



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110709082 A

(43)申请公布日 2020.01.17

(21)申请号 201780077830.6

(22)申请日 2017.10.20

(30)优先权数据

62/411,478 2016.10.21 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.06.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/057536 2017.10.20

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/075858 EN 2018.04.26

(71)申请人 萨穆梅德有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 V·德希穆克 E·A·墨菲

J·胡德

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 张静 陈文青

(51)Int.Cl.

A61K 31/444(2006.01)

A61K 31/4545(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61K 31/5355(2006.01)

A61P 17/00(2006.01)

A61P 17/06(2006.01)

A61P 21/00(2006.01)

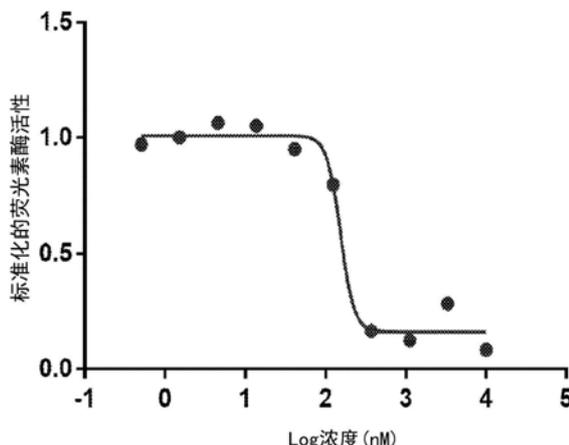
权利要求书22页 说明书164页 附图11页

(54)发明名称

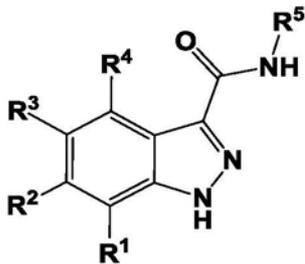
吡啶-3-甲酰胺的使用方法及其作为Wnt/ β -连环蛋白信号传导途径抑制剂的用途

(57)摘要

本公开内容的特征在于一种或多种吡啶-3-甲酰胺化合物或其盐或类似物在治疗一种或多种疾病或病症和/或促进伤口愈合中的用途,所述疾病或病症独立地选自:肌腱病,皮炎,银屑病,硬斑病,鱼鳞病,雷诺氏综合征和毛囊角化过度病。所述方法包括给予对象(例如,有需要的对象)治疗有效量的一种或多种本文任何地方所述的吡啶-3-甲酰胺化合物或其盐或类似物。



1. 一种治疗独立地选自肌腱病、皮炎、银屑病、硬斑病、鱼鳞病、雷诺氏综合征和毛囊角化过度病的一种或多种疾病或病症的方法,所述方法包括给予对象(例如,需要的对象)具有式I结构的化合物或其药学上可接受的盐:



I

其中:

R^1 、 R^2 和 R^4 独立地选自:H、 C_{1-9} 烷基、卤素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-XR^{10}$ 、 CN 、 $-OCF_3$ 和 $-CF_3$;

R^3 选自:碳环基 R^6 、杂环基 R^6 、芳基 R^6 和杂芳基 R^6 ;

R^5 选自: $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 碳环基 R^7 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂环基 R^7 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 芳基 R^7 和 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂芳基 R^7 ;

每个 R^6 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-9} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{10}$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 芳基 R^8 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂芳基 R^8 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 和 $-SO_2R^{11}$;

每个 R^7 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-9} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{10}$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 碳环基 R^9 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂环基 R^9 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 芳基 R^9 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂芳基 R^9 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 和 $-SO_2R^{11}$;

每个 R^8 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_nN(R^{12})_2$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 和 $-SO_2R^{13}$;

每个 R^9 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_nN(R^{12})_2$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 和 $-SO_2R^{13}$;

每个 R^{10} 独立地选自:H、 C_{1-9} 烷基、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_nN(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 芳基 R^8 和 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂芳基 R^8 ;

每个 R^{11} 独立地选自: C_{1-9} 烷基、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 芳基 R^8 和 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂芳基 R^8 ;

每个 R^{12} 独立地选自:H、 C_{1-9} 烷基、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_nN(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 碳环基、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂环基、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 芳基和 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂芳基;

每个 R^{13} 独立地选自: C_{1-9} 烷基、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 碳环基、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂环基、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 芳基和 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂芳基;

每个 R^{14} 独立地选自:H、 C_{1-3} 烷基、碳环基和芳基;

每个X选自:键、 $-O-$ 和 $-S-$;和

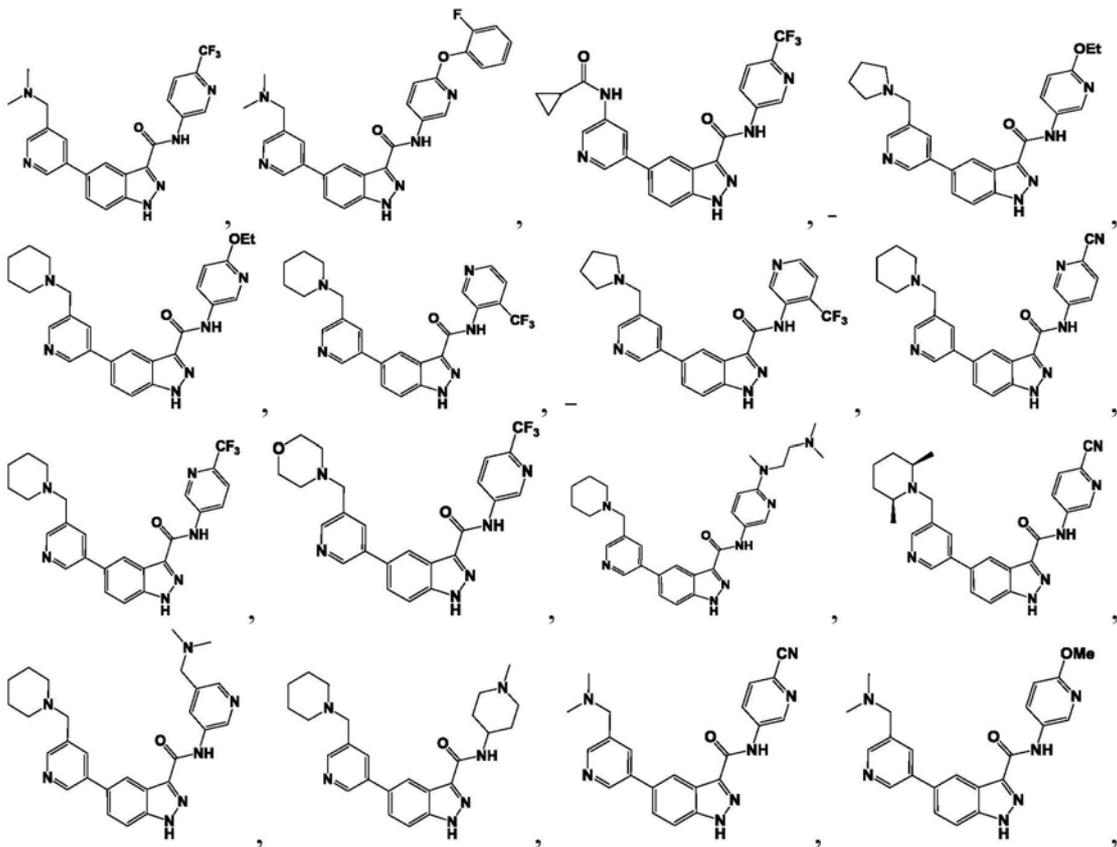
每个n是0或1。

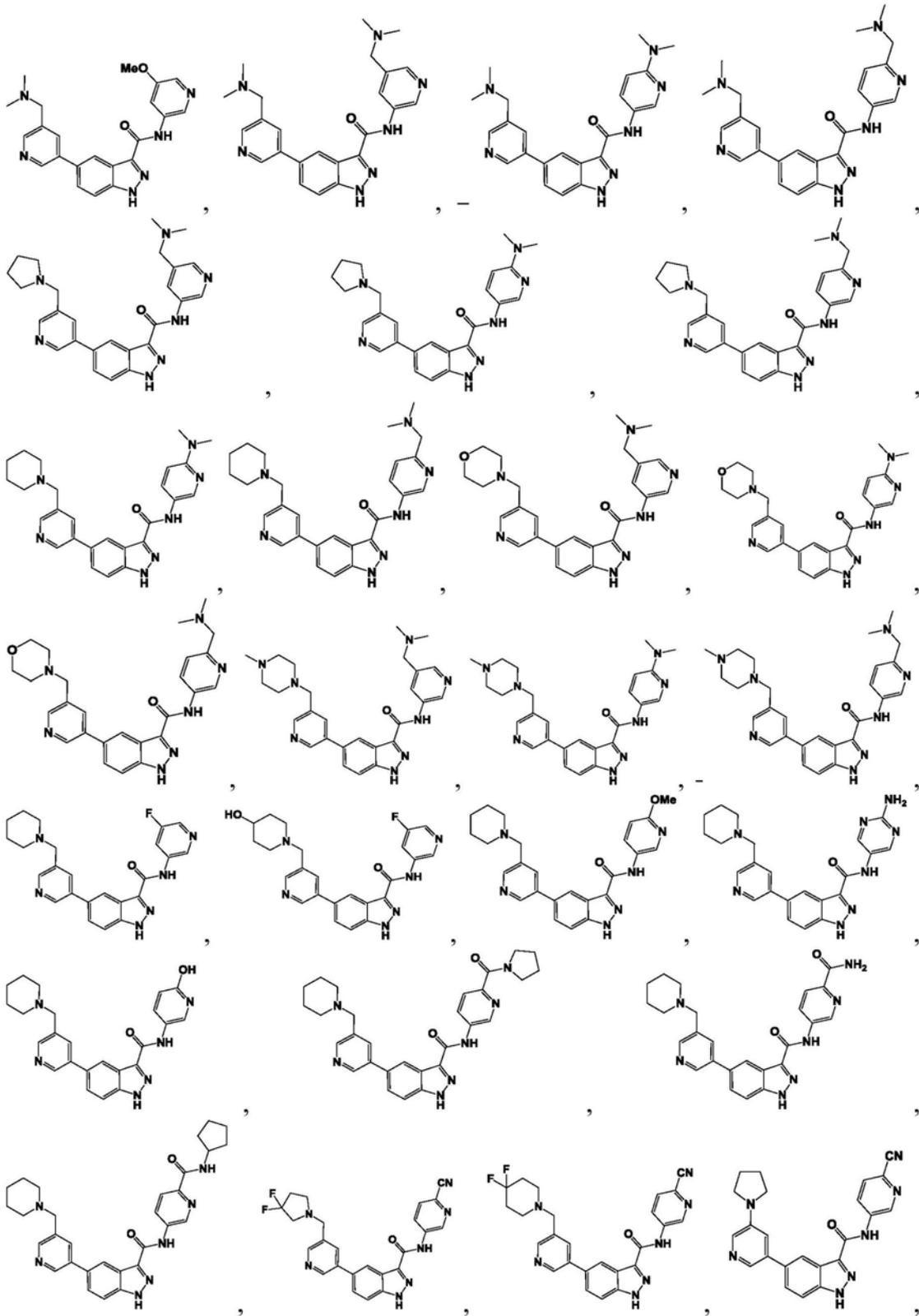
2. 如权利要求1所述的方法,其中, R^1 、 R^2 和 R^4 是H。

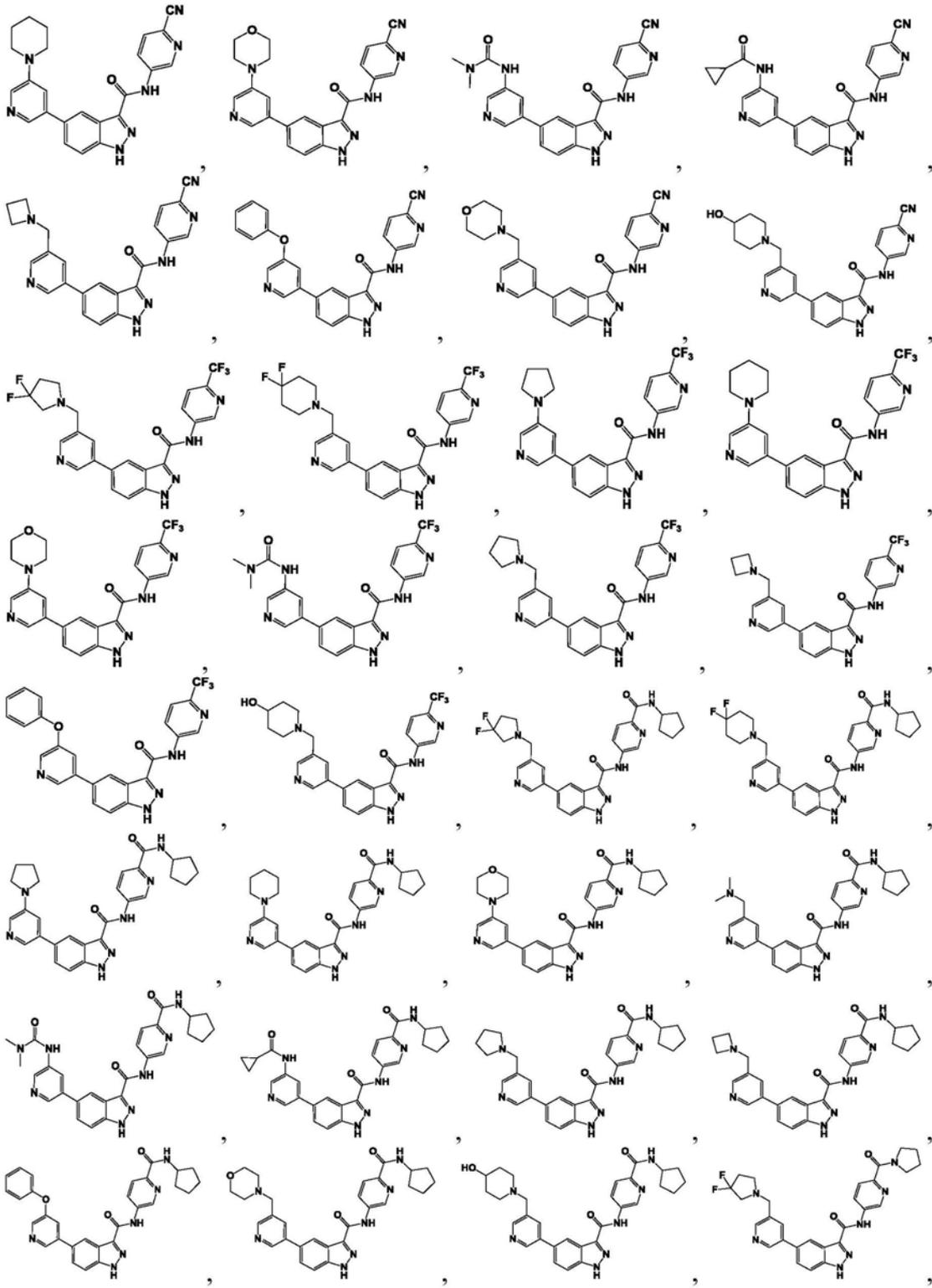
3. 如权利要求2所述的方法,其中, R^3 是3-吡啶基 R^6 。

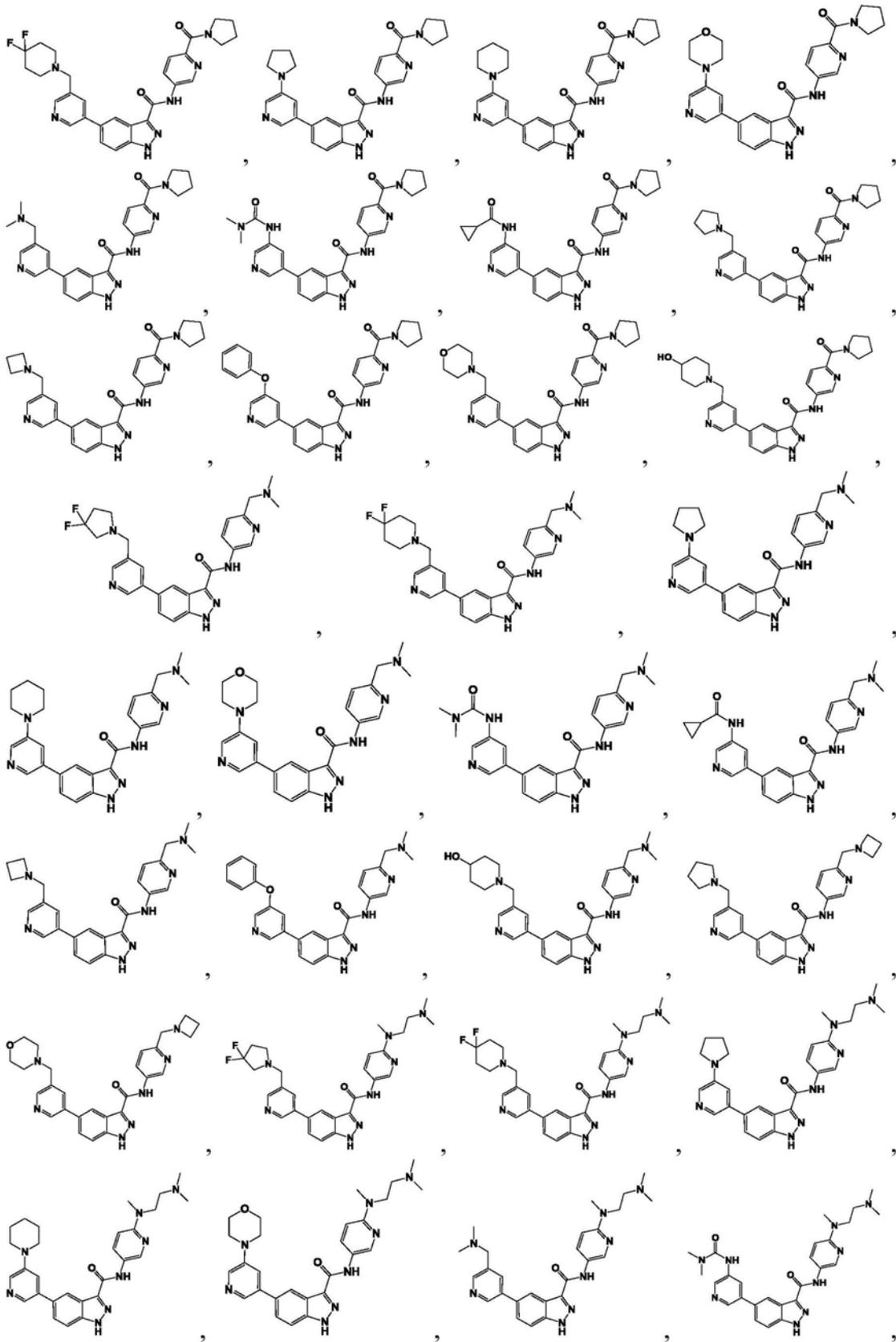
4. 如权利要求2所述的方法,其中, R^3 是5-嘧啶基 R^6 。

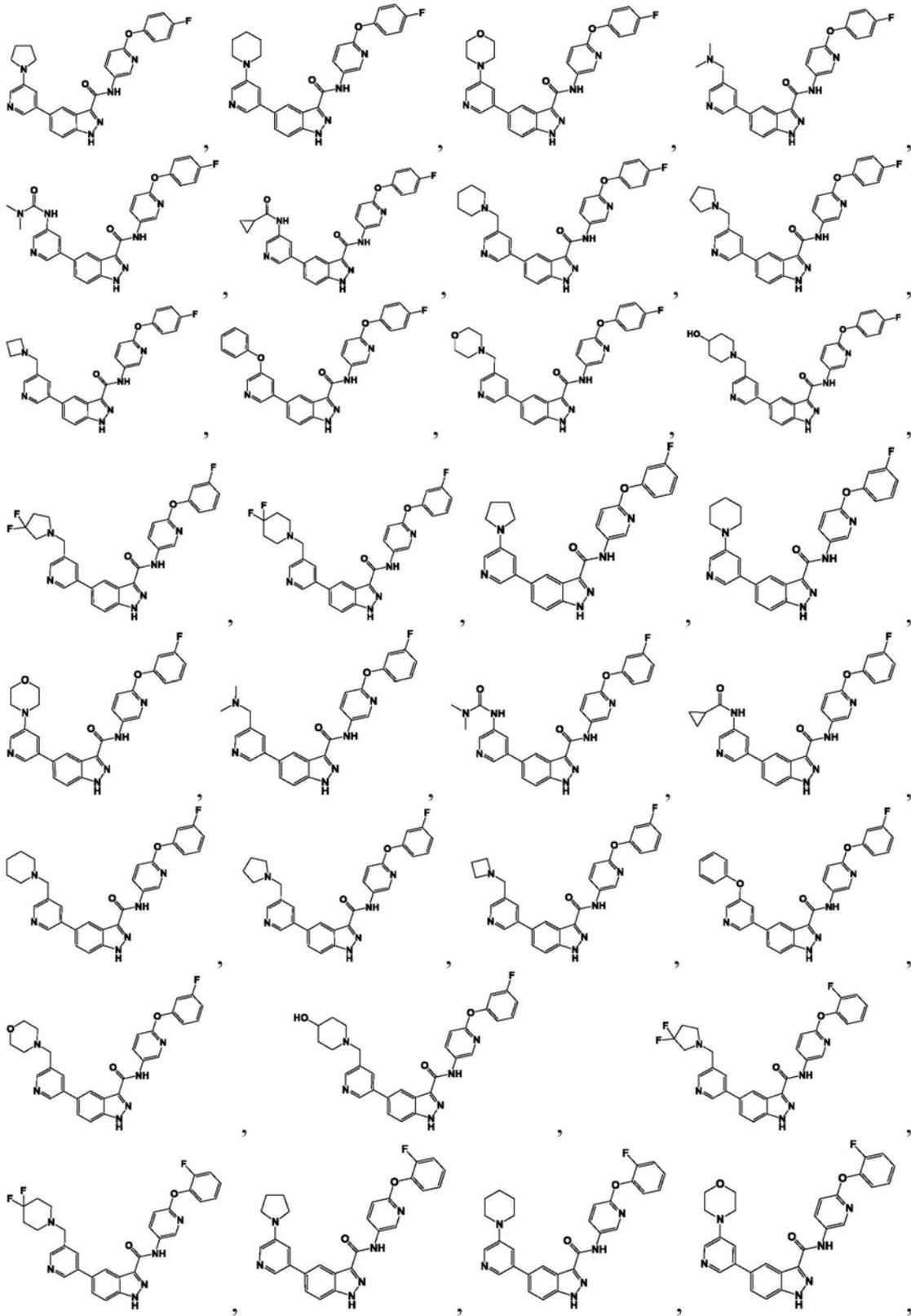
5. 如权利要求2所述的方法,其特征在于, R^3 是4-吡嗪基 R^6 。
6. 如权利要求3所述的方法,其中, R^6 是一个取代基并且是 $-N(R^9)C(=O)R^{10}$ 。
7. 如权利要求3所述的方法,其中 R^6 是一个取代基并且是 $-(CH_2)$ 杂环基 R^8 。
8. 如权利要求7所述的方法,其中, R^6 杂环基独立地选自:氮杂环丁烷基 R^8 、吡咯烷基 R^8 、哌啶基 R^8 、哌嗪基 R^8 和吗啉基 R^8 。
9. 如权利要求2所述的方法,其中, R^5 是3-吡啶基 R^7 。
10. 如权利要求3所述的方法,其中, R^5 是3-吡啶基 R^7 。
11. 如权利要求2所述的方法,其中, R^5 是5-吡啶基 R^7 。
12. 如权利要求2所述的方法,其特征在于, R^5 是4-吡嗪基 R^7 。
13. 如权利要求9所述的方法,其中, R^7 是一个取代基并且选自下组:卤素、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 和 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 。
14. 如权利要求10所述的方法,其中, R^7 是一个取代基并且选自下组:卤素、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 和 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 。
15. 如权利要求9所述的方法,其中, R^7 是一个取代基并且选自: $-OR^{10}$ 和 $-C(=O)R^{11}$,其中 R^{11} 是 $-N(R^{10})_2$,每个 R^{10} 独立地选自H、甲基和 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^8 ,其中n是0,每个 R^8 是1-2个独立地选自H和卤素的取代基。
16. 如权利要求10所述的方法,其中, R^7 是一个取代基并且选自: $-OR^{10}$ 和 $-C(=O)R^{11}$,其中 R^{11} 是 $-N(R^{10})_2$,每个 R^{10} 独立地选自H、甲基和 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^8 ,其中n是0,每个 R^8 是1-2个独立地选自H和卤素的取代基。
17. 如权利要求1所述的方法,所述化合物具有选自以下的结构:

