₂CO₃ (2当量至4当量)。将反应混合物在60至120℃加热1小时至过夜。

[0662] 替代性后处理1:将反应混合物冷却至室温并添加水。用EtOAc萃取水相并浓缩有机层。通过硅胶快速色谱纯化残余物,得到预期化合物。

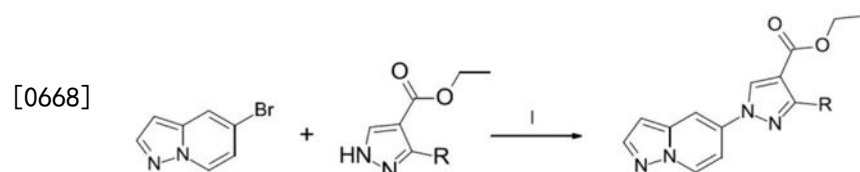
[0663] 替代性后处理2:将反应混合物倾入冰/水混合物中。过滤沉淀物,用水洗涤并真空干燥,得到预期化合物。

[0664] 1.2.8.1.说明性合成Cpd 136



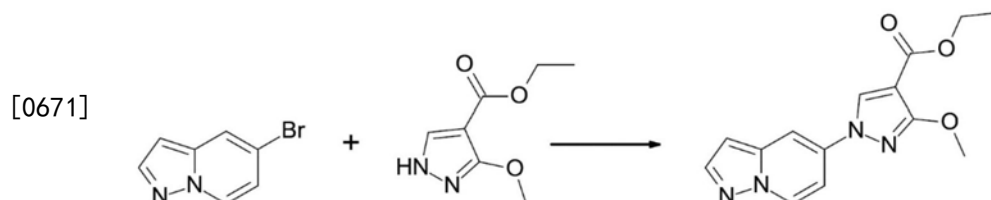
[0666] 向Int 56 (40mg, 0.104mmol, 1当量) 于DMF中的溶液 (2mL) 中添加2-碘丙烷 (CAS# 75-30-9; 16μL, 0.156mmol, 1.5当量) 及K₂CO₃ (29mg, 0.208mmol, 2当量)。在80℃下加热反应混合物1小时。将反应混合物倾入冰/水混合物中。过滤沉淀物,用水洗涤并真空干燥,得到Cpd 136。

[0667] 1.2.9.方法I:乌尔曼反应



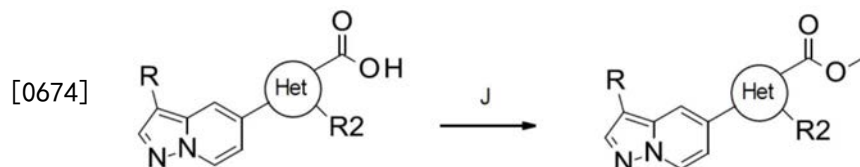
[0669] 在密封管中,向5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶(CAS#1060812-84-1;1当量)于甲苯中的溶液中添加吡唑衍生物(1当量)、 K_2CO_3 (2.1当量)及CuI(0.05至0.1当量)。搅拌反应混合物并脱气10分钟。添加反-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(CAS#67579-81-1;0.2至0.4当量)及在100℃下加热反应混合物2小时至过夜。冷却并过滤反应混合物。用DCM/MeOH(9/1)混合物洗涤固体。浓缩滤液并通过硅胶快速色谱纯化残余物,得到预期化合物。

[0670] 1.2.9.1.说明性合成Int 60



[0672] 在密封管中,向5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶(CAS#1060812-84-1;500mg,2.54mmol,1当量)于甲苯(3mL)中的溶液中添加3-甲氧基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(CAS#478968-48-8;432mg,2.54mmol,1当量)、 K_2CO_3 (736mg,5.33mmol,2.1当量)及CuI(48mg,0.254mmol,0.1当量)。搅拌反应混合物并脱气10分钟。添加反-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(CAS#67579-81-1;160μL,1mmol,0.4当量)及在100℃下加热反应混合物过夜随后冷却并过滤。用DCM/MeOH(9/1)混合物洗涤固体。浓缩滤液并通过硅胶色谱(用0至50%EtOAc的庚烷溶液洗脱)纯化,得到Int 60。

[0673] 1.2.10.方法J:用MeI将羧酸烷基化

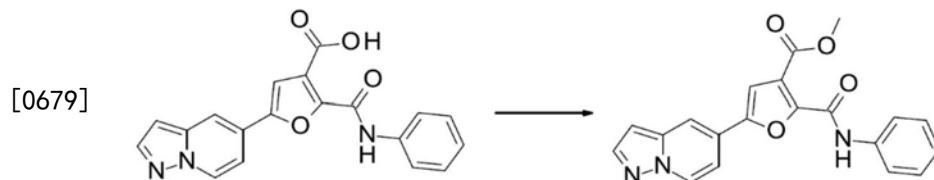


[0675] 向酸衍生物(1当量)于DMF中的溶液中添加碘甲烷(1.1至2当量)及 K_2CO_3 (1.5至2当量)。在室温或50℃下搅拌反应混合物3小时至2天。随后用水淬灭反应混合物。

[0676] 替代性后处理1:过滤沉淀物,用水洗涤并真空干燥,得到预期产物。

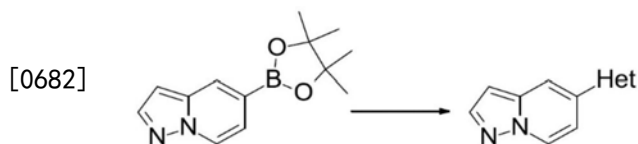
[0677] 替代性后处理2:用EtOAc或DCM萃取。分离两相并将有机相经 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩之后,按原样使用残余物或通过快速色谱纯化,得到预期产物。

[0678] 1.2.10.1.说明性合成Int 2



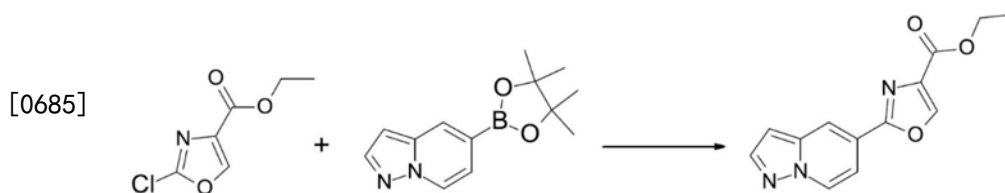
[0680] 向Int 3(940mg,2.7mmol,1当量)于DMF(10mL)中的溶液中添加碘甲烷(252μL,5.41mmol,2当量)及 K_2CO_3 (748mg,5.41mmol,2当量)。在室温下搅拌反应混合物4小时并在50℃下搅拌2小时。添加水并用DCM萃取水相。分离两相并将有机相经 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩有机相之后,通过硅胶快速色谱(用DCM/MeOH 98/2溶液洗脱)纯化残余物,得到Int 2。

[0681] 1.2.11.方法K:卤化杂环与Int 22的铃木偶联



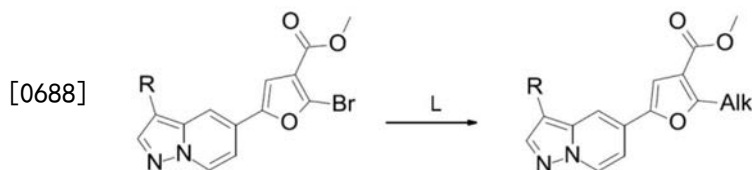
[0683] 向卤化杂环(1当量)于二噁烷与水(4/1)的脱气混合物中的溶液中添加Int 22(1.1当量)、PdCl₂(dppf)·DCM或XPhos Pd G3(0.05当量)及Cs₂CO₃(3当量)。在110℃加热混合物1小时至2小时,随后冷却至室温。浓缩反应混合物。将残余物稀释于DCM中,在Celite[®]上过滤。浓缩之后,通过硅胶快速色谱纯化滤液,得到预期产物。

[0684] 1.2.11.1.说明性合成Int 24



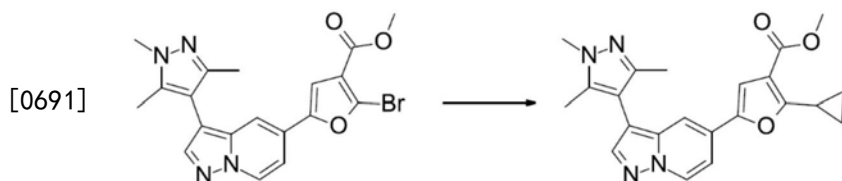
[0686] 向2-氯噁唑-4-甲酸乙酯(CAS#460081-18-9;900mg,5.14mmol,1当量)于二噁烷与水4/1的脱气混合物(22.5mL)中的溶液中添加Int 22(1.38g,5.66mmol,1.1当量)、PdCl₂(dppf)·DCM(210mg,0.257mmol,0.05当量)及Cs₂CO₃(5.03g,15.4mmol,3当量)。混合物在110℃加热2小时,随后浓缩。将残余物稀释于DCM中,在Celite[®]上过滤,用EtOAc洗脱。浓缩之后,通过硅胶快速色谱(用庚烷/EtOAc 50/50洗脱)纯化滤液,得到Int 24。

[0687] 1.2.12.方法L:2-溴呋喃上的铃木偶联



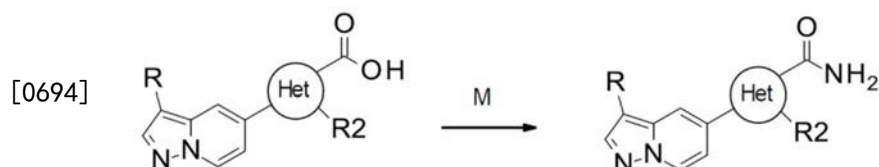
[0689] 向溴呋喃衍生物(1当量)于脱气混合物二噁烷/水(4/1)中的溶液中添加硼酸酯、硼酸或硼氧杂环己烷(2当量)、PdCl₂(dppf)·DCM(0.05当量)及Cs₂CO₃(3当量)。在90℃下加热反应混合物2小时,随后浓缩。通过硅胶快速色谱纯化残余物,得到预期产物。

[0690] 1.2.12.1.说明性合成Cpd 99



[0692] 向Int 18(86mg,0.2mmol,1当量)于脱气二噁烷/水(4/1)混合物(2mL)中的溶液中添加2-环丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷(CAS#126689-01-8;68mg,0.4mmol,2当量)、PdCl₂(dppf)·DCM(8mg,0.01mmol,0.05当量)及Cs₂CO₃(196mg,0.6mmol,3当量)。在90℃下加热反应混合物2小时,随后浓缩。通过硅胶快速色谱(用EtOAc100%洗脱)纯化残余物,得到Cpd 99。

[0693] 1.2.13.方法M:由氨水合成酰胺

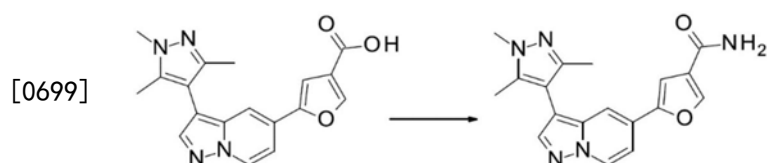


[0695] 向酸衍生物(1当量)于无水THF中的悬浮液中添加CDI(1.5当量)。在室温下搅拌反应混合物1小时,随后添加氨水溶液(20%)(5.0当量)。在室温下搅拌混合物30分钟至1小时。

[0696] 替代性后处理1:真空浓缩反应混合物。通过硅胶快速色谱纯化残余物,得到预期化合物(Cpd 43)。

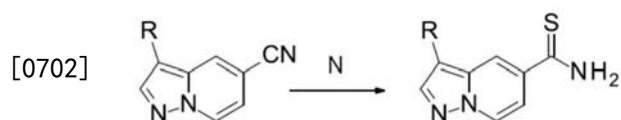
[0697] 替代性后处理2:向反应混合物中添加水。过滤沉淀,用水洗涤,随后真空干燥,得到预期化合物(Cpd 82,Cpd 83)。

[0698] 1.2.13.1.说明性合成Cpd 43



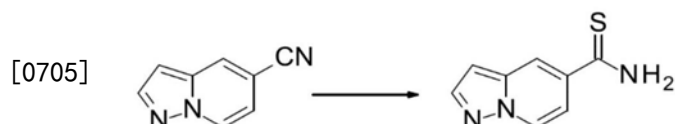
[0700] 向10mL RBF中装入Cpd 2(30.0mg,0.089mmol,1.0当量)。添加无水THF(0.6mL),接着CDI(CAS#530-62-1;22.0mg,0.133mmol,1.5当量)。在室温下搅拌反应混合物1小时,随后在室温下迅速添加20% NH_4OH 水溶液(0.084mL,0.445mmol,5当量)。在室温下搅拌反应混合物30分钟,随后真空浓缩。通过硅胶快速色谱(干负载,用DCM-DCM/MeOH 90/10 0%至100%梯度洗脱)纯化残余物。浓缩含有预期产物的级分之后,将固体于水中研磨,得到Int 26。

[0701] 1.2.14.方法N:由腈合成硫代酰胺



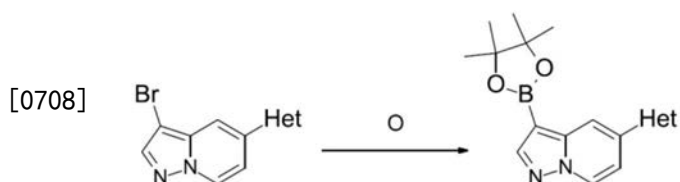
[0703] 向氰基衍生物(1当量)于吡啶中的溶液中添加 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (于水中的溶液40wt%至48wt%;1.1当量)及TEA(1当量)。反应混合物在55℃加热1.5小时至2小时,随后用 N_2 流冲洗。添加水并用EtOAc萃取水相。分离两相,有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空干燥,得到预期产物。

[0704] 1.2.14.1.说明性合成Int 15



[0706] 向吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲腈(CAS#1352903-96-8;584mg,4mmol,1当量)于吡啶(2.6mL)中的溶液中添加 $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ (于水中的溶液40wt%至48wt%;750 μL)及TEA(540 μL ,4mmol,1当量)。反应混合物在55℃加热2小时,随后用 N_2 流冲洗。添加水并用EtOAc萃取水相。分离两相,有机层经 Na_2SO_4 干燥并真空干燥,得到Int 15。

[0707] 1.2.15.方法O:经金属催化硼基化反应

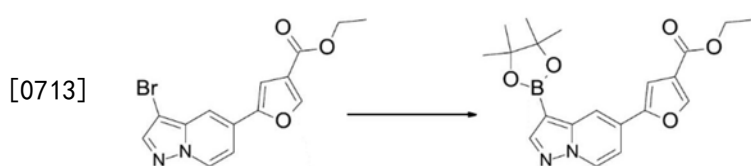


[0709] 向溴化衍生物(1当量)于脱气DME中的溶液中添加 B_2pin_2 (1.5当量至3当量)、 $Pd(OAc)_2$ (0.05当量至0.1当量)、 $PCy_3 \cdot HBF_4$ (CAS#58656-04-5;0.1当量)及 K_2CO_3 (2当量)。在90至100℃下加热混合物45分钟至1.5小时。

[0710] 替代性后处理1:将反应混合物稀释于EtOAc及THF中。在Celite®上过滤混合物,用THF或EtOAc洗涤固体。在真空下浓缩滤液,得到预期产物。

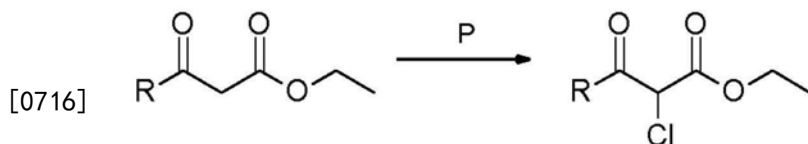
[0711] 替代性后处理2:浓缩反应混合物并将残余物按原样用于下一步骤中。

[0712] 1.2.15.1.说明性合成Int 25



[0714] 向Int 8(300mg,0.90mmol,1当量)于脱气DME(3mL)中的溶液中添加 B_2pin_2 (341mg,1.34mmol,1.5当量)、 $Pd(OAc)_2$ (10.0mg,0.045mmol,0.05当量)、 $PCy_3 \cdot HBF_4$ (CAS#58656-04-5;33.0mg,0.09mmol,0.1当量)及 K_2CO_3 (249mg,1.80mmol,2当量)。在90℃下加热混合物45分钟,随后稀释于EtOAc及THF中。过滤混合物,用THF洗涤固体。浓缩滤液。将残余物于MeCN中研磨。过滤固体并真空干燥,得到Int 25。

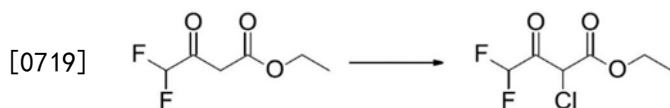
[0715] 1.2.16.方法P:用 SO_2Cl_2 氯化β-二酮及丙二酸酯



R= 烷基或O-烷基

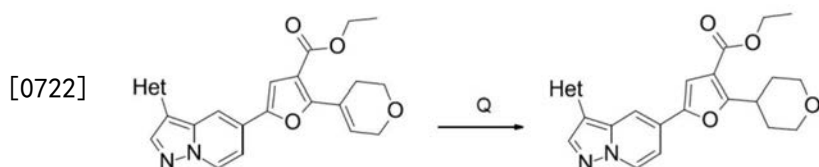
[0717] 向丙二酸酯或β-二酮(1当量)于DCM中的冷却溶液中缓慢添加 SO_2Cl_2 (1当量)。使反应混合物升温至室温并随后搅拌1小时。随后使反应混合物回流2小时。浓缩反应混合物并将粗物质溶解于甲苯中,并随后浓缩,得到预期化合物。

[0718] 1.2.16.1.说明性合成Int 46



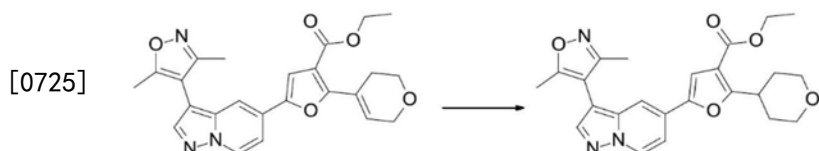
[0720] 向4,4-二氟乙酰乙酸乙酯(CAS#352-24-9;0.65mL,5mmol,1当量)于DCM(5mL)中的冷却溶液中缓慢添加 SO_2Cl_2 (0.41mL,5mmol,1当量)。使反应混合物升温至室温及搅拌1小时。接着使反应混合物回流2小时,浓缩并将粗物质溶解于甲苯中并随后浓缩,得到Int 46。

[0721] 1.2.17.方法Q:氢化



[0723] 向烯烃中间体 (1当量) 于EtOAc/EtOH (3/1或1/1) 中的溶液中添加Pd/C或Pd(OH)₂/C。用H₂冲洗反应混合物及在室温下搅拌48小时。在Celpure[®] P65上过滤反应混合物,真空浓缩滤液,得到预期化合物。

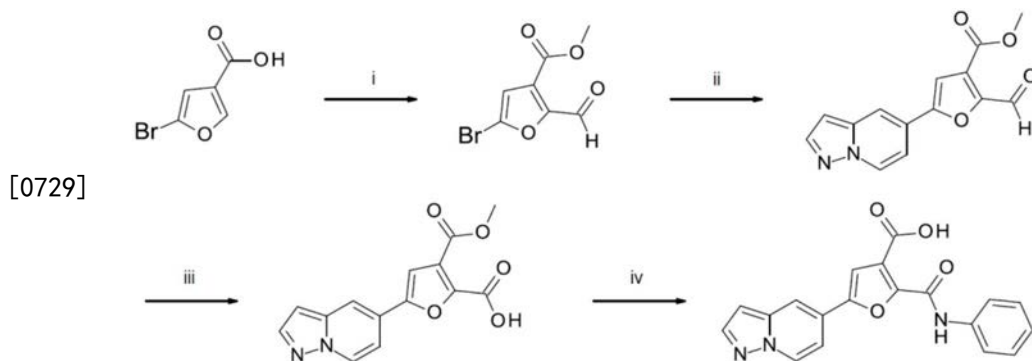
[0724] 1.2.17.1.说明性合成Cpd 124



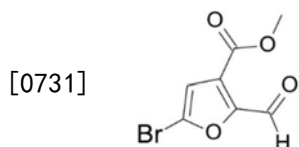
[0726] 向Cpd 122 (55mg, 0.127mmol, 1当量) 于EtOAc/EtOH (4mL) 中的溶液中添加Pd/C。用H₂冲洗反应混合物及在室温下搅拌48小时。在Celpure[®] P65上过滤反应混合物,真空浓缩滤液,得到Cpd 124。

[0727] 实施例2:制备本发明化合物

[0728] 2.1.Int 3



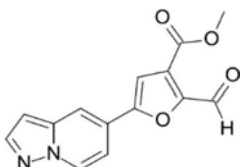
[0730] 2.1.1.步骤: Int 6



[0732] 在-78℃下,向5-溴呋喃-3-甲酸(CAS#58832-36-3; 1.2g, 6.28mmol, 1当量) 于THF (25mL) 中的溶液中添加含LDA 2M的THF溶液 (6.9mL, 13.8mmol, 2.2当量)。将反应混合物升温至-30℃及搅拌1.5小时。将反应混合物冷却至-78℃,随后添加DMF (1.45mL, 3当量),将在约-78℃下搅拌反应混合物1小时。通过添加1N HCl淬灭反应混合物并用DCM萃取。浓缩有机相至干燥并将残余物溶解于DMF (15mL) 中。添加碘甲烷 (0.785mL, 12.6mmol, 2当量) 及K₂CO₃ (1.74g, 12.6mmol, 2当量) 及在室温下搅拌反应混合物3小时。添加水并用EtOAc萃取反应混合物。浓缩有机层。通过硅胶快速色谱 (用庚烷/EtOAc 80/20混合物洗脱) 纯化残余物,得到Int 6。