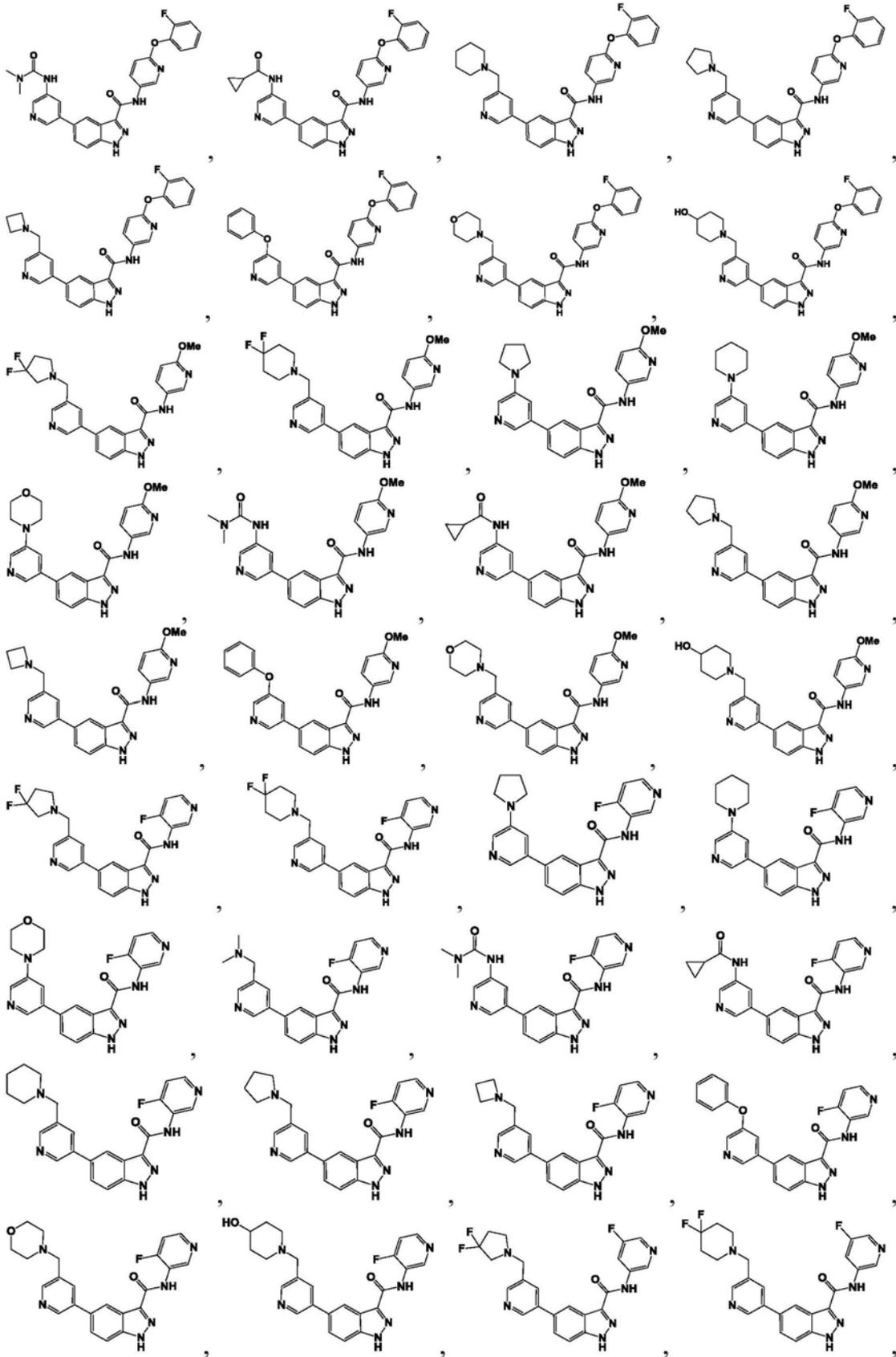


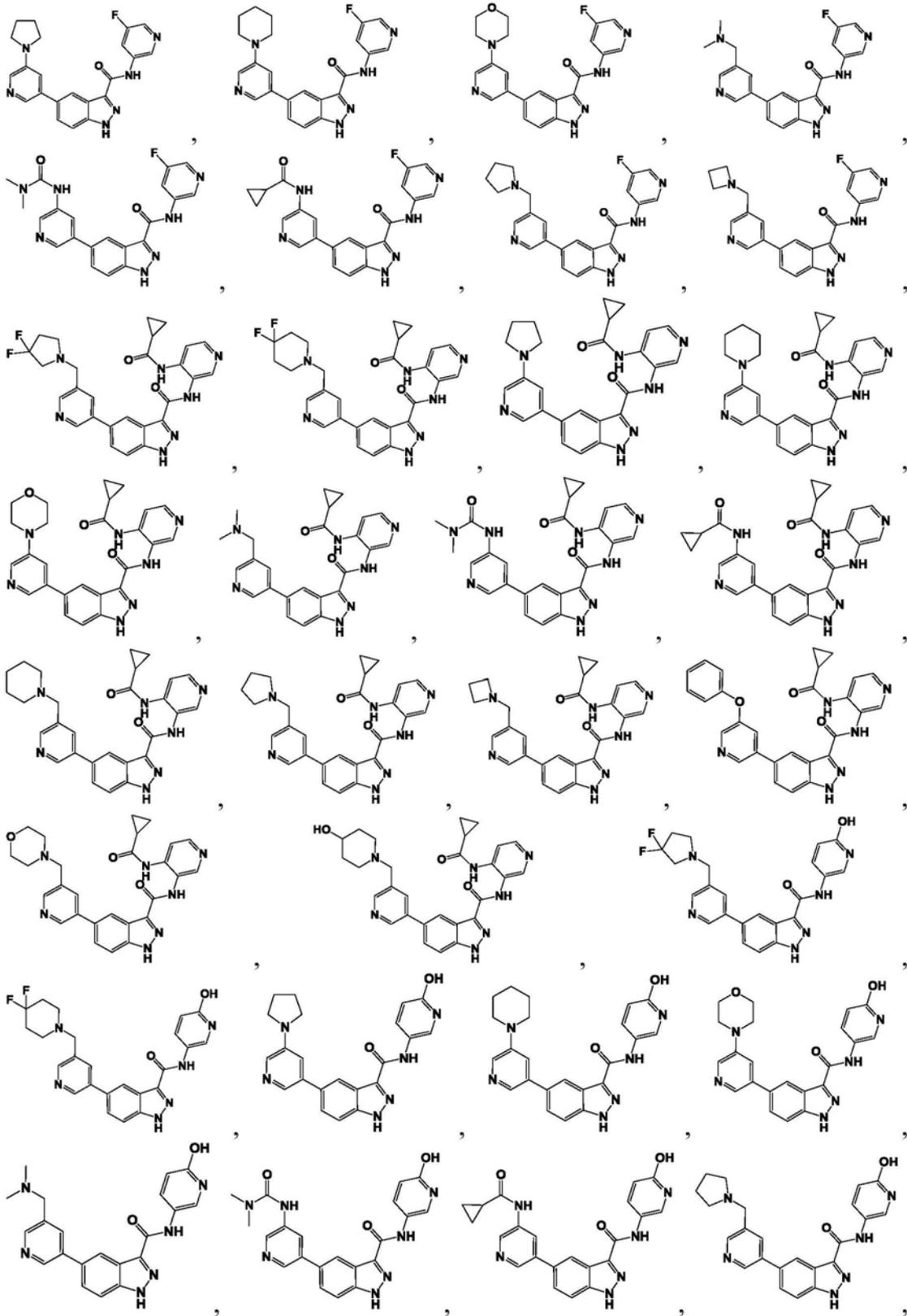


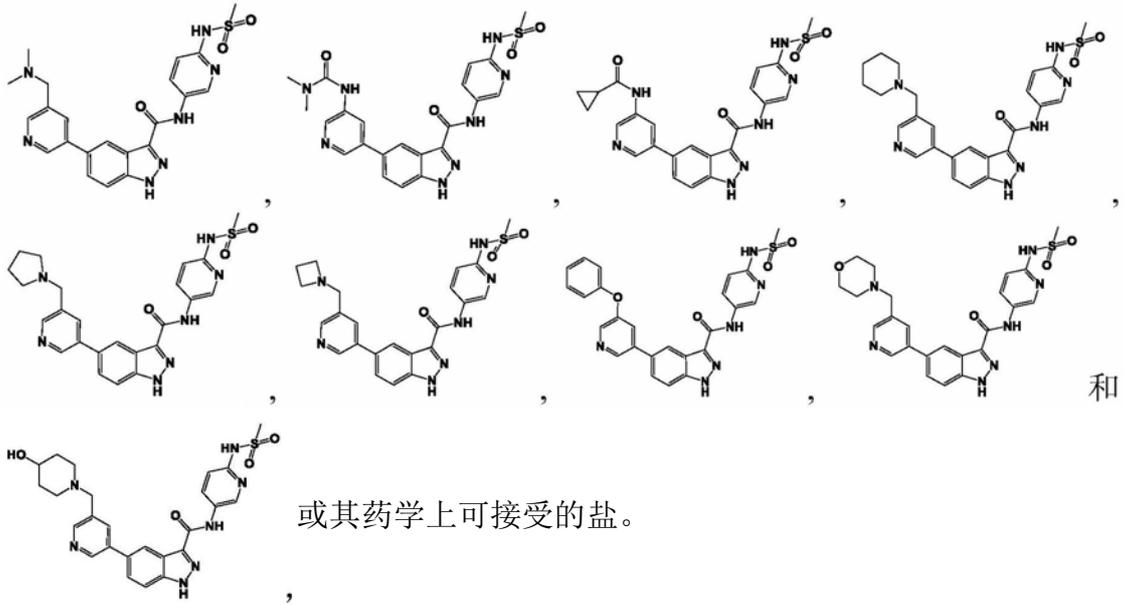




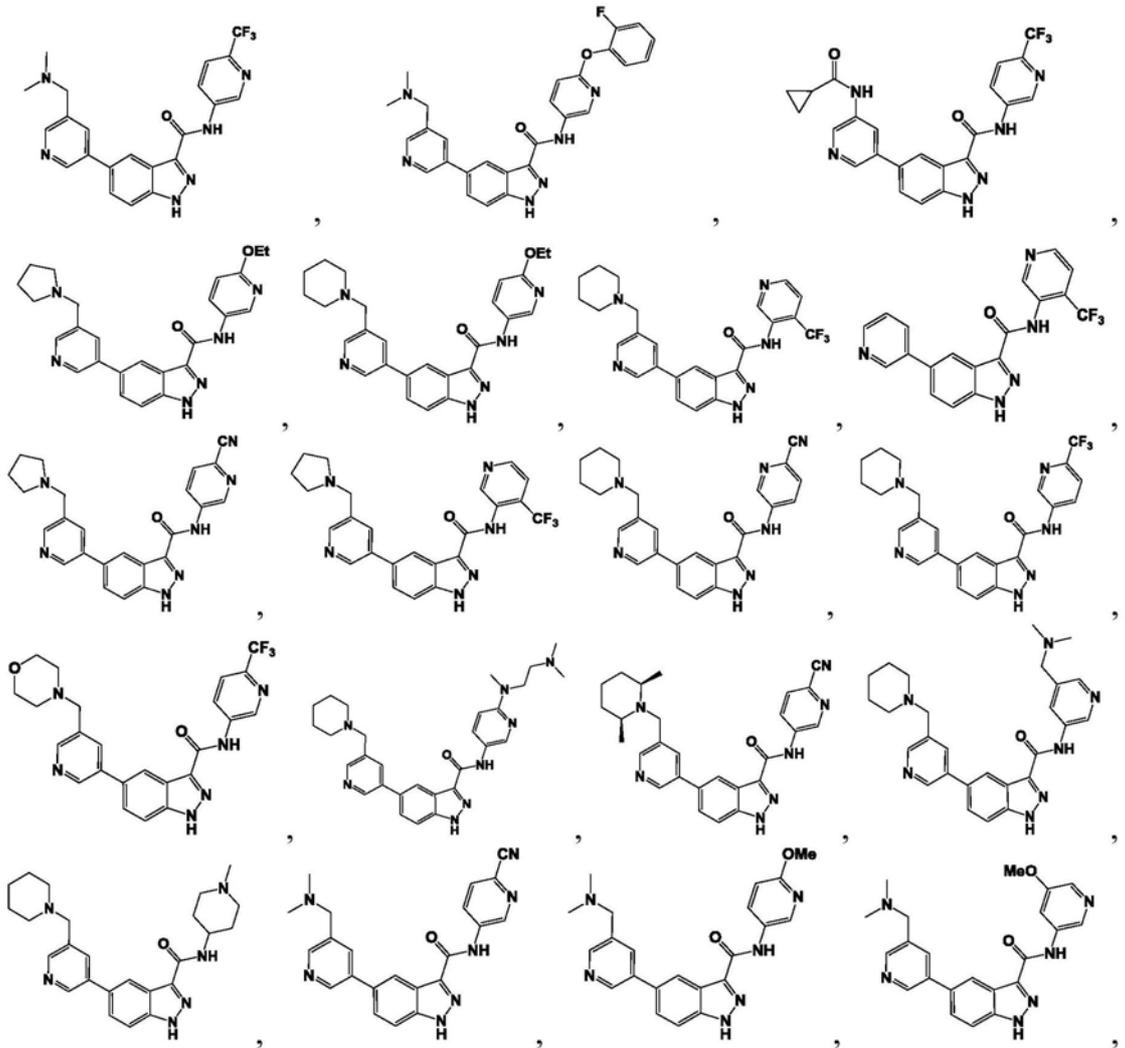


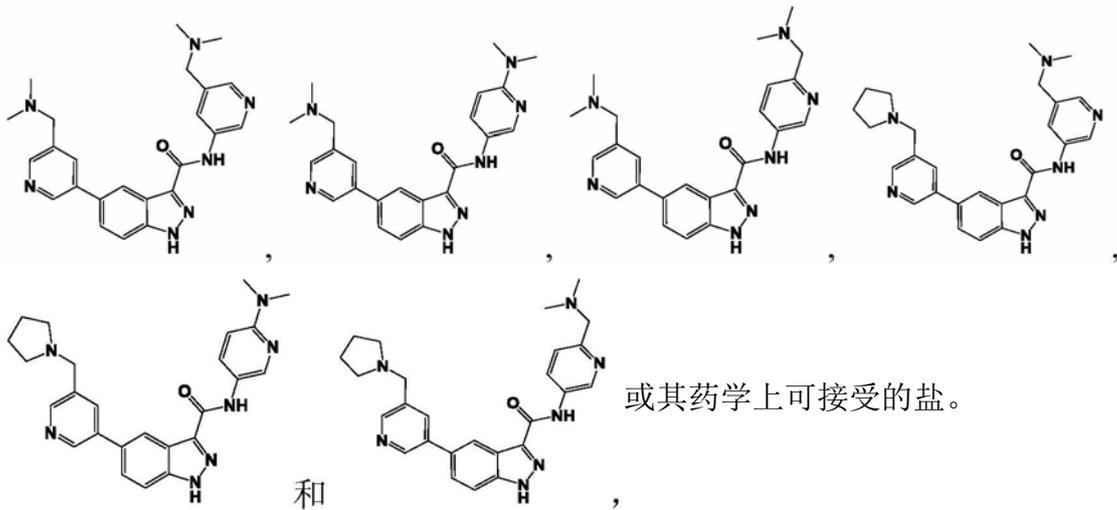




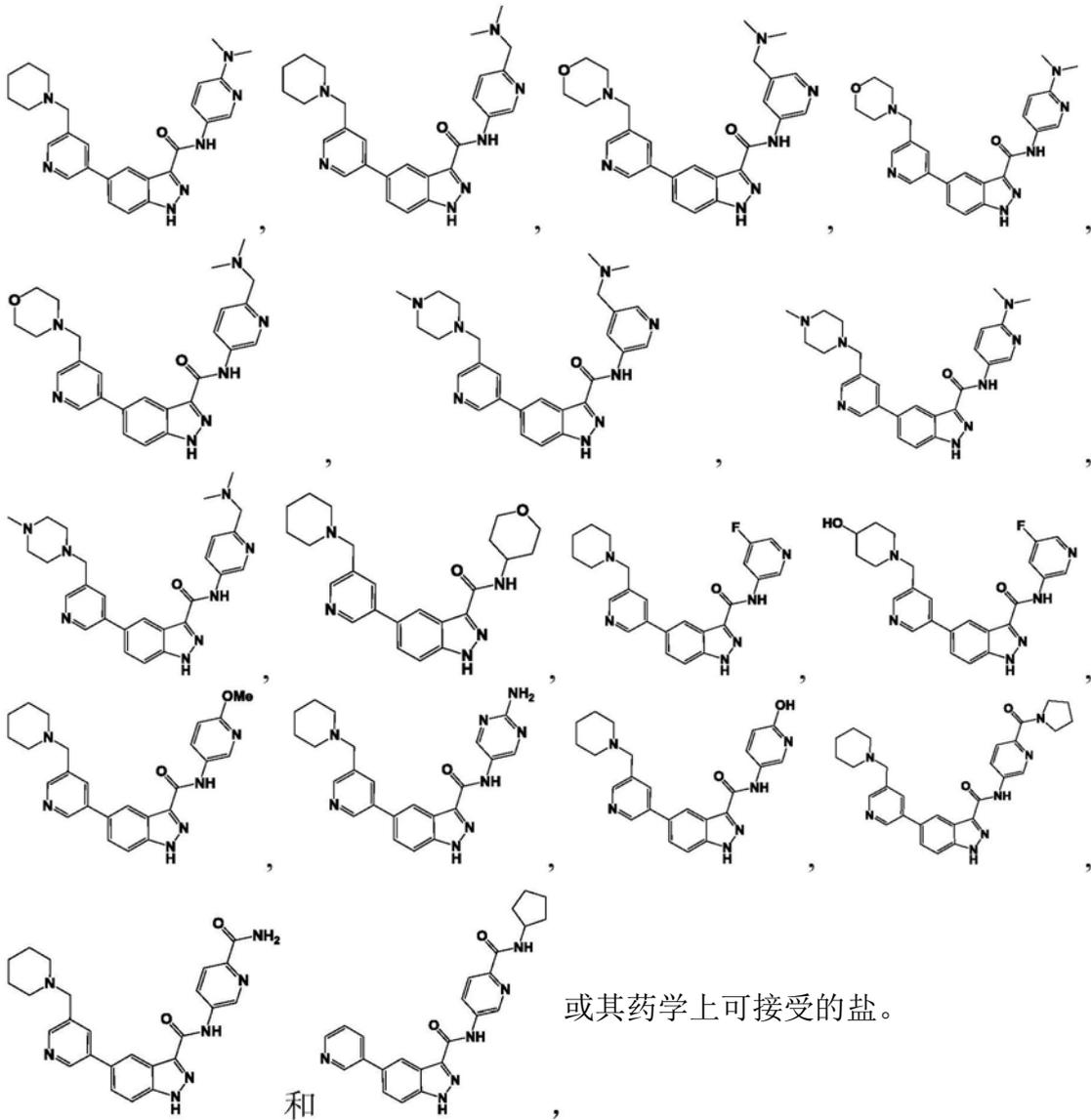


18. 如权利要求17所述的方法,所述化合物具有选自以下的结构:

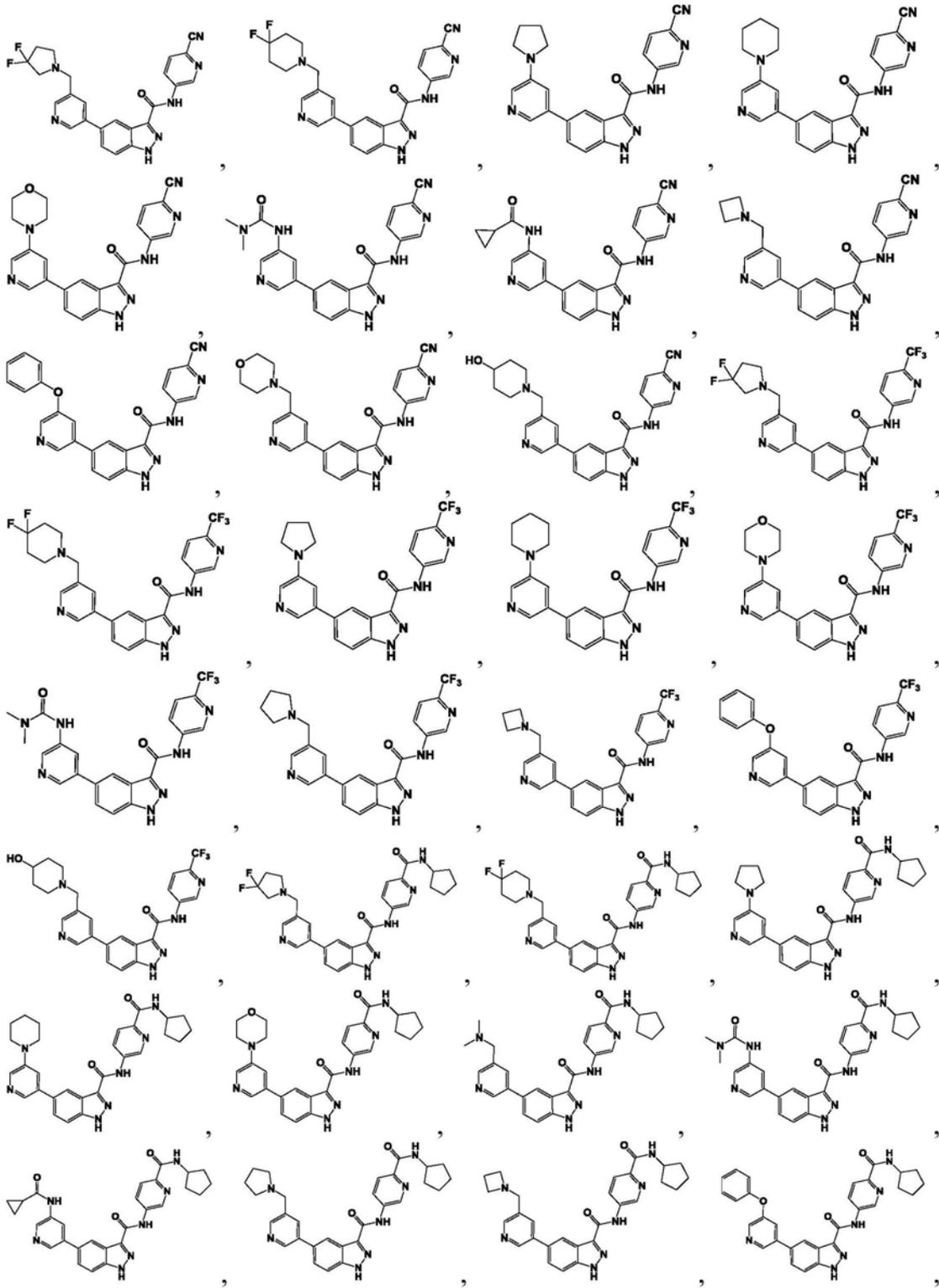


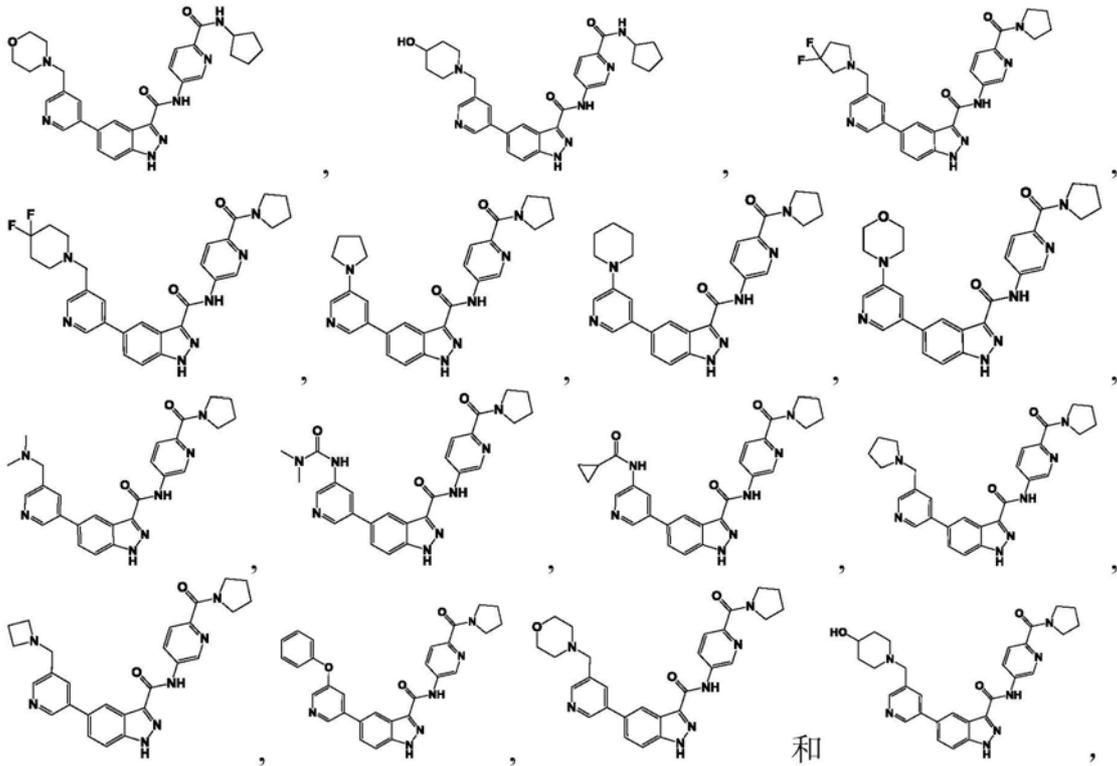


19. 如权利要求17所述的方法,所述化合物具有选自以下的结构:



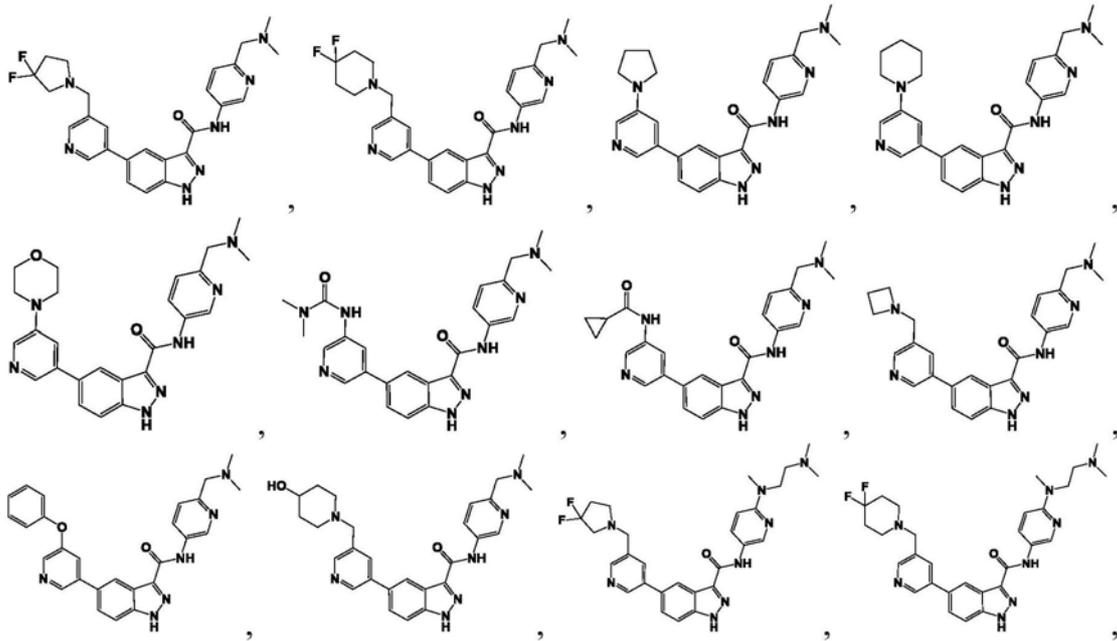
20. 如权利要求17所述的方法,所述化合物具有选自以下的结构:

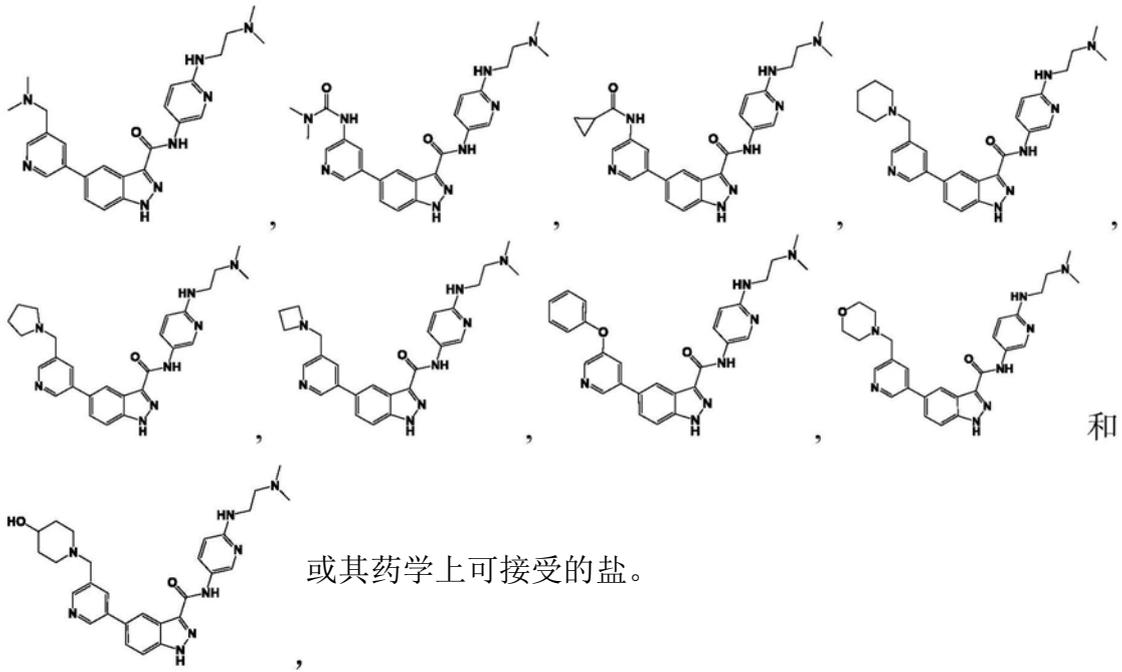




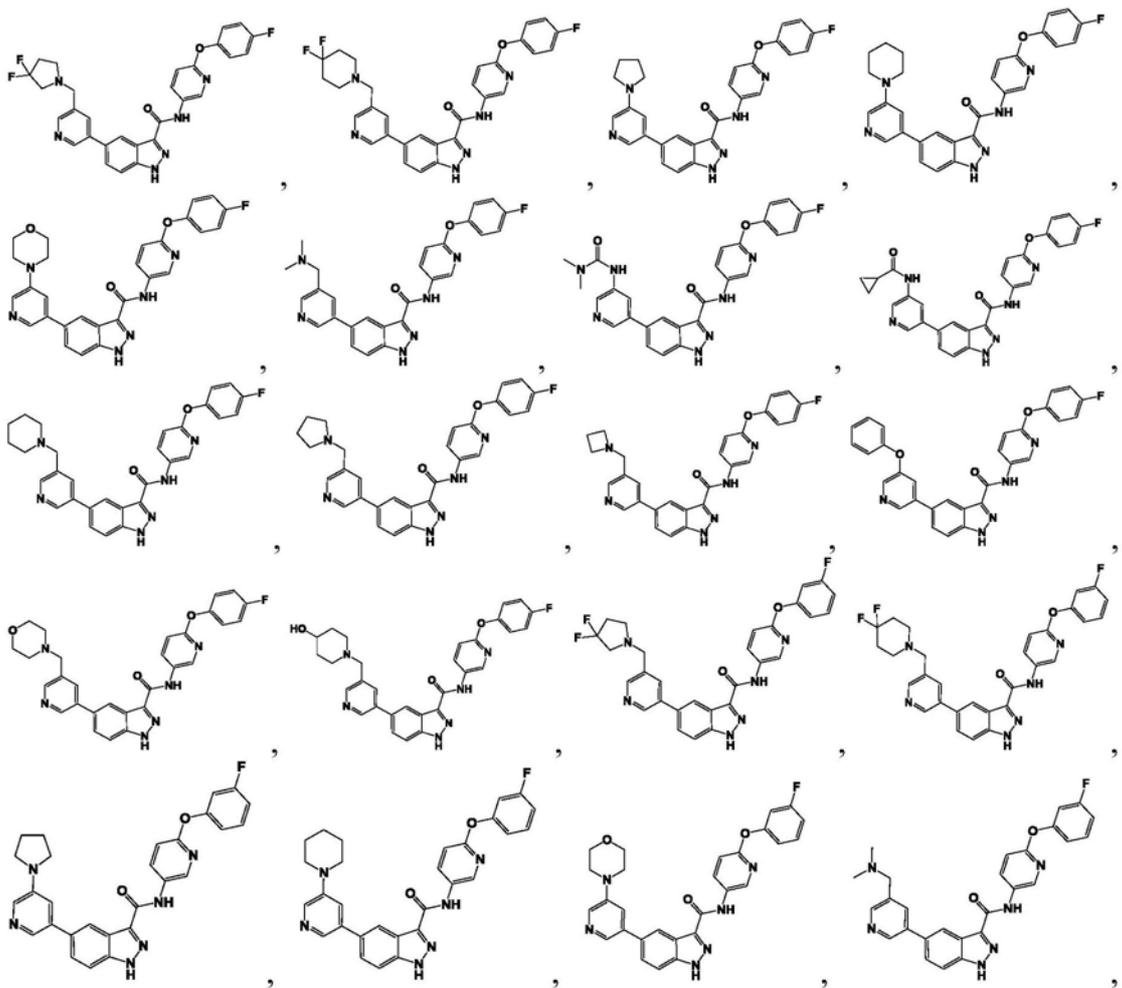
或其药学上可接受的盐。

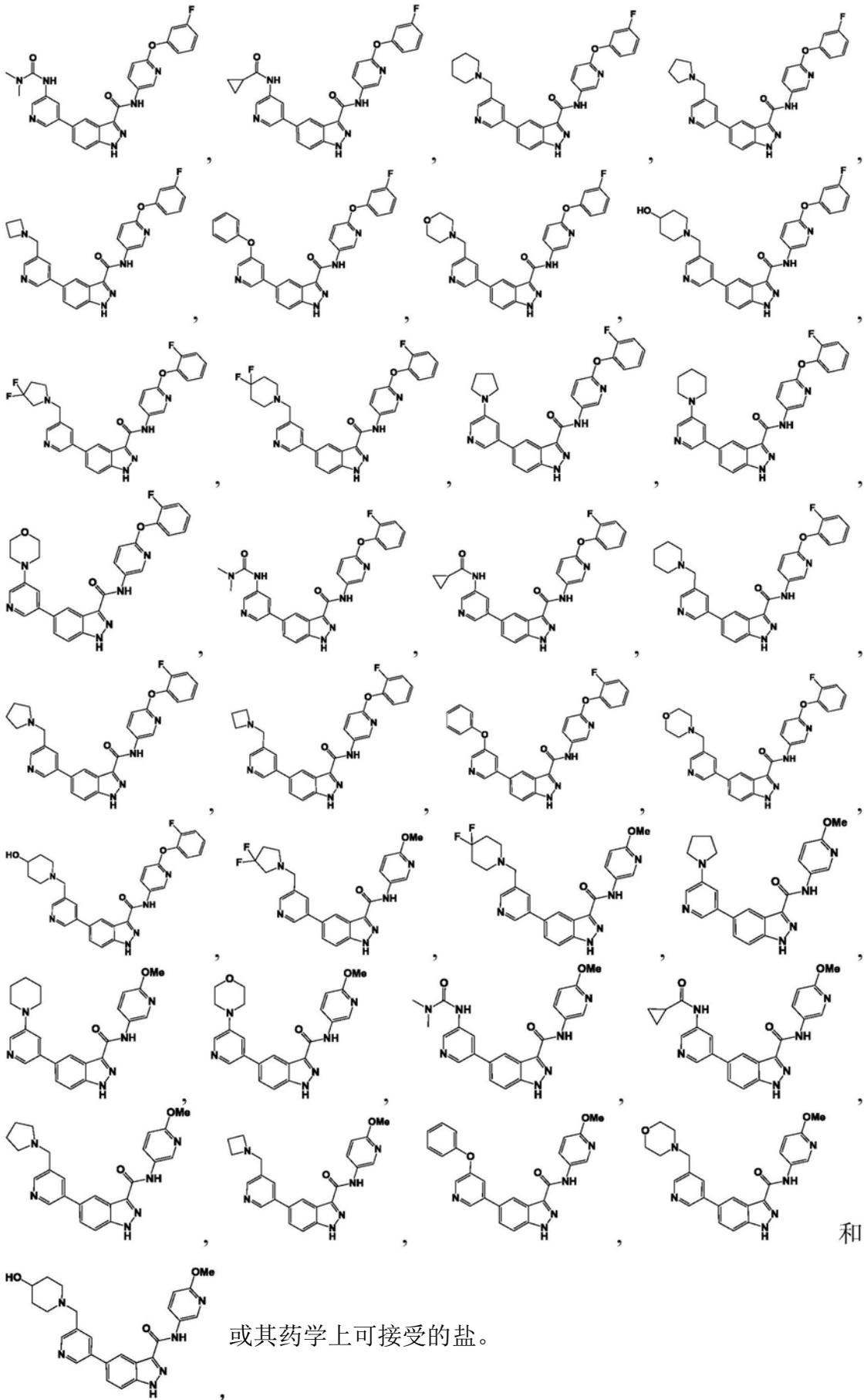
21. 如权利要求17所述的方法,所述化合物具有选自以下的结构:



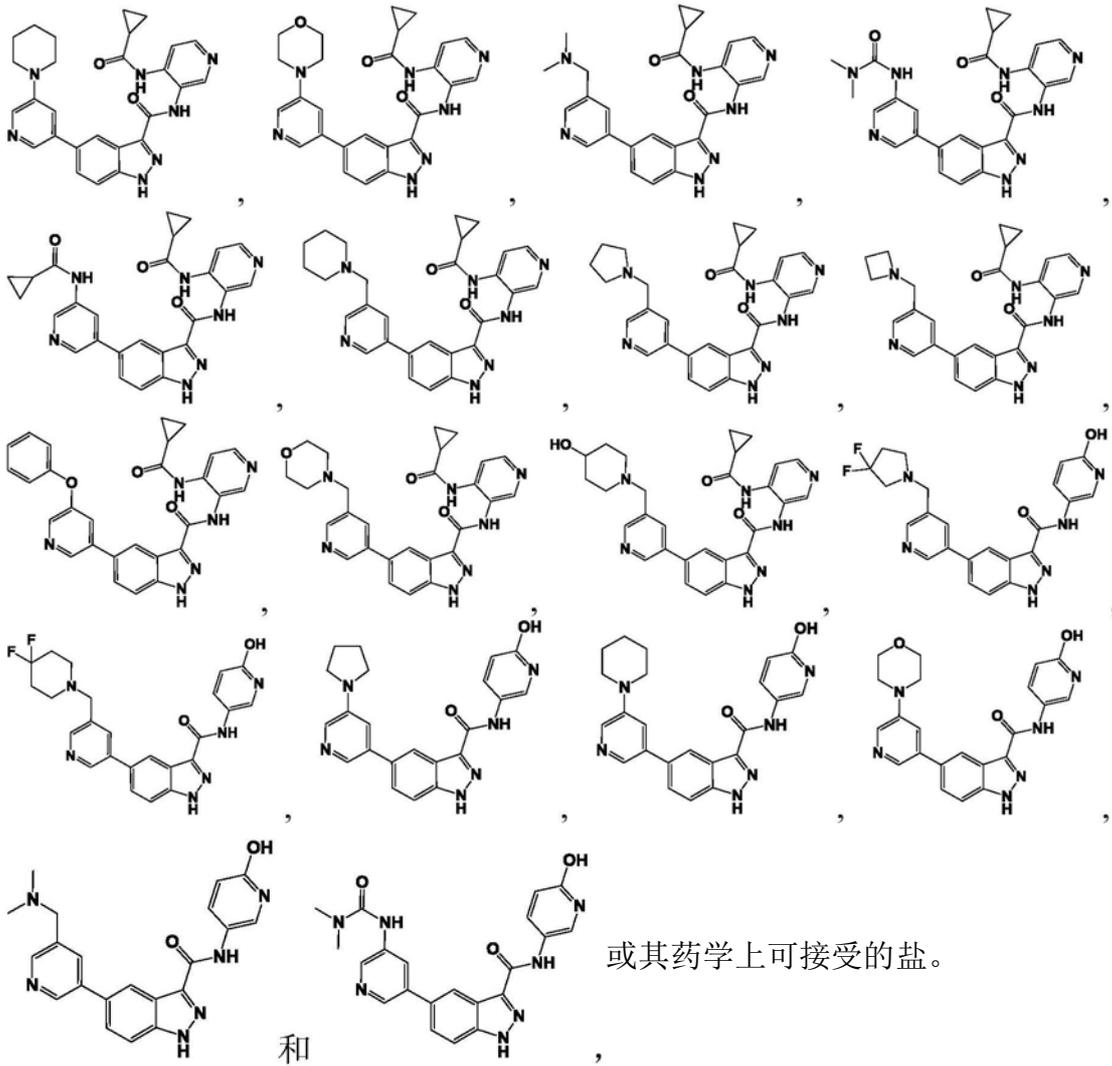


23. 如权利要求17所述的方法,所述化合物具有选自以下的结构:

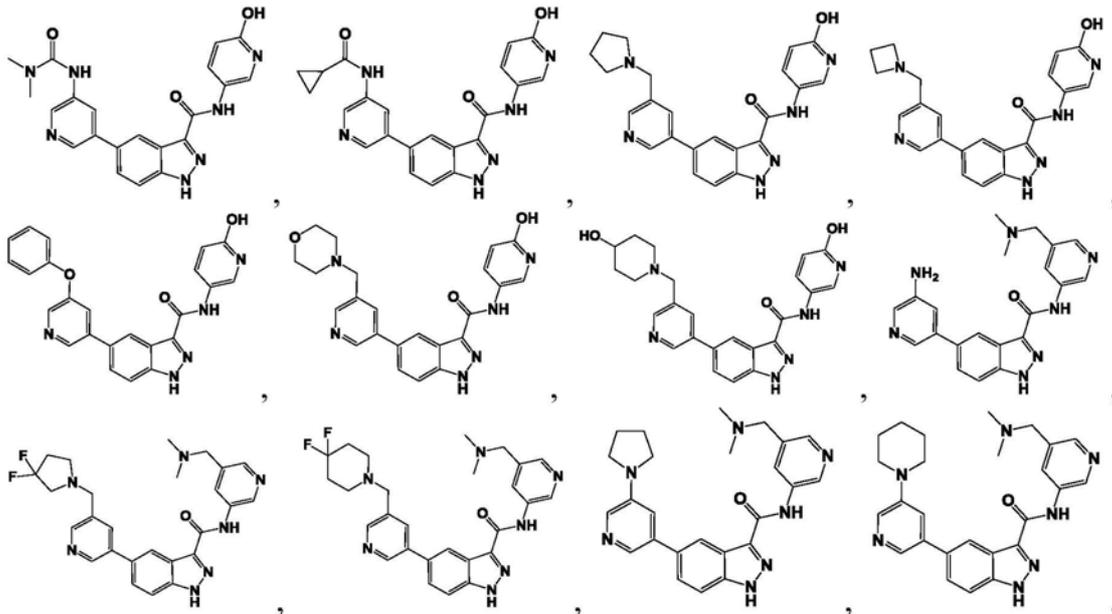


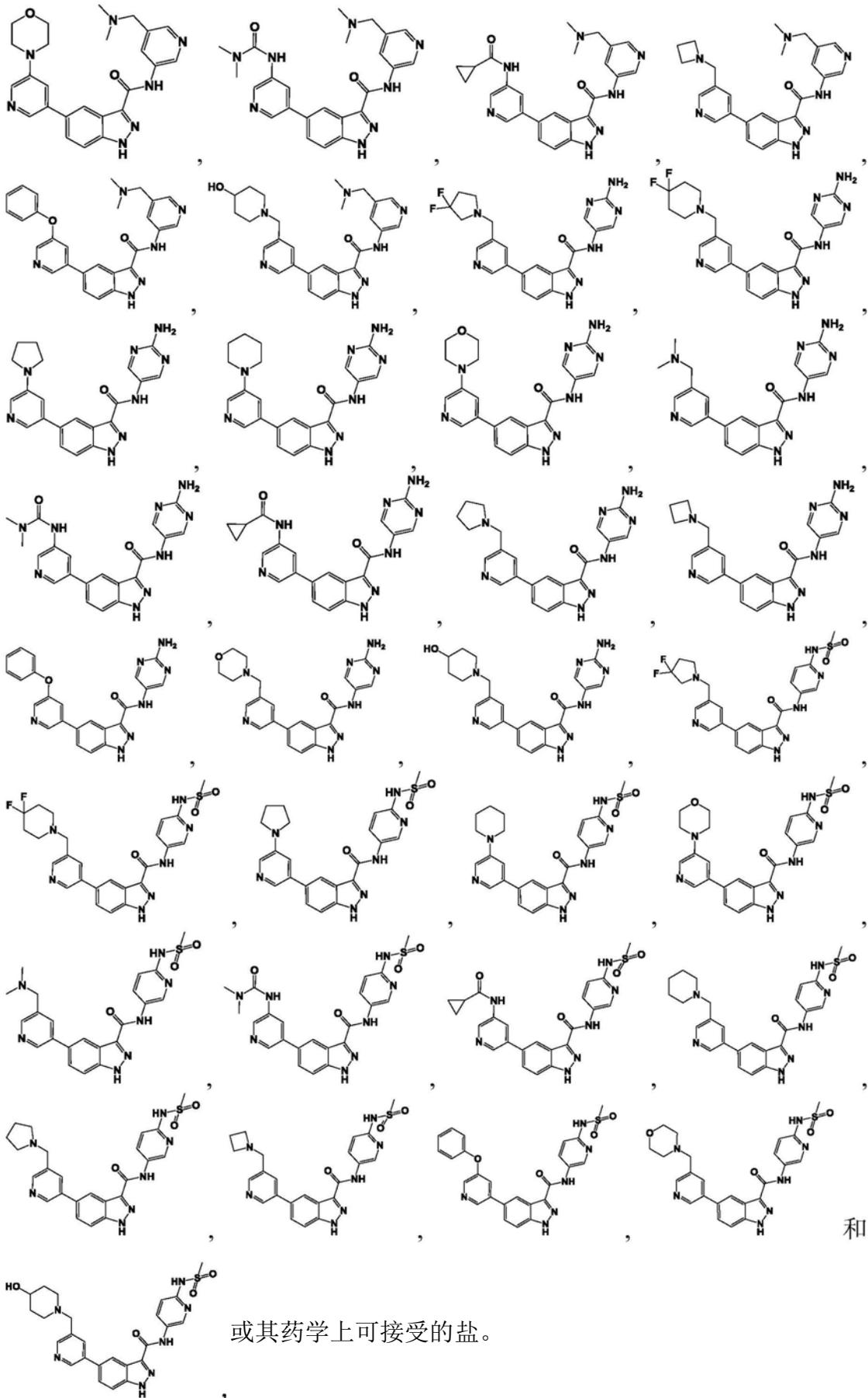


或其药学上可接受的盐。

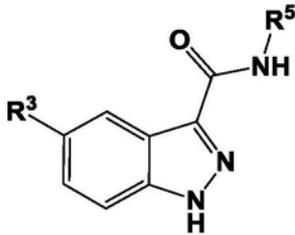


25. 如权利要求17所述的方法,所述化合物具有选自以下的结构:





26. 一种治疗独立地选自肌腱病、皮炎、银屑病、硬斑病、鱼鳞病、雷诺氏综合征和毛囊角化过度病的一种或多种疾病或病症的方法,所述方法包括给予对象(例如,需要的对象)治疗有效量的具有式Ia结构的化合物或其药学上可接受的盐:



Ia

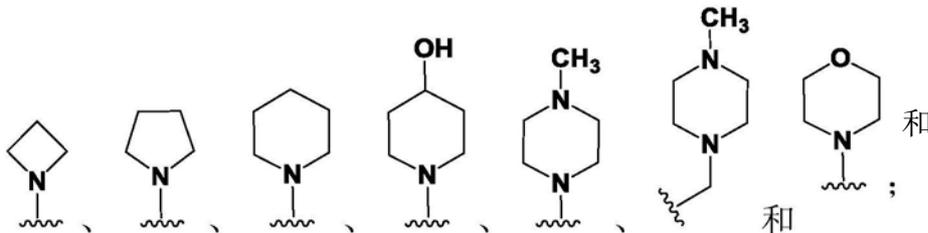
其中:

R³是3-吡啶基R⁶;

R⁵选自:吡啶基R⁷、-咪啶基R⁷和-哒嗪基R⁷;

R⁶是-CH₂杂环基R⁸;

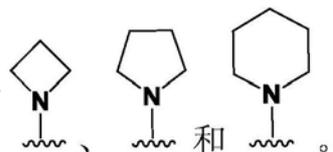
R⁷是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、F、甲基、-NH₂、-CF₃、-CN、-OMe、-SO₂Me、



R⁸是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H和卤素。

27. 如权利要求26所述的方法,其中,R⁶杂环基选自:氮杂环丁烷基R⁸、吡咯烷基R⁸、哌啶基R⁸、哌嗪基R⁸和吗啉基R⁸。

28. 如权利要求26所述的方法,其中,R⁶是-CH₂哌啶基R⁸。

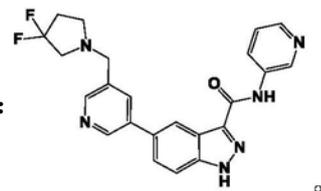
29. 如权利要求26所述的方法,其中,R⁷选自:H、-CF₃、-OMe、-CN、和。

30. 如权利要求27所述的化合物,其中,R⁸是H。

31. 如权利要求28所述的化合物,其中,R⁸是H。48。

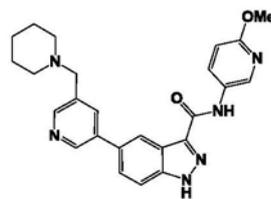
32. 一种治疗独立地选自肌腱病、皮炎、银屑病、硬斑病、鱼鳞病、雷诺氏综合征和毛囊角化过度病的一种或多种疾病或病症的方法,所述方法包括给予对象(例如,需要的对象)

治疗有效量的具有以下结构的化合物或其药学上可接受的盐:



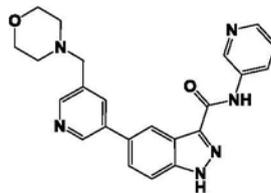
33. 一种治疗独立地选自肌腱病、皮炎、银屑病、硬斑病、鱼鳞病、雷诺氏综合征和毛囊角化过度病的一种或多种疾病或病症的方法,所述方法包括给予对象(例如,需要的对象)

治疗有效量的具有以下结构的化合物或其药学上可接受的盐：



34. 一种治疗独立地选自肌腱病、皮炎、银屑病、硬斑病、鱼鳞病、雷诺氏综合征和毛囊角化过度病的一种或多种疾病或病症的方法，所述方法包括给予对象（例如，需要的对象）

治疗有效量的具有以下结构的化合物或其药学上可接受的盐：



35. 如权利要求1-34中任一项所述的方法，其中，所述一种或多种疾病或病症是肌腱病。

36. 如权利要求35所述的方法，其中，所述肌腱病是肌腱变性。

37. 如权利要求35所述的方法，其中，所述肌腱病是肌腱炎。

38. 如权利要求35所述的方法，其中，所述肌腱病是腱鞘炎。

39. 如权利要求1-34中任一项所述的方法，其中，所述一种或多种疾病或病症是皮炎。

40. 如权利要求39所述的方法，其中，所述皮炎是接触性皮炎。

41. 如权利要求39所述的方法，其中，所述皮炎是特应性皮炎。

42. 如权利要求1-34中任一项所述的方法，其中，所述一种或多种疾病或病症是银屑病。

吡啶-3-甲酰胺的使用方法及其作为Wnt/ β -连环蛋白信号传导途径抑制剂的用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2016年10月21日提交的美国临时申请62/411,478的权益,该申请通过引用全文纳入本文。

背景技术

技术领域

[0003] 本公开内容的特征在于一种或多种吡啶-3-甲酰胺化合物或其盐或类似物在治疗一种或多种疾病或病症和/或促进伤口愈合中的用途,所述疾病或病症独立地选自:肌腱病,皮炎,银屑病,硬斑病,鱼鳞病,雷诺氏综合征和毛囊角化过度病(Darier's disease)。该方法包括给予对象(例如,有需要的对象)治疗有效量的一种或多种本文任何地方所述的吡啶-3-甲酰胺化合物或其盐或类似物。

背景技术

[0004]

[0005] 模式形成是胚胎细胞形成分化组织的有序空间排列的活动。对这些模式效应潜在机理的推测通常集中于引发模式化组织的合适应答的信号传导分子的分泌。最近旨在鉴定此类信号传导分子的工作涉及由少数基因家族的个体成员编码的分泌蛋白。

[0006] Wnt生长因子家族包括在小鼠中鉴定到的超过10种基因以及在人中鉴定到的至少19种基因。Wnt信号传导分子家族成员在无脊椎动物和脊椎动物发育期间介导许多重要的短程和远程模式化过程。已知Wnt信号传导途径在调节生长和分化的诱导相互作用中起重要作用,并且在胚胎后组织完整性的稳态维持中起重要作用。Wnt使胞质 β -连环蛋白稳定,其刺激包括c-myc、c-jun、fra-1和细胞周期蛋白D1在内的基因的表达。此外,Wnt信号传导的错误调节可能导致发育缺陷,并且涉及几种人类癌症的发生。最近,发现Wnt途径涉及越来越多的成人组织中的干细胞或祖细胞的维持,所述组织目前包括皮肤、血液、肠、前列腺、肌肉和神经系统。

[0007] 在西方世界,超过85%的散发病例中,Wnt途径的病理性激活也被认为是导致结肠直肠癌的最初事件。对于肝细胞癌,乳腺癌,卵巢癌,胰腺癌,黑素瘤,间皮瘤,淋巴瘤和白血病,还广泛报道了Wnt途径的激活。除癌症外,Wnt途径的抑制剂可用于干细胞研究或治疗任何以异常Wnt活化为特征的疾病,如糖尿病视网膜病变,肺纤维化,类风湿性关节炎,硬皮病以及霉菌和病毒感染和骨和软骨疾病。因此,它是该领域非常感兴趣的治疗靶标。

[0008] 除癌症外,由于Wnt信号传导组分的突变,存在许多遗传疾病病例。所述许多疾病的一些例子是阿尔茨海默病[Proc.Natl.Acad.Sci.U S A (2007),104(22),9434-9],骨关节炎,结肠息肉病[Science(1991),253(5020),665-669],骨密度和眼脉管缺陷(骨质疏松-假性神经胶质瘤综合征,OPPG)[N.Engl.J.Med.(2002),346(20),1513-21],家族性渗出

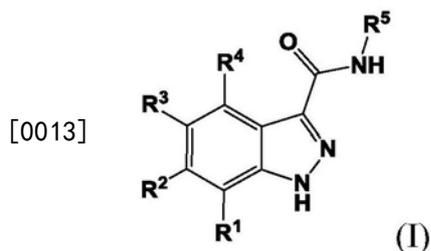
性玻璃体视网膜病变[Hum.Mutat. (2005) ,26 (2) ,104-12],视网膜血管发生[Nat. Genet. (2002) ,32 (2) ,326-30],早期冠心病[Science (2007) ,315 (5816) ,1278- 82],先天性四肢切断综合征[Am. J. Hum. Genet. (2004) ,74 (3) ,558-63],副中肾管退化和男性化[Engl. J. Med. (2004) ,351 (8) ,792-8],SERKAL综合征[Am. J. Hum. Genet. (2008) ,82 (1) ,39-47],2型糖尿病[Am. J. Hum. Genet. (2004) ,75 (5) ,832-43;N. Engl. J. Med. (2006) ,355 (3) ,241-50],富尔曼 (Fuhrmann) 综合征[Am. J. Hum. Genet. (2006) ,79 (2) ,402-8],AARRS (Al-Awadi/Raas-Rothschild/Schinzel) 短肢综合征[Am. J. Hum. Genet. (2006) ,79 (2) ,402-8],牙-甲-皮肤发育异常[Am. J. Hum. Genet. (2007) ,81 (4) ,821- 8],肥胖症[Diabetologia (2006) ,49 (4) ,678-84],裂手/足畸形[Hum. Mol. Genet. (2008) ,17 (17) ,2644-53],尾侧重复综合征[Am. J. Hum. Genet. (2006) ,79 (1) ,155-62],先天性缺牙[Am. J. Hum. Genet. (2004) ,74 (5) ,1043-50],维尔姆斯瘤[Science (2007) ,315 (5812) ,642-5],骨骼发育异常[Nat. Genet. (2009) ,41 (1) ,95-100],灶性皮肤发育不全[Nat. Genet. (2007) ,39 (7) ,836-8],常染色体隐性甲缺如[Nat. Genet. (2006) ,38 (11) ,1245-7],神经管缺陷[N. Engl. J. Med. (2007) ,356 (14) ,1432-7], α -地中海贫血 (ATRX) 综合征[The Journal of Neuroscience (2008) ,28 (47) ,12570-12580],脆性X综合征[PLoS Genetics (2010) ,6 (4) ,e1000898],ICF综合征,安琪曼 (Angelman) 综合征[Brain Research Bulletin (2002) ,57 (1) ,109-119],帕-魏二氏综合征[Journal of Neuroscience (2006) ,26 (20) ,5383-5392],贝-威二氏综合征[Pediatric and Developmental Pathology (2003) ,6 (4) ,299-306]和 Rett综合征。

[0009] 通过Wnt信号传导途径调节细胞信号传导对于神经元回路的形成是至关重要的。Wnt途径在神经组织以及轴突寻路、树突发育和突触组装中进行调制。通过不同的受体,Wnt途径激活和/或调节各种信号传导途径以及导致细胞骨架的局部改变或涉及核功能的全体细胞改变的其他过程。近来,形成和细化神经元连接所必需的神元活性与Wnt信号传导之间的联系。事实上,神元活性调节各种Wnt蛋白的释放及其受体的定位。Wnt途径介导神元活性或经历诱导的突触结构改变。证据表明 Wnt信号传导功能异常可导致神经障碍[Brain Research Reviews (2000) ,33 (1) ,1-12;Oncogene (2006) 25 (57) ,7545-7553;Molecular Neurodegeneration (2008) ,3,9;Neurobiology of Disease (2010) ,38 (2) ,148- 153;Journal of Neurodevelopmental Disorders (2011) ,3 (2) ,162-174和Cold Spring Harbor Perspectives in Biology February (2012) ,4 (2)]。

[0010] 肌腱病是肌腱的慢性病症或损伤,其通常由肌腱的逐渐磨损和撕裂 (例如过度使用或衰老) 引起,并导致肌腱变性、弱化、撕裂和疼痛。倾向于在工作、运动或日常活动中多次重复运动的个体往往更容易患上肌腱病。肌腱病通常会在受影响的区域引起疼痛,僵硬和力量减退。

[0011] 皮肤病是许多人常见的疾病。一些最常见的是皮炎 (也称为湿疹) 和银屑病。皮炎和银屑病都会对对象造成严重的身体和/或心理痛苦,无论身体发生这些情况的位置如何。

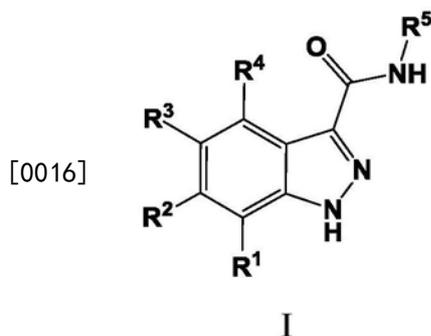
[0012] W02013/040215描述了具有式(I)的吡啶-3-甲酰胺及其作为 Wnt/B-连环蛋白信号传导途径抑制剂的用途。



发明内容

[0014] 本公开内容的特征在于一种或多种吡唑-3-甲酰胺化合物或其盐或类似物在治疗一种或多种疾病或病症和/或促进伤口愈合中的用途,所述疾病或病症独立地选自:肌腱病,皮炎,银屑病,硬斑病,鱼鳞病,雷诺氏综合征和毛囊角化过度病。该方法包括给予对象(例如,有需要的对象)治疗有效量的一种或多种本文任何地方所述的吡唑-3-甲酰胺化合物或其盐或类似物。

[0015] 本文公开的一个实施方式包括给予具有式I结构的吡唑-3-甲酰胺化合物:



[0017] 以及其前药和其药学上可接受的盐。

[0018] 在式(I)的一些实施方式中:

[0019] R^1 、 R^2 和 R^4 独立地选自:H、 C_{1-9} 烷基、卤素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-XR^{10}$ 、CN、 $-OCF_3$ 和 $-CF_3$;

[0020] R^3 选自:碳环基 R^6 、杂环基 R^6 、芳基 R^6 和杂芳基 R^6 ;

[0021] R^5 选自: $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^7 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基 R^7 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基 R^7 和 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基 R^7 ;

[0022] 每个 R^6 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-9} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{10}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基 R^8 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 和 $-SO_2R^{11}$;

[0023] 每个 R^7 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-9} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{10}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^9 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基 R^9 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基 R^9 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基 R^9 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 和 $-SO_2R^{11}$;

[0024] 每个 R^8 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{12})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 和 $-SO_2R^{13}$;

[0025] 每个 R^9 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3-CN$ 、 $-XR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$ 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_nN(R^{12})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 和 SO_2R^{13} ;

[0026] 每个 R^{10} 独立地选自:H、 C_{1-9} 烷基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_nN(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 芳基 R^8 和 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂芳基 R^8 ;

[0027] 每个 R^{11} 独立地选自: C_{1-9} 烷基、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 芳基 R^8 和 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂芳基 R^8 ;

[0028] 每个 R^{12} 独立地选自:H、 C_{1-9} 烷基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_nN(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 碳环基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂环基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 芳基和 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂芳基;

[0029] 每个 R^{13} 独立地选自: C_{1-9} 烷基、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 碳环基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂环基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 芳基和 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂芳基;

[0030] 每个 R^{14} 独立地选自:H、 C_{1-3} 烷基、碳环基和芳基;

[0031] 每个X选自:键、-O-和-S-;和

[0032] 每个n是0或1。

[0033] 在式(I)的一些实施方式中:

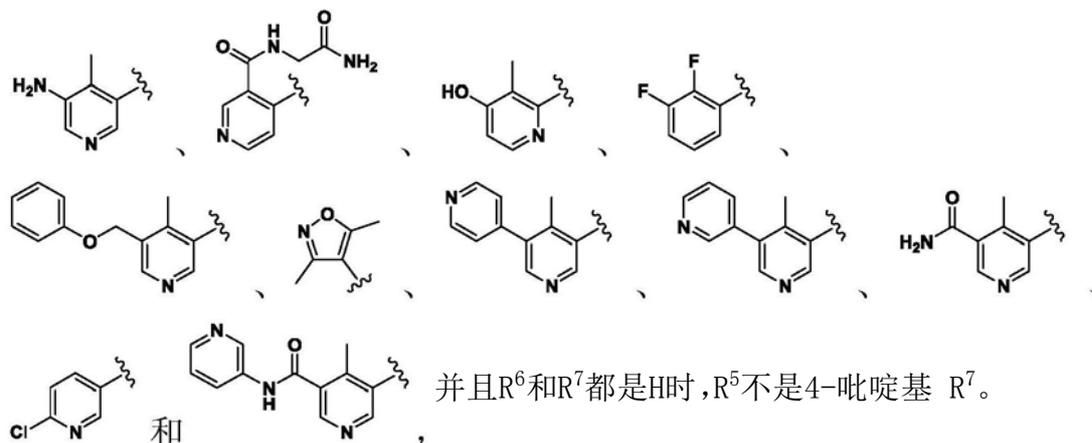
[0034] R^1 、 R^2 和 R^4 独立地选自:H、 C_{1-9} 烷基、卤素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-XR^{10}$ 、CN、 $-OCF_3$ 和 $-CF_3$;

[0035] R^3 选自:碳环基 R^6 、杂环基 R^6 、芳基 R^6 和杂芳基 R^6 ;

[0036] 在一些实施方式中,限制条件是当 R^3 是杂芳基时,杂芳基不是以下基团:异喹啉、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶和四唑;

[0037] R^5 选自: $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 碳环基 R^7 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂环基 R^7 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 芳基 R^7 和 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂芳基 R^7 ;

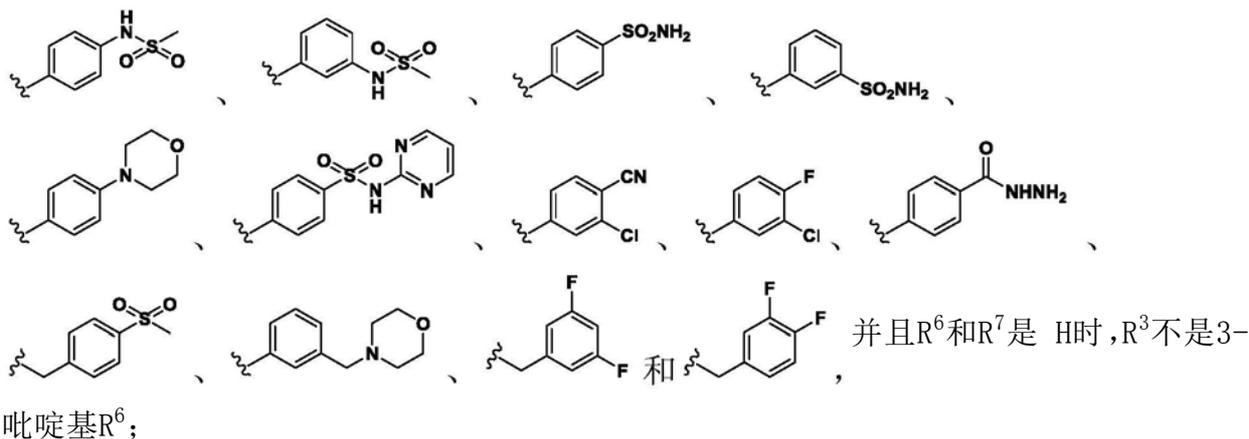
[0038] 在一些实施方式中,限制条件是当 R^1 、 R^2 和 R^4 是H, R^3 选自:3-吡啶基 R^6 、4-吡啶基 R^6 、2-吡啶基 R^6 、苯基 R^6 、噻唑 R^6 、咪唑 R^6 、嘧啶 R^6 、噁唑 R^6 、



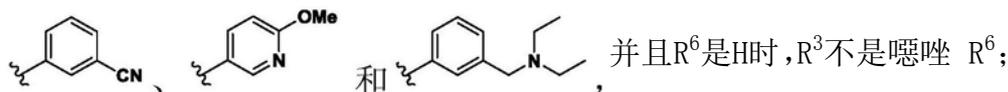
[0039] 在一些实施方式中,限制条件是当 R^1 、 R^2 和 R^4 是H, R^3 选自3-吡啶基 R^6 、4-吡啶基 R^6 和噻唑 R^6 ,并且 R^6 和 R^7 都是H时, R^5 不是 $-(CH_2)(3\text{-吡啶基})R^7$;

[0040] 在一些实施方式中,限制条件是当 R^1 、 R^2 和 R^4 是H, R^3 是4-吡啶基 R^6 ,并且 R^6 和 R^7 都是H时, R^5 不是苯基 R^7 ;

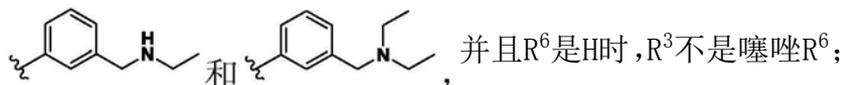
[0041] 在一些实施方式中,限制条件是当 R^1 、 R^2 和 R^4 是H, R^5 选自:苯基 R^7 、



[0042] 在一些实施方式中,限制条件是当 R^1 、 R^2 和 R^4 是 H, R^5 选自:



[0043] 在一些实施方式中,限制条件是当 R^1 、 R^2 和 R^4 是 H, R^5 选自:



[0044] 每个 R^6 是 1-5 个各自选自下组的取代基: H、 C_{1-9} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{10}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基 R^8 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 和 $-SO_2R^{11}$;

[0045] 每个 R^7 是 1-5 个各自选自下组的取代基: H、 C_{1-9} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{10}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^9 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基 R^9 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基 R^9 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基 R^9 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 和 $-SO_2R^{11}$;

[0046] 每个 R^8 是 1-5 个各自选自下组的取代基: H、 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{12})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 和 $-SO_2R^{13}$;

[0047] 每个 R^9 是 1-5 个各自选自下组的取代基: H、 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{12})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 和 $-SO_2R^{13}$;

[0048] 每个 R^{10} 独立地选自: H、 C_{1-9} 烷基、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基 R^8 和 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基 R^8 ;

[0049] 每个 R^{11} 独立地选自: C_{1-9} 烷基、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基 R^8 和 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基 R^8 ;

[0050] 每个 R^{12} 独立地选自: H、 C_{1-9} 烷基、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基和 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基;

[0051] 每个 R^{13} 独立地选自: C_{1-9} 烷基、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基和 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基;

- [0052] 每个R¹⁴独立地选自：H、C₁₋₃烷基、碳环基和芳基；
- [0053] 每个X选自：键、-O-和-S-；和
- [0054] 每个n是0或1。
- [0055] 一些实施方式包括给予通式(I)的化合物的立体异构体和药学上可接受的盐。
- [0056] 一些实施方式包括给予通式(I)的化合物的前药。
- [0057] 一些实施方式包括给予包含通式(I)的化合物的药物组合物或在药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂中的包含通式(I)的化合物的药物组合物。
- [0058] 应理解，上文的一般性描述和下列详细描述都只是示例和说明性的，不构成对要求保护的本发明的限制。

附图说明

[0059] 图1描绘了显示人结肠直肠癌细胞系(SW480)暴露于化合物175以剂量依赖性方式抑制这些细胞中的Wnt/ β -连环蛋白活性的图(EC₅₀ = 152.9nM)。将具有Wnt途径的组成型活性并且经工程改造以表达与荧光素酶连接的Wnt响应性启动子的人结肠直肠癌细胞系(SW480)用化合物175处理，测试浓度为10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0.001和0.0003 μ M。

[0060] 图2A-C分别描绘了表达SCXA, TenC (肌腱蛋白C (tenascinC)) 和 TeM (腱调蛋白 (tenomodulin)) 的人间充质干细胞 (hMSC) 的百分比对化合物175的浓度的图。用化合物175以750, 333.3, 166.6, 83.3, 41.7, 21.7, 10.8和5.8nM的测试浓度处理人间充质干细胞。将细胞暴露于化合物175 7天, 以剂量依赖性方式诱导肌腱细胞分化标志物SCXA, TenC (肌腱蛋白C) 和TeM (腱调蛋白) 的表达 (EC₅₀ = 139-189nM)。

[0061] 图3是用DMSO, 骨形态发生蛋白 (BMP) 和成纤维细胞生长因子 (FGF) 以及333nM浓度的化合物175处理的hMSC中SCXA, TenC和 TeM表达的图像。

[0062] 图4A-B分别描绘了THP-1细胞中肿瘤坏死因子 α 浓度对THP-1细胞暴露于化合物175浓度的对数的图, 以及THP-1细胞中白细胞介素-6浓度对THP-1细胞暴露于化合物175浓度的对数的图。THP-1细胞, 一种人单核细胞系 (在96孔板中 6×10^4 细胞/孔) 用DMSO (运载体) 或浓度为10, 3.5, 1, 0.5, 0.1, 0.035, 0.01, 0.005 μ M的化合物175处理。2小时后, 用LPS (50ng/mL, 5小时 [TNF α], 和500ng/mL, 22小时 [IL6]) 在 37 $^{\circ}$ C 刺激处理的细胞, 以诱导细胞因子的产生。收集上清液 (1:1或1:4 稀释) 并使用TNF α 和IL6ELISA试剂盒测定TNF α 和IL6水平。使用 Prism 5计算抑制曲线和EC₅₀。代表性图像表明细胞暴露于化合物175以剂量依赖性方式抑制THP-1细胞中TNF α (4A) 和IL6 (4B) 的产生, 平均EC₅₀对于TNF α 为342-547nM, 对于IL6为356-629nM (2次独立测定, 每次测定3次重复)。

[0063] 图5的组图显示大鼠跟腱; 用胶原酶和运载体处理的大鼠跟腱; 用胶原酶, 化合物175和苯甲醇 (BA) 处理的大鼠跟腱; 和用胶原酶和化合物175处理的大鼠跟腱。在跟腱中通过注射胶原酶 (50 μ l, 10mg/mL IA 型在PBS中, pH7.4, \sim 469单位/mg) 或假针穿刺作为对照, 诱导大鼠中的肌腱病。1天后, 通过运载体对照或化合物175 (10mg/mL) 局部应用, 大鼠每天一次给予, 持续21天。最后一次给予后24小时, 分离肌腱, 用10%缓冲的福尔马林固定, 切片并用H&E染色。第1组 (假注射), 第2组 (胶原酶-运载体), 第3组 (胶原酶-化合物175, 含有1%BA) 和第4组 (胶原酶-化合物175, 具有0.5%吐温80, 不含 BA)。

[0064] 图6是大鼠跟腱的肌腱组织学评分图；用胶原酶和运载体处理的大鼠跟腱；用胶原酶，化合物175和苯甲醇处理的大鼠跟腱；用胶原酶和化合物175处理大鼠跟腱。在跟腱中通过注射胶原酶(50 μ l, 10mg/ml IA型在PBS中, pH7.4, ~469单位/mg) 诱导大鼠中的肌腱病或假针穿刺作为对照。。1天后, 通过运载体对照或化合物175(10mg/ml) 局部应用, 大鼠每天一次给予, 持续21天。最后一次给予后24小时, 分离肌腱, 用10%缓冲的福尔马林固定, 切片并用H&E染色。第1组(假注射), 第2组(胶原酶-运载体), 第3组(胶原酶-化合物175, 含有1%BA) 和第4组(胶原酶-化合物175, 具有0.5%吐温80, 不含BA)。肌腱损伤和炎症的盲法组织学评分表明, 通过学生t检验, 含有或不含有BA防腐剂的化合物175显著改善了胶原酶诱导的肌腱病变(分别为**p<0.01和*p<0.05)。该研究中, 第1组总共64个切片, 第2组至第4组共约96个切片进行评分。

[0065] 图7是大鼠中KC/GRO的血浆浓度与给予运载体、含苯甲醇的化合物175和化合物175后经过的天数的系列图。在跟腱中通过注射胶原酶(50 μ l, 10mg/ml IA型, 在PBS中, pH7.4, ~469单位/mg), 诱导大鼠中的肌腱病。1天后, 通过运载体对照或化合物175(10mg/ml) 局部应用, 大鼠每天一次给予, 持续21天。在不同时间点收集血液, 并通过ELISA分析血浆的KC/GRO。第2组(胶原酶-运载体), 第3组(胶原酶-化合物175 10mg/mL, 1%BA) 和第4组(胶原酶-化合物175 10 mg/mL, 不含BA, 含0.5%吐温80) 的大鼠血浆中炎性细胞因子 KC/GRO的测量。具有或不具有BA防腐剂的化合物175显著降低血浆中 KC/GRO的水平(p<0.05, 学生t检验, 错误!未发现参照源), 表明化合物175的抗炎作用。这些数据是每组每个时间点重复3次(n=3)。

[0066] 图8的组图显示大鼠跟腱；用胶原酶和运载体处理的大鼠跟腱；用胶原酶, 3mg/ml 化合物175和苯甲醇处理的大鼠跟腱；用胶原酶, 10mg/ml 化合物175和苯甲醇处理的大鼠跟腱；用胶原酶, 3mg/ml 化合物175和Phx处理的大鼠跟腱；用胶原酶, 10mg/ml 化合物175和Phx处理的大鼠跟腱。在跟腱中通过注射胶原酶(50 μ l, 10mg/ml IA型在PBS中, pH7.4, ~469单位/mg) 诱导大鼠中的肌腱病或假针穿刺作为对照。。1天后, 通过运载体或化合物175(10mg/ml) 局部制剂的局部应用, 大鼠每天一次给予, 持续21天。最后一次给予后24小时, 分离肌腱, 用10%缓冲的福尔马林固定, 切片并用H&E染色。第1组(假注射), 第2组(胶原酶-运载体, 含0.5%Phx), 第3组(胶原酶-化合物175 3mg/ml, 含0.5%BA), 第4组(胶原酶-化合物175 10mg/ml, 含0.5%BA), 第5组(胶原酶-化合物175 3mg/ml, 含0.5%Phx) 和第6组(胶原酶-化合物175 10mg/ml, 含0.5%Phx)。

[0067] 图9是大鼠跟腱的肌腱组织学评分图；用胶原酶和运载体处理的大鼠跟腱；用胶原酶, 3mg/ml 化合物175和苯甲醇处理的大鼠跟腱；用胶原酶, 10mg/ml 化合物175和苯甲醇处理的大鼠跟腱；用胶原酶, 3mg/ml 化合物175和Phx处理的大鼠跟腱；用胶原酶, 10mg/ml 化合物175和Phx处理的大鼠跟腱。在跟腱中通过注射胶原酶(50 μ l, 10mg/ml IA型在PBS中, pH7.4, ~469单位/mg) 诱导大鼠中的肌腱病或假针穿刺作为对照。。1天后, 通过运载体或化合物175(10mg/ml) 局部制剂的局部应用, 大鼠每天一次给予, 持续21天。最后一次给予后24小时, 分离肌腱, 用10%缓冲的福尔马林固定, 切片并用H&E染色。第1组(假注射), 第2组(胶原酶-运载体, 含0.5%Phx), 第3组(胶原酶-化合物175 3mg/ml, 含0.5%BA), 第4组(胶原酶-化合物175 10mg/ml, 含0.5%BA), 第5组(胶原酶-化合物175 3mg/ml, 含0.5%Phx) 和第6组(胶原酶-化合物175 10mg/ml, 含0.5%Phx)。肌腱损伤和炎症的盲法组织学评分表明,

具有BA或Phx作为防腐剂的3和10mg/mL的化合物175显著改善了胶原酶诱导的肌腱病变(** $p < 0.01$ 和*** $p < 0.001$, 学生t检验)。该研究中, 第1组总共94个切片, 第2至6组92-116个切片进行评分。

[0068] 图10是大鼠中KC/GRO的血浆浓度与给予运载体、3mg/ml化合物 175和苯甲醇, 10mg/ml化合物175和苯甲醇, 3mg/ml化合物175和Phx 以及10mg/ml化合物175和Phx后经过的天数的系列图。在跟腱中通过注射胶原酶(50 μ l, 10mg/ml IA型, 在PBS中, pH7.4, ~469单位 /mg), 诱导大鼠中的肌腱病。1天后, 通过运载体或局部化合物175的局部应用, 大鼠每天一次给予, 持续21天。在不同时间点收集血液, 并通过ELISA分析血浆的KC/GRO。第2组(胶原酶-运载体, 含0.5% Phx), 第3组(胶原酶-化合物175 3mg/mL, 含0.5%BA), 第4组(胶原酶-化合物175 10mg/mL, 含0.5%BA), 第5组(胶原酶-化合物175 3mg/mL, 含0.5%Phx) 和第6组(胶原酶-化合物175 10mg/mL, 含0.5%Phx)的大鼠血浆中炎症细胞因子KC/GRO的测量。与运载体相比, 3和10mg/mL剂量浓度的化合物175(含BA或Phx作为防腐剂)显著降低血浆中KC/GRO的水平($p < 0.05$ 和 $p < 0.01$, 学生t检验, 如表5 中所示), 表明化合物175的抗炎作用。这些数据是每组每个时间点重复3次($n = 3$)。

[0069] 图11是局部给予1mg/mL化合物175和苯甲醇, 10mg/mL化合物 175和苯甲醇, 和10mg/mL化合物175后, SD大鼠肌腱、血浆和皮肤中化合物175浓度对时间的系列图。

[0070] 发明详述

[0071] 本公开内容的特征在于一种或多种吡啶-3-甲酰胺化合物或其盐或类似物在治疗一种或多种疾病或病症和/或促进伤口愈合中的用途, 所述疾病或病症独立地选自: 肌腱病, 皮炎, 银屑病, 硬斑病, 鱼鳞病, 雷诺氏综合征和毛囊角化过度病。方法包括给予对象(例如, 有需要的对象)治疗有效量的一种或多种本文任何地方所述的吡啶-3-甲酰胺化合物或其盐或类似物。

[0072] 定义

[0073] 除非另外定义, 否则, 本文使用的所有技术和科学术语都具有本发明所属领域普通技术人员通常所理解的同样含义。所有专利、申请、公开申请和其它出版物通过引用全文纳入。在对本文中术语有多个定义的情况中, 除非另有说明, 以本节中的定义为准。

[0074] 在本说明书和权利要求书中, 以下术语具有所定义的含义。本文所用的“烷基”表示仅含碳和氢的支链或直链化学基团, 例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和戊基。烷基可以是未取代, 或被一个或多个取代基取代, 所述取代基例如是卤素、烷氧基、酰氧基、氨基、酰氨基、氰基、硝基、羟基、巯基、羧基、羰基、苄氧基、芳基、杂芳基或其它如果出于本发明目的需要用保护基团适当封端的官能团。烷基可以是饱和的, 或在一个或多个位置不饱和(例如含-C=C-或-C \equiv C-亚单元)。通常, 烷基含1-9个碳原子, 优选含1-6个碳原子, 更优选含1-4个碳原子, 最优选含1-2个碳原子。

[0075] 如本文所用, “碳环基”是指在环体系骨架中仅含有碳原子的环体系, 例如环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和环己烯基。碳环基可包括多个稠合环。碳环基可具有任何饱和度, 前提是环体系中的至少一个环不是芳族的。碳环基可以是未取代的, 或被一个或多个取代基取代的, 所述取代基例如是烷基, 卤素, 烷氧基, 酰氧基, 氨基, 酰氨基, 氰基, 硝基, 羟基, 巯基, 羧基, 羰基, 苄氧基, 芳基, 杂芳基或其它出于本发明的目的需要用保护基团适当封端的官能团。通常, 碳环基可包含3-10个、优选3-6个碳原子。

[0076] 本文所用的“低级烷基”指具有1-3个碳原子的烷基的子集,因此是直链或支链的烃取代基。低级烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基和异丙基。同样,使用术语“低级”的基团表示在基团的烷基部分中优选具有1-约3个碳的基团。

[0077] 在本文中,“酰氨基”指H-CON-或烷基-CON-、碳环基-CON-、芳基-CON-、杂芳基-CON-或杂环基-CON,其中烷基、碳环基、芳基或杂环基如文中所定义。

[0078] 本文所用的“芳基”表示具有单环(例如苯基)或多个稠环(例如萘基或蒽基)并且在环骨架中仅存在碳原子的芳族基团。芳基可以是未取代的,或被一个或多个取代基取代的,所述取代基例如是烷基、氨基、氰基、羟基、低级烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基、卤素、巯基和其它取代基。优选的碳环芳基是苯基。

[0079] 本文所用的术语“杂芳基”指在环骨架中具有一个或多个杂原子(例如 N、O或S)的芳族基团,可包括单环(例如吡啶)或多个稠环(例如喹啉)。杂芳基可以是未取代的,或被一个或多个取代基取代,所述取代基例如是氨基、氰基、羟基、低级烷基、卤代烷基、烷氧基、硝基、卤素、巯基和其它取代基。杂芳基的例子包括:噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,4-c]吡啶基、吡啶并[4,3-c]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、四唑基等。

[0080] 在这些定义中,应该清楚地理解芳环和杂芳环上的取代在某些实施方式的范围之内。当发生取代时,所述基团称为取代的芳基或取代的杂芳基。优选在芳环上出现1-3个、更优选1个或2个取代基。尽管许多取代基都有用,优选的取代基包括在芳基化合物中常出现的取代基,例如烷基、环烷基、羟基、烷氧基、氰基、卤素、卤代烷基、巯基等。

[0081] 本文所用的“酰胺”包括RNR'CO-(在R=烷基,烷氨基羰基-的情况中)和RCONR'-(在R=烷基,烷基羰基氨基-的情况中)。

[0082] 本文所用的术语“酯”包括ROCO-(在R=烷基,烷氧基羰基-的情况中)和RCOO-(在R=烷基,烷基羰氧基-的情况中)。

[0083] 在本文中,“酰基”指H-CO-或烷基-CO-,碳环基-CO-,芳基-CO-,杂芳基-CO-或杂环基-CO-,其中烷基、碳环基、芳基或杂环基如文中所定义。优选的酰基含低级烷基。示例性的烷基酰基包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、2-甲基丙酰基、叔丁基乙酰基、丁酰基和棕榈酰基。

[0084] 本文所用的“卤代”、“卤化物”或“卤素”是氯、溴、氟或碘原子基团。氯、溴和氟是优选的卤化物。最优选的卤化物是氟。

[0085] 本文所用的“卤代烷基”指烃取代基,它是被氯、溴、氟或碘原子取代的直链、支链或环状烷基、烯基或炔基。最优选的是氟代烷基,其中一个或多个氢原子已经被氟取代。优选的卤代烷基的长度为1-约3个碳,更优选的卤代烷基是1-约2个碳,最优选的卤代烷基的长度为1个碳。因此,本领域技术人员能认识到本文中使用的“卤代亚烷基”指卤代烷基的二基变体,这种二基可作为基团、其它原子之间,或母体环与其它官能团之间的间隔。

[0086] 本文所用的“杂环基”指在环体系骨架中包含至少一个杂原子的环体系。杂环基可包括多个稠合环。杂环基可具有任何的饱和度,前提是环体系中的至少一个环不是芳族的。

杂环基可以是未取代的,或被一个或多个取代基取代,所述取代基例如是烷基、卤素、烷氧基、酰氧基、氨基、酰氨基、氰基、硝基、羟基、巯基、羧基、羰基、苄氧基、芳基、杂芳基和其它取代基,可通过任何可利用的价位(优选任何可用的碳或氮)与其它基团连接。更优选的杂环是5-7元的。在六元单环杂环中,杂原子选自O、N或S中的一个到多至三个,其中当杂环是五元环时,优选该环具有一个或两个选自O、N或S的杂原子。杂环基团的例子包括:吡丙因基(aziriny1)、氮丙啶基、吡丁啶基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁基、1,4,2-二硫唑基(dithiazoly1)、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、二氢异吡啶基、二氢异喹啉基、二氢噌啉基、二氢苯并二噁英基、二氢[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氢吡啶基、二氢吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、异二氢吡啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、吡喃基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢吡啶基、噁嗪基、噻嗪基、亚硫酰基(thiiny1)、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、哌啶基、吡唑烷基、咪唑烷基、硫代吗啉基等。

[0087] 本文所用的“取代的氨基”指被一个或两个烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基取代的氨基,其中烷基、芳基、杂芳基或杂环基如上文所述。

[0088] 本文所用的“取代的巯基”指RS-基,其中R是烷基、芳基、杂芳基或杂环基,其中烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基如上文所述。

[0089] 本文所用的“磺酰基”指烷基SO₂、芳基SO₂、杂芳基SO₂、碳环基-SO₂或杂环基-SO₂基团,其中烷基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基如上文所述。

[0090] 在本文中,“氨磺酰氨基(sulfamido)”指烷基-N-S(O)₂N-、芳基-NS(O)₂N-、杂芳基-NS(O)₂N-、碳环基-NS(O)₂N-或杂环基-NS(O)₂N-,其中烷基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基如文中所定义。

[0091] 在本文中,“亚磺酰氨基(sulfonamido)”指烷基-S(O)₂N-、芳基-S(O)₂N-、杂芳基-S(O)₂N-、碳环基-S(O)₂N-或杂环基-S(O)₂N-,其中烷基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基如文中所定义。

[0092] 在本文中,“脲基”指烷基-NCON-、芳基-NCON-、杂芳基-NCON-、碳环基-NCON-或杂环基-NCON-,其中烷基、碳环基、芳基、杂芳基或杂环基如文中所定义。

[0093] 如本文所用,当指示两个基团“连接”或“结合”形成“环”时,应理解在这两个基团之间形成键,可包括用键取代一个或两个基团上的氢原子,从而形成碳环基、杂环基、芳基或杂芳基环。本领域技术人员应认识到这些环可容易地通过常规化学反应形成,在本领域技术人员的知识范围内能想到这些环及其形成方法。优选的环有3-7元,更优选是5元或6元。本文所用的术语“环”或“多个环”在通过组合两个基团而形成时称为杂环、碳环、芳基或杂芳基环。