[0733] 2.1.2.步骤ii: Int 5

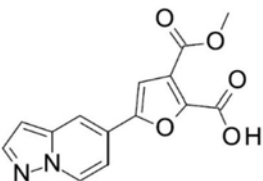
[0734]



[0735] 向Int 6 (0.8g, 3.43mmol, 1当量) 于二噁烷/H₂O 4/1的脱气混合物 (17mL) 中的溶液中添加Int 22 (1g, 4.1mmol, 1.2当量)、Pd (OAc)₂ (0.039g, 0.172mmol, 0.05当量)、SPhos (0.176g, 0.43mmol, 0.125当量)、K₃PO₄ (2.2g, 10.3mmol, 3当量)。在室温下搅拌反应混合物3小时。添加水并过滤沉淀物, 得到Int 5。

[0736] 2.1.3. 步骤iii: Int 4

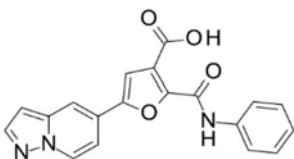
[0737]



[0738] 向Int 5 (0.930g, 3.44mmol, 1当量) 于MeCN (20mL) 及混合物tBuOH/H₂O 7/3 (30mL) 中的溶液中添加NaClO₂ (1.32g, 14.67mmol, 4.3当量)、NaH₂PO₄ (1.76g, 14.67mmol, 4.3当量) 及2-甲基-2-丁烯 (2mL, 18.9mmol, 5.5当量)。在室温下搅拌反应混合物2小时, 随后用水稀释并用2N HCl溶液酸化。用DCM萃取反应混合物并浓缩有机层。将残余物溶解于混合物Et₂O/戊烷中并过滤固体及在真空下干燥, 得到Int 4。

[0739] 2.1.4. 步骤iv: Int 3

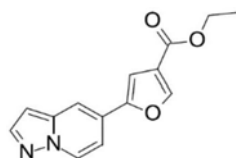
[0740]



[0741] 向Int 4 (0.750g, 2.62mmol, 1当量) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加苯胺 (CAS#62-53-3; 0.263mL, 2.88mmol, 1.1当量)、HATU (1.1g, 2.88mmol, 1.1当量) 及DIPEA (2.3mL, 13.1mmol, 5当量)。在室温下搅拌反应混合物12小时。添加水并过滤沉淀物。将固体溶解于THF/MeOH混合物 (10mL) 中并添加1N NaOH水溶液 (5.25mL, 5.24mmol, 2当量)。在室温下搅拌反应混合物2小时, 随后浓缩。随后添加水、1N HCl水溶液。过滤沉淀物, 得到Int 3。

[0742] 2.2. Int 7

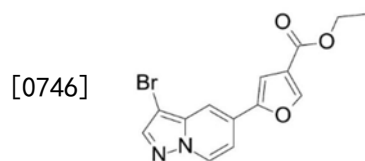
[0743]



[0744] 向THF (275mL) 添加呋喃-3-甲酸乙酯 (CAS#614-98-2; 50.0g, 357mmol, 2.38当量)、B₂pin₂ (38.0g, 150mmol, 1.00当量)、BBBPY (0.82g, 3.0mmol, 0.02当量) 及[Ir (OMe) (1,5-cod)]₂ (1.00g, 1.48mmol, 0.01当量)。随后使反应混合物回流1小时。随后将反应混合物冷却至室温。添加5-溴吡啶并[1,5-a]吡啶 (CAS#1060812-84-1; 53.0g, 269mmol, 0.9当量)、K₃PO₄ (117g, 540.2mmol, 2.00当量)、Pd (OAc)₂ (0.65g, 2.8mmol, 0.01当量) 及三(邻甲苯基)膦 (CAS#6163-58-2; 1.67g, 5.38mmol, 0.02当量)。随后缓慢添加水 (75mL), 保持反应温度低于30℃。随后在55℃下加热反应混合物1小时, 冷却至室温。添加水 (300mL) 及EtOAc

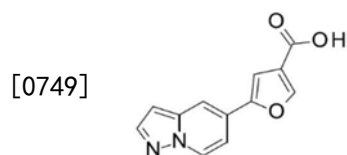
(250mL)。用EtOAc (100mL) 萃取水相。用20%NaCl水溶液洗涤合并的有机相。用EtOH进行溶剂交换以诱导结晶;浓缩悬浮液直至重量为300g及在室温下搅拌30分钟。过滤悬浮液及依次用EtOH及庚烷洗涤固体。在减压下干燥固体,得到Int 7。

[0745] 2.3.Int 8



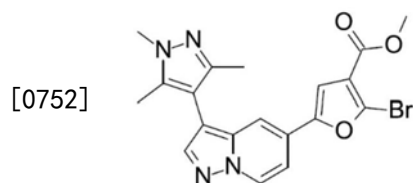
[0747] 将NBS (12.5g, 69.5mmol, 1.10当量) 逐份添加至Int 7 (16.2g, 63.2mmol, 1.00当量) 于1-甲基-2-吡咯烷酮 (80mL) 中的悬浮液中, 保持温度低于30℃。在室温下搅拌反应混合物15分钟并随后缓慢添加水 (80mL), 保持温度低于30℃。在室温下搅拌悬浮液30分钟, 过滤并用水洗涤固体。在减压下干燥固体, 得到Int 8。

[0748] 2.4.Int 9



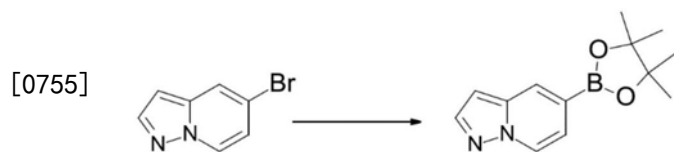
[0750] 向5-溴吡唑并[1,5-a]吡啶 (CAS#1060812-84-1; 3.76g, 19.1mmol, 1当量) 于二噁烷与水4/1的脱气混合物 (100mL) 中的溶液中添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 呋喃-3-甲酸 (CAS#1073354-94-5; 5g, 21mmol, 1.1当量)、PdCl₂(dppf)·DCM (0.780g, 0.955mmol, 0.05当量) 及Cs₂CO₃ (18.6g, 57mmol, 3当量)。反应混合物在100℃下加热2天。再次添加5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 呋喃-3-甲酸 (5g, 21mmol, 1.1当量), 随后添加Pd(PPh₃)₄ (1.10g, 0.955mmol, 0.05当量)。在100℃下加热反应混合物过夜并随后真空浓缩。向残余物中添加水。酸化水相及回收沉淀物, 得到Int 9。

[0751] 2.5.Int 18



[0753] 在室温下向Cpd 5 (280mg, 0.8mmol, 1当量) 于DCM/DMF 6/1的混合物 (7mL) 中的溶液中添加NBS (150mg, 0.84mmol, 1.05当量)。在室温下搅拌反应混合物6小时, 随后用水淬灭。用DCM萃取水层。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤及真空浓缩。通过硅胶快速色谱 (用EtOAc洗脱) 纯化残余物, 得到Int 18。

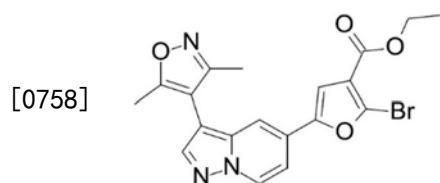
[0754] 2.6.Int 22



[0756] 向RBF中装入乙酸钾 (14.94g, 152.24mmol, 3当量)。将整个系统干燥并用N₂冲洗。添加无水二噁烷 (200mL) 并将所得悬浮液用N₂脱气 (鼓泡20分钟)。在室温下将5-溴吡唑并

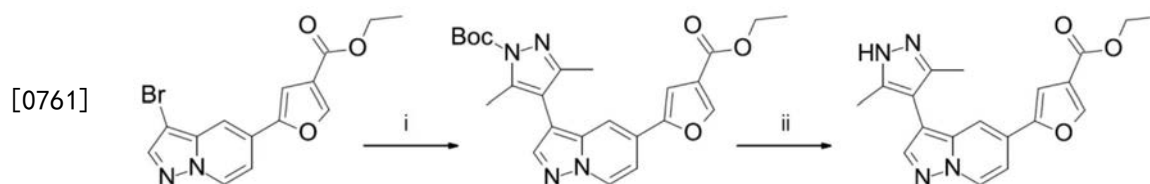
[1,5-a]吡啶 (CAS#1060812-84-1; 10g, 50.75mmol, 1当量)、 B_2pin_2 (14.17g, 55.82mmol, 1.1当量) 及 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (4.14g, 5.07mmol, 0.1当量) 引入到混合物中。RBF 装备有回流冷凝器及加热至 105℃ 至 110℃ 持续 1.5 小时。将混合物冷却至室温, 稀释于 EtOAc (100mL) 中并在 **Celpure**[®] P65 上过滤。用 EtOAc 洗涤固体。用水及盐水 (100mL+25mL) 洗涤滤液, 随后用盐水洗涤及在真空下浓缩。通过快速色谱 (用庚烷/EtOAc, 80/20+0.5% AcOH 洗脱) 纯化残余物, 得到 Int 22。

[0757] 2.7.Int 33



[0759] 在 0℃ 下向 Cpd 93 (473mg, 1.35mmol, 1当量) 于 DMF 中的溶液中添加 NBS (252mg, 1.41mmol, 1.05当量)。在 50℃ 下加热反应混合物 1 小时, 随后添加水并过滤沉淀, 用水洗涤及在真空下干燥, 得到 Int 33。

[0760] 2.8.Int 36



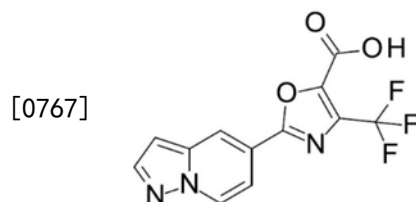
[0762] 2.8.1.步骤 i: 4-[5-(4-乙氧羰基-2-呋喃基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基]-3,5-二甲基-吡唑-1-甲酸叔丁酯

[0763] 遵循通用方法 E, 使 Int 8 与 1-Boc-3,5-二甲基吡唑-4-硼酸频哪醇酯 (CAS# 1073354-70-7) 反应。

[0764] 2.8.2.步骤 ii: Int 36

[0765] 向来自步骤 i 的所述吡唑粗物质的 DCM (50mL) 溶液中添加 TFA (10mL)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。真空浓缩反应混合物。将盐水添加至残余物中并用 DCM 萃取水溶液。分离两相; 有机相经 Na_2SO_4 干燥并过滤。浓缩滤液并通过快速色谱 (用 DCM/MeCN 梯度 95/5 至 50/50 洗脱) 纯化残余物。于 iPr_2O 中研磨固体并过滤, 得到 Int 36。

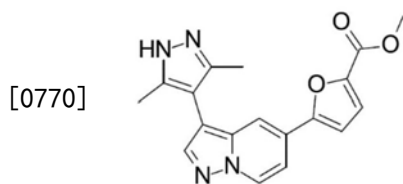
[0766] 2.9.Int 39



[0768] 向 2-溴-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸乙酯 (CAS#1227934-69-1; 0.500g, 2.137mmol, 1当量) 于二噁烷/水 4/1 的脱气混合物 (10mL) 中的溶液中添加 Int 22 (0.574g, 2.35mmol, 1.1当量)、 Cs_2CO_3 (2.09g, 6.41mmol, 3当量) 及 XPhos Pd G3 (0.090g, 0.107mmol, 0.05当量)。在 110℃ 下搅拌反应混合物 4 小时, 随后在 **Celite**[®] 上过滤。用 EtOAc 洗涤固体。浓缩滤液。于

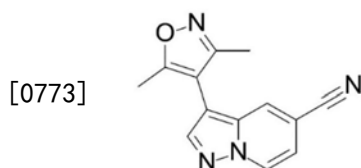
DCM中研磨残余物,过滤固体,用DCM洗涤并干燥,得到Int 39。

[0769] 2.10.Int 53



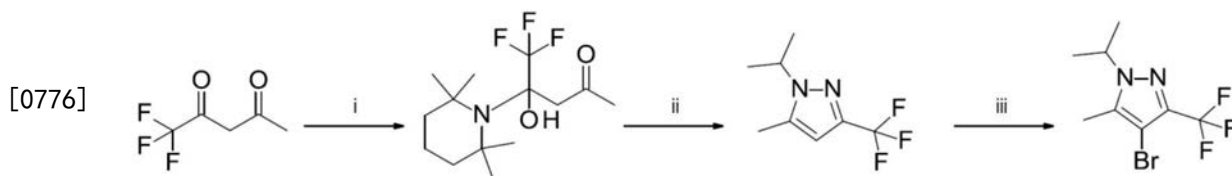
[0771] 向Int 50 (60mg, 0.176mmol, 1当量) 于EtOH (1.2mL) 中的溶液中添加DIPEA (72μL, 54mg, 2.2当量) 及四氢吡喃-4-基胍二氢氯化物 (CAS#1187974-47-5) /胍混合物 (37mg)。在60℃下加热反应混合物1小时,随后浓缩。通过快速色谱 (用庚烷/EtOAc为0至100%梯度洗脱) 纯化残余物,得到Int 53。

[0772] 2.11.Int 58



[0774] 向3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-甲腈 (CAS#1427501-82-3; 144mg, 0.649mmol, 1当量) 于脱气二噁烷/水混合物 (4/1; 2mL) 中的溶液中添加3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基) 异噁唑 (CAS#832114-00-8; 174mg, 0.778mmol, 2当量)、Cs₂CO₃ (634mg, 1.95mmol, 3当量) 及XPhos Pd G3 (27mg, 0.032mmol, 0.05当量)。在100℃下搅拌反应混合物1.5小时并随后浓缩。将残余物稀释于EtOAc中,用水及盐水洗涤。有机相经MgSO₄干燥,过滤并浓缩滤液。通过硅胶快速色谱 (用庚烷/EtOAc梯度为0至40%洗脱) 纯化残余物,得到Int 58。

[0775] 2.12.Int 67



[0777] 2.12.1步骤i: Int 69

[0778] 在0℃在N₂下向1,1,1-三氟-2,4-戊二酮 (CAS#367-57-7; 0.75mL, 6mmol, 1当量) 于庚烷 (10mL) 中的溶液中缓慢添加2,2,6,6-四甲基哌啶 (CAS#768-66-1; 1mL, 6mmol, 1当量)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,随后过滤,得到Int 69。

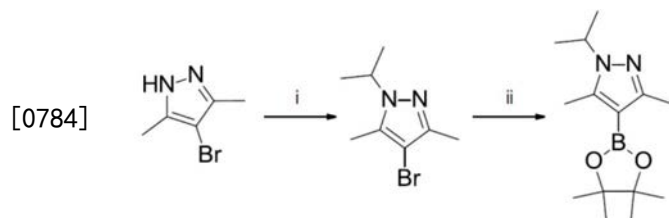
[0779] 2.12.2步骤ii: Int 68

[0780] 向异丙基胍盐酸盐 (CAS#16726-41-3; 210mg, 1.9mmol, 1当量) 于干燥DCM (2mL) 的悬浮液中添加DIPEA (331μL, 1.9mmol, 1当量)。在室温下搅拌反应混合物10分钟。向Int 69 (560mg, 1.9mmol, 1当量) 于干燥THF (4mL) 中的冷却悬浮液中缓慢添加上述胍溶液。接着在0℃至室温下搅拌反应混合物12小时。添加2N HCl水溶液 (2mL) 及在室温下搅拌反应混合物30分钟。添加DCM及水。回收有机相并用NaHCO₃饱和溶液洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤及真空浓缩,得到Int 68混合物。

[0781] 2.12.3.步骤iii: Int 67

[0782] 在0℃下向Int 68混合物(268mg, 1.39mmol, 1当量)于DMF(5mL)中的溶液中添加NBS(261mg, 1.46mmol, 1.05当量)。在0℃下搅拌反应混合物1小时并随后加热至80℃持续2小时。添加水并用EtOAc萃取水溶液。有机层经Na₂SO₄干燥, 过滤及真空浓缩。通过硅胶快速色谱(用庚烷/EtOAc 90/10洗脱)纯化残余物, 得到为快速洗脱化合物的Int 67。

[0783] 2.13.Int 78



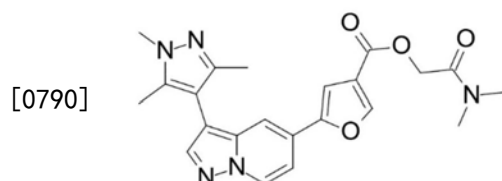
[0785] 2.13.1.步骤i: 4-溴-1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑

[0786] 向MeCN(3750mL)添加4-溴-3,5-二甲基-1H-吡唑(CAS#3398-16-1; 750g, 4.156mol, 1.0当量)及KOH(549g, 8.32mol, 2.0当量)。在室温下搅拌反应混合物5分钟, 随后一次性添加2-溴丙烷(780mL, 8.31mol, 2.0当量)。在55℃下搅拌反应混合物4小时并冷却至室温。添加MTBE(2L)及水(2L)。用20%NaCl溶液洗涤有机相并浓缩, 移除4.7L溶剂。随后溶液经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩至干燥, 得到所需化合物。

[0787] 2.13.2.步骤ii: Int 78

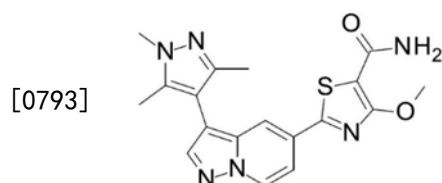
[0788] 向EtOAc(300mL)中添加4-溴-1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑(50.0g, 230mmol, 1.00当量)、频哪醇硼烷(44mL, 294mmol, 1.30当量)、Pd₂(dba)₃(CAS#51364-51-3; 520mg, 0.57mmol, 0.0025当量)、XPhos(CAS#564483-18-7; 550mg, 1.13mmol, 0.005当量)及TEA(60mL, 428mmol, 1.90当量)。接着在80℃下搅拌反应混合物1小时并随后冷却至室温。在Whatman[®]级50滤纸上过滤反应混合物, 用EtOAc(150mL)及水(300mL)洗涤滤饼。提取有机相并浓缩至干燥, 得到Int 78。

[0789] 2.14.Cpd 7



[0791] 向Cpd 2(80mg, 0.24mmol, 1当量)于DMF(0.5mL)中的溶液中添加催化量的NaI、TEA(39μL, 0.284mmol, 1.2当量)及2-氯-N,N-二甲基-乙酰胺(CAS#2675-89-0, 29μL, 0.284mmol, 1.2当量)。在室温下搅拌反应混合物3小时。添加水, 接着2N Na₂S₂O₃溶液。过滤沉淀物。于NaHCO₃饱和溶液中研磨固体, 随后过滤并真空干燥, 得到Cpd 7。

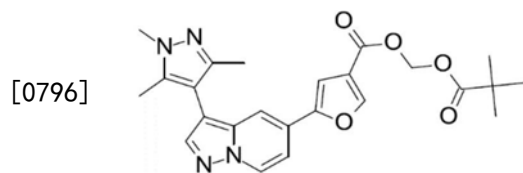
[0792] 2.15.Cpd 11



[0794] 向Cpd 8(30mg, 0.078mmol, 1当量)的溶液中添加HATU(38mg, 0.1mmol, 1.2当量)、

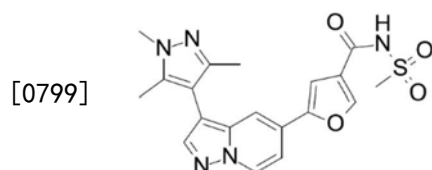
DIPEA (82 μ L, 0.468mmol, 6当量) 及NH₄Cl (21mg, 0.39mmol, 5当量)。在室温下搅拌反应混合物12小时。添加水并过滤沉淀物。真空干燥固体, 得到Cpd 11。

[0795] 2.16.Cpd 13



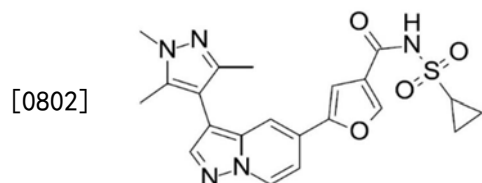
[0797] 向Cpd 2 (80mg, 0.24mmol, 1当量) 于DMF (0.5mL) 中的溶液中添加催化量的NaI、TEA (52 μ L, 0.378mmol, 1.6当量) 及2,2-二甲基丙酸氯甲酯 (CAS#18997-19-8; 54 μ L, 0.378mmol, 1.6当量)。在室温下搅拌反应混合物3小时。添加水, 接着2N Na₂S₂O₃溶液, 随后NaHCO₃饱和溶液。过滤沉淀物并真空干燥, 得到Cpd 13。