[0094] 本领域技术人员将认识到本文中所述的一些结构可以是化合物的共振形式或互变异构体,它们可以很好地用其它化学结构表示(即使在动态时),本领域技术人员能够认识到这些结构仅仅是这些化合物样品的极小部分。应该清楚理解这些化合物落在本发明的范围内,即使这些共振形式或互变异构体在本文中并未给出。

[0095] 本文提供的化合物可包括各种立体化学形式。所述化合物还包括非对映异构体和光学异构体,例如对映异构体的混合物(包括外消旋混合物),以及独立的对映异构体和非对映异构体,它们是由于特定化合物中的结构不对称而产生。利用本领域技术人员熟知的各种方法可分离各异构体或者选择性合成各异构体。除非另有说明,当用具有一个或多个

手性中心但并未指定立体化学的结构命名或描述所公开的化合物时,应理解为表示该化合物的所有可能立体异构体。

[0096] 术语“给药”或“给予”表示将一定剂量的化合物或药物组合物给予脊椎动物或无脊椎动物(包括哺乳动物,禽类,鱼或两栖动物)的方式,该方式是例如口服给药、皮下给药、静脉内给药、鼻腔给药、局部给药、经皮给药、腹膜内给药、肌内给药、肺内给药、阴道给药、直肠给药、本体给药、神经-耳科给药、眼内给药、结膜下给药、经眼前房注射、玻璃体内给药、腹膜内给药、鞘内给药、膀胱内给药、胸膜内给药、经伤口灌洗、颊内给药、腹内给药、关节内给药、耳内给药、支气管内给药、囊内给药、脑膜内给药、经吸入给药、经气管内或支气管内点滴法、经直接滴注到肺空洞、脊柱内给药、滑膜腔内给药、胸内给药、经胸膜腔造口术灌洗、硬膜外给药、鼓室内给药、脑池内给药、血管内给药、心室内给药、骨内给药、经感染骨的灌洗、或者经作为假体装置中任意掺混物的一部分而施加。优选的给药方法可取决于各种因素,例如药物组合物的组分、疾病的位置、所涉及的疾病、以及疾病的严重程度。

[0097] 本文所用的“诊断”指辅助鉴定和表征健康或疾病状态的化合物、方法、体系或装置。如本领域已知,可在标准试验中使用诊断。

[0098] 术语“哺乳动物”以其常规生物学含义使用。因此,该术语具体包括例如人,牛,马,狗和猫,还包括许多其它种类。

[0099] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂,共溶剂,络合剂,分散介质,包衣,抗细菌剂和抗真菌剂,等渗剂和吸收延迟剂等等,这些试剂在生物学方面或其它方面不具有不利作用。药学活性物质的这类介质和试剂的用法是本领域熟知的。除非任何常规介质或试剂都与活性成分不相容,否则可考虑在治疗组合物中使用这些介质或试剂。也可在组合物中纳入补充活性成分。另外,可加入各种佐剂,例如本领域中常用的佐剂。这些和其它这类化合物描述于文献,例如美国新泽西州罗韦默克公司的默克索引(Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ)。在药物组合物中引入各种组分的考虑参见例如Gilman等编写的(2010);《哥德曼和基尔曼的治疗的药理学基础》(Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics),第12版, MH公司(The McGraw-Hill Companies)。

[0100] 术语“药学上可接受的盐”指保持优选实施方式的化合物的生物学效力和性质的盐,该盐在生物学方面或其它方面不具有不利作用。在许多情形中,优选实施方式的化合物能够因为存在氨基和/或羧基或类似基团而形成酸式和/或碱式盐。药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸和有机酸形成。可获得盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可获得盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。药学上可接受的碱加成盐可以由无机碱和有机碱形成。可获得盐的无机碱包括例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等;特别优选的是铵、钾、钠、钙和镁盐。可获得盐的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺,取代的胺(包括天然产生的取代胺),环胺,碱性离子交换树脂等,特别是例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。许多这类盐为本领域已知,例如描述于Johnston等于1987年9月11日公开的国际专利公开87/05297(通过引用纳入本文)。

[0101] “溶剂化物”指溶剂与Wnt途径抑制剂、其代谢物或其盐相互作用形成的化合物。合

适的溶剂化物是药学上可接受的溶剂化物,包括水合物。

[0102] 本文所用的“对象”指人或非人的哺乳动物,例如狗、猫、小鼠、大鼠、奶牛、绵羊、猪、山羊、非人的灵长类动物、或禽类(例如鸡),以及任何其它脊椎动物或非脊椎动物。

[0103] “治疗有效量”或“药物有效量”是指足以实现所需效果的量,其可根据疾病病症的性质和严重程度以及化合物的效力而变化。“治疗有效量”也可以包括一种或多种式(I)的化合物与一种或多种能够有效抑制Wnt相关疾病和/或病症的其他试剂的组合。优选化合物的组合是协同组合。联合给予时的作用大于这些化合物以单一试剂单独给予时的叠加效果时,出现协同作用(例如Chou和Talalay, *Advances in Enzyme Regulation* (1984), 22, 27-55所述)。通常,化合物在低于最佳浓度时最清楚地显现出协同作用。应理解,对于预防和治疗活动性疾病,可采用不同的浓度。该量还可取决于病人的身高、体重、性别、年龄和病史。

[0104] 治疗效果在一定程度上缓解疾病的一个或多个症状,包括治愈疾病。“治愈”意味着活动性疾病的症状消除。但是,即使治愈后,一些长期或永久的疾病影响仍可能存在(例如广泛性组织损伤)。

[0105] 本文所用的“治疗”、“医治”或“处理”指出于治疗目的给予药物组合物。术语“医疗性治疗”指对已经患有疾病的病人给予治疗,从而产生医疗上有益的效果,例如改善已有的症状,防止其它症状,改善或预防症状的潜在代谢原因,延迟或预防疾病的进一步发展,和/或减轻将要或预计要发展的症状的严重程度。

[0106] 本文所用“硬斑病”指皮肤状况,其中,变色和/或硬化斑块出现在由过度胶原沉积引起的皮肤(例如,皮肤的一个或多个外层)上。

[0107] 本文所用“雷诺氏综合征”是指身体的某些部分(例如,手指和/或脚趾)响应于由于各种刺激(例如,低温和/或应力)由于动脉变窄而感觉麻木和/或冷的疾病。

[0108] 本文所用“毛囊角化过度病”是指常染色体显性疾病,其特征是皮肤上出现可能含有脓液的黑色硬皮斑块(例如,角化性丘疹、毛囊角化病或毛囊角化不良)。

[0109] 本文所用“伤口愈合”是指皮肤和/或其他身体组织在经历例如损伤和/或创伤后自身修复的过程。

[0110] 本文所用“鱼鳞病”是指一组遗传性皮肤病,其特征是存在干燥、鳞状、裂开和/或片状皮肤。

[0111] 本文所用术语“肌腱病”是指肌腱疾病或病症,其特征是肌腱和/或与肌腱接触、接近或与肌腱有关的组织的炎症、变性、和/或损伤。肌腱病包括:例如肌腱的炎症(例如肌腱炎),例如肌腱的结构和/或组成的非炎性变性(例如肌腱变性),接近肌腱或与肌腱接触的腱旁组织的炎症(例如腱围炎)、肌腱的微创、肌腱断裂(例如急性、慢性、部分性和/或完全性断裂)。该术语还包括腱鞘炎、发生在某些肌腱(如屈肌腱和跟腱)中的肌腱外层(outer lining)的肌腱病。肌腱病的症状包括:休息时、触诊肌腱时疼痛和/或例如肌腱、组织、关节、或肌腱附近或与肌腱有关的骨骼运动时疼痛;关节僵硬;移动困难;肌腱周围的关节或肌肉无力;肌腱附近的皮肤发红;肌腱和/或肌腱附近组织的肿胀;和/或瘙痒。

[0112] 本文所用术语“肌腱变性”是指肌腱的非炎性损伤,其特征是肌腱的腱内变性,通常表现为过度使用引起的肌腱内和周围组织中的微撕裂,导致损伤区域周围的肌腱修复细胞数量增加。肌腱变性是由肌腱的胶原纤维、细胞和血管成分的损伤或解体引起的,这会降低肌腱的拉伸强度,并且如果不进行治疗会导致肌腱断裂。

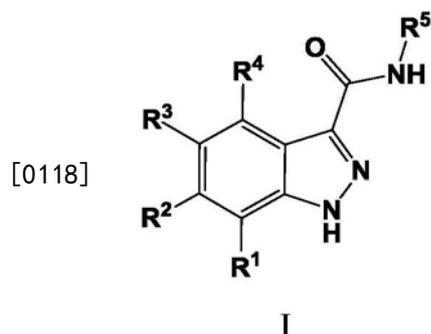
[0113] 本文所用的“肌腱炎”是指对肌腱的炎性损伤,其特征是肌腱变性中观察到的变性,但还伴随着肌腱的炎症、血管破裂和炎性修复反应。肌腱炎通常与成纤维细胞和肌纤维母细胞增殖以及出血和组织肉芽组织 (organizing granulation tissue) 有关。一般而言,肌腱炎是指所涉及的身体部位,例如跟腱炎(影响跟腱)或髌骨腱炎(也称为跳跃膝,影响髌骨肌腱),尽管存在某些例外,例如外上髌炎(也称为网球肘,影响桡侧腕短伸肌腱)。症状可能从痛或疼和局部僵硬变化为包围炎症肌腱周围整个关节的烧灼感。在某些情况下,肌腱炎的特征是肿胀,有时伴有发热和发红;关节周围也可能有可见的肿块。对于许多患者来说,疼痛通常在活动期间和活动后更加严重,并且肌腱和关节面积可能在第二天变得更加僵硬,因为肌腱的运动会使肌肉收紧。

[0114] 本文所用的“银屑病”是指皮肤细胞累积并引起皮肤上出现红色鳞状斑块的自身免疫性疾病。

[0115] 本文所用的“皮炎”(也称为湿疹)是指皮肤的一般炎症。皮炎的具体类型包括:特异性皮炎,接触性皮炎,钱币状皮炎,光致皮炎和淤积性皮炎。这些疾病的特征是瘙痒、皮肤红肿和皮疹。

[0116] 化合物

[0117] 本发明的一些实施方式包含式(I)的化合物,其盐、药学上可接受的盐或前药:



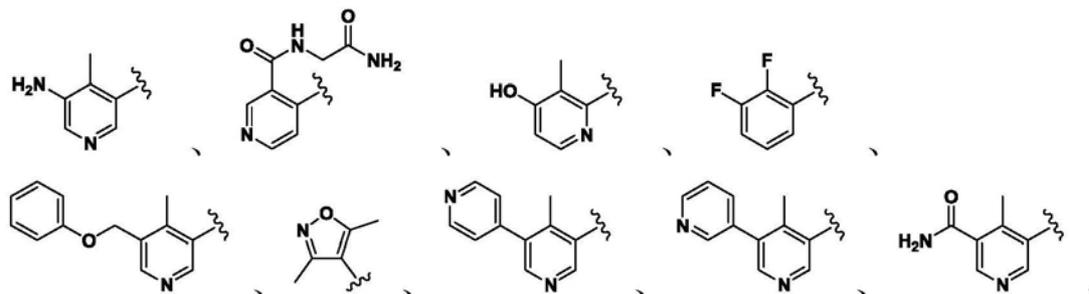
[0119] 在式I的一些实施方式中, R^1 、 R^2 和 R^4 独立地选自:H、 C_{1-9} 烷基、卤素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-XR^{10}$ 、CN、 $-OCF_3$ 和 $-CF_3$ 。

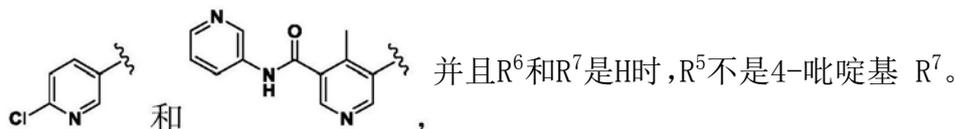
[0120] 在式I的一些实施方式中, R^3 选自:碳环基 R^6 、杂环基 R^6 、芳基 R^6 和杂芳基 R^6 。

[0121] 在式I的一些实施方式中,当 R^3 是杂芳基时,杂芳基不是以下基团:异喹啉、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶和四唑。

[0122] 在式I的一些实施方式中, R^5 选自: $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^7 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基 R^7 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基 R^7 和 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基 R^7 。

[0123] 在式I的一些实施方式中,当 R^1 、 R^2 和 R^4 是H, R^3 选自:3-吡啶基 R^6 、4-吡啶基 R^6 、2-吡啶基 R^6 、苯基 R^6 、噻唑 R^6 、咪唑 R^6 、嘧啶 R^6 、噁唑 R^6 、

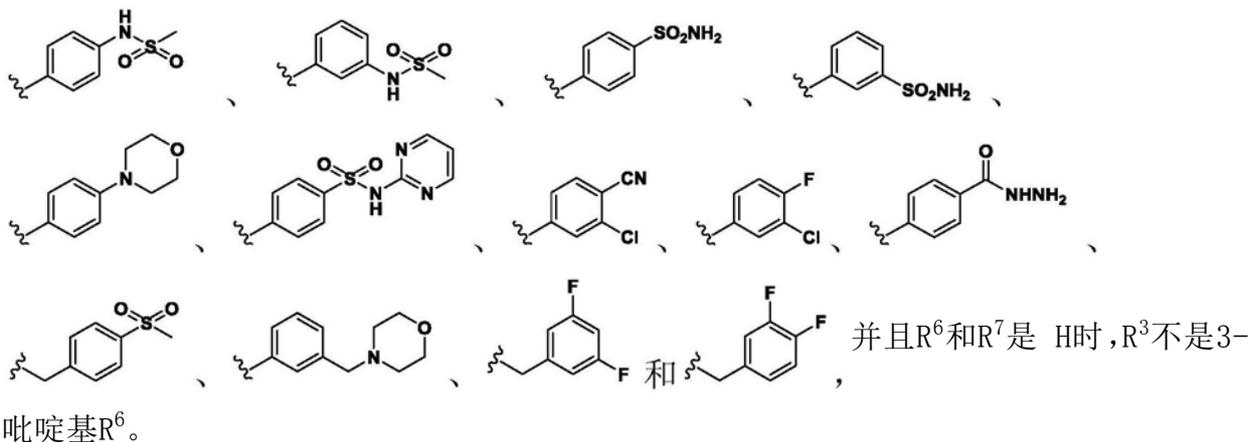




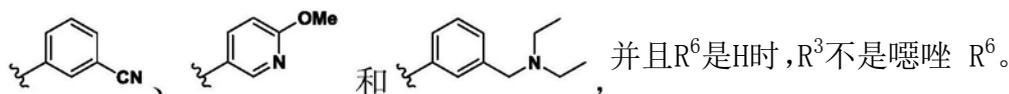
[0124] 在式I的一些实施方式中,当 R^1 、 R^2 和 R^4 是H, R^3 选自3-吡啶基 R^6 、4-吡啶基 R^6 和噻唑 R^6 ,并且 R^6 和 R^7 是H时, R^5 不是 $-(CH_2)$ (3-吡啶基) R^7 。

[0125] 在式I的一些实施方式中,当 R^1 、 R^2 和 R^4 是H, R^3 是4-吡啶基 R^6 ,并且 R^6 和 R^7 是H时, R^5 不是苯基 R^7 。

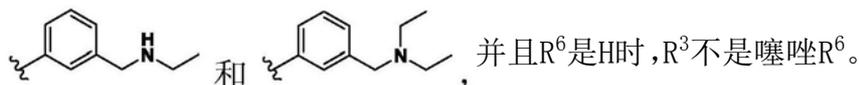
[0126] 在式I的一些实施方式中,当 R^1 、 R^2 和 R^4 是H, R^5 选自:苯基 R^7 、



[0127] 在式I的一些实施方式中,当 R^1 、 R^2 和 R^4 是H, R^5 选自:



[0128] 在式I的一些实施方式中,当 R^1 、 R^2 和 R^4 是H, R^5 选自:



[0129] 在式I的一些实施方式中,每个 R^6 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-9} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{10}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基 R^8 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基 R^8 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 和 $-SO_2R^{11}$ 。

[0130] 在式I的一些实施方式中,每个 R^7 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-9} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{10}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 碳环基 R^9 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂环基 R^9 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 芳基 R^9 、 $-(C_{1-9}烷基)_n$ 杂芳基 R^9 、 $-C(=O)R^{11}$ 、 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{10})SO_2R^{11}$ 和 $-SO_2R^{11}$ 。

[0131] 在式I的一些实施方式中,每个 R^8 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{12})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 和 $-SO_2R^{13}$ 。

[0132] 在式I的一些实施方式中,每个 R^9 是1-5个各自选自下组的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 OCF_3 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-XR^{12}$ 、 $-C(=O)R^{13}$ 、 $-N(R^{12})C(=O)R^{13}$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{12})_2$ 、 $-(C_{1-9}烷基)_nN(R^{12})SO_2R^{13}$ 和 $-SO_2R^{13}$ 。

[0133] 在式I的一些实施方式中,每个 R^{10} 独立地选自:H、 C_{1-9} 烷基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_nN(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 芳基 R^8 和 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂芳基 R^8 。

[0134] 在式I的一些实施方式中,每个 R^{11} 独立地选自: C_{1-9} 烷基、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 碳环基 R^8 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂环基 R^8 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 芳基 R^8 和 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂芳基 R^8 。

[0135] 在式I的一些实施方式中,每个 R^{12} 独立地选自:H、 C_{1-9} 烷基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_nN(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 碳环基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂环基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 芳基和 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂芳基。

[0136] 在式I的一些实施方式中,每个 R^{13} 独立地选自: C_{1-9} 烷基、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 碳环基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂环基、 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 芳基和 $-(C_{1-9}\text{烷基})_n$ 杂芳基。

[0137] 在式I的一些实施方式中,每个 R^{14} 独立地选自:H、 C_{1-3} 烷基、碳环基和芳基。

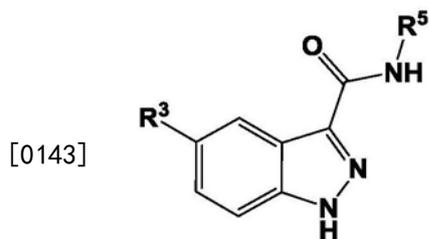
[0138] 在式I的一些实施方式中,每个X独立地选自:键、-O-和-S-。

[0139] 在式I的一些实施方式中,每个n是0或1。

[0140] 在式I的一些实施方式中,X是O。

[0141] 在式I的一些实施方式中, R^1 、 R^2 和 R^4 是H。

[0142] 本发明的一些实施方式包含式(Ia)的化合物,其盐、药学上可接受的盐或前药:



Ia

[0144] 其中:

[0145] R^3 选自:3-吡啶基 R^6 、5-嘧啶基 R^6 和4-哒嗪基 R^6 ;

[0146] R^5 选自: $-$ 杂芳基 R^7 ;

[0147] R^6 是选自以下的取代基: $-(C_{1-2}\text{烷基})$ 杂环基 R^8 和 $-$ 杂环基 R^8 ;

[0148] R^7 是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-(C_{1-2}\text{烷基})$ 杂环基 R^9 、 $-$ 杂环基 R^9 和 $-SO_2R^{11}$;

[0149] R^8 是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素和 $-OR^{12}$;

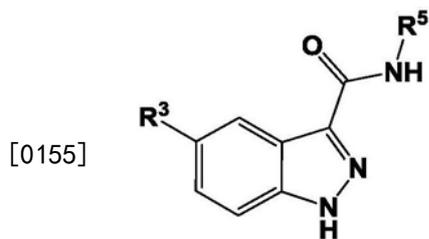
[0150] 每个 R^9 是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 和 $-OR^{12}$;

[0151] R^{10} 选自:H和 C_{1-3} 烷基;

[0152] R^{11} 是 C_{1-3} 烷基;和

[0153] 每个 R^{12} 独立地选自:H和 C_{1-3} 烷基。

[0154] 本发明的一些实施方式包含式(Ia)的化合物,其盐、药学上可接受的盐或前药:



Ia

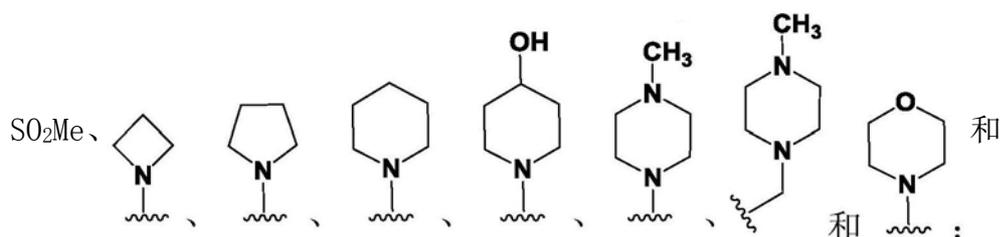
[0156] 其中:

[0157] R^3 是3-吡啶基 R^6 ;

[0158] R^5 选自:吡啶基 R^7 、-嘧啶基 R^7 和-哒嗪基 R^7 ;

[0159] R^6 是 $-CH_2$ 杂环基 R^8 ;

[0160] R^7 是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、F、甲基、 $-NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OMe$ 、-



[0161] R^8 是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H和卤素。

[0162] 在式Ia的一些实施方式中, R^3 选自:3-吡啶基 R^6 、5-嘧啶基 R^6 和4-哒嗪基 R^6 ;

[0163] 在式Ia的一些实施方式中, R^5 选自:-杂芳基 R^7 。

[0164] 在式Ia的一些实施方式中, R^5 选自:-哌嗪基 R^7 、-四氢吡喃基 R^7 、-哌啶基 R^7 、吡唑基 R^7 、嘧啶基 R^7 、哒嗪基 R^7 、苯并[d][1,3]二噁茂(dioxoly1) R^7 、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基(dioxiny1) R^7 、吡嗪基 R^7 和3-吡啶基 R^7 。

[0165] 在式Ia的一些实施方式中, R^6 是选自以下的取代基:- $(C_{1-2}$ 烷基)杂环基 R^8 和-杂环基 R^8 。

[0166] 在式Ia的一些实施方式中, R^6 是1-2个各自独立地选自以下的取代基:- $(C_{1-2}$ 烷基)杂环基 R^8 、-杂环基 R^8 、- $(C_{1-2}$ 烷基)芳基 R^8 、- $N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 和- $(C_{1-2}$ 烷基) $N(R^{10})_2$ 。

[0167] 在式Ia的一些实施方式中, R^7 是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素、 $-NH_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、- $(C_{1-2}$ 烷基)杂环基 R^9 、-杂环基 R^9 和 $-SO_2R^{11}$ 。

[0168] 在式Ia的一些实施方式中,每个 R^7 是1-2个各自独立地选自以下的取代基:未取代的 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{10}$ 、- $C(=O)R^{11}$ 、- $N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 、- $N(R^{10})_2$ 、- $(C_{1-2}$ 烷基) $N(R^{10})_2$ 和- $N(R^{10})SO_2R^{11}$ 。

[0169] 在式Ia的一些实施方式中, R^8 是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素和 $-OR^{12}$ 。

[0170] 在式Ia的一些实施方式中,每个 R^9 是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、 C_{1-3} 烷基、卤素、氨基、 $-OCF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、和 $-OR^{12}$ 。

[0171] 在式Ia的一些实施方式中, R^{10} 选自:H和 C_{1-3} 烷基。

[0172] 在式Ia的一些实施方式中,每个 R^{10} 独立地选自下组:H、 C_{1-3} 烷基、- $(C_{1-3}$ 烷基) $N(R^{14})_2$ 和-芳基 R^8 。

[0173] 在式Ia的一些实施方式中, R^{11} 是 C_{1-3} 烷基。

[0174] 在式Ia的一些实施方式中, R^{11} 各自独立地选自: C_{1-3} 烷基、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-$ 碳环基 R^8 和杂环基 R^8 。

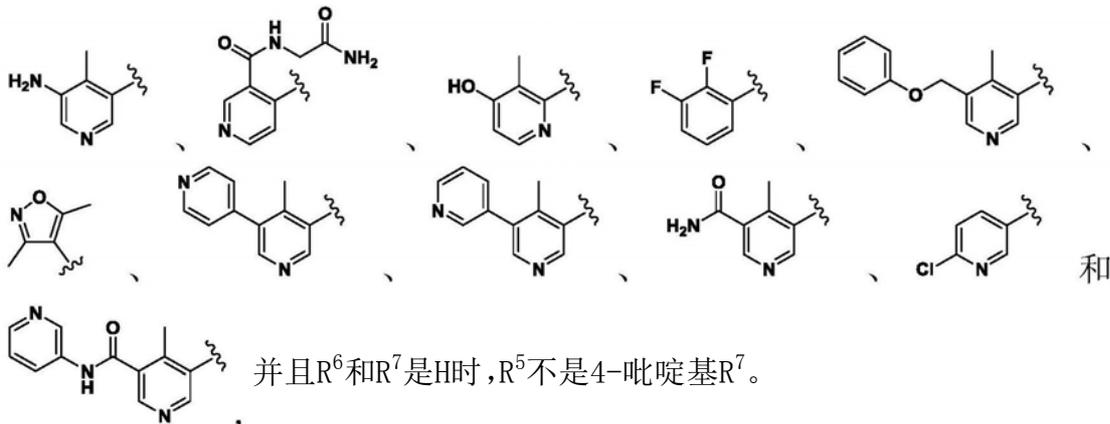
[0175] 在式Ia的一些实施方式中, 每个 R^{12} 独立地选自下组: H和 C_{1-3} 烷基。

[0176] 在式Ia的一些实施方式中, R^3 选自: 芳基 R^6 和杂芳基 R^6 。

[0177] 在式Ia的一些实施方式中, 当 R^3 是杂芳基时, 杂芳基不是以下基团: 异喹啉、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶和四唑。

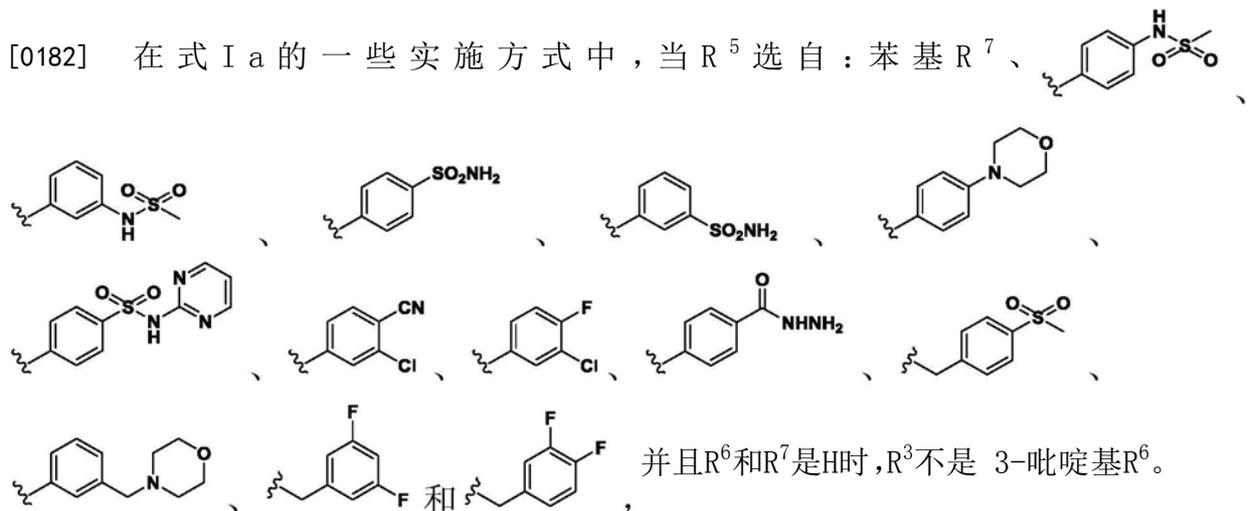
[0178] 在式Ia的一些实施方式中, R^5 选自: $-$ 碳环基 R^7 、 $-$ 杂环基 R^7 、 $-$ 芳基 R^7 、 $-$ 杂芳基 R^7 和 $(C_{1-2}$ 烷基)杂芳基 R^7 。

[0179] 在式Ia的一些实施方式中, 当 R^3 选自: 3-吡啶基 R^6 、4-吡啶基 R^6 、2-吡啶基 R^6 、苯基 R^6 、噻唑 R^6 、咪唑 R^6 、嘧啶 R^6 、噁唑 R^6 、



[0180] 在式Ia的一些实施方式中, 当 R^3 选自3-吡啶基 R^6 、4-吡啶基 R^6 和噻唑 R^6 , 并且 R^6 和 R^7 是H时, R^5 不是 $-(CH_2)(3-吡啶基)R^7$ 。

[0181] 在式Ia的一些实施方式中, 当 R^3 是4-吡啶基 R^6 , 并且 R^6 和 R^7 是H时, R^5 不是苯基 R^7 。



[0183] 在式Ia的一些实施方式中, 当 R^5 选自: 苯基 R^7 、

并且 R^6 是H时, R^3 不是噁唑 R^6 。

[0184] 在式Ia的一些实施方式中,当R⁵选自: 并且R⁶是H时,R³不是噁唑R⁶。

[0185] 在式Ia的一些实施方式中,每个R⁶是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、C₁₋₃烷基、卤素、氨基、-OCF₃、-CF₃、-CN、-OR¹⁰、-(C₁₋₂烷基)杂环基R⁸、-杂环基R⁸、-(C₁₋₂烷基)芳基R⁸、-C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹和-(C₁₋₂烷基)N(R¹⁰)₂。

[0186] 在式Ia的一些实施方式中,每个R⁷是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、C₁₋₃烷基、卤素、氨基、-OCF₃、-CF₃、-CN、-OR¹⁰、-(C₁₋₂烷基)杂环基R⁹、-杂环基R⁹、-芳基R⁹、-(C₁₋₂烷基)芳基R⁹、-C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)C(=O)R¹¹、-N(R¹⁰)₂、-(C₁₋₂烷基)N(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)SO₂R¹¹和-SO₂R¹¹。

[0187] 在式Ia的一些实施方式中,每个R⁸是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、C₁₋₃烷基、卤素、氨基、-OCF₃、-CF₃、-CN、和-OR¹²。

[0188] 在式Ia的一些实施方式中,每个R⁹是1-2个各自独立地选自以下的取代基:H、C₁₋₃烷基、卤素、氨基、-OCF₃、-CF₃、-CN、和-OR¹²。

[0189] 在式Ia的一些实施方式中,每个R¹⁰独立地选自下组:H、C₁₋₃烷基、-(C₁₋₃烷基)N(R¹⁴)₂和-芳基R⁸。

[0190] 在式Ia的一些实施方式中,每个R¹¹独立地选自:C₁₋₃烷基、-N(R¹⁴)₂、-碳环基R⁸和-杂环基R⁸。

[0191] 在式Ia的一些实施方式中,每个R¹²独立地选自:H和C₁₋₃烷基。

[0192] 在式Ia的一些实施方式中,每个R¹⁴独立地选自:H、C₁₋₃烷基和碳环基。

[0193] 在式I或式Ia的一些实施方式中,卤素是氟。

[0194] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-芳基R⁶。

[0195] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-杂芳基R⁶。

[0196] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R⁵是-芳基R⁷。

[0197] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R⁵是-杂芳基R⁷。

[0198] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R⁵是-杂环基R⁷。

[0199] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-杂芳基R⁶,R⁵是-杂芳基R⁷。

[0200] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-苯基R⁶,R⁵是-杂芳基R⁷。

[0201] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-杂芳基R⁶,R⁵是苯基R⁷。

[0202] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-3-吡啶基R⁶,R⁵是-3-吡啶基R⁷。

[0203] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-3-吡啶基R⁶,R⁵是-CH₂-3-吡啶基R⁷。

[0204] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-3-吡啶基R⁶,R⁵是-哒嗪基R⁷。

[0205] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-3-吡啶基R⁶,R⁵是-吡嗪基R⁷。

[0206] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-3-吡啶基R⁶,R⁵是-嘧啶基R⁷。

[0207] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-3-吡啶基R⁶,R⁵是苯并[d][1,3]二噁茂基。

[0208] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R³是-3-吡啶基R⁶,R⁵是2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基。

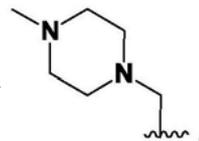
[0209] 在式I或式Ia的一些实施方式中,芳基是苯基。

[0210] 在式I或式Ia的一些实施方式中,当R³是杂芳基时,所述杂芳基是3-吡啶基。

- [0211] 在式I或式Ia的一些实施方式中,当R⁵是杂芳基时,所述杂芳基是 3-吡啶基。
- [0212] 在式I或式Ia的一些实施方式中,当R⁵是杂芳基时,所述杂芳基是 5-嘧啶基。
- [0213] 在式I或式Ia的一些实施方式中,当R⁵是杂芳基时,所述杂芳基是 4-哒嗪基。
- [0214] 在式I或式Ia的一些实施方式中,当R⁵是杂芳基时,所述杂芳基是吡唑基。
- [0215] 在式I或式Ia的一些实施方式中,当R⁵是杂芳基时,所述杂芳基是苯并[d][1,3]二噁茂基。
- [0216] 在式I或式Ia的一些实施方式中,当R⁵是杂芳基时,所述杂芳基是 2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英基。
- [0217] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R⁶是杂环基。例如,所述杂环基可选自:吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基。在某些实施方式中,R⁶是吗啉基。在另一个实施方式中,R⁶是哌嗪基。在另一个实施方式中,R⁶是哌啶基。在另一个实施方式中,R⁶是吡咯烷基。
- [0218] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R⁷是杂环基。例如,所述杂环基可选自:吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基。在某些实施方式中,R⁷是吗啉基。在另一个实施方式中,R⁷是哌嗪基。在另一个实施方式中,R⁷是哌啶基。在另一个实施方式中,R⁷是吡咯烷基。在另一个实施方式中,R⁷是氮杂环丁烷基。
- [0219] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R¹⁰是碳环基。例如,所述碳环基可选自:环丙基、环丁基、环戊基、环己基。在某些实施方式中,R¹⁰是环丙基。在另一个实施方式中,R¹⁰是环丁基。在另一个实施方式中,R¹⁰是环戊基。在另一个实施方式中,R¹⁰是环己基。
- [0220] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R¹¹是杂环基。例如,所述杂环基可选自:吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基。在某些实施方式中,R¹¹是吗啉基。在另一个实施方式中,R¹¹是哌嗪基。在另一个实施方式中,R¹¹是哌啶基。在另一个实施方式中,R¹¹是吡咯烷基。在另一个实施方式中,R¹¹是氮杂环丁烷基。
- [0221] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R¹¹是碳环基。例如,所述碳环基可选自:环丙基、环丁基、环戊基、环己基。在某些实施方式中,R¹¹是环丙基。在另一个实施方式中,R¹¹是环丁基。在另一个实施方式中,R¹¹是环戊基。在另一个实施方式中,R¹¹是环己基。
- [0222] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R¹²是碳环基。例如,所述碳环基可选自:环丙基、环丁基、环戊基、环己基。在某些实施方式中,R¹²是环丙基。在另一个实施方式中,R¹²是环丁基。在另一个实施方式中,R¹²是环戊基。在另一个实施方式中,R¹²是环己基。
- [0223] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R¹³是杂环基。例如,所述杂环基可选自:吗啉基、哌嗪基、哌啶基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基。在某些实施方式中,R¹³是吗啉基。在某些实施方式中,R¹³是吗啉基。在另一个实施方式中,R¹³是哌嗪基。在另一个实施方式中,R¹³是哌啶基。在另一个实施方式中,R¹³是吡咯烷基。在另一个实施方式中,R¹³是氮杂环丁烷基。
- [0224] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R¹³是碳环基。例如,所述碳环基可选自:环丙基、环丁基、环戊基、环己基。在某些实施方式中,R¹³是环丙基。在另一个实施方式中,R¹³是环丁基。在另一个实施方式中,R¹³是环戊基。在另一个实施方式中,R¹³是环己基。
- [0225] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R⁶是1个取代基。
- [0226] 在式I或式Ia的一些实施方式中,R⁶是1-2个取代基。

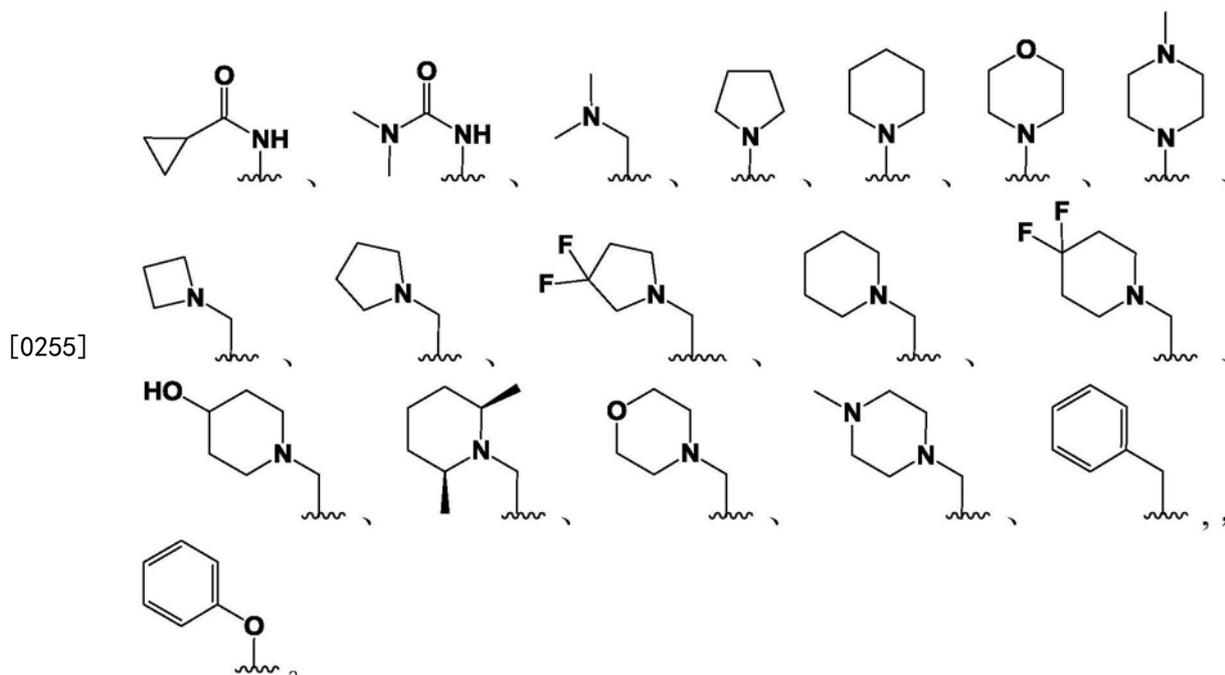
- [0227] 在式I的一些实施方式中, R^6 是1-3个取代基。
- [0228] 在式I的一些实施方式中, R^6 是1-4个取代基。
- [0229] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是H。
- [0230] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是卤素。
- [0231] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-NH_2$ 。
- [0232] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-OCF_3$ 。
- [0233] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-OCH_3$ 。
- [0234] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-CF_3$ 。
- [0235] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是-杂环基 R^8 。
- [0236] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-(CH_2)$ 杂环基 R^8 。
- [0237] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-(CH_2)$ 吡咯烷基 R^8 。
- [0238] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-(CH_2)$ 吡咯烷基 R^8 , 其中 R^8 是2个取代基, 2个取代基都是卤素。
- [0239] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-(CH_2)$ 哌啶基 R^8 。
- [0240] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-(CH_2)$ 苯基 R^8 。
- [0241] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是-苯氧基 R^8 。

[0242] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是



- [0243] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-N(R^{10})_2$ 。
- [0244] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-N(R^{10})_2$, 其中每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-3} 烷基。
- [0245] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-(CH_2)N(R^{10})_2$ 。
- [0246] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-(CH_2)N(R^{10})_2$, 其中每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-3} 烷基。
- [0247] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-N(R^{10})SO_2R^{11}$ 。
- [0248] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 。
- [0249] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, 其中 R^{11} 是杂环基。
- [0250] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基是 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, 其中 R^{11} 是杂环基。
- [0251] 在式I的一些实施方式中, R^6 是2个取代基, 所述取代基是氟、 $-(C_{1-9}$ 烷基) $_n$ 杂环基 R^8 。
- [0252] 在式Ia的一些实施方式中, R^6 是2个取代基, 所述取代基是氟、-杂环基 R^8 。
- [0253] 在式Ia的一些实施方式中, R^6 是2个取代基, 所述取代基是氟、 $-(C_{1-2}$ alkyl)杂环基 R^8 。

[0254] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^6 是1个取代基, 所述取代基选自:



[0256] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基。

[0257] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1-2个取代基。

[0258] 在式I的一些实施方式中, R^7 是1-3个取代基。

[0259] 在式I的一些实施方式中, R^7 是1-4个取代基。

[0260] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是卤素。

[0261] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- NH_2 。

[0262] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- OH 。

[0263] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- CF_3 。

[0264] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- CN 。

[0265] 在式I的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- XR^{10} , 其中X是O, R^{10} 是 C_{1-3} 烷基。

[0266] 在式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- OR^{10} , R^{10} 是 C_{1-3} 烷基。

[0267] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- 苯基 R^9 。

[0268] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- $(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 。

[0269] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- $(\text{CH}_2)\text{N}(\text{R}^{10})_2$, 其中每个 R^{10} 独立地选自 C_{1-3} 烷基。

[0270] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- (CH_2) 杂环基 R^9 。

[0271] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- (CH_2) 吡咯烷基 R^9 。

[0272] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- 杂环基 R^9 。

[0273] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- 苯氧基 R^9 。

[0274] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- (CH_2) 苯基 R^9 。

[0275] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是- 苯基 R^9 。

[0276] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$ 。

[0277] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是 $-N(R^{10})C(=O)R^{11}$, 其中 R^{11} 是碳环基。

[0278] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是 $-N(R^{10})_2$ 。

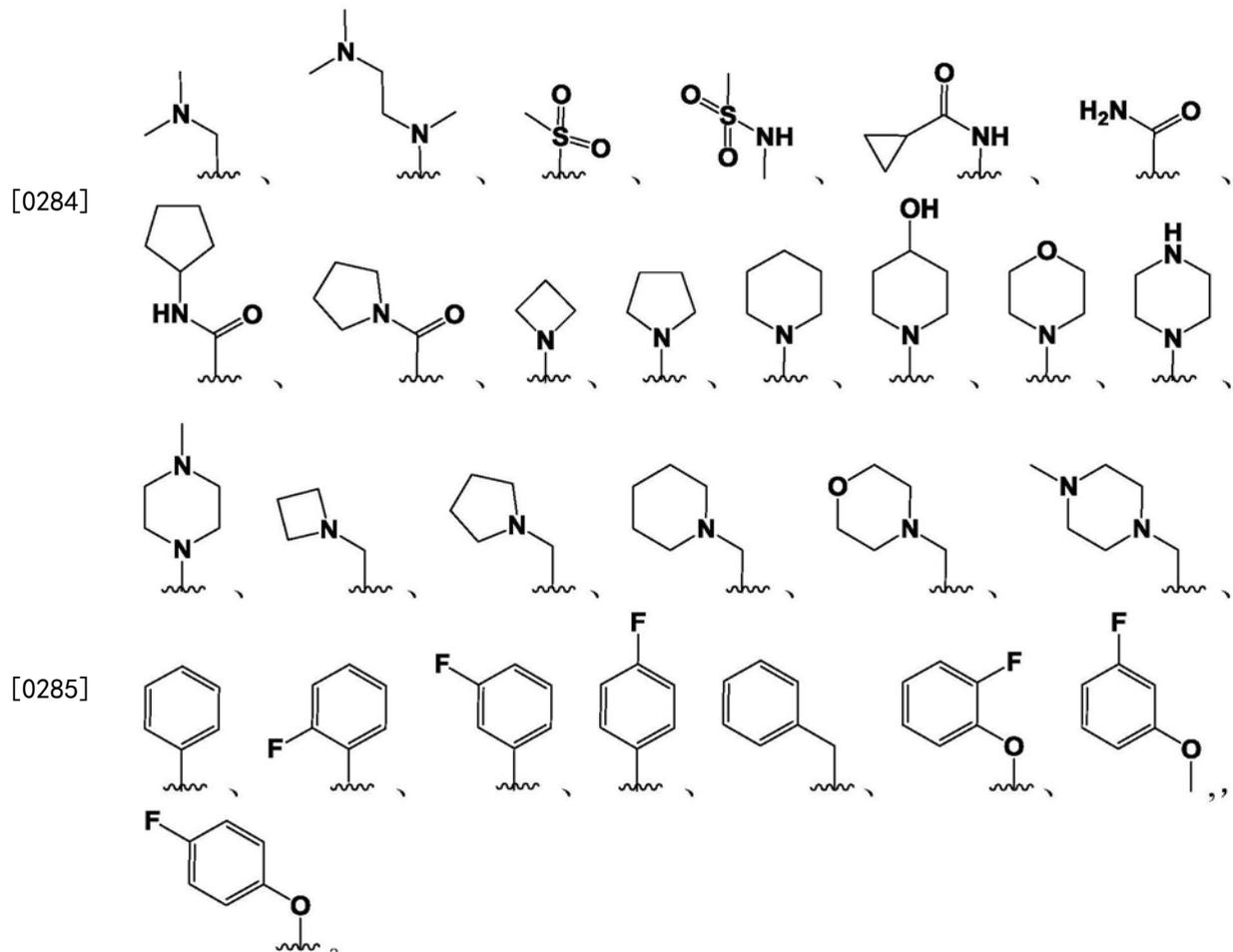
[0279] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是 $-C(=O)R^{11}$, 其中 R^{11} 选自: $-$ 杂环基 R^8 、 $-N(R^{10})_2$ 。