[0798] 2.17.Cpd 21



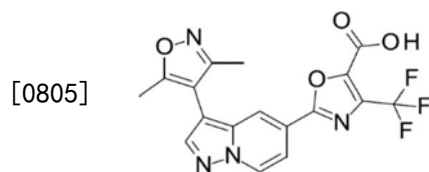
[0800] 向RBF中装入Cpd 2 (30mg, 0.089mmol, 1.0当量)、甲磺酰胺 (CAS#3144-09-0; 17mg, 0.178mmol, 2.0当量) 及DMAP (12mg, 0.098mmol, 1.1当量)。添加无水DCM (0.75mL) 及在室温下搅拌反应混合物15分钟。随后添加EDCI (23mg, 0.115mmol, 1.3当量) 及在室温下搅拌反应混合物12小时。用1M HCl溶液 (0.1mL, 1.1当量) 淬灭反应混合物并稀释于DCM中。分离两相并用DCM萃取水相。经合并有机相经MgSO₄干燥, 过滤及真空浓缩。将残余物悬浮于DCM中且过滤固体并干燥, 得到Cpd 21。

[0801] 2.18.Cpd 22



[0803] 向RBF中装入Cpd 2 (30mg, 0.089mmol, 1.0当量)、环丙烷磺酰胺 (CAS#154350-29-5; 25mg, 0.178mmol, 2.0当量) 及DMAP (12mg, 0.098mmol, 1.1当量)。添加无水DCM (0.75mL) 及在室温下搅拌反应混合物15分钟。随后添加EDCI (28mg, 0.140mmol, 1.6当量) 及在室温下搅拌反应混合物48小时。随后用1M HCl溶液 (0.1mL, 1.1当量) 淬灭反应混合物。过滤沉淀物并用DCM洗涤固体, 随后用水洗涤。真空干燥固体, 得到Cpd 22。

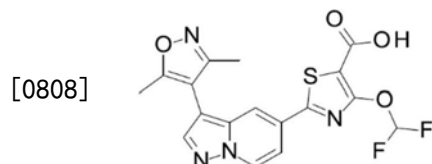
[0804] 2.19.Cpd 36



[0806] 根据通用方法E由Int 37制备Cpd 36。皂化发生在铃木反应期间。在Celite[®]上过

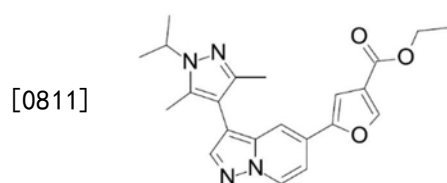
滤反应混合物,用EtOAc洗脱。将滤液浓缩至干燥。将残余物溶解于DCM中并在Biotage® ISOLUTE® PE-AX柱上,用DCM/MeCN 1/1+5% AcOH混合物洗脱纯化,得到Cpd 36。

[0807] 2.20.Cpd 61



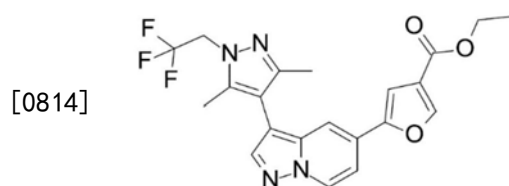
[0809] 向Int 56 (40mg, 0.104mmol, 1当量) 于DMF (2mL) 中的溶液中添加2-氯-2,2-二氟-乙酸乙酯 (CAS#383-62-0; 16μL, 0.125mmol, 1.2当量) 及Cs₂CO₃ (169mg, 0.52mmol, 5当量)。反应混合物在60℃下加热12小时,并随后蒸发至干燥。将残余物溶解于DMSO中,过滤固体并通过HPLC制备型纯化滤液,得到Cpd 61。

[0810] 2.21.Cpd 102



[0812] 向二噁烷/水 (55mL/14mL) 混合物中添加Int 8 (14.065g, 41.96mmol, 1.00当量)、Int 78 (16.265g, 58.49mmol, 1.39当量)、Pd (OAc)₂ (140mg, 0.63mmol, 0.015当量)、Xantphos (726mg, 1.25mmol, 0.03当量) 及K₃PO₄ (18.65g, 85.25mmol, 2.03当量)。使反应混合物回流18小时,并随后冷却至室温。添加EtOAc (28mL) 及水 (28mL)。在Celite® 垫上过滤溶液,用水洗涤滤饼。用EtOAc (150mL) 及20% NaCl水溶液 (150mL) 稀释溶液。浓缩有机相。将粗残余物溶解于iPr₂O (50mL) 中并在室温下搅拌1小时。过滤悬浮液并干燥固体,得到Cpd 102。

[0813] 2.22.Cpd 121

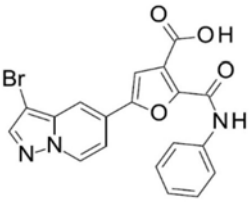


[0815] 向RBF中装入Int 19 (22g, 62.08mmol, 1当量)。在室温下添加EtOH (220mL), 接着2,2,2-三氟乙基肼 (CAS#5042-30-8; 10.9mL, 86.91mmol, 1.4当量)。使反应混合物在回流下搅拌2.5小时,随后冷却至室温并浓缩。将残余物溶解于DCM中,用水洗涤,随后用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤及真空浓缩。通过硅胶快速色谱 (干负载,用DCM:DCM/MeCN+0.5% MeOH梯度洗脱) 纯化残余物。于iPr₂O中研磨得到的固体,在室温下搅拌1小时,随后过滤,洗涤并干燥,得到Cpd 121。

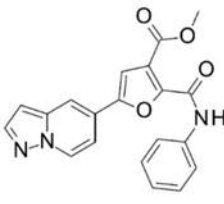
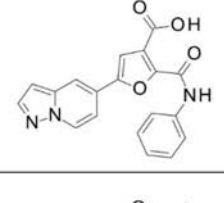
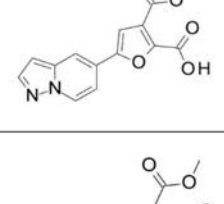
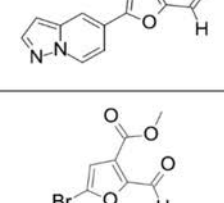
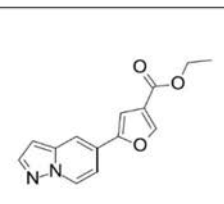
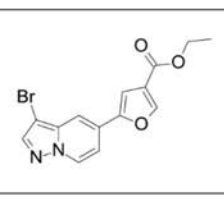
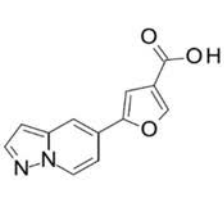
[0816] 表II:用于本发明化合物的中间体

[0817] SM=起始原料,Mtd=方法,MS Mes'd=测量质量

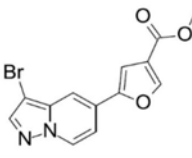
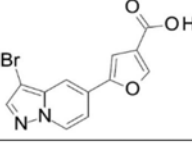
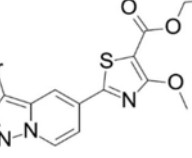
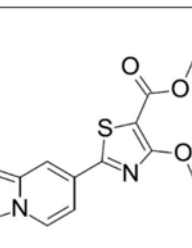
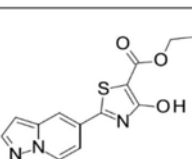
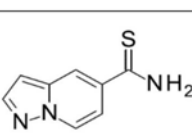
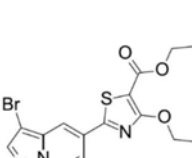
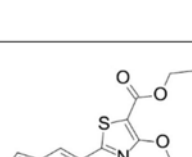
[0818]

Int#	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
1		5-(3-溴吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基)-2-(苯基氨 基甲酰基)呋喃 -3-甲酸	Int 2	F + A	426.2	426.4 + 428.3

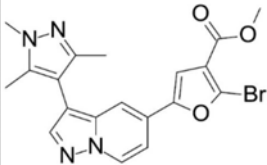
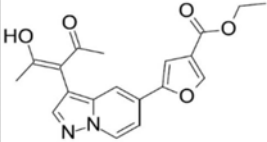
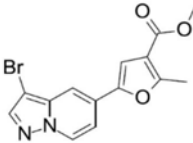
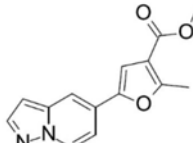
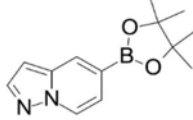
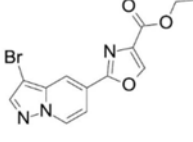
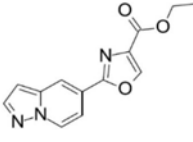
[0819]

2		2-(苯基氨基甲酰基)-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-呋喃-3-甲酸甲酯	Int 3	J	361.4	362.7
3		2-(苯基氨基甲酰基)-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-呋喃-3-甲酸	Int 4	Ex. 2.1.4	347.3	348.5
4		3-甲氧羰基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-呋喃-2-甲酸	Int 5	Ex. 2.1.3	286.2	287.5
5		2-甲酰基-5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-呋喃-3-甲酸甲酯	Int 6 + Int 22	Ex. 2.1.2	270.2	271.4
6		5-溴-2-甲酰基-呋喃-3-甲酸甲酯	CAS# 58832-36-3	Ex. 2.1.1	233.0	233.1 + 235.1
7		5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基呋喃-3-甲酸乙酯	CAS# 614-98-2 + CAS# 1060812-8 4-1	Ex. 2.2	256.3	257.1
8		5-(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)呋喃-3-甲酸乙酯	Int 7	Ex. 2.3	335.2	335.0 + 336.9
9		5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基呋喃-3-甲酸	CAS# 1073354-9 4-5 + CAS# 1060812-8 4-1	Ex. 2.4	228.2	NA

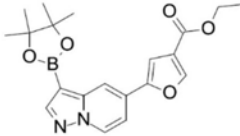
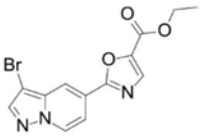
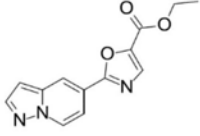
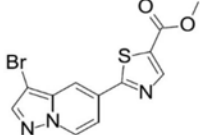
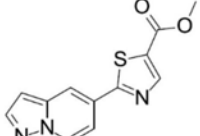
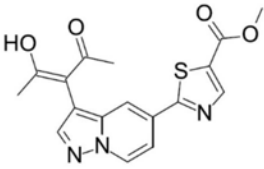
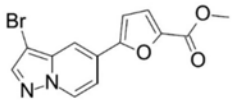
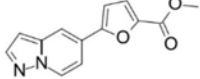
[0820]

10		5-(3-溴吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基)呋喃-3-甲酸 甲酯	Int 11	J	321.1	321.1 + 323.1
11		5-(3-溴吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基)呋喃-3-甲酸	Int 9	A	307.1	307.3 + 309.2
12		2-(3-溴吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基)-4-甲氧基- 噻唑-5-甲酸乙 酯	Int 13	A	382.2	382.4 + 384.3
13		4-甲氧基 -2-[3-(1,3,5-三 甲基吡唑-4-基) 吡唑并[1,5-a] 吡啶-5-基]噻唑 -5-甲酸乙酯	Int 14	H	303.3	304.7
14		4-羟基-2-吡唑 并[1,5-a]吡啶 -5-基-噻唑-5- 甲酸乙酯	Int 15 + CAS# 685-87-0	G	289.3	290.5
15		吡唑并[1,5-a] 吡啶-5-硫代酰 胺	CAS# 1352903-9 6-8	N	177.2	178.3
16		2-(3-溴吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基)-4-乙氧基- 噻唑-5-甲酸乙 酯	Int 17	A	396.3	396.4 + 398.3
17		4-乙氧基-2-吡 唑并[1,5-a]吡 啶-5-基-噻唑 -5-甲酸乙酯	Int 14	H	317.4	318.8

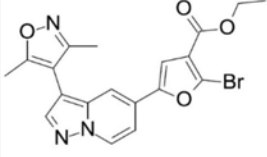
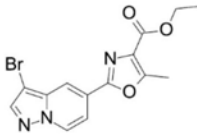
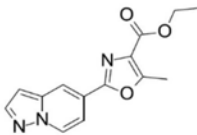
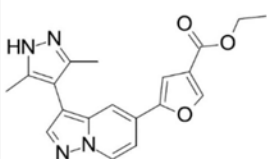
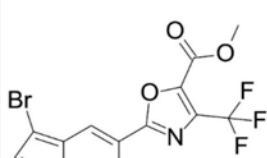
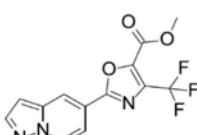
[0821]

18		2-溴 -5-[3-(1,3,5-三 甲基吡唑-4-基) 吡唑并[1,5-a] 吡啶-5-基]呋喃 -3-甲酸甲酯	Cpd 5	Ex. 2.3	429.3	429.1 + 431.1
19		5-[3-[(Z)-1-乙 酰基-2-羟基-丙 -1-烯基]吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基]呋喃-3-甲酸 乙酯	Cpd 93	C	354.4	355.7
20		5-(3-溴吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基)-2-甲基-呋 喃-3-甲酸甲酯	Int 21	A	335.2	NA
21		2-甲基-5-吡唑 并[1,5-a]吡啶 -5-基-呋喃-3- 甲酸甲酯	Int 22 + CAS# 345891-28- 3	K	256.3	257.2
22		5-(4,4,5,5-四甲 基-1,3,2-二氧 硼杂环戊烷-2- 基)吡唑并 [1,5-a]吡啶	CAS# 1060812-8 4-1	Ex. 2.6	244.1	245.6
23		2-(3-溴吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基)噁唑-4-甲酸 乙酯	Int 24	A	336.1	336.5 + 338.5
24		2-吡唑并[1,5-a] 吡啶-5-基噁唑 -4-甲酸乙酯	Int 22 + CAS# 460081-18- 9	K	257.2	258.6

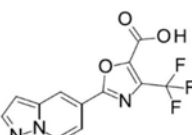
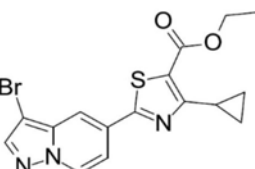
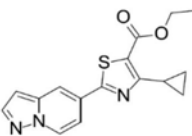
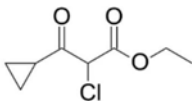
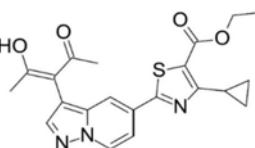
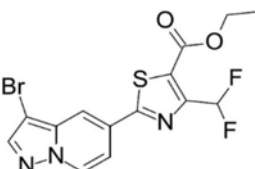
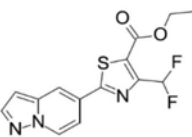
[0822]

25		5-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]咪唑-3-甲酸乙酯	Int 8 + CAS# 73183-34-3	O	382.2	383.2
26		2-(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)噁唑-5-甲酸乙酯	Int 27	A	336.1	336.6 + 338.5
27		2-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基噁唑-5-甲酸乙酯	Int 22 + CAS# 862599-47-1	K	257.2	258.6
28		2-(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)噻唑-5-甲酸甲酯	Int 29	A	338.2	338.0 + 340.0
29		2-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基噻唑-5-甲酸甲酯	Int 22 + CAS# 54045-74-8	K	259.3	260.1
30		2-[3-[(Z)-1-乙酰基-2-羟基-丙-1-烯基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸甲酯	Cpd 107	D	357.4	358.1
31		5-(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)呋喃-2-甲酸甲酯	Int 32	A	321.1	321.0 + 323.1
32		5-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基咪唑	CAS# 1060812-8	K	242.2	243.1

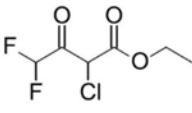
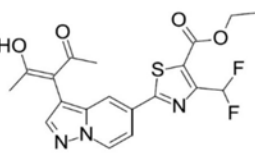
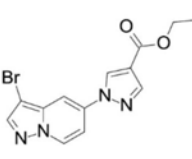
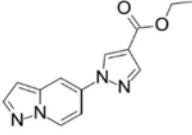
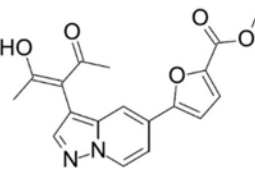
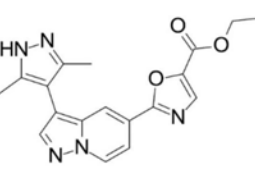
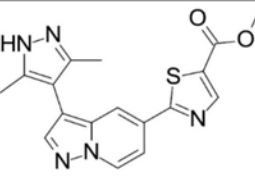
[0823]

		-2-甲酸甲酯	4-1 + CAS# 876189-20- 7			
33		2-溴-5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Cpd 93	Ex. 2.7	430.3	430.6 + 432.5
34		2-(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-5-甲基-噁唑-4-甲酸乙酯	Int 35	A	350.2	350.1 + 352.1
35		5-甲基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-噁唑-4-甲酸乙酯	Int 22 + CAS# 1187582-59- 7	K	271.3	272.1
36		5-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Int 8 + CAS# 1073354-7 0-7	Ex. 2.8	350.4	351.7
37		2-(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸甲酯	Int 38	A	390.1	391.4
38		2-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸甲酯	Int 39	J	311.2	NA

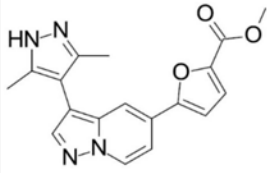
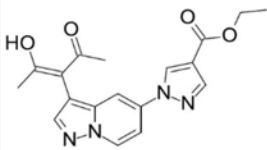
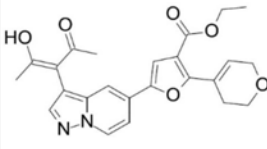
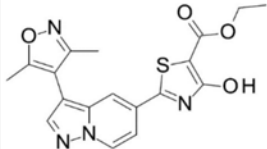
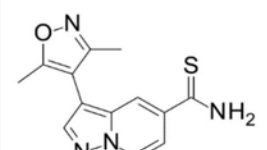
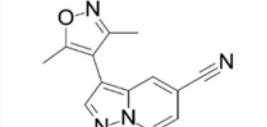
[0824]

39		2-吡唑并[1,5-a] 吡啶-5-基 -4-(三氟甲基) 噻唑-5-甲酸	Int 22 + CAS# 1227934-6 9-1	Ex. 2.9	297.2	298.1
40		2-(3-溴吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基)-4-环丙基- 噻唑-5-甲酸乙 酯	Int 41	A	392.3	392.6 + 394.5
41		4-环丙基-2-吡 唑并[1,5-a]吡 啶-5-基-噻唑 -5-甲酸乙酯	Int 15 + Int 42	G	313.4	314.6
42		2-氯-3-环丙基 -3-氧代-丙酸乙 酯	CAS# 24922-02-9	P	190.6	NA
43		2-[3-[(Z)-1-乙 酰基-2-羟基-丙 -1-烯基]吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基]-4-环丙基- 噻唑-5-甲酸乙 酯	Cpd 118	D	411.5	412.8
44		2-(3-溴吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基)-4-(二氟甲 基)噻唑-5-甲酸 乙酯	Int 45	A	402.2	402.5 + 404.5
45		4-(二氟甲 基)-2-吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基-噻唑-5-甲酸 乙酯	Int 15 + Int 46	G	323.3	324.2

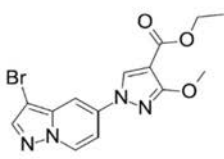
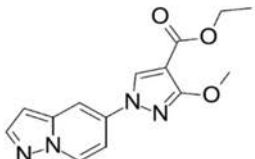
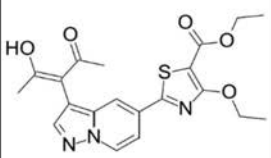
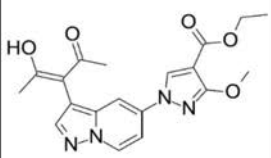
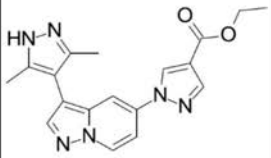
[0825]

46		2-氯-4,4-二氟 -3-氧代-丁酸乙 酯	CAS# 352-24-9	P	200.6	NA
47		2-[3-[(Z)-1-乙 酰基-2-羟基-丙 -1-烯基]吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基]-4-(二氟甲 基)噻唑-5-甲酸 乙酯	Cpd 125	D	421.4	422.2
48		1-(3-溴吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基)吡唑-4-甲酸 乙酯	Int 49	A	335.2	335.5 + 337.5
49		1-吡唑并[1,5-a] 吡啶-5-基吡唑 -4-甲酸乙酯	CAS# 1060812-8 4-1 + CAS# 37622-90-5	I	256.3	257.6
50		5-[3-[(Z)-1-乙 酰基-2-羟基-丙 -1-烯基]吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基]呋喃-2-甲酸 甲酯	Cpd 113	D	340.3	341.7
51		2-[3-(3,5-二甲 基-1H-吡唑-4- 基)吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基]噻唑-5-甲酸 乙酯	Int 26 + CAS# 1073354-7 0-7	E	351.4	352.7
52		2-[3-(3,5-二甲 基-1H-吡唑-4- 基)吡唑并 [1,5-a]吡啶-5-	Int 28 + CAS# 1073354-7 0-7	E	353.4	354.7

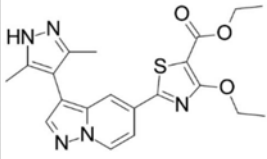
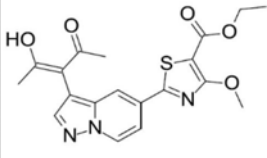
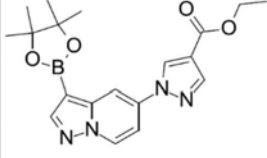
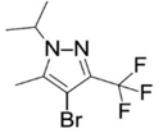
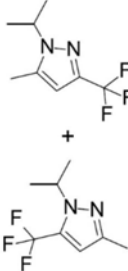
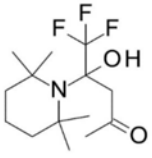
[0826]

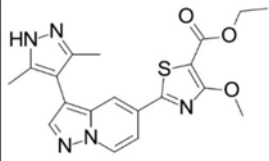
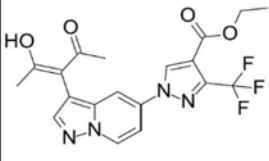
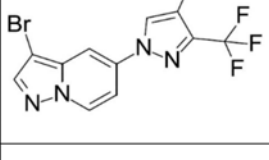
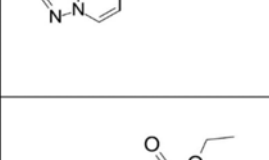
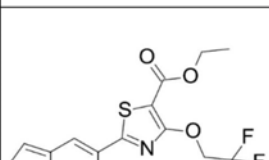
		基]噻唑-5-甲酸 甲酯				
53		5-[3-(3,5-二甲 基-1H-吡唑-4- 基)吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基]呋喃-2-甲酸 甲酯	Int 50 + CAS# 1187974-47 -5	Ex. 2.10	336.3	337.6
54		1-[3-[(Z)-1-乙 酰基-2-羟基-丙 -1-烯基]吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基]吡唑-4-甲酸 乙酯	Cpd 127	D	354.4	355.5
55		5-[3-[(Z)-1-乙 酰基-2-羟基-丙 -1-烯基]吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基]-2-(3,6-二氢 -2H-吡喃-4-基) 呋喃-3-甲酸乙 酯	Cpd 122	D	436.5	437.6
56		2-[3-(3,5-二甲 基异噁唑-4-基) 吡唑并[1,5-a] 吡啶-5-基]-4- 羟基-噻唑-5-甲 酸乙酯	Int 57 + CAS# 685-87-0	G	384.4	385.5
57		3-(3,5-二甲 基异噁唑-4-基)吡 唑并[1,5-a]吡 啶-5-硫代酰胺	Int 58	N	272.3	273.2
58		3-(3,5-二甲 基异噁唑-4-基)吡 唑并[1,5-a]吡	CAS# 1427501-8 2-3 +	Ex. 2.11	238.2	239.1

[0827]

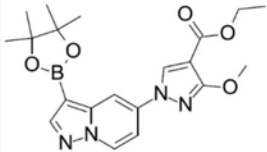
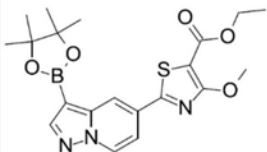
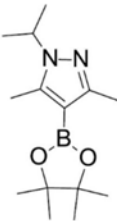
		啉-5-甲腈	CAS# 832114-00-8			
59		1-(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啉-5-基)-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯	Int 60	A	365.2	365.5 + 367.4
60		3-甲氧基-1-吡唑并[1,5-a]吡啉-5-基-吡唑-4-甲酸乙酯	CAS# 1060812-8 4-1 + CAS# 478968-48-8	I	286.3	287.7
61		2-[3-[(Z)-1-乙酰基-2-羟基-丙-1-烯基]吡唑并[1,5-a]吡啉-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Cpd 101	D	415.5	416.3
62		1-[3-[(Z)-1-乙酰基-2-羟基-丙-1-烯基]吡唑并[1,5-a]吡啉-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯	Cpd 143	D	384.4	385.5
63		1-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啉-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯	Int 54 + CAS# 7803-57-8	C	350.4	351.3

[0828]

64		2-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 61 + CAS# 7803-57-8	C	411.5	412.6
65		2-[3-[(Z)-1-乙氧基-2-羟基-丙-1-烯基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Cpd 155	D	401.4	402.5
66		1-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯	Int 48 + CAS# 73183-34-3	O	382.2	383.5
67		4-溴-1-异丙基-5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑	Int 68	Ex. 2.12	271.1	271.3 + 273.1
68		1-异丙基-5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑 / 1-异丙基-3-甲基-5-(三氟甲基)吡唑混合物	Int 69 + CAS# 16726-41-3	Ex. 2.12.2	192.2	193.2
69		5,5,5-三氟-4-羟基-4-(2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基)戊烷-2-酮	CAS# 367-57-7 + CAS# 768-66-1	Ex. 2.12.1	295.3	NA

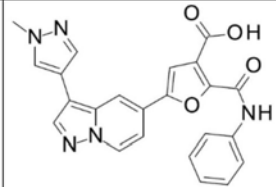
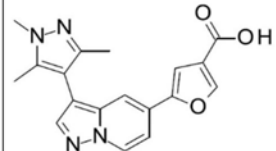
70		2-[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 65 + CAS# 7803-57-8	C	397.5	398.3
71		1-[3-[(Z)-1-乙酰基-2-羟基-丙-1-烯基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸乙酯	Cpd 162	D	422.4	423.3
72		1-(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸乙酯	Int 73	A	403.2	403.2 + 405.1
73		1-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸乙酯	CAS# 1060812-8 4-1 + CAS# 155377-19-8	I	324.3	325.3
74		2-(3-溴吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基)-4-(2,2,2-三氟乙氧基)噻唑-5-甲酸乙酯	Int 75	A	450.2	450.3 + 452.4
75		2-吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基-4-(2,2,2-三氟乙氧基)噻唑-5-甲酸乙酯	Int 14 + CAS# 433-06-7	H	371.3	372.2

[0830]

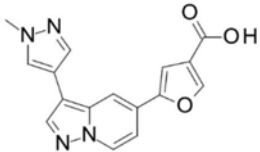
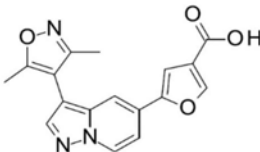
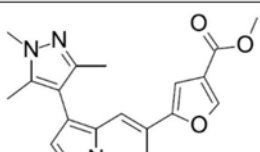
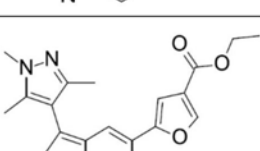
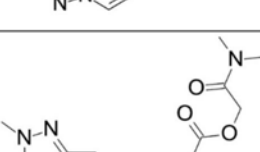
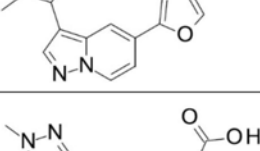
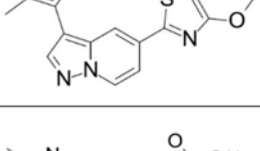
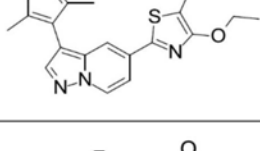
76		3-甲氧基 -1-[3-(4,4,5,5- 四甲基-1,3,2- 二氧硼杂环戊 烷-2-基)吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基]吡唑-4-甲酸 乙酯	Int 59	O	412.3	413.4
77		4-甲氧基 -2-[3-(4,4,5,5- 四甲基-1,3,2- 二氧硼杂环戊 烷-2-基)吡唑并 [1,5-a]吡啶-5- 基]噻唑-5-甲酸 乙酯	Int 12	O	429.3	430.4
78		1-异丙基-3,5- 二甲基 -4-(4,4,5,5-四 甲基-1,3,2-二 氧硼杂环戊烷 -2-基)吡唑	CAS# 3398-16-1	Ex. 2.13	264.2	265.2

[0831] 表III:本发明的说明性化合物

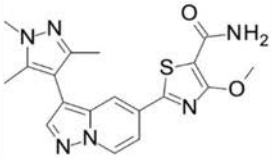
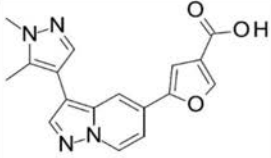
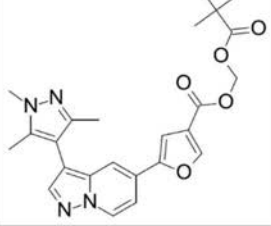
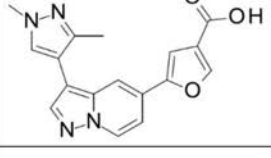
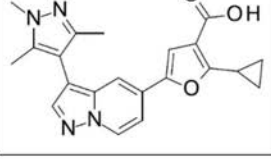
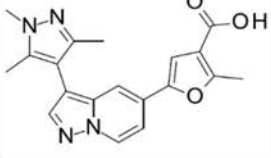
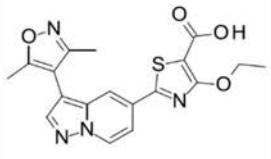
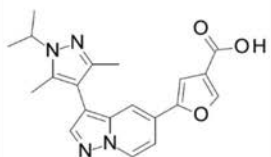
[0832] SM=起始原料,Mtd=方法,MS Mes'd=测量质量

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
1		5-[3-(1-甲基吡唑-4- 基)吡唑并[1,5-a]吡啶 -5-基]-2-(苯基氨基甲 酰基)咪唑-3-甲酸	Int 1 + CAS# 761446-44- 0	E	427. 4	428.4
2		5-[3-(1,3,5-三甲基吡 唑-4-基)吡唑并[1,5-a] 吡啶-5-基]咪唑-3-甲 酸	Int 11 + CAS# 847818-62- 6	E	336. 3	337.5

[0833]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
3		5-[3-(1-甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 91	F	308.3	309.5
4		5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 92	F	323.3	324.5
5		5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯	Int 10 + CAS# 847818-62-6	E	350.4	351.3
6		5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Int 8 + CAS# 847818-62-6	E	364.4	365.9
7		5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸[2-(二甲基氨基)-2-氧代-乙基]酯	Cpd 2 + CAS# 2675-89-0	Ex. 2.14	421.4	422.9
8		4-甲氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 94	F	383.4	384.7
9		4-乙氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 95	F	397.5	398.8
10		5-[3-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 96	F	376.3	377.2

[0834]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
11		4-甲氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酰胺	Cpd 8	Ex. 2.15	382.4	383.9
12		5-[3-(1,5-二甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 97	F	322.3	323.2
13		5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸2,2-二甲基丙酰基氧基甲基酯	Cpd 2 + CAS# 18997-19-8	Ex. 2.16	450.5	451.3
14		5-[3-(1,3-二甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 98	F	322.3	323.3
15		2-环丙基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 99	F	376.4	377.2
16		2-甲基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 100	F	350.4	351.2
17		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸	Cpd 101	F	384.4	385.2
18		5-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 102	F	364.4	365.4

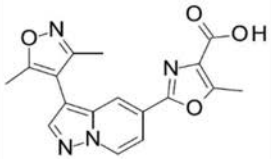
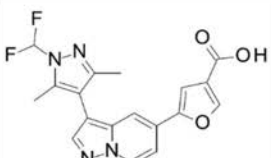
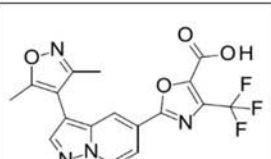
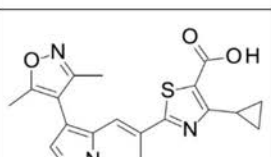
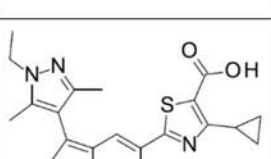
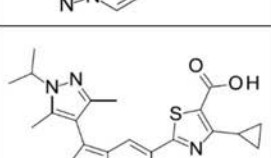
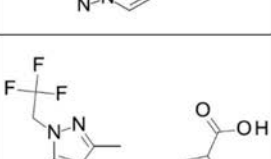
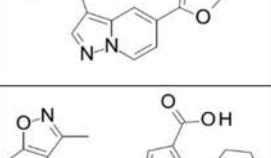
[0835]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
19		5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-甲基-咪唑-3-甲酸	Cpd 103	F	337.3	338.6
20		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸	Cpd 104	F	324.3	325.6
21		N-甲基磺酰基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]咪唑-3-甲酰胺	Cpd 2 + CAS# 3144-09-0	Ex. 2.17	413.5	414.7
22		N-环丙基磺酰基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡啶-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]咪唑-3-甲酰胺	Cpd 2 + CAS# 154350-29-5	Ex. 2.18	439.5	440.3
23		5-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡啶-4-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]咪唑-3-甲酸	Cpd 105	F	390.3	391.6
24		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸	Cpd 106	F	324.3	325.2
25		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 107	F	340.4	341.6

[0836]

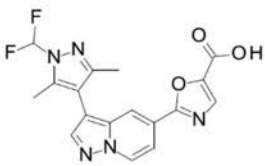
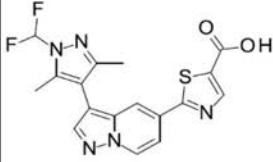
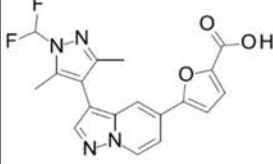
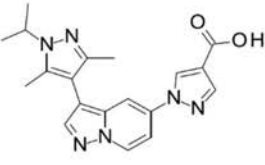
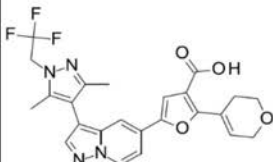
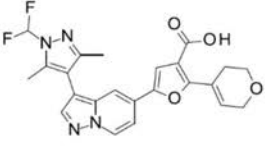
Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
26		2-乙基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 108	F	364.4	365.2
27		2-异丁基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 109	F	392.5	393.3
28		5-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 110	F	350.4	351.2
29		2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 111	F	367.4	368.2
30		2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 112	F	381.5	382.2
31		5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-2-甲酸	Cpd 113	F	323.3	324.6
32		2-环丙基-5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 114	F	363.4	364.7
33		2-[3-(1,5-二甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸	Cpd 115	F	323.3	324.2

[0837]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
34		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5-甲基-噁唑-4-甲酸	Cpd 116	F	338.3	339.6
35		5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-3-甲酸	Cpd 117	F	372.3	373.7
36		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(三氟甲基)噁唑-5-甲酸	Int 37 + CAS# 832114-00-8	Ex. 2.19	392.3	393.7
37		4-环丙基-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 118	F	380.4	381.7
38		4-环丙基-2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 119	F	407.5	408.5
39		4-环丙基-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 120	F	421.5	422.5
40		5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-3-甲酸	Cpd 121	F	404.3	405.7
41		2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-3-甲酸	Cpd 122	F	405.4	406.7

[0838]

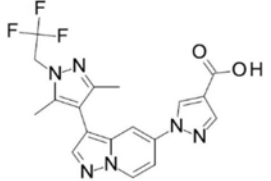
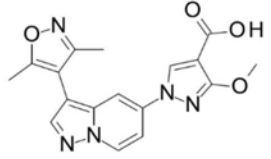
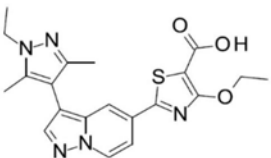
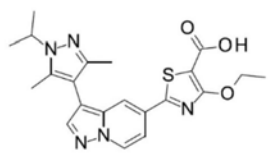
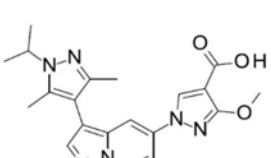
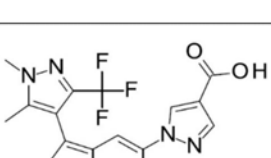
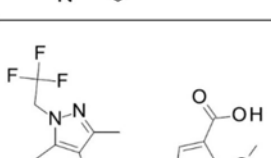
Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
		并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸				
42		4-环丙基-2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 123	F	461.5	462.7
43		5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酰胺	Cpd 2	M	335.4	NA
44		5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-四氢吡喃-4-基-呋喃-3-甲酸	Cpd 124	F	407.4	408.2
45		4-(二氟甲基)-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 125	F	390.4	391.1
46		4-(二氟甲基)-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 126	F	431.5	432.7
47		1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸	Cpd 127	F	323.3	324.7
48		5-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 128	F	364.4	365.7

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
		喃-2-甲酸				
49		2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸	Cpd 129	F	373.3	374.6
50		2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 130	F	389.4	390.6
51		5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-2-甲酸	Cpd 131	F	372.3	373.5
52		1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸	Cpd 132	F	364.4	365.5
53		2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸	Cpd 133	F	486.4	487.5
54		5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-3-甲酸	Cpd 134	F	454.4	455.5

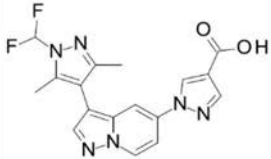
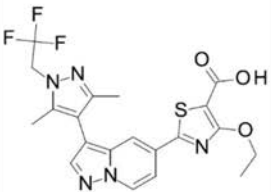
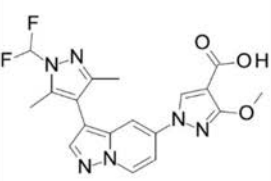
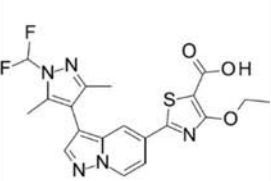
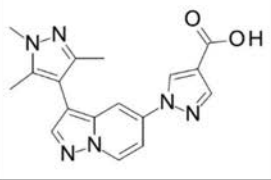
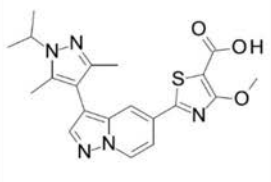
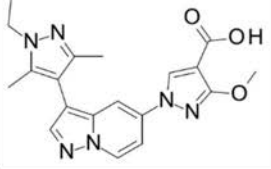
[0840]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
55		5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-四氢吡喃-4-基-呋喃-3-甲酸	Cpd 135	F	488.5	489.8
56		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-异丙氧基-噻唑-5-甲酸	Cpd 136	F	398.4	399.7
57		2-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸	Cpd 137	F	391.3	392.6
58		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(氧杂环丁-3-基氧基)噻唑-5-甲酸	Cpd 138	F	412.4	413.7
59		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(2-甲氧基乙氧基)噻唑-5-甲酸	Cpd 139	F	414.4	415.7
60		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(2-乙氧基乙氧基)噻唑-5-甲酸	Cpd 140	F	428.5	429.8
61		4-(二氟甲氧基)-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑	Int 56 + CAS# 383-62-0	Ex. 2.20	406.4	407.4

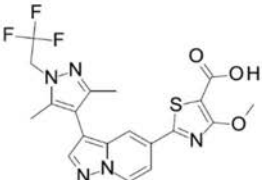
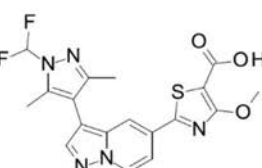
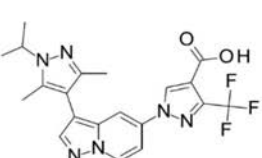
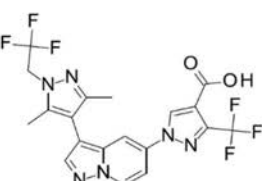
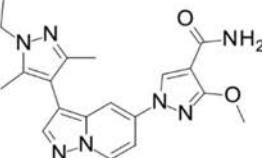
[0841]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
		-5-甲酸				
62		1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸	Cpd 142	F	404.3	405.5
63		1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸	Cpd 143	F	353.3	354.2
64		4-乙氧基-2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 144	F	411.5	412.4
65		4-乙氧基-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 145	F	425.5	426.5
66		1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸	Cpd 146	F	394.4	395.5
67		1-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸	Cpd 147	F	390.3	391.4
68		1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸	Cpd 148	F	434.4	435.3

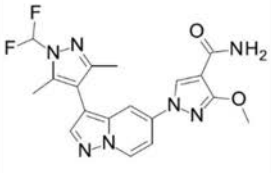
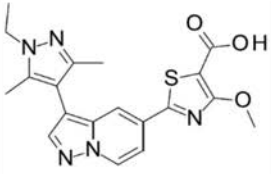
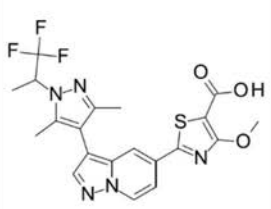
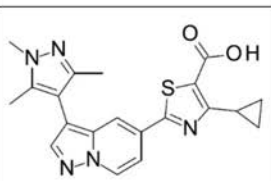
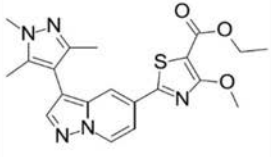
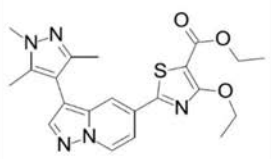
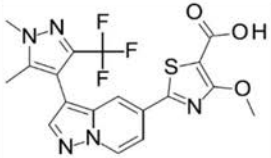
[0842]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
69		1-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸	Cpd 149	F	372.3	373.3
70		2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸	Cpd 150	F	465.4	
71		1-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸	Cpd 151	F	402.4	403.4
72		2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸	Cpd 152	F	433.4	434.4
73		1-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸	Cpd 153	F	336.3	337.4
74		2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸	Cpd 154	F	411.5	412.5
75		1-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸	Cpd 156	F	380.4	381.4

[0843]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
76		1-[3-[1-异丙基-5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸	Cpd 157	F	418.4	419.5
77		2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸	Cpd 158	F	451.4	452.4
78		1-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸	Cpd 159	F	420.3	421.3
79		2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸	Cpd 160	F	419.4	420.5
80		1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸	Cpd 161	F	432.4	433.6
81		1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸	Cpd 163	F	472.3	473.5
82		1-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸	Cpd 75	M	379.4	380.5

[0844]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
		甲氧基-吡唑-4-甲酰胺				
83		1-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酰胺	Cpd 71	M	401.4	402.4
84		2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸	Cpd 164	F	397.5	398.4
85		2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸	Cpd 165	F	465.4	466.5
86		4-环丙基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 166	F	393.5	394.5
87		4-甲氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 12 + CAS# 844891-04-9	E	411.5	412.3
88		4-乙氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 16 + CAS# 844891-04-9	E	425.5	426.3
89		2-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶	Cpd 167	F	437.4	438.4

[0845]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
		-5-基]-4-甲氧基-噻唑 -5-甲酸				
90		4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸	Cpd 168	F	451.4	452.3
91		5-[3-(1-甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯	Int 10 + CAS# 761446-44-0	E	322.3	323.3
92		5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯	Int 10 + CAS# 833114-00-8	E	337.3	338.3
93		5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Int 8 + CAS# 832114-00-8	E	351.4	NA
94		4-甲氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 12 + CAS# 832114-00-8	E	411.5	412.3
95		4-乙氧基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 16 + CAS# 847818-62-6	E	425.5	427.1
96		5-[3-[1-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯	Int 10 + CAS# 1218790-53-4	E	390.2	391.3

[0846]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
97		5-[3-(1,5-二甲基吡唑-4-基)吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯	Int 10 + CAS# 1036991-40-8	E	336.3	337.2
98		5-[3-(1,3-二甲基吡唑-4-基)吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Int 8 + CAS# 1046832-21-6	E	350.4	NA
99		2-环丙基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯	Int 18 + CAS# 126689-01-8	L	390.4	391.3
100		2-甲基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸甲酯	Int 18 + CAS# 823-96-1	L	364.4	365.3
101		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 16 + CAS# 832114-00-8	E	412.5	413.3
102		5-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Int 8 + Int 78	Ex. 2.21	392.5	393.2
103		5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶-5-基]-2-甲基-呋喃-3-甲酸甲酯	Int 20 + CAS# 832114-00-8	E	351.4	352.3
104		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸乙酯	Int 23 + CAS# 832114-00-8	E	352.3	353.7

[0847]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
105		5-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-3-甲酸乙酯	Int 25 + CAS# 721402-02-4	E	418.4	419.5
106		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸乙酯	Int 26 + CAS# 832114-00-8	E	352.3	353.2
107		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸甲酯	Int 28 + CAS# 832114-00-8	E	354.4	355.2
108		2-乙基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-3-甲酸甲酯	Int 18 + CAS# 4433-63-0	L	378.4	379.5
109		2-异丁基-5-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-3-甲酸甲酯	Int 18 + CAS# 84110-40-7	L	406.5	407.3
110		5-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-3-甲酸乙酯	Int 19 + CAS# 6629-60-3	C	378.4	379.0
111		2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸甲酯	Int 30 + CAS# 6629-60-3	C	381.5	382.5
112		2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻	Cpd 107 + CAS# 16726-41-3	C	395.5	396.6

[0848]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
		唑-5-甲酸甲酯				
113		5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-2-甲酸甲酯	Int 31 + CAS# 832114-00-8	E	337.3	338.7
114		2-环丙基-5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Int 33 + CAS# 126689-01-8	L	391.4	392.8
115		2-[3-(1,2-二甲基吡咯-3-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸乙酯	Int 23 + CAS# 1036991-40-8	E	350.4	352.7
116		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-5-甲基-噁唑-4-甲酸乙酯	Int 34 + CAS# 832114-00-8	E	366.4	NA
117		5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Int 36 + CAS# 383-62-0	B1	400.4	401.7
118		4-环丙基-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 40 + CAS# 832114-00-8	E	408.5	409.7
119		4-环丙基-2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 43	C	435.5	436.7

[0849]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
120		4-环丙基-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 43 + CAS# 16726-41-3	C	449.6	450.8
121		5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Int 19 + CAS# 5042-30-8	C	432.4	433.5
122		2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Int 33 + CAS# 287944-16-5	E	433.5	434.8
123		4-环丙基-2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 43 + CAS# 5042-30-8	C	489.5	490.8
124		5-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-四氢吡喃-4-基-呋喃-3-甲酸乙酯	Cpd 122	Q	435.5	NA
125		4-(二氟甲基)-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 44 + CAS# 832114-00-8	E	418.4	419.7

[0850]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
126		4-(二氟甲基)-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 47 + CAS# 16726-41-3	C	459.5	NA
127		1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯	Int 48 + CAS# 832114-00-8	E	351.4	352.7
128		5-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-2-甲酸甲酯	Int 50 + CAS# 16726-41-3	C	378.4	379.7
129		2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 51 + CAS# 383-62-0	B1	401.4	NA
130		2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸甲酯	Int 52 + CAS# 383-62-0	B1	403.4	404.6
131		5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-2-甲酸甲酯/5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-2-甲酸乙酯混合物	Int 53 + CAS# 383-62-0	B1	386.4 + 400.4	387.7 + 401.7

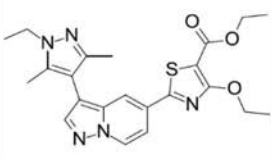
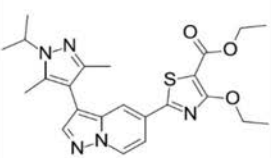
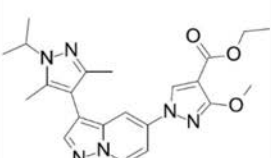
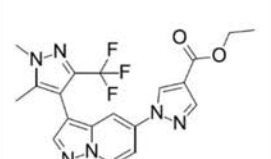
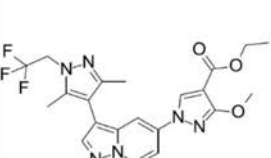
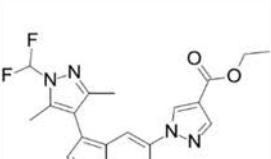
[0851]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
132		1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯	Int 54 + CAS# 16726-41-3	C	392.5	393.7
133		2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-5-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]呋喃-3-甲酸乙酯	Int 55 + CAS# 5042-30-8	C	514.5	NA
134		5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)呋喃-3-甲酸乙酯	Int 55 + CAS# 5341-61-7 + CAS# 1895-39-2	C + B	482.5	483.6
135		5-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-2-四氢吡喃-4-基-呋喃-3-甲酸乙酯	Cpd 134	Q	484.5	NA
136		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-异丙氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 56 + CAS# 75-30-9	H	426.5	427.2
137		2-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-4-甲酸乙酯	Int 25 + CAS# 51294-75-8	E	419.4	NA

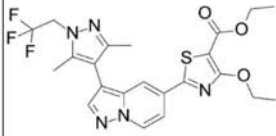
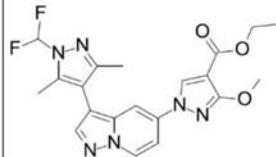
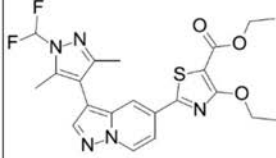
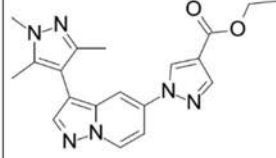
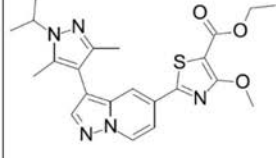
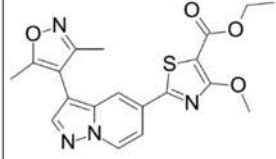
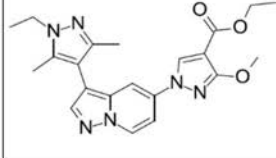
[0852]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
138		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(氧杂环丁-3-基氧基)噁唑-5-甲酸乙酯	Int 56 + CAS# 26272-85-5	H	440.5	441.7
139		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(2-甲氧基乙氧基)噁唑-5-甲酸乙酯	Int 56 + CAS# 6482-24-2	H	442.5	443.8
140		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-(2-乙氧基乙氧基)噁唑-5-甲酸乙酯	Int 56 + CAS# 592-55-2	H	456.5	457.7
141		4-(二氟甲基)-2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]噁唑-5-甲酸乙酯	Int 56 + CAS# 115262-01-6	H	434.4	435.3
142		1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]吡啶-4-甲酸乙酯	Int 54 + CAS# 5042-30-8	C	432.4	433.8
143		1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡啶-4-甲酸乙酯	Int 59 + CAS# 832114-00-8	E	381.4	382.7

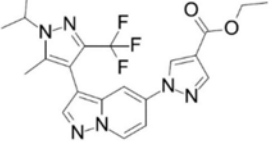
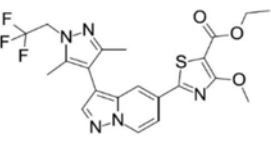
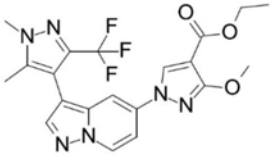
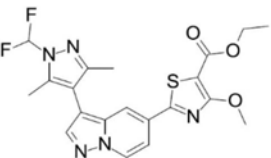
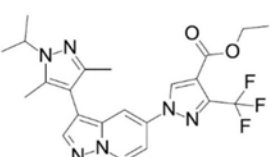
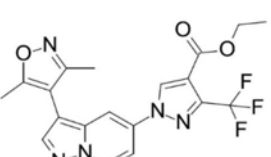
[0853]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
144		4-乙氧基-2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 61 + CAS# 6629-60-3	C	439.5	440.5
145		4-乙氧基-2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 61 + CAS# 16726-41-3	C	453.6	454.5
146		1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯	Int 62 + CAS# 16726-41-3	C	422.5	423.5
147		1-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯	Int 66	E	418.1	NA
148		1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯	Int 62 + CAS# 5042-30-8	C	462.4	463.5
149		1-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯	Int 63 + CAS# 1895-39-2	B2	400.4	401.5

[0854]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
150		2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 61 + CAS# 5042-30-8	C	493.5	494.4
151		1-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯	Int 59 + CAS# 1258401-28-3	E	430.4	431.5
152		2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-乙氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 64 + CAS# 1895-39-2	B2	461.5	462.5
153		1-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯	Int 48 + CAS# 844891-04-9	C	364.4	365.5
154		2-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 65 + CAS# 16726-41-3	C	439.5	440.5
155		2-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 56	H	398.4	399.4
156		1-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸	Int 62 + CAS# 6629-60-3	C	408.5	409.6

[0855]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
		乙酯				
157		1-[3-[1-异丙基-5-甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]吡唑-4-甲酸乙酯	Int 66 + Int 67	E	446.4	447.6
158		2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 65 + CAS# 5042-30-8	C	479.5	480.6
159		1-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-甲氧基-吡唑-4-甲酸乙酯	Int 76 + CAS# 721402-02-4	E	448.4	449.3
160		2-[3-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 70 + CAS# 1895-39-2	B2	447.5	448.3
161		1-[3-(1-异丙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸乙酯	Int 71 + CAS# 16726-41-3	C	460.5	461.6
162		1-[3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸乙酯	Int 72 + CAS# 832114-00-8	E	419.4	420.4

[0856]

Cpd #	结构	名称	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
163		1-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-3-(三氟甲基)吡唑-4-甲酸乙酯	Int 71 + CAS# 5042-30-8	C	500.4	501.5
164		2-[3-(1-乙基-3,5-二甲基-吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 65 + CAS# 6629-60-3	C	425.5	426.6
165		2-[3-[3,5-二甲基-1-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 65 + CAS# 1453472-98-4	C	493.5	494.3
166		4-环丙基-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 40 + CAS# 847818-62-6	E	421.5	422.3
167		2-[3-[1,5-二甲基-3-(三氟甲基)吡唑-4-基]吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]-4-甲氧基-噻唑-5-甲酸乙酯	Int 77 + CAS# 721402-02-4	E	465.5	466.6
168		4-(2,2,2-三氟乙氧基)-2-[3-(1,3,5-三甲基吡唑-4-基)吡唑并[1,5-a]吡啶-5-基]噻唑-5-甲酸乙酯	Int 74 + CAS# 844891-04-9	E	479.5	480.5

[0857] 表IV: 本发明的说明性化合物的NMR资料

Cpd #	NMR资料
2	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)
4	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.80 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
5	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.75 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)
9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.93 - 12.88 (br s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 4.54 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.38 (t, 3H)
18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (br s, 1H), 8.74 (dd, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.51 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.42 (d, 6H)
32	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.75 (br s, 1H), 8.75 (dd, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (dd, 1H), 2.88 - 2.75 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.14 (m, 4H)
35	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (br s, 1H), 8.80 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)
36	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.94 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)
39	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.51 (br s, 1H), 8.79 (dd, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.42 (d, 6H), 1.14 - 1.07 (m, 4H)
40	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (br s, 1H), 8.76 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 5.07 (q, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)
42	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.51 (br s, 1H), 8.81 (dd, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 5.09 (q, 2H), 3.03 (tt, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.22 - 1.05 (m, 4H)

[0858]	Cpd #	NMR资料
	43	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.74 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)
	55	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.81 (br s, 1H), 8.73 (dd, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 (dd, 1H), 5.08 (q, 2H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.76 - 3.64 (m, 1H), 3.44 (td, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (d, 2H)
	64	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (d, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 4.65 (q, 2H), 4.17 (m, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.56 - 1.40 (m, 6H), 1.18 (s, 1H)
	67	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
	78	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.44 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.85 (dd, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)
	86	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.46 (br s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.11 (d, 4H)

[0859] 生物学实施例

[0860] 实施例3:活体外分析

[0861] 3.1.生物化学分析

[0862] 3.1.1.³³P放射性激酶分析

[0863] 3.1.1.1.概述

[0864] ³³P放射性激酶分析的原理在于当通过人类PASK使用[³³P]-γ-ATP及ATP磷酸化时,测量引入至ZIPtide肽底物中的³³P,其与激酶活性相关。

[0865] 3.1.1.2.方案

[0866] 自0.2或2mM最高浓度开始,以1/5稀释步骤在100%DMSO中将测试化合物制备为10点剂量反应的连续稀释液,以1/20稀释于水中,并将5μL转移至分析板(Greiner,Cat# 651201)。

[0867] 将1%DMSO及10μM星形孢菌素终浓度用作阴性对照及阳性对照。

[0868] 在分析板上添加11μL酶-底物混合物。通过在分析板上添加由未标记ATP及经³³P标记的ATP组成的9μL ATP混合物来起始反应。将板在30℃下培育表V指定的时间间隔。

[0869] 表V:人类PASK激酶³³P放射性分析的条件

	激酶, [激酶]	底物, [底物]	ATP	分析缓冲液
[0870]	PASK (ThermoFisher Scientific, Cat# PR7013A), 200 ng/mL	ZIPtide (Merck Millipore, Cat# 12-545), 1 μ M	10 μ M ATP + 0.25 μ Ci/25 μ L [γ - ^{33} P]ATP	25 mM MOPS pH 7.0 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 2.5 mM DTT 5 mM MgCl ₂

[0871] 通过向反应中添加25 μ L磷酸(150mM)来停止反应。

[0872] 使用收集器将完全终止的激酶反应转移到预先润湿的UniFilter-96板(UniFilter-96 GF/B, PerkinElmer Inc., Cat#6005177)上。

[0873] 在收集激酶反应之后,用磷酸(75mM)洗涤过滤板6次。将UniFilter-96板的背面密封并将40 μ L MicroScint-20 (PerkinElmer Inc., Cat#6013621)添加至每孔中。各板的顶部用TopSeal-A (PerkinElmer Inc, Cat#6050185)密封。用TopCount仪器 (PerkinElmer Inc.) 进行读取。

[0874] 3.1.1.3. 资料分析及结果

[0875] 在对TopCount进行读取之后,产生原始数据,用于计算抑制百分比(PIN)值,及作图得到剂量反应曲线及得出表VI中报导的平均半最大抑制浓度(IC₅₀)。

[0876] 表VI:说明性本发明化合物的 ^{33} P放射性PASK激酶分析IC₅₀

[0877] * >500nM

[0878] ** >100-500nM

[0879] *** >10-100nM

[0880] **** 0.01-10nM

[0881]

Cpd #	PASK IC ₅₀
1	****
2	****
3	***
4	****
5	***

Cpd #	PASK IC ₅₀
6	***
7	***
8	****
9	****
11	****
14	****

Cpd #	PASK IC ₅₀
15	****
16	****
17	****
18	****
19	****
20	***

[0882]

Cpd #	PASK IC ₅₀
21	***
22	***
23	****
24	****
25	****
26	****
27	****
28	****
29	****

Cpd #	PASK IC ₅₀
30	****
31	***
32	****
33	***
34	***
35	****
36	**
37	****
38	****

Cpd #	PASK IC ₅₀
39	****
40	****
41	****
42	****
43	****
44	****
45	***
46	****

[0883] 3.1.2.ADP-Glo™激酶分析

[0884] 3.1.2.1.概述

[0885] ADP-Glo™激酶分析为测量由激酶反应形成的ADP的发光技术分析。在此特定研究中,激酶反应由人类重组PASK对ZIPTide肽底物磷酸化组成。在第二步骤中,使激酶反应终止,及耗尽所有剩余ATP。在最终步骤中,ADP转化成ATP,并通过使用荧光素酶/荧光素反应测量此新合成的ATP。使用Envision板读取器测量产生的光,其中得到的发光信号与激酶活性正相关。

[0886] 3.1.2.2.方案

[0887] 自2mM最高浓度开始,以1/5稀释步骤在100%DMSO中将测试化合物制备为10点剂量反应的连续稀释液,以1/20稀释于水中,并将1μL转移至分析板(PerkinElmer Inc.,Cat# 6007290)。

[0888] 将1%DMSO及10μM星形孢菌素终浓度用作阴性对照及阳性对照。

[0889] 将2μL酶-底物混合物添加至分析板。

[0890] 通过将酶-底物混合物添加至化合物的后,在分析板上立即添加2μL经稀释ATP起始反应。将板以1000rpm离心数秒,及轻缓地振荡2分钟,接着在RT下培育120分钟。

[0891] 反应停止,并通过将5μL ADP-Glo试剂(Promega,Cat#V912B)添加至反应来耗尽未消耗的ATP。将板在1000rpm下离心数秒及在室温培育40分钟(ATP耗尽)。

[0892] ADP转化成ATP,并通过将10μL激酶检测试剂(Promega,Cat#V913B+V914B)添加至反应来引入荧光素酶及荧光素以检测ATP。将板在1000rpm下离心数秒及在室温培育30分钟(ATP检测)。

[0893] 于Envision板读取器(PerkinElmer Inc.)上测量荧光。

[0894] 表VII:人类PASK激酶ADP-Glo™分析的条件

	激酶 [激酶]	底物, [底物]	ATP	分析缓冲液
[0895]	PASK (ThermoFisher Scientific, Cat# PR7013A), 125 ng/mL	ZIPtide (Merck Millipore, Cat# 12-545), 25 μ M	25 μ M ATP (Promega, Cat# V915B)	25 mM MOPS pH 7.0 0.01% Triton X-100 0.5 mM EGTA 2.5 mM DTT 5 mM MgCl ₂

[0896] 3.1.2.3. 数据分析及结果

[0897] 在对Envision板读取器进行读取之后,产生原始数据,用于计算抑制百分比 (PIN) 值,并作图得到剂量反应曲线,并得出表VIII中报导的平均半最大抑制浓度 (IC₅₀)。

[0898] 表VIII:说明性本发明化合物的ADP-Glo™ PASK激酶分析IC₅₀

[0899] * >500nM

[0900] ** >100-500nM

[0901] *** >10-100nM

[0902] **** 0.01-10nM

[0903]

Cpd #	PASK IC ₅₀
2	****
4	****
8	****
9	****
10	****
12	****
13	**
14	****
15	****
17	****
18	****
20	**
28	****
29	****
30	****
32	****

Cpd #	PASK IC ₅₀
34	***
35	****
36	**
37	****
38	****
39	****
40	****
42	****
43	****
44	****
47	***
48	****
49	****
50	****
51	****
52	****

Cpd #	PASK IC ₅₀
53	****
54	****
55	****
56	****
57	****
58	****
59	****
60	****
61	****
62	****
63	***
64	****
65	****
66	****
67	****
68	****

[0904]

Cpd #	PASK IC ₅₀
69	****
70	****
71	****
72	****
73	****
74	****
75	****
76	****

Cpd #	PASK IC ₅₀
77	****
78	****
79	****
80	***
81	****
82	****
83	****
84	****

Cpd #	PASK IC ₅₀
85	****
86	****
87	**
88	**
89	****
90	****

[0905] 3.2.细胞分析

[0906] 3.2.1.PASK自体磷酸化ELISA分析

[0907] 3.2.1.1.概述

[0908] 使用基于ELISA的读数在细胞分析中剖析本发明化合物,以确定其降低过度表达PASK的Hek293细胞中位置Thr307处的PASK自体磷酸化水平的能力。

[0909] 3.2.1.2.方案

[0910] 3.2.1.2.1.细胞分析程序

[0911] 在第1天,96孔细胞分析板涂覆聚-D-赖氨酸(50μL/孔的0.05mg/mL于PBS中的溶液)及在37℃下培育1小时。随后用PBS洗涤板一次及在室温下储存干燥直至进一步使用。将Hek293细胞用pcDNA3.1-PASK(FL,WT)-FLAG构建体(SEQ ID1)转染,并接种于经聚-D-赖氨酸涂布的96孔板的培养基(DMEM+10%FBS)中(0.3μL JetPEI DNA转染试剂(Polyplus-transfection SA,Cat#101-40)、10ng构建体及90ng pBluescript,60000个细胞/孔)。作为阳性对照(表示缺乏Thr307磷酸化),按照相同转染条件,用pcDNA3.1-PASK(FL,DN)-FLAG构建体(PASK的激酶非活性K1028R突变体;SEQ ID2)转染Hek293细胞。将细胞板在37℃、5%CO₂下培育过夜。

[0912] 在第2天,移除分析板的培养基,并向板中添加100μL新鲜培养基(DMEM+10%FBS)。将细胞板在37℃、5%CO₂下进一步培育过夜。此允许PASK蛋白的进一步表达。

[0913] 在第3天,移除培养基并用100μL无血清培养基(DMEM)置换。将测试化合物添加至板(8点浓度曲线,1/3稀释步骤,始于30μM最终浓度,0.3%DMSO最终浓度)。在板的阳性及阴性对照孔中,添加最终0.3%DMSO。对于各测试条件,一式两份进行ELISA读取。将细胞板在37℃、5%CO₂下培育24小时。

[0914] 在第4天,移除培养基并用100μL/孔PBS洗涤板一次。通过向板中添加50μL/孔蛋白质印迹溶解缓冲液(20mM Tris pH 7.5,150mM NaCl及1%Triton)溶解细胞。将分析板储存在-80℃下,并解冻以进行ELISA读取。

[0915] 3.2.1.2.2.PASK自体磷酸化ELISA读取

[0916] 在第1天,ELISA板涂布小鼠抗FLAG抗体(以2μg/mL稀释于PBS中,100μL/孔)及在4℃下培育过夜。

[0917] 在第2天,将板用150μL/孔PBS洗涤一次。添加200μL/孔阻断缓冲液(具有3%BSA的

PBS) 并将板在室温下培育4小时。将板用150 μ L/孔的高盐洗涤缓冲液(20mM Na_2HPO_4 、0.5% Triton X-100, 0.1% SDS, 0.1% BSA及1M NaCl) 洗涤, 接着用150 μ L/孔低盐洗涤缓冲液(20mM Na_2HPO_4 、0.5% Triton X-100, 0.1% SDS, 0.1% BSA及150mM NaCl) 洗涤。同时, 解冻细胞溶解板, 合并相同条件的两个孔($2 \times 50\mu\text{L}$) 并添加至ELISA板中。将ELISA板在4 $^{\circ}\text{C}$ 下培育过夜。

[0918] 在第3天, 将ELISA板用150 μ L/孔高盐洗涤缓冲液洗涤两次, 接着用低盐洗涤缓冲液洗涤两次。添加100 μ L/孔pPASK的检测抗体(磷酸化-Akt受体(RXXS*/T*) (110B7E) 兔抗体(Cell Signaling Technology, Inc., Cat#9614), 以2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 稀释于具有3% BSA的PBS及 $1 \times$ HaltTM蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物(Thermo Fisher Scientific, Inc., Cat#78447)), 并在室温下培育2小时。将板用高及低盐洗涤缓冲剂(150 μ L/孔) 洗涤两次并将100 μ L/孔的HRP抗体(猪抗兔HRP抗体(Agilent Technologies, Inc., Cat#P039901), 以1/2000稀释于具有3% BSA的PBS中及 $1 \times$ HaltTM蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物) 添加至板中, 接着在室温下在暗处培育1小时(用铝密封件密封的板)。将板用高及低盐洗涤缓冲剂(150 μ L/孔) 洗涤两次并添加100 μ L/孔SuperSignalTM ELISA Pico Chemiluminescent Substrate(Thermo Fisher Scientific, Inc., Cat#37070) (预混合部分1及部分2, 1/1)。将板在室温下培育4分钟, 随后在LuminoskanTM Ascent(Thermo Fisher Scientific, Inc.) (PMT默认电压; 100ms积分时间) 上测量发光。

[0919] 3.2.1.3. 数据分析及结果

[0920] 在用LuminoskanTM Ascent进行读取之后, 产生原始数据, 用于计算抑制百分比(PIN) 值, 随后将其导入GraphpadPrism[®]软件(GraphPad Software, Inc.), 得到剂量反应曲线, 并得出表IX中报导的平均半最大抑制浓度(IC_{50})。

[0921] 表IX: 说明性本发明化合物的PASK自体磷酸化 IC_{50}

[0922] * >5000nM

[0923] ** >1000-5000nM

[0924] *** >500-1000nM

[0925] **** 0.1-500nM

Cpd #	PASK IC ₅₀
2	***
8	*
9	***
18	***
23	*****
28	***
32	**
35	**
38	*****
39	*****
40	**
42	*****
43	**
50	*
62	*
64	*****
65	*****
66	*
67	**
68	*
69	*
70	*****
71	*
72	**
74	*
76	**
77	*

Cpd #	PASK IC ₅₀
78	**
79	*
82	*
84	**
85	**
86	*****
89	**
90	***

[0926]

[0927] 实施例4:活体内分析

[0928] 4.1. 西方饮食鼠类糖尿病模型

[0929] 此分析之目标为确定测试化合物在饮食诱导的小鼠模型中的功效,其中胰岛素抗性疾病为高脂肪、高果糖饮食的结果。

[0930] 4.1.1. 材料

[0931] 高脂肪饮食由Research Diets, Inc. 获得 (Cat#D12492i)。

[0932] Chow饮食 (Chow Diet) 由Research Diets, Inc. 获得 (Cat#D12450Ji)。

[0933] 4.1.2. 动物

[0934] 将五周龄C57BL/6NRj雄性小鼠 (Janvier Labs, France) 维持在22℃下12小时光/暗循环 (7AM-7PM) ;任意提供食物及水。

[0935] 4.1.3. 研究设计

[0936] 在7天适应期之后, 对照组的小鼠的常规饮食由Chow饮食 (10kcal%脂肪) 替代, 或西方饮食 (WD) 组小鼠的常规饮食由高脂肪饮食 (60kcal%脂肪) 替代。此外, 对于WD组, 饮用水补充有15%果糖及1%右旋糖, 及每周两次更换水。使小鼠维持Chow或西方饮食持续6周, 每周测量体重。

[0937] 在此等42天诱导之后, 小鼠根据其体重及血糖随机分组。在第42天至第84天用媒剂 (PEG200/甲基纤维素0.5% (25/75) +1mol当量NaOH) 、二甲双胍 (150mg/kg, b.i.d., p.o. 于甲基纤维素0.5%) 或测试化合物 (5mg/kg, b.i.d., p.o. 于PEG200/甲基纤维素0.5% (25/75) +1mol当量NaOH) 给药小鼠。

[0938] 在第72天, 在未经麻醉小鼠上使用Bruker minispec LF50身体组成分析仪来测量脂肪及瘦体质量。

[0939] 在第74天, 进行胰岛素耐受性测试。在禁食6小时之后, 在T0时测量血糖随后使小鼠进行腹膜内胰岛素注射 (2U/kg) , 随后在T15、T30、T60及T90分钟时用手持型葡萄糖计量器, 通过刺破尾部静脉以便获得一滴血液来测量血糖。

[0940] 在第79天, 进行口服葡萄糖耐受性测试。在禁食18小时之后, 对小鼠进行给药以便在T0时达成T_{max}。在T0时测量血糖; 随后使小鼠进行腹膜内胰岛素注射 (1g/kg) , 及在T30、T60、T90及T120分钟时用手持型葡萄糖计量器测量血糖, 其通过刺破尾部静脉以便获得一滴血液。

[0941] 在第84天, 处死小鼠。在EDTA上收集血液, 离心并冷冻血浆。

[0942] 4.1.4. 疾病评估

[0943] 所测量参数为:

[0944] - 体重 (每周一次)

[0945] - 脂肪及瘦体质量分配 (D72)

[0946] - 胰岛素耐受性测试 (D74)

[0947] - 口服葡萄糖耐受性测试 (D79)

[0948] - 胰岛素抗性的稳态模型评估 (HOMA-IR, D84)

[0949] - Δ 空腹血糖 (D42至D79)

[0950] - 血液三酸甘油酯含量 (D84)

[0951] 4.1.5. 组织学

[0952] 在处死时, 收集一部分肝脏并固定于4%甲醛持续48小时, 随后包埋于石蜡中。将4 μ m厚切片用苏木精及曙红染色, 并扫描 (NanoZomer, Hamamatsu) , 随后通过影像分析 (CaloPix[®] 软件, TRIBVN Healthcare SAS) 定量。肝脏脂肪变性测量为脂质小滴面积/肝脏组织面积之百分比。

[0953] 4.2. 饮食诱导型肥胖症 (DIO) 小鼠模型

[0954] 此分析之目标为确定测试化合物对高脂肪、高果糖饮食小鼠模型中的葡萄糖概况的影响。

[0955] 4.2.1.材料

[0956] 高脂肪饮食由Research Diets, Inc.获得 (Cat#D12492)。

[0957] 来自Dietex International, Ltd.的大鼠及小鼠第1维持 (RM1) 膳食 (Cat# 801002)。

[0958] 4.2.2.动物

[0959] 将五周龄C57BL/6雄性小鼠 (Charles River, France) 维持在22℃下12小时光/暗循环 (8AM-8PM); 任意提供食物及水。

[0960] 在研究开始前十三周, 向动物喂入60kcal%高脂肪饮食及含15%果糖的饮用水。向对照动物喂入RM1饮食及自来水。

[0961] 4.2.3.研究设计

[0962] 在研究第0天, 使小鼠禁食6小时 (用自来水替代果糖) 并收集血液以测量葡萄糖、胰岛素, 并计算HOMA-IR。随后根据其体重及HOMA-IR将响应的DIO小鼠随机分为同质组。

[0963] 给药在第1天时开始, 持续连续6周。用媒剂 (PEG200/甲基纤维素0.5% (25/75))、吡格列酮 (30mg/kg, q.d., p.o. 于PEG200/甲基纤维素0.5% (25/75))、西他列汀 (50mg/kg, q.d., p.o. 于PEG200/甲基纤维素0.5% (25/75)) 或测试化合物 (30mg/kg, b.i.d., p.o. 于PEG200/甲基纤维素0.5% (25/75) +1mol当量NaOH) 给药小鼠。

[0964] 在第15、29及41天, 使小鼠禁食6小时, 及由尾部顶端收集血液 (+EDTA) 以测量血糖、胰岛素、游离脂肪酸、三酸甘油酯及总胆固醇。

[0965] 在第29天, 对小鼠进行口服葡萄糖耐受性测试。使小鼠禁食6小时 (+自来水) 及在快速注射葡萄糖溶液 (2g/kg) 之前 (T0) 及之后在15分钟、30分钟、60分钟、90分钟及120分钟时测量血糖。亦在葡萄糖快速注射之前和之后15分钟评定血浆胰岛素含量, 以评估葡萄糖诱导的胰岛素分泌。

[0966] 在第41天, 使小鼠进行胰岛素耐受性测试。在此情形下, 使小鼠禁食6小时 (+自来水) 及皮下注射胰岛素 (1U/kg) 之前及之后在15、30、60、90及120分钟测量血糖。

[0967] 在第42天, 对处理组进行稳定状态药物动力学取样。在给药后T0、15分钟、3小时及6小时对来自各组的小鼠进行取样。在此情形下, 血浆通过眼眶后窦收集于Li-肝素管中, 随后在3000rpm、4℃下离心20分钟。

[0968] 在第43天, 在最后一次给药之后约2小时, 通过在4%异氟烷下通过眼眶后窦及颈椎脱位进行的最大血液抽取处死小鼠。测量血浆三酸甘油酯, 及收集肝脏、胰脏及附睾白色脂肪组织 (eWAT)。

[0969] 4.2.4.疾病评估

[0970] 所测量参数为:

[0971] -体重 (每周一次)

[0972] -血液化学 (血糖、血浆胰岛素、HOMA-IR、血浆游离脂肪酸、血浆三酸甘油酯、血浆胆固醇) (第0、2、4、6周)

[0973] -胰岛素耐受性测试 (D41)

[0974] -口服葡萄糖耐受性测试 (D29)

[0975] -肝游离脂肪酸、肝胆固醇、肝三酸甘油酯 (D43)

[0976] -肝脏及右部eWAT重量 (D43)

[0977] 4.2.5. 组织学

[0978] 在处死时,收集一部分肝脏并固定于4%甲醛持续48小时,随后包埋于石蜡中。将4 μm 厚切片用苏木精及曙红染色,并扫描(NanoZomer, Hamamatsu),随后通过影像分析(CaloPix[®]软件, TRIBVN Healthcare SAS)定量。肝脏脂肪变性经测量为脂质小滴面积/肝脏组织面积之百分比。

[0979] 4.3. 糖尿病猴模型

[0980] 此分析之目标为在由高脂肪及高果糖组成的高卡路里饮食(HCD)下确定测试化合物对糖尿病非人类灵长类动物(NHP)的脂质代谢及葡萄糖处理的影响。

[0981] 4.3.1. 材料

[0982] 由TCI Europe NV (Cat#M2009)获得二甲双胍盐酸盐(CAS#1115-70-4)。

[0983] 高卡路里饮食(HCD)的组成示于表X中。

[0984] 表X: 高脂肪高果糖饮食(HCD)之营养物及能量组成

[0985]	营养物组成(重量%)						能量组成(cal%)		
	蛋白质	脂肪	纤维	钙	磷酸盐	胆固醇	蛋白质	脂肪	碳水化合物
	$\geq 16.3\%$	$\geq 17.7\%$	$\geq 1.9\%$	1.1%	0.6%	$\geq 0.5\%$	16.2%	39.5%	44.3% (来自果糖的总能量的10%)

[0986] 4.3.2. 动物

[0987] 基于其体重、葡萄糖、胰岛素含量及血脂参数选择雄性肥胖糖尿病食蟹猴。纳入标准如下:年龄 ≤ 22 岁;空腹血浆葡萄糖在120与300mg/dL之间;三酸甘油酯 $> 125\text{mg/dL}$ 及胰岛素 $> 75\text{mIU/mL}$ 。

[0988] 将动物维持在20℃至23℃及40至70%湿度下12小时光/暗循环(7AM至7PM)。随意提供水及每日两次向动物喂入富含季节性水果或蔬菜的高卡路里饮食(HCD)。

[0989] 4.3.3. 研究设计

[0990] 向动物喂入HCD持续16周,分成3个时段:

[0991] -基线:诱导期,2周HCD,接着2周适应、训练、媒介给药(b.i.d.)及收集基线数据,同时仍继续HCD。

[0992] -处理:将动物用媒介或药物处理(二甲双胍作为阳性对照,测试化合物单独或二甲双胍与测试化合物的组合)处理8周,同时仍继续喂入HCD。

[0993] -清除:在无处理下清除4周,同时仍继续喂入HCD。

[0994] 在基线期后,根据体重以及其血糖及脂质参数将动物随机分成4组。随后用媒介(甲基纤维素0.5%, b.i.d., p.o.)、二甲双胍(25mg/kg, b.i.d., p.o. 于甲基纤维素0.5%)、测试化合物单独(30mg/kg, 早晨时q.d., p.o. 于甲基纤维素0.5%+1mol当量NaOH, 下午时用媒介给药)或二甲双胍与测试化合物的组合(早晨:25mg/kg二甲双胍+30mg/kg测试化合物, 均于甲基纤维素0.5%中;下午:25mg/kg二甲双胍于甲基纤维素0.5%中)给药小鼠。

[0995] 在4周处理后,由于一些经药物处理动物的一些轻度临床症状(软便及一些呕吐),所有剂量的二甲双胍及测试化合物降低三分之一。在剂量减少后,此等轻度临床症状在其他4周处理中得以改善。

[0996] 研究之处理组概述于表XI中。

[0997] 表XI: 研究组概述

组#	组	目的	剂量(第1周至第4周)	剂量(第5周至第8周)	媒剂	给药方案	途径	N
1	媒剂	阴性对照	—	—	甲基纤维素 0.5%	b.i.d.	p.o.	6
2	二甲双胍	阳性对照	25 mg/kg	16.7 mg/kg	甲基纤维素 0.5%	b.i.d.	p.o.	6
3	测试化合物	测试	30 mg/kg	20 mg/kg	甲基纤维素 0.5% + 1 mol当量 NaOH	q.d.	p.o.	6
4	二甲双胍 + 测试化合物	测试	25 mg/kg + 30 mg/kg	16.7 mg/kg + 20 mg/kg	甲基纤维素 0.5%	b.i.d. + q.d.	p.o.	6

[0999] 4.3.4. 疾病评估

[1000] 在处理8周期间以及在清除4周期间每周一次测量以下参数:

[1001] - 体重

[1002] - 食物消耗

[1003] - 血液化学 (空腹血糖、血浆三酸甘油酯、血浆总胆固醇、低密度脂蛋白 (LDL) 及高密度脂蛋白 (HDL))

[1004] 在处理开始之前 (基线)、在处理期结束时 (第8周) 及在清除4周之后 (第12周) 测量禁食动物的口服葡萄糖耐受性。

[1005] 肝回声衰减为通过超声波技术测量的肝脏脂肪变性的标志。在基线时及在8周处理期结束时, 通过计算超声波对肝脏组织近段及远段区域的回声衰减得到肝回声测量值。使用肾脏皮质区作为参考区域, 其在处理期预期不存在变化。数据表示为H/R: 肝 (右叶) / 肾皮质 (右肾) 回声比率。

[1006] 4.3.5. 结果

[1007] 当在此方案中测试时, 针对Cpd 18得到以下数据 (仅对在处理期内可收集完整数据集的动物进行数据分析):

[1008] 表XII: 体重变化 (自基线变化%)

[1009]

周	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
时段	处理								清除			
第1组	2.1	2.5	3.6	2.5	3.1	2.2	1.6	2.9	2.4	1.9	2.5	1.4
s.e.m.	0.8	0.6	1.0	1.3	1.2	0.9	1.0	0.9	1.0	1.1	1.1	1.2
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
第2组	1.0	-0.7	-1.3	-5.2	-5.1	-6.1	-6.6	-6.2	-6.5	-7.3	-6.3	-6.1
s.e.m.	0.4	1.3	1.8	1.5	2.3	3.3	3.8	4.4	4.8	4.6	4.4	4.3
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
p值	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
第3组	0.4	-1.9	-3.8	-5.6	-7.5	-9.8	-11.9	-12.6	-13.6	-14.5	-14.3	-14.8
s.e.m.	0.7	0.7	1.7	1.8	2.7	3.7	4.3	5.0	5.1	5.2	4.9	5.3
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	*	*	**	**	**
第4组	-0.6	-3.8	-5.7	-8.1	-11.7	-14.2	-16.4	-15.9	-16.9	-16.7	-15.0	-14.7
s.e.m.	1.6	2.3	3.1	3.1	3.8	4.3	4.8	4.9	4.8	4.9	4.8	4.6
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	ns	ns	*	*	**	**	**	**	**	**

[1010] ns:不显著|相对于媒介组,p值:***(<0.001) -**(<0.01) -*(<0.05),其使用在时间点上具有异质Toeplitz相关性的重复测量(纵向混合)模型,接着Tukey's多重比较程序

[1011] 表XIII:HbA1c变化(自基线变化%)

[1012]

周	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
时段	处理								清除			
第1组	-2.4	-5.4	-6.3	-6.5	-6.4	-5.5	-2.5	-4.8	-8.4	-10.1	-6.2	-5.4
s.e.m.	1.0	1.2	1.5	1.3	3.4	2.7	2.8	3.3	2.3	3.9	5.0	4.0
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
第2组	-2.8	-12.3	-17.2	-18.9	-28.6	-30.9	-28.0	-20.5	-24.1	-23.5	-30.1	-28.6
s.e.m.	1.4	2.9	2.7	3.4	2.3	2.0	3.5	5.8	5.8	7.5	3.8	5.3
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
p值	ns	ns	**	ns	***	***	***	**	ns	ns	**	*
第3组	-6.3	-9.4	-17.2	-24.1	-19.9	-24.3	-21.4	-20.3	-30.7	-25.6	-21.3	-27.9
s.e.m.	1.3	1.0	4.1	7.4	4.3	2.5	4.1	3.5	9.8	1.6	1.2	7.0
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	*	*	*	***	*	ns	ns	ns	ns	*
第4组	-3.2	-9.6	-14.1	-16.9	-20.6	-26.1	-22.9	-28.5	-29.7	-31.7	-29.9	-33.4
s.e.m.	2.2	1.2	1.6	3.3	4.5	2.4	6.5	5.3	8.1	6.9	6.8	7.6
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	ns	ns	*	***	**	**	ns	ns	**	**

[1013] ns:不显著|相对于媒介组,p值:***(<0.001) -**(<0.01) -*(<0.05),其使用在时间点上具有异质一级自回归相关性的重复测量(纵向混合)模型,接着Tukey's多重比较程序

[1014] 表XIV:口服葡萄糖耐受性测试(葡萄糖AUC mmol/L*min)

周	0	8	12
	基线	处理	清除
第1组	2568	3192	3249
s.e.m.	354	255	295
N	6	6	6
第2组	2167	1562	2376
s.e.m.	418	300	491
N	6	6	6
p值	ns	*	ns
第3组	2371	2307	2291
s.e.m.	464	486	540
N	5	5	5
p值	ns	ns	ns
周	0	8	12
	基线	处理	清除
第4组	2182	1136	1710
s.e.m.	385	178	507
N	5	5	4
p值	ns	**	ns

[1017] ns:不显著|相对于媒介组,p值:***(<0.001) -**(<0.01) -*(<0.05),其使用在时间点上具有化合物对称性相关性的重复测量(纵向混合)模型,接着Tukey's多重比较程序

[1018] 表XV:三酸甘油酯变化(自基线变化%)

[1019]

周	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
时段	处理								清除			
第1组	31.6	15.6	88.9	82.5	93.7	90.3	139.8	191.8	181.0	235.7	336.1	235.5
s.e.m.	20.4	23.9	41.6	34.2	50.9	32.1	49.7	80.3	78.6	106.6	120.5	82.8
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
第2组	-33.3	-31.2	-36.7	-44.2	-62.6	-59.6	-55.9	-39.3	-33.4	9.8	49.7	32.2
s.e.m.	12.8	17.3	15.8	14.4	6.7	7.3	8.0	15.8	27.7	72.8	85.8	70.1
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
p值	ns	ns	*	**	**	***	***	**	**	*	*	ns
第3组	-20.2	-56.1	-41.6	-44.5	-44.4	-46.2	-35.0	-37.4	-49.3	-45.9	-19.9	18.8
s.e.m.	16.6	9.9	13.8	20.5	23.3	22.2	14.6	12.4	17.2	6.3	15.0	68.5
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	**	**	*	***	***	**	**	*	**	ns
第4组	-31.7	-30.0	-28.2	-48.3	-52.3	-50.8	-63.2	-56.1	-60.2	-58.1	-41.4	-65.4
s.e.m.	7.1	15.2	23.1	7.2	9.4	7.8	8.4	6.9	11.2	15.4	12.2	6.5
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	*	**	*	***	***	**	**	**	**	**

[1020] ns:不显著|相对于媒介组,p值:***(<0.001) -**(<0.01) -*(<0.05),其使用在时间点上具有异质一级自回归相关性的重复测量(纵向混合)模型,接着Tukey's多重比较程序

[1021] 表XVI:总胆固醇变化(自基线变化%)

[1022]

周	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
时段	处理								清除			
第1组	69.5	88.2	116.7	144.8	138.1	153.3	179.3	196.5	185.9	190.6	207.7	230.3
s.e.m.	18.1	27.6	40.3	45.0	49.7	47.1	58.8	69.3	69.1	67.4	75.3	77.5
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
第2组	48.2	33.8	18.6	28.0	3.2	-6.7	-12.0	-5.1	5.8	42.4	83.8	115.8
s.e.m.	11.0	22.4	24.2	35.2	21.7	13.0	12.9	16.7	21.8	34.3	43.7	46.5
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
p值	ns	ns	ns	ns	*	*	**	**	**	*	ns	ns
第3组	46.1	41.5	22.3	-22.3	-21.0	-26.5	-30.5	-20.4	-31.5	-8.2	15.5	48.7
s.e.m.	23.3	28.9	24.0	19.6	12.5	14.9	15.0	17.0	12.8	14.8	19.0	39.8
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	ns	*	*	*	**	***	**	**	**	*
第4组	50.9	30.3	20.9	-22.6	-7.8	-2.6	-32.9	-26.1	-15.5	10.9	28.5	58.3
s.e.m.	19.4	9.0	12.9	7.9	8.4	8.0	15.0	14.5	19.2	20.3	18.3	21.6
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	ns	*	*	**	**	***	***	**	**	**

[1023] ns:不显著|相对于媒介组,p值:***(<0.001) -**(<0.01) -*(<0.05),其使用在时间点上具有Toeplitz相关性的重复测量(纵向混合)模型,接着Tukey's多重比较程序

[1024] 表XVII:HDL变化(自基线变化%)

[1025]

周	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
时段	处理								清除			
第1组	1.6	0.7	-11.2	-15.2	-17.0	-13.9	-10.6	-8.8	-6.4	-1.6	-11.1	-4.4
s.e.m.	5.0	4.2	5.8	5.5	6.2	3.3	6.8	8.0	4.2	5.5	5.2	5.4
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
第2组	14.1	8.4	6.2	-4.3	4.2	11.7	13.0	12.4	13.5	22.7	21.2	24.9
s.e.m.	4.8	4.0	6.1	12.7	11.4	8.1	7.1	5.9	8.0	11.8	13.1	9.8
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
p值	ns	ns	ns	ns	ns	*	ns	ns	ns	ns	ns	ns
第3组	18.6	3.7	7.7	-12.0	1.0	9.5	8.3	-0.9	1.5	8.0	21.9	23.9
s.e.m.	6.0	8.7	11.0	13.1	11.3	11.8	14.8	8.0	6.0	7.3	6.0	12.8
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
第4组	2.1	-13.1	-14.9	-16.0	-6.9	0.3	0.9	8.7	18.9	6.0	11.0	12.0
s.e.m.	5.7	4.5	4.5	5.6	3.0	4.6	7.4	7.9	10.5	13.2	12.4	12.4
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns

[1026] ns:不显著|相对于媒介组,p值:***(<0.001) -**(<0.01) -*(<0.05),其使用在时间点上具有异质一级自回归相关性的重复测量(纵向混合)模型,接着Tukey's多重比较程序

[1027] 表XVIII:LDL变化(自基线变化%)

[1028]

周	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
时段	处理								清除			
第1组	84.9	106.7	134.5	161.7	164.4	182.0	207.8	221.4	210.4	213.5	233.0	272.1
s.e.m.	20.7	35.5	47.7	52.4	63.8	60.7	73.0	84.9	81.8	79.9	89.2	102.1
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
第2组	52.8	38.3	16.6	31.0	5.1	-10.5	-17.2	-10.5	-1.6	38.6	81.5	118.6
s.e.m.	13.2	27.0	29.4	43.0	27.8	17.0	15.7	19.7	24.3	36.4	40.6	44.6
N	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
p值	ns	ns	ns	ns	ns	**	**	**	**	*	ns	ns
第3组	60.5	58.3	35.1	-28.7	-27.5	-33.2	-39.4	-27.9	-41.8	-13.5	10.2	46.2
s.e.m.	31.3	37.6	33.5	24.0	18.2	19.9	19.2	21.4	15.8	18.2	21.3	38.0
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	ns	ns	*	**	**	**	**	**	*	*

[1029]

周	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
时段	处理								清除			
第4组	67.1	46.7	33.6	-21.9	0.0	2.1	-38.5	-32.5	-20.0	29.3	45.1	87.5
s.e.m.	17.8	10.0	15.5	9.4	13.8	10.0	17.2	16.9	24.1	38.9	31.8	42.2
N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
p值	ns	ns	ns	ns	ns	*	**	**	**	*	*	ns

[1030] ns:不显著|相对于媒介组,p值:***(<0.001) -**(<0.01) -*(<0.05),其使用在时间点上具有异质一级自回归相关性的重复测量(纵向混合)模型,接着Tukey's多重比较程序

[1031] 表XIX:肝回声(H/R比率)

周	-3	9
时段	基线	清除
第1组	1.10	1.29
s.e.m.	0.12	0.11
N	6	6
第2组	1.21	1.37
s.e.m.	0.13	0.13
N	6	6
第3组	1.13	1.03
s.e.m.	0.17	0.09
N	5	5
第4组	1.24	1.14
s.e.m.	0.24	0.10
N	5	5

[1032] 最终批注

[1034] 本领域技术人员将了解,上文的描述本质上为例示性及说明性的,且欲说明本发明及其优选实施方案。通过常规实验,技术人员将了解可作出明显修改和变化而不悖离本发明的精神。在随附权利要求范围内的所有此类修改欲包括于本文中。因此,本发明意欲并非由上述描述,而是由以下权利要求及其等效物定义。

[1035] 本说明书中所引用的所有公开文本(包括(但不限于)专利及专利申请)并入本文作为参考,就像各个别公开文本特定地且个别地指出就像充分阐述一样以引用的方式并入本文中。

[1036] 应理解,诸如各种化合物的分化细胞穿透能力的因素可造成活体外生物化学分析和细胞分析中化合物活性之间的差异。

[1037] 本申请中给出及阐述的本发明化合物的至少一些化学名称已通过使用市售化学命名软件程序自动产生,且尚未独立验证。执行此功能的代表性程序包括由OpenEye Scientific Software, Inc.出售的Lexichem[®]命名工具及由MDL, Inc.出售的Autonom Software工具。在指定化学名称与描绘结构相异之情形中,应以描绘结构为主。

[1038] 文献

[1039] Bundgaard H.1985.Design of prodrugs,Elsevier。

[1040] Hao H-X等人2007.PAS kinase is required for normal cellular energy balance.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.104,15466-15471。

[1041] Hao H-X,Rutter J.2008.The role of PAS kinase in regulating energy

metabolism.IUBMB Life 60,204-209。

[1042] Katschinski DM等人2003.Targeted disruption of the mouse PAS domain serine/threonine kinase PASKIN.Mol.Cell.Biol.23,6780-6789。

[1043] Moller DE,Kaufman KD.2005.Metabolic syndrome:a clinical and molecular perspective.Annu.Rev.Med.56,45-62。

[1044] Pérez-García A等人2018.High-fat diet alters PAS kinase regulation by fasting and feeding in liver.J.Nutr.Biochem.57,14-25。

[1045] Wu X等人2014.PAS kinase drives lipogenesis through SREBP-1maturation.Cell Rep.8,242-255。

[1046] Wuts PGM,Green TW.2006.Green's Protective groups in Organic Synthesis 4th ed.,Wiley-Interscience。

[1047] Zhang D等人2015.Per-Arnt-Sim Kinase (PASK):An Emerging Regulator of Mammalian Glucose and Lipid Metabolism.Nutrients 7,7437-7450。

序列表

- <110> 加拉帕戈斯股份有限公司
 <120> 作为PASK抑制剂的吡唑并吡啶衍生物
 <130> GAL-286-WO-PCT
 <150> GB1902490.0
 <151> 2019-02-25
 <160> 2
 <170> PatentIn 版本 3.5
 <210> 1
 <211> 9428
 <212> DNA
 <213> 人工序列

- <220>
 <223> pcDNA3.1-PASK (FL, WT)-FLAG

[0001]

<400> 1
 gacggatcgg gagatctccc gatcccctat ggtgcactct cagtacaatc tgctctgatg 60
 ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggtcgct gagtagtgcg 120
 cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc 180
 ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatagc cgttgacatt 240
 gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagtcat agcccatata 300
 tggagtccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcg tggctgaccg cccaacgacc 360
 cccgccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacgccaata gggactttcc 420
 attgacgtca atgggtggag tatttacggt aaactgccc cttggcagta catcaagtgt 480
 atcatatgcc aagtacgcc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt 540
 atgccagta catgacctta tgggactttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca 600
 tcgtattac catggtgatg cggttttggc agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg 660
 actcacggg atttccaagt ctccaccca ttgacgtcaa tgggagttt ttttggcacc 720
 aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccg cccattgacg caaatggcg 780
 gtaggcgtgt acggtgggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca 840
 ctgcttactg gcttatcgaa attaatacga ctactatag ggagacccaa gctggctagc 900
 gtttaaactt aagcttgga ccgagctcg atccactagt ccagtgtgtt ggaattctgc 960
 agatatccag cacagtggcg gccgcatgga ggacggggc ttaacagcct ttgaagagga 1020
 ccagagatgc ctttccaga gcctcccctt gccagtgtca gcagagggcc cagctgcaca 1080
 gaccactgct gagcccagca ggtcgttttc ctaccccac agacacctga gcagaaggaa 1140
 tgggctttcc agactctgcc agagcaggac agcgtctct gaagacagat ggagctccta 1200
 ttgtctatca tcactggctg ccagaatat ttgtacaagt aaactgcact gcctgtctgc 1260

[0002]

```

ccctgagcac acggaccctg ccgaaccgcg gggcagtggt tcctgctgct ccctgctgcg 1320
gggactgtcc tcagggtggt cctcacctct gcttcggcc cctgtgtgca accctaacaa 1380
ggccatcttc acggtggatg ccaagaccac agagatcctg gttgctaacg acaaagcttg 1440
cgggtcctct gggtagacga gccaggacct gattggccag aagctcacgc agttctttct 1500
gaggtcagat tctgatgtgg tggaggccct cagcaggagg cacatggagg ccgacggcca 1560
cgctgcggtg gtgtttggca cgggtggtga catcatcagc cgtagtgggg agaagattcc 1620
agtgtctgtg tggatgaaga ggatcgcgca ggagcgccgc ctatgctgcg tgggtgtcct 1680
ggagccctg gagagggtct cgacctgggt cgctttccag agcgtggca ccgtcacgtc 1740
atgtgacagt ctctttgctc atcttcacgg gtacgtgtct ggggaggacg tggctgggca 1800
gcatacaca gacctgatcc ctctgtgca gctccctcct tctggccagc acatccaaa 1860
gaatctcaag attcagaggt ctgttgaag agccagggac ggtaccacct tccctctgag 1920
cttaaagctg aaatcccaac ccagcagcga ggagcgacc accggtgagg cggccctgt 1980
gagcggctac cgggcatctg tctgggtgtt ctgcaccatc agtggcctca tcaccctcct 2040
gccggatggg accatccacg gcatcaacca cagcttcgcg ctgacactgt ttggttacgg 2100
aaagacggag ctctgggca agaatacac ttctctgatt cctggtttct acagctacat 2160
ggaccttgcg tacaacagct cattacagct ccagacctg gccagctgcc tggacgtcgg 2220
caatgagagt ggggtgtggg agagaacctt ggacctgtgg cagggccagg acccagctga 2280
ggggggccag gatccaagga ttaatgtcgt gcttgctggt ggccacgttg tgccccgaga 2340
tgagatccgg aagctgatgg aaagccaaga catcttcacc gggactcaga ctgagctgat 2400
tgctggaggc cagctccttt cctgcctctc acctcagcct gctccagggg tggacaatgt 2460
cccagaagga agcctgccag tgcacggtga acaggcgctg cccaaggacc agcaaatcac 2520
tgcttgggg agagaggaac ctgtggcaat agagagcccc ggacaggatc ttctgggaga 2580
aagcaggtct gaaccagtgg atgtgaagcc atttgcttcc tgcgaagatt ctgaagctcc 2640
agtccagct gaggatgggg gcagtgatgc tggcatgtgt ggctgtgtc agaaggccca 2700
gctagagcgg atgggagtca gtgtcccgag cggttcagac ctttgggctg gggctgccgt 2760
ggccaagccc caggccaagg gtcagctggc ggggggcagc ctctgatgc actgcccttg 2820
ctatgggagt gaatggggct tgtgtggcg aagccaggac ttggcccca gccctcttg 2880
gatggcagc ctctcgtttg ggacacctac tctagatgag ccgtggctgg gagtggaaaa 2940
cgaccgagaa gagctgcaga cctgcttgat taaggagcag ctgtcccagt tgagccttg 3000
aggagccctg gatgtcccc acgccgaact cgttcgaca gagtgccagg ctgtcaccgc 3060
tcctgtgtcg tcctgcgac tgggaggcag agacctgtgc ggtggtgca cgggcagctc 3120
ctcagcctgc tatgccttgg ccacggacct ccctgggggc ctggaagcag tggaggccca 3180
ggaggttgat gtgaattcgt ttctctggaa cctcaaggaa ctctttttca gtgaccagac 3240
agaccaaacg tcatcaaatt gtctctgtgc tacgtctgaa ctgagagaga caccctcttc 3300

```

	cttggcagtg ggctccgac cagatgtagg cagtctccag gaacaggggt cgtgtgtcct	3360
	ggatgacagg gagctgttac tactgaccgg cacctgtgtt gaccttgcc aagcccgacg	3420
	gttccgggag agctgtgtgg gacatgatcc aacagaaccg cttagagttt gtttgggtgc	3480
	ctctgagcat tatgcagcaa gcgacagaga aagcccagga cacgttcctt ccacgttggg	3540
	tgctggccct gaggacacgt gcccatcagc agaggagcca aggetgaacg tccaggtcac	3600
	ctccacgccc gtgatcgtga tgcgcggggc tgctggcctg cagcgggaga tccaggaggg	3660
	tgcttactcc gggagctgct accatcgaga tggcttacgg ctgagtatac agtttgaggt	3720
	gaggcgggtg gagctccagg gccccacacc tctgttctgc tgctggctgg tgaagacct	3780
	cctccacagc caacgcgact cagccgccag gaccgcctg ttccttgcca gcctgcccgg	3840
	ctccacccac tctaccgctg ctgagctcac cggaccacgc ctggtggaag tgctcagagc	3900
	cagaccttgg tttagaggag cccccaaggc tgtggaactg gagggggttg cggcctgtga	3960
	ggcgagtagc tccaaaagt acagtacat gagcccgtg ggcagtgggg ccttcggctt	4020
	cgtgtggact gctgtggaca aggaaaaaa caaggagtg gtggtgaagt ttattaagaa	4080
	ggagaaggtc ttggaggatt gttggattga ggatcccaa cttgggaaag ttactttaga	4140
	gatcgcaatt ctatccaggg tggagcacgc caatatcatc aaggtattgg atatatttga	4200
	aaaccaaggg ttcttcacg ttgtgatgga gaagcacggc tccggcctag acctcttcgc	4260
[0003]	tttcatcgac cgccacccca ggctggatga gccctggcg agctacatct tccgacaact	4320
	agtgtcagca gtgggatacc tgcgcttgaa ggacatcatc caccgtgaca tcaaggatga	4380
	gaacatcgtg atcgccgagg acttcacaat caagctgata gactttggct cggccgccta	4440
	cttggaaagg ggaataattat ttatacttt ttgtgggacc atcgagtact gtgcaccgga	4500
	agttctcatg gggaatccct acagagggcc ggagctggag atgtggtctc tgggagtcac	4560
	tctgtacacg ctggtctttg aggagaacct cttctgtgag ctggaggaga ccgtggaggc	4620
	tgccatacac ccgccatacc tgggtgtcaa agaactcatg agccttgtgt ctgggtgct	4680
	gcagccagtc cctgagagac gcaccacctt ggagaagctg gtgacagacc cgtgggtaac	4740
	acagcctgtg aatcttgctg actatacatg ggaagagtg ttctgagtaa acaagccaga	4800
	aagtggagtt ctgtccgctg cgagcctgga gatggggaac aggagcctga gtgatgtggc	4860
	ccaggctcag gagctttgtg ggggccccgt tccaggcgag gctcctaag gccaaggctg	4920
	tttgcacccc ggggatcccc gtctgtgac cagcgattac aaggatgacg atgataagta	4980
	gtgactcgag tctagagggc ccgtttaaac ccgctgatca gcctcgactg tgcttctag	5040
	ttccagcca tctgttgttt gccctcccc cgtgccttcc ttgacctgg aaggtgccac	5100
	tcccactgtc ctttcctaat aaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca	5160
	ttctattctg ggggtgggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag	5220
	caggcatgct ggggatcgcg tgggctctat ggcttctgag gcggaagaa ccagctgggg	5280

[0004]

```

ctctaggggg tatccccacg cgccctgtag cggcgcata agcgcggcgg gtgtggtggt 5340
tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgtcctt tcgctttctt 5400
cccttccttt ctgcccacgt tcgcccgtt tccccgtaa gctctaaatc gggggctccc 5460
tttaggggtc cgatttagtg ctttacgga cctcgacccc aaaaaacttg attagggtga 5520
tggttcacgt agtgggcat cgccctgata gacggttttt cgcccttga cgttgagtc 5580
cacgttcttt aatagtggac tctgttcca aactggaaca aactcaacc ctatctcgtt 5640
ctattctttt gatttataag ggattttgcc gatttcggcc tattggttaa aaaatgagct 5700
gatttaacaa aaatttaacg cgaattaatt ctgtggaatg tgtgtcagtt aggggttgga 5760
aagtcccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcattctaa ttagtcagca 5820
accagggtgtg gaaagtcccc aggtcccca gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc 5880
aattagtcag caaccatagt cccgcccta actccgcca tccccccct aactccgcc 5940
agtccgccc atttccgcc ccatggctga ctaattttt ttatttatgc agaggccgag 6000
gccgcctctg cctctgagct attcagaag tagtgaggag gcttttttg aggcctaggc 6060
ttttcaaaa agtccccggg agcttgtata tccattttc gatctgatca agagacagga 6120
tgaggatcgt ttcgatgat tgaacaagat ggattgcacg caggttctcc ggccgcttg 6180
gtggagaggc tattcggtta tgaactggca caacagacaa tcggctgctc tgatccgcc 6240
gtgttccggc tgtcagcgca ggggcgccc gttcttttg tcaagaccga cctgtccggt 6300
gccctgaatg aactgcagga cgaggcagcg cggctatcgt ggctggccac gacgggcgtt 6360
ccttgccag ctgtgctga cgttgctact gaagcgggaa gggactggct gctattgggc 6420
gaagtccgg ggcaggatct cctgtcatct cacctgtctc ctgccagaa agtatccatc 6480
atggctgatg caatgcggcg gctgcatacg ctgatccg ctacctgcc attcgaccac 6540
caagcgaaac atcgcatga gcgagcacgt actcgatgg aagccggtct tgtcagcag 6600
gatgatctgg acgaagacga tcaggggctc gcgcagccg aactgttcgc caggctcaag 6660
gcgcgatgc ccgacggcga ggatctgctc gtgacctatg gcgatgctg cttgccgaat 6720
atcatggttg aaaaaggccg cttttctgga ttcactgact gtggccggtt ggggtgtggc 6780
gaccgtatc aggcatagc gttggctacc cgtgatattg ctgaagagct tggcggcgaa 6840
tggtctgacc gcttctctg gttttacggt atcgccgctc ccgattcgca gcgcacgcc 6900
ttctatgcc ttcttgacga gttcttctga gcgggactct ggggttcgaa atgaccgacc 6960
aagcgacgcc caacctgcca tcagagatt tcgattccac cgccgccttc tatgaaaggt 7020
tggtcttcgg aatcgttttc cgggacgcc gctggatgat cctccagcg ggggatctca 7080
tgctggagtt cttcgccac cccaacttgt ttattgcagc ttataatggt tacaataaa 7140
gcaatagcat cacaaattc acaataaag ctttttttc actgcattct agttgtggtt 7200
tgtcaaaact catcaatgta tcttatcatg tctgtatacc gtcgacctct agctagagct 7260
tgcgtaatc atggtcatag ctgtttcctg tgtgaaattg ttatccgctc acaattccac 7320

```

	acaacatacg agccggaagc ataaagtgt aagcctgggg tgcctaata gtagagtaac	7380
	tcacattaat tgcgttgcgc tcaactgccg ctttccagtc gggaacctg tcgtgccagc	7440
	tgcattaatg aatcggccaa cgcgcgggga gaggcggtt gcgtattggg cgtcttccg	7500
	cttcctcgct cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg giatcagctc	7560
	actcaaagcg ggtataacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga aagaacatgt	7620
	gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc	7680
	ataggctccg ccccccagc gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa	7740
	acccgacagg actataaaga taccaggcgt tccccctgg aagtccttc gtgcgtctc	7800
	ctgttccgac cctgccgtt accggatacc tgtccgctt tctcccttcg ggaagcgtgg	7860
	cgctttctca tagctcacgc ttaggtatc tcagttcggg ttaggtcgtt cgctccaagc	7920
	tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgtg cgccttatcc ggttaactatc	7980
	gtcttgagtc caaccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggttaaca	8040
	ggattagcag agcgaggtat gtaggcggtg ctacagagtt ctgaagtgg tggcctaact	8100
	acggctacac tagaagaaca gtatttggt tctgcgtct gctgaagcca gttaccttcg	8160
	gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca acaaaaccac cgctggtagc ggtttttttg	8220
	tttgcaagca gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct ttgatctttt	8280
[0005]	ctacggggtc tgacgctcag tggaacgaaa actcacgtta agggattttg gtcatgagat	8340
	tatcaaaaag gatcttcacc tagatcctt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct	8400
	aaagtatata tgagtaaaact tggcttgaca gttaccaatg cttaatcagt gaggcaccta	8460
	tctcagcgat ctgtctattt cgttcatcca tagttgctg actccccgtc gtgtagataa	8520
	ctacgatacg ggagggctta ccatctggcc ccagtgtgc aatgataacc cgagaccac	8580
	gtcaccggc tcagattta tcagcaataa accagccagc cggaagggcc gagcgagaa	8640
	gtgtctctg aactttatcc gcttcatcc agtctattaa ttgttgccg gaagctagag	8700
	taagtagttc gccagttaat agtttgcga acgttgttg cattgtaca ggcatcgtgg	8760
	gtcacgctc gtcgtttgg atggcttcat tcagctccg ttccaacga tcaaggcgag	8820
	ttacatgate ccccatgttg tgcaaaaaag cggtagctc ctteggctc ccgatcgttg	8880
	tcagaagtaa gttggccgca gtgttatcac tcatggttat ggcagcactg cataattctc	8940
	ttactgtcat gccatccgta agatgtttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcac	9000
	tctgagaata gtgtatcgcg cgaccgagtt gctcttgccc ggcgtcaata cgggataata	9060
	ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatcattgg aaaacgttct tcggggcgaa	9120
	aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaaccact cgtgcacca	9180
	actgatcttc agcatctttt actttcacca gcgtttctgg gtgagcaaaa acaggaaggc	9240
	aaaatgccgc aaaaaaggga ataaggcgca caggaaatg ttgaatactc atactcttc	9300

tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatttg	9360
aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtgccac	9420
ctgacgtc	9428
<210> 2	
<211> 9428	
<212> DNA	
<213> 人工序列	
<220>	
<223> pcDNA3.1-PASK (FL, DN)-FLAG	
<400> 2	
gacggatcgg gagatctccc gateccctat ggtgcactct cagtacaatc tgcctgatg	60
ccgcatagtt aagccagtat ctgctccctg cttgtgtgtt ggaggctcgt gagtagtgcg	120
cgagcaaaat ttaagctaca acaaggcaag gcttgaccga caattgcatg aagaatctgc	180
ttagggttag gcgttttgcg ctgcttcgcg atgtacgggc cagatatacg cgttgacatt	240
gattattgac tagttattaa tagtaatcaa ttacggggtc attagtcat agcccatata	300
tggagttccg cgttacataa cttacggtaa atggcccgcc tggctgaccg cccaacgacc	360
cccgccatt gacgtcaata atgacgtatg ttcccatagt aacccaata gggactttcc	420
attgacgtca atgggtggag tatttacgtt aaactgccca cttggcagta catcaagtg	480
atcatatgcc aagtacgccc cctattgacg tcaatgacgg taaatggccc gcctggcatt	540
atgccagta catgacctta tgggactttc ctacttgga gtacatctac gtattagtca	600
tcgtattac catggtgatg cggttttgac agtacatcaa tgggcgtgga tagcggtttg	660
actcacgggg atttccaagt ctccacccca ttgacgtcaa tgggagtttg ttttgcacc	720
aaaatcaacg ggactttcca aaatgtcgta acaactccgc cccattgacg caaatgggag	780
gtaggcgtgt acgggtggag gtctatataa gcagagctct ctggctaact agagaacca	840
ctgcttactg gcttatcgaa attaatatga ctactatag ggagacccaa gctggctagc	900
gtttaaactt aagcttggtt ccgagctcgg atccactagt ccagtgtggt ggaattctgc	960
agatatccag cacagtggcg gccgcatgga ggacgggggc ttaacagcct ttgaagagga	1020
ccagagatgc ctttccaga gcctccctt gccagtgtca gcagaggcc cagctgcaca	1080
gaccactgct gagccagca ggtcgttttc ctacgccac agacacctga gcagaaggaa	1140
tgggctttcc agactctgcc agagcaggac agcgtctct gaagacagat ggagctccta	1200
ttgtctatca tcaactgctg ccagaatat ttgtacaagt aaactgcact gccctgctgc	1260
ccctgagcac acggaccgt ccgaaccgag gggcagtggt tcctgctgct ccctgctgag	1320
gggactgtcc tcagggtggt cctcactct gcttccggcc cctgtgtgca accctaaca	1380
ggccatcttc acggtggatg ccaagaccac agagatcctg gttgctaacg acaaagcttg	1440
cgggtcctg gggtacagca gccaggacct gattggccag aagctcacgc agttctttct	1500
gaggtcagat tctgatgtgg tggaggccct cagcaggag cacatggagg ccgacggcca	1560

[0006]

	cgctgcggtg gtgtttggca cggtaggtgga catcatcagc cgtagtgggg agaagattcc	1620
	agtgtctgtg tggatgaaga ggatgcggca ggagcgccgc ctatgctgcg tggtagtcct	1680
	ggagcccggtg gagagggtct cgacctgggt cgctttccag agcgatggca ccgtcacgtc	1740
	atgtgacagt ctctttgctc atcttcacgg gtacgtgtct ggggaggacg tggctgggca	1800
	gcatatcaca gacctgatcc ctctgtgca gctccctcct tctggccagc acateccaaa	1860
	gaatctcaag attcagaggt ctgttggaag agccaggac ggtaccacct tccctctgag	1920
	cttaaagctg aaatcccaac ccagcagcga ggagcgacc accggtgagg cggccctgt	1980
	gagcggctac cgggcatctg tctgggtgtt ctgcaccatc agtggcctca tcacctcct	2040
	gccggatggg accatccacg gcatcaacca cagcttcgcg ctgacactgt ttggttacgg	2100
	aaagacggag ctcttggtgca agaatacac tttctgatt cctggtttct acagctacat	2160
	ggaccttgcg tacaacagct cattacagct ccagacctg gccagctgcc tggacgtcgg	2220
	caatgagagt ggggtgtggg agagaacctt ggacctgtg caggccagg acccagctga	2280
	ggggggccag gatccaagga ttaatgtcgt gcttgctggt ggccacgttg tgccccgaga	2340
	tgagatccgg aagctgatgg aaagccaaga catcttcacc gggactcaga ctgagctgat	2400
	tgtgtggagc cagctccttt cctgcctctc acctcagcct gctccagggg tggacaatgt	2460
	cccagaagga agcctgccag tgcacgtgta acaggcgctg cccaaggacc agcaaatac	2520
[0007]	tgccttgggg agagaggaac ctgtggcaat agagagcccc ggacaggatc ttctgggaga	2580
	aagcaggtct gaaccagtgg atgtgaagcc atttgcttcc tgcgaagatt ctgaagctcc	2640
	agtcccagct gaggatgggg gcagtgatgc tggcatgtgt ggcctgtgtc agaaggccca	2700
	gctagagcgg atgggagtca gtgtccccag cggttcagac ctttgggctg gggctgccgt	2760
	ggccaagccc caggccaagg gtcagctggc ggggggcagc ctctgatgc actgcccttg	2820
	ctatgggagt gaatggggct tgtggtggcg aagccaggac ttggcccca gccctcttg	2880
	gatggcagcg ctctcgtttg ggacacctac tctagatgag ccgtggctgg gagtggaaaa	2940
	cgaccgagaa gagctgcaga cctgcttgat taaggagcag ctgtcccagt tgagccttgc	3000
	aggagccctg gatgtcccc acgccgaact cgttccgaca gagtgccagg ctgtcaccgc	3060
	tcctgtgtcg tcctgcgacg tgggaggcag agacctgtgc ggtggctgca cgggcagctc	3120
	ctcagcctgc tatgccttgg ccacggacct ccctgggggc ctggaagcag tggaggccca	3180
	ggaggttgat gtgaattcgt tttcttgaa cctcaaggaa ctctttttca gtgaccagac	3240
	agaccaaagc tcatcaaatt gttcctgtgc tacgtctgaa ctgagagaga caccctcttc	3300
	cttggcagtg ggctccgacg cagatgtagg cagtctccag gaacaggggt cgtgtgtcct	3360
	ggatgacagg gagctgttac tactgaccgg cacctgtgtt gacctggcc aagccgacg	3420
	gttccgggag agctgtgtgg gacatgatcc aacagaaccg cttgaggttt gtttgtgtc	3480
	ctctgagcat tatgcagcaa gcgacagaga aagcccagga cacgttcctt ccacgttgga	3540

[0008]

tgctggccct gaggacacgt gcccatcagc agaggagcca aggctgaacg tccaggtcac	3600
ctccacgccc gtgatcgtga tgcgcggggc tgctggcctg cagcgggaga tccaggaggg	3660
tgcctactcc gggagctgct accatcgaga tggtttacgg ctgagtatac agtttgaggt	3720
gaggcgggtg gagctccagg gcccacacc tctgtttcgc tgctggctgg tgaagacct	3780
cctccacagc caacgcgact cagccgccag gaccgcctg ttccttgcca gcctgcccg	3840
ctccacccac tctaccgtg ctgagctcac cggacccagc ctggtggaag tgctcagagc	3900
cagaccctgg tttagaggag ccccaaggc tgtggaactg gaggggttg cggcctgtga	3960
ggcgagtagc tccaaaagt acagtacat gagcccgctg ggcagtggg ccttcgctt	4020
cgtgtggact gctgtggaca aggaaaaaa caaggagtg gtgtgaggt ttattaagaa	4080
ggagaaggtc ttggaggatt gttgattga ggatcccaa cttgggaaag ttactttaga	4140
gatcgcaatt ctatccaggg tggagcacgc caatatcatc aaggtattgg atatatattga	4200
aaaccaaggg ttcttcacg ttgtgatgga gaagcacggc tccggcctag acctcttcgc	4260
tttcatcgac cgccacccca ggctggatga gcccctggcg agctacatct tccgacaact	4320
agtgtcagca gtgggatacc tgcgcttgaa ggacatcatc caccgtgaca tcaaggatga	4380
gaacatcgct atcgccgagg acttcacaat caagctgata gactttggct cggccgccta	4440
cttggaaagg ggaaaattat ttatacttt ttgtgggacc atcgagtact gtgcaccgga	4500
agttctcatg gggaatccct acagagggcc ggagctggag atgtggtctc tgggagtcac	4560
tctgtacacg ctggtctttg aggagaaccc cttctgtgag ctggaggaga ccgtggaggc	4620
tgccatacac ccgccatacc tgggtgccaa agaactcatg agccttgtgt ctgggctgct	4680
gcagccagtc cctgagagac gcaccacctt ggagaagctg gtgacagacc cgtgggtaac	4740
acagcctgtg aatcttctg actatacatg ggaagagggt ttctgagtaa acaagccaga	4800
aagtggagtt ctgtccgctg cgagcctgga gatggggaac aggagcctga gtgatgtggc	4860
ccaggtcag gagctttgtg ggggccccgt tccaggcgag gctcctaagt gccaaagctg	4920
tttgcatccc ggggatcccc gtctgtgac cagcgattac aaggatgacg atgataagta	4980
gtgactcgag tctagagggc ccgtttaaac ccgtgatca gcctcgactg tgccttctag	5040
ttgccagcca tctgttgtt gcccctcccc cgtgccttcc ttgaccctgg aaggigccac	5100
tcccactgtc ctttctaat aaaatgagga aattgcatcg cattgtctga gtaggtgtca	5160
ttctattctg gggggtggg tggggcagga cagcaagggg gaggattggg aagacaatag	5220
caggcatgct ggggatcggg tgggctctat ggcttctgag gcggaagaa ccagctgggg	5280
ctctaggggg tatccccacg cgccctgtag cggcgcatta agcgcggcgg gtgtggtggt	5340
tacgcgcagc gtgaccgcta cacttgccag cgccctagcg cccgtcctt tcgctttctt	5400
cccttccttt ctgcaccgt tcgccgctt tccccgtaa gctctaaatc gggggctccc	5460
tttagggttc cgatttagtg ctttacggca cctcgacccc aaaaaacttg attaggtga	5520
tggttcacgt agtgggcat cgccctgata gacggtttt cgcccttga cgttgagtc	5580

	cacgttcttt aatagtggac tcttgttcca aactggaaca acactcaacc ctatctcgg	5640
	ctattctttt gatttataag ggattttgcc gatttcggcc tatttggttaa aaaatgagct	5700
	gatttaacaa aaatttaacg cgaattaatt ctgtggaatg tgtgtcagtt aggggtgtga	5760
	aagtccccag gctccccagc aggcagaagt atgcaaagca tgcatctcaa ttagtcagca	5820
	accagggtgtg gaaagtcccc aggtcctccc gcaggcagaa gtatgcaaag catgcatctc	5880
	aattagtcag caaccatagt cccgccccta actccgccc tcccggccct aactccgccc	5940
	agttccgccc attctccgcc ccatggctga ctaatttttt ttatttatgc agaggccgag	6000
	gccgcctctg cctctgagct attccagaag tagtgaggag gcttttttgg aggcctaggc	6060
	ttttgcaaaa agctccccgg agcttgtata tccattttcg gatctgatca agagacagga	6120
	tgaggatcgt ttgcgatgat tgaacaagat ggattgcacg caggttctcc ggccgcttgg	6180
	gtggagaggc tattcggcta tgaactggca caacagacaa tcggctgctc tgatgccgcc	6240
	gtgttccggc tgtcagcgca gggcgcccg gtcttttttg tcaagaccga cctgtccggt	6300
	gccctgaatg aactgcagga cgaggcagcg cggctatcgt ggctggccac gacgggcgtt	6360
	ccttgccgag ctgtgctga cgttgtcact gaagcgggaa gggactggct gctattgggc	6420
	gaagtgccgg ggcaggatct cctgtcatct caccttgctc ctgccgagaa agtatccatc	6480
	atggctgatg caatgcggcg gctgcatacg cttgatccgg ctacctgcc attcgaccac	6540
[0009]	caagcgaac atcgcatga gcgagcacgt actcgatgg aagccgtct tgtcgatcag	6600
	gatgatctgg acgaagagca tcaggggctc gcgccagccg aactgttcgc caggctcaag	6660
	gcgcgatgc ccgacggcga ggatctcgtc gtgacccatg gcgatgcctg cttgccgaat	6720
	atcatgttgg aaaaatggcc cttttctgga ttcatgact gtggccggtc ggggtgtggc	6780
	gaccgctatc aggacatagc gttggctacc cgtgatattg ctgaagagct tggcggcgaa	6840
	tgggctgacc gttcctcgt gctttacggc atcgccgctc ccgattcgca gcgcacgcc	6900
	ttctatcgcc ttcttgacga gttcttctga gcgggactct ggggttcgaa atgaccgacc	6960
	aagcgacgcc caacctgcca tcacgagatt tcgattccac cgccgccttc tatgaaaggt	7020
	tgggcttcgg aatcgttttc cgggacgccg gctggatgat cctccagcgc ggggatctca	7080
	tgttggaagt cttcggccac cccaacttgt ttattgcagc ttataatggt tacaataaaa	7140
	gcaatagcat cacaaatttc acaataaag catttttttc actgcattct agttgtggtt	7200
	tgtccaaact catcaatgta tcttatcatg tctgtatacc gtcgacctct agctagagct	7260
	tggcgtaate atggtcatag ctgtttcctg tgtgaaattg ttatccgctc acaattccac	7320
	acaacatacg agccggaagc ataaagtgt aagcctgggg tgcctaatga gtgagctaac	7380
	tcacattaat tgcgttgccg tcaactgccg ctttccagtc gggaacctg tcgtgccagc	7440
	tgcattaatg aatcggccaa cgcgcgggga gagcggttt gcgtattggg cgctcttccg	7500
	cttcctcgct cactgactcg ctgcgctcgg tcgttcggct gcggcgagcg gtatcagctc	7560

[0010]	actcaaagcg ggtaatacgg ttatccacag aatcagggga taacgcagga aagaacatgt	7620
	gagcaaaagg ccagcaaaag gccaggaacc gtaaaaaggc cgcgttgctg gcgtttttcc	7680
	ataggctccg cccccctgac gagcatcaca aaaatcgacg ctcaagtcag aggtggcgaa	7740
	acccgacagg actataaaga taccaggcgt tccccctgg aagctccctc gtgcgtctc	7800
	ctgttccgac cctgccgtt accggatacc tgtccgcctt tctcccttcg ggaagcgtgg	7860
	cgctttctca tagctcacgc tgtaggatc tcagttcggg taggtcgtt cgctccaagc	7920
	tgggctgtgt gcacgaaccc cccgttcagc ccgaccgtg cgccttatcc ggtaactatc	7980
	gtcttgagtc caaccggta agacacgact tatcgccact ggcagcagcc actggtaaca	8040
	ggattagcag agcgaggtat gtaggcgggt ctacagagtt cttgaagtgg tggcctaact	8100
	acggctacac tagaagaaca gtatttggtg tctgcgtct gctgaagcca gttaccttcg	8160
	gaaaaagagt tggtagctct tgatccggca aacaaaccac cgcgtgtagc ggtttttttg	8220
	tttgcaagca gcagattacg cgcagaaaaa aaggatctca agaagatcct ttgatctttt	8280
	ctacggggtc tgacgtcag tggaaacgaa actcacgtta agggattttg gtcagtगत	8340
	tatcaaaaag gatcttcacc tagatccttt taaattaaaa atgaagtttt aaatcaatct	8400
	aaagtatata tgagtaaaact tggcttgaca gttaccaatg cttaatcagt gaggcacct	8460
	tctcagcgat ctgtctattt cgttcaccca tagttgcctg actccccgtc gtgtagataa	8520
	ctacgatacg ggagggttta ccatctggcc ccagtgtgc aatgataccg cgagaccac	8580
	gtcaccggc tccagattta tcagcaataa accagccagc cggaagggcc gagcgagaa	8640
	gtggtctcgc aactttatcc gcctccatcc agtctattaa ttgttgccgg gaagctagag	8700
	taagtagttc gccagttaat agtttgcgca acgttgttgc cattgctaca ggcatcgtgg	8760
	tgtcacgtc gtcttttggg atggcttcac tcagctccgg tteccaacga tcaaggcgag	8820
	ttacatgata ccccatgttg tgcaaaaaag cggttagctc cttcggtcct ccgatcgttg	8880
	tcagaagtaa gttggccgca gtgttatcac tcatggttat ggcagcactg cataattctc	8940
	ttactgtcat gccatccgta agatgctttt ctgtgactgg tgagtactca accaagtcac	9000
	tctgagaata gtgtatgcgg cgaccgagtt gctcttgccc ggctcaata cgggataata	9060
	ccgcgccaca tagcagaact ttaaaagtgc tcatattgg aaaacgttct tcggggcgaa	9120
	aactctcaag gatcttaccg ctgttgagat ccagttcgat gtaaccact cgtgcacca	9180
	actgatcttc agcatctttt actttcacca gcgtttctgg gtgagcaaaa acaggaaggc	9240
	aaaatgccg aaaaaaggga ataaggcgca cacggaaatg ttgaatactc atactcttcc	9300
	tttttcaata ttattgaagc atttatcagg gttattgtct catgagcgga tacatatttg	9360
	aatgtattta gaaaaataaa caaatagggg ttccgcgcac atttccccga aaagtgccac	9420
	ctgacgtc	9428