[0280] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是 $-SO_2R^{11}$ 。

[0281] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基是 $-SO_2R^{11}$; R^{11} 是 C_{1-3} 烷基。

[0282] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是2个取代基, 所述取代基是 C_{1-3} 烷基、 $-$ 杂环基 R^9 。

[0283] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^7 是1个取代基, 所述取代基选自:



[0286] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^8 是1个取代基。

[0287] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^8 是1-2个取代基。

[0288] 在式I的一些实施方式中, R^8 是1-3个取代基。

[0289] 在式I的一些实施方式中, R^8 是1-4个取代基。

[0290] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^8 是H。

- [0291] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^8 是1个取代基, 所述取代基是 C_{1-3} 烷基。
- [0292] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^8 是1个取代基, 所述取代基是- OH。
- [0293] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^8 是1个取代基, 所述取代基是卤素。
- [0294] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^8 是2个取代基, 所述取代基是卤素。
- [0295] 在式I的一些实施方式中, R^8 是3个取代基, 所述取代基是卤素。
- [0296] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^9 是1个取代基。
- [0297] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^9 是1-2个取代基。
- [0298] 在式I的一些实施方式中, R^9 是1-3个取代基。
- [0299] 在式I的一些实施方式中, R^9 是1-4个取代基。
- [0300] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^9 是H。
- [0301] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^9 是1个取代基, 所述取代基是 C_{1-3} 烷基。
- [0302] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^9 是1个取代基, 所述取代基是- OH。
- [0303] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^9 是1个取代基, 所述取代基是卤素。
- [0304] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^9 是2个取代基, 所述取代基是。
- [0305] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^8 是- C_{1-3} 烷基。例如, - C_{1-3} 烷基可选自: 甲基、乙基、正丙基、异丙基。在某些实施方式中, R^8 是甲基。在另一个实施方式中, R^8 是乙基。
- [0306] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^{10} 是- C_{1-3} 烷基。例如, - C_{1-3} 烷基可选自: 甲基、乙基、正丙基、异丙基。在某些实施方式中, R^{10} 是甲基。在另一个实施方式中, R^{10} 是乙基。在另一个实施方式中, R^{10} 是正丙基。在另一个实施方式中, R^{10} 是异丙基。
- [0307] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^{11} 是- C_{1-3} 烷基。例如, - C_{1-3} 烷基可选自: 甲基、乙基、正丙基、异丙基。在某些实施方式中, R^{11} 是甲基。在另一个实施方式中, R^{11} 是乙基。在另一个实施方式中, R^{11} 是正丙基。在另一个实施方式中, R^{11} 是异丙基。
- [0308] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^{14} 是- C_{1-3} 烷基。例如, - C_{1-3} 烷基可选自: 甲基、乙基、正丙基、异丙基。在某些实施方式中, R^{14} 是甲基。在另一个实施方式中, R^{14} 是乙基。在另一个实施方式中, R^{14} 是正丙基。在另一个实施方式中, R^{14} 是异丙基。
- [0309] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)N(R^{10})₂构成的一个取代基; R^7 是由- CF_3 构成的一个取代基, 每个 R^{10} 是- C_{1-3} 烷基。
- [0310] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基, R^7 、 R^8 均为H; 所述杂环是5元环。
- [0311] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 、 R^8 均为H; 所述杂环是6元环。
- [0312] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 是由CN构成的一个取代基; R^8 是H; 所述杂环是5元环。
- [0313] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 是由CN构成的一个取代基; R^8 是H; 所述杂环是6元环。
- [0314] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 是由 CF_3 构成的一个取代基; R^8 是H; 所述杂环是6元环。
- [0315] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2}

烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 是由-杂环基 R^8 构成的一个取代基;每个 R^8 是H;所述杂环独立地选自5或6-元环。

[0316] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基) $N(R^{10})_2$ 构成的一个取代基; R^7 是由-CN构成的一个取代基;每个 R^{10} 是- C_{1-3} 烷基。

[0317] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基) $N(R^{10})_2$ 构成的一个取代基; R^7 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^8 是H;每个 R^{10} 是- C_{1-3} 烷基;所述杂环是6元环。

[0318] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 是由-杂环基 R^8 构成的一个取代基;每个 R^8 是独立地选自H、-OH的一个取代基;所述杂环独立地选自5或6-元环。

[0319] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 是由-C(=O) R^{11} 构成的一个取代基; R^{11} 是-杂环基 R^8 ;每个 R^8 是H;所述杂环独立地选自5或6-元环。

[0320] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 是由-杂环基 R^8 构成的一个取代基;每个 R^8 是1-3个独立地选自H和F的取代基,前提条件是一个杂环上的至少一个取代基是氟;每个杂环是5元环。

[0321] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 是由-C(=O) R^{11} 构成的一个取代基; R^{11} 是-NHR¹⁰; R^{10} 是杂环基 R^8 ;每个 R^8 是H;所述杂环独立地选自5或6元环。

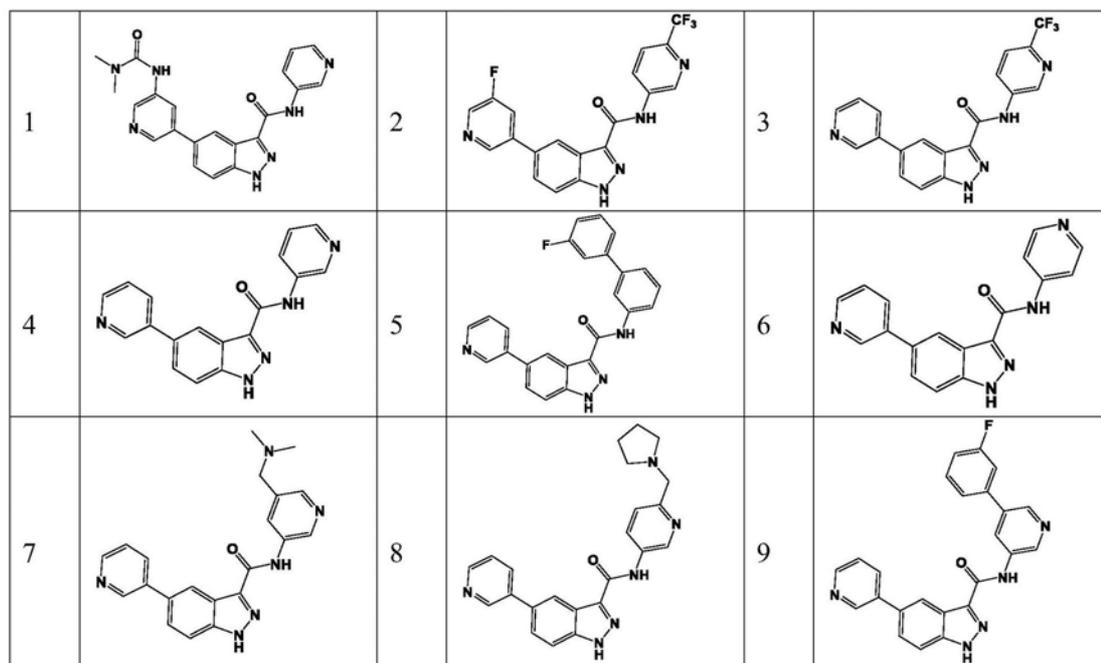
[0322] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 是由-SO₂ R^{11} 构成的一个取代基; R^8 是H; R^{11} 是- C_{1-3} 烷基;所述杂环是6-元环。

[0323] 在式I或式Ia的一些实施方式中, R^3 是-3-吡啶基 R^6 , R^5 是-3-吡啶基 R^7 ; R^6 是由-(C_{1-2} 烷基)杂环基 R^8 构成的一个取代基; R^7 是H; R^8 是1-4个独立地选自H、F的取代基,前提条件是至少一个取代基是氟代;所述杂环是5-元环。

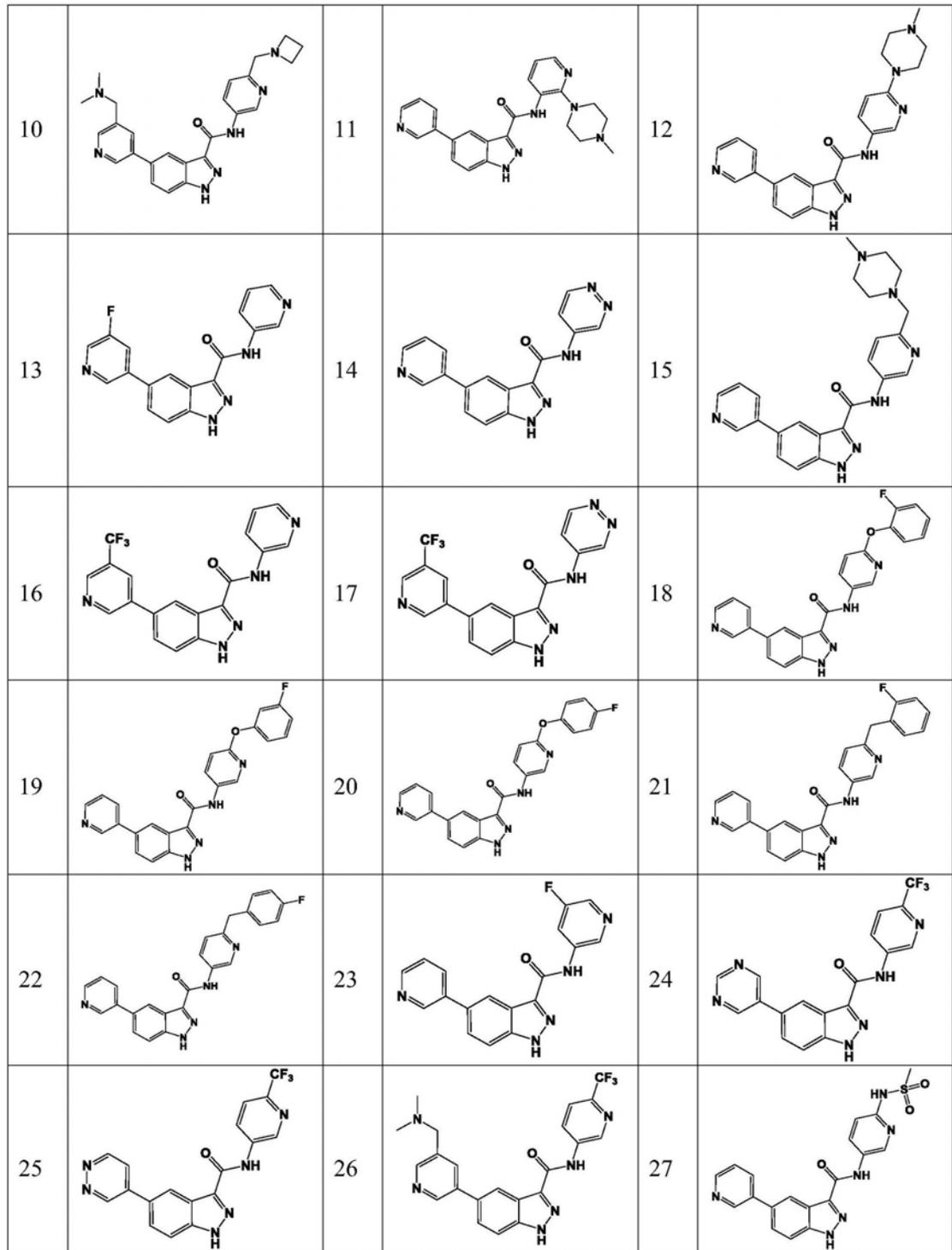
[0324] 示例性的通式(I)的化合物如表1所示。

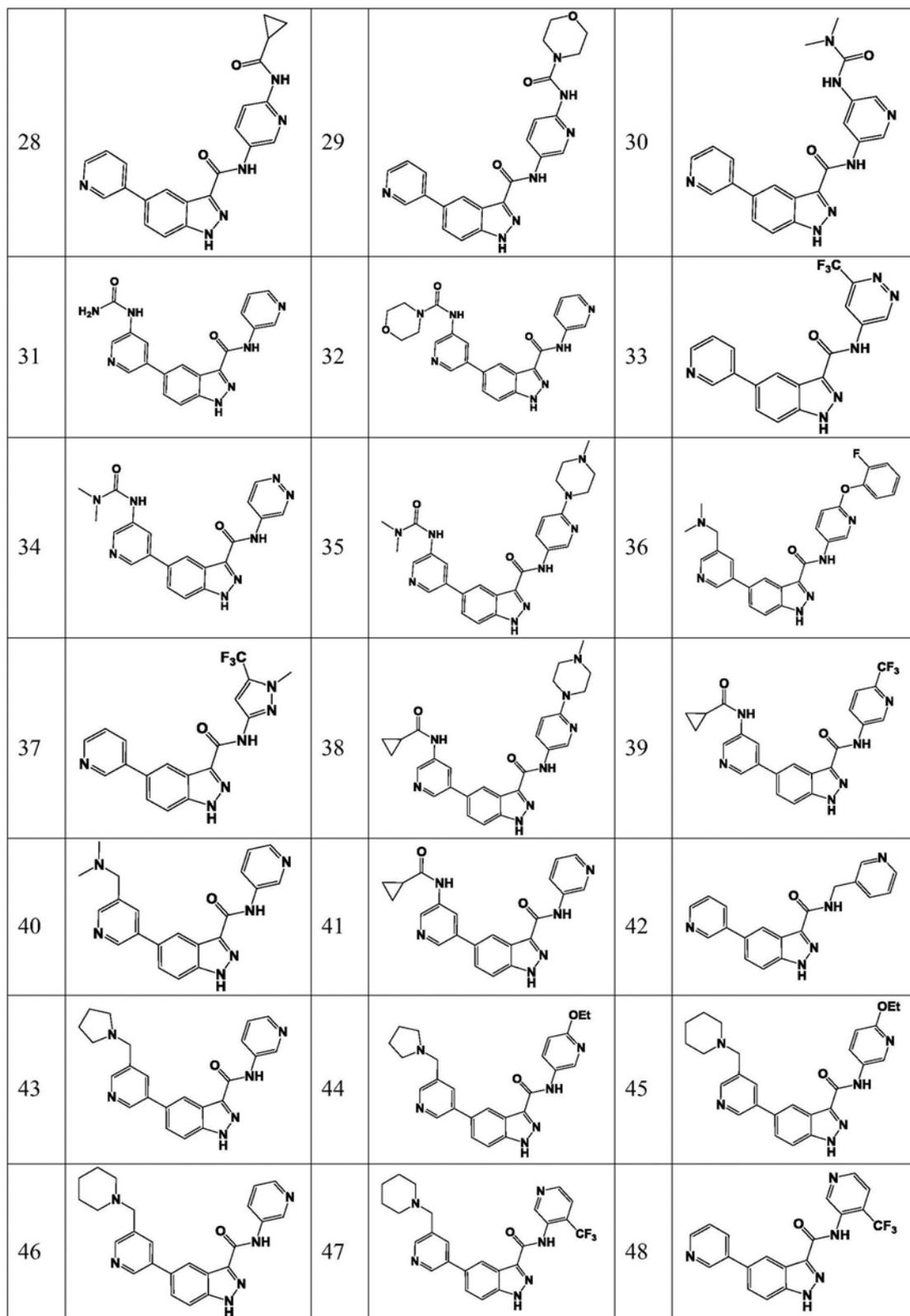
[0325] 表1

[0326]

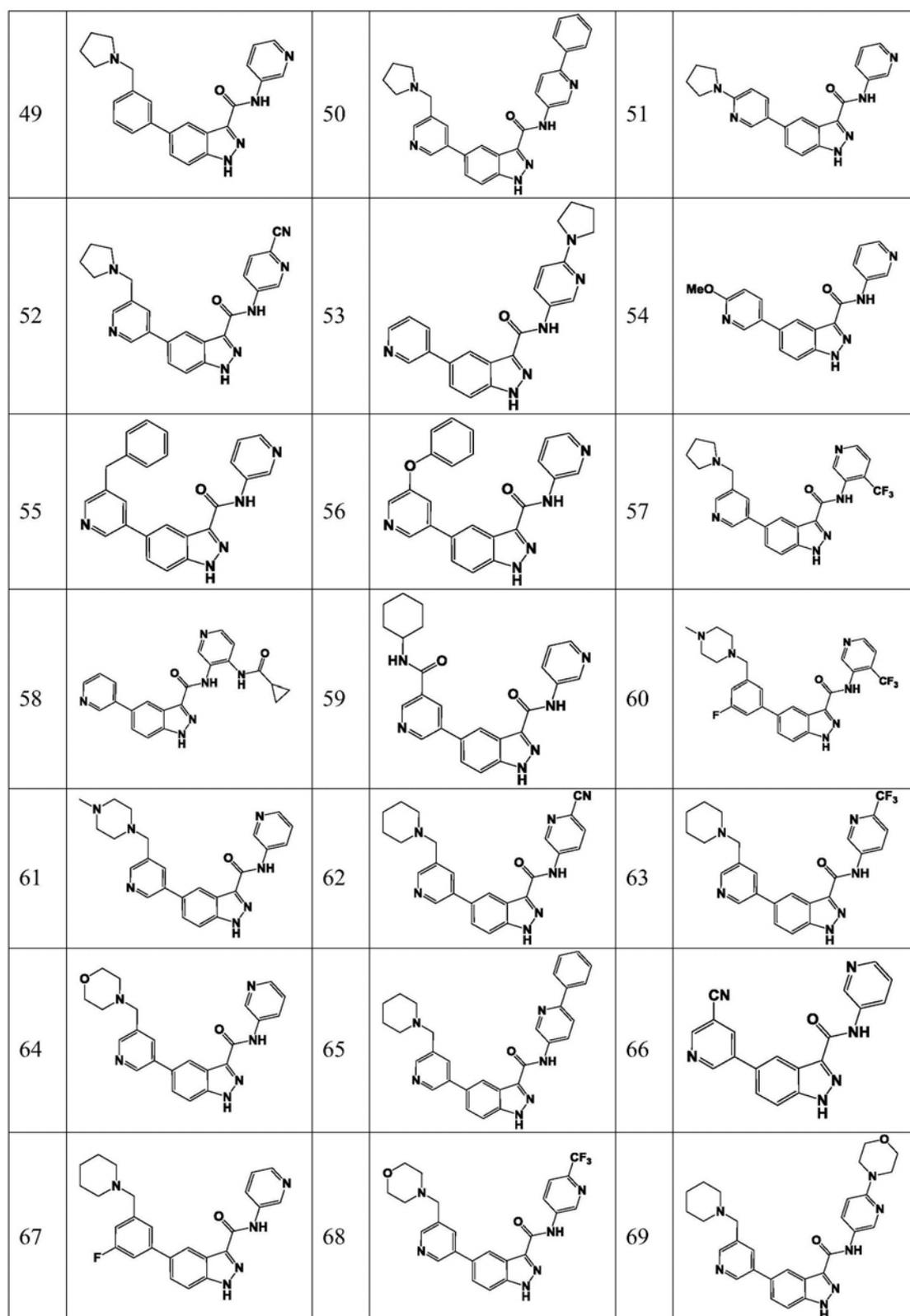


[0327]



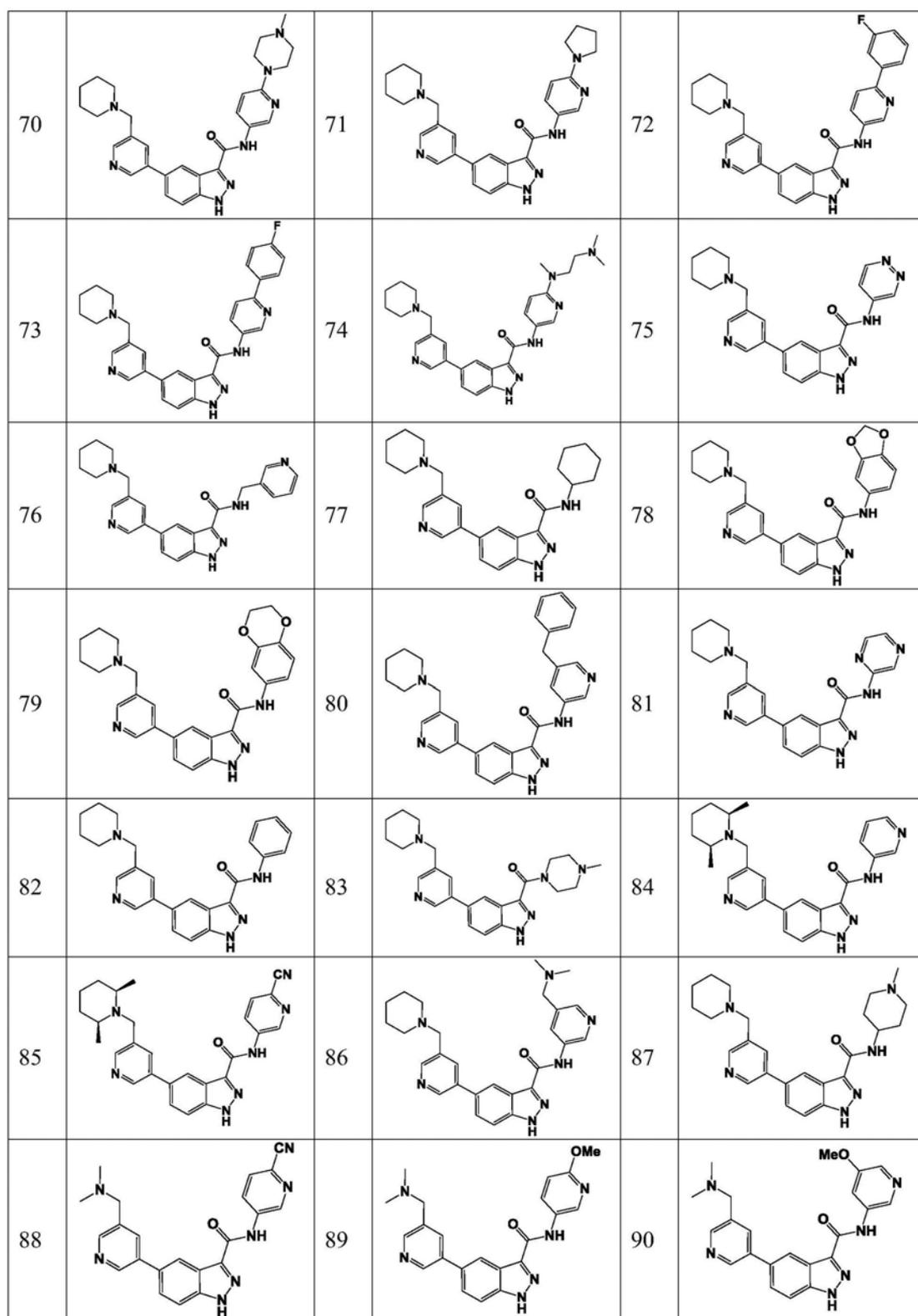


[0328]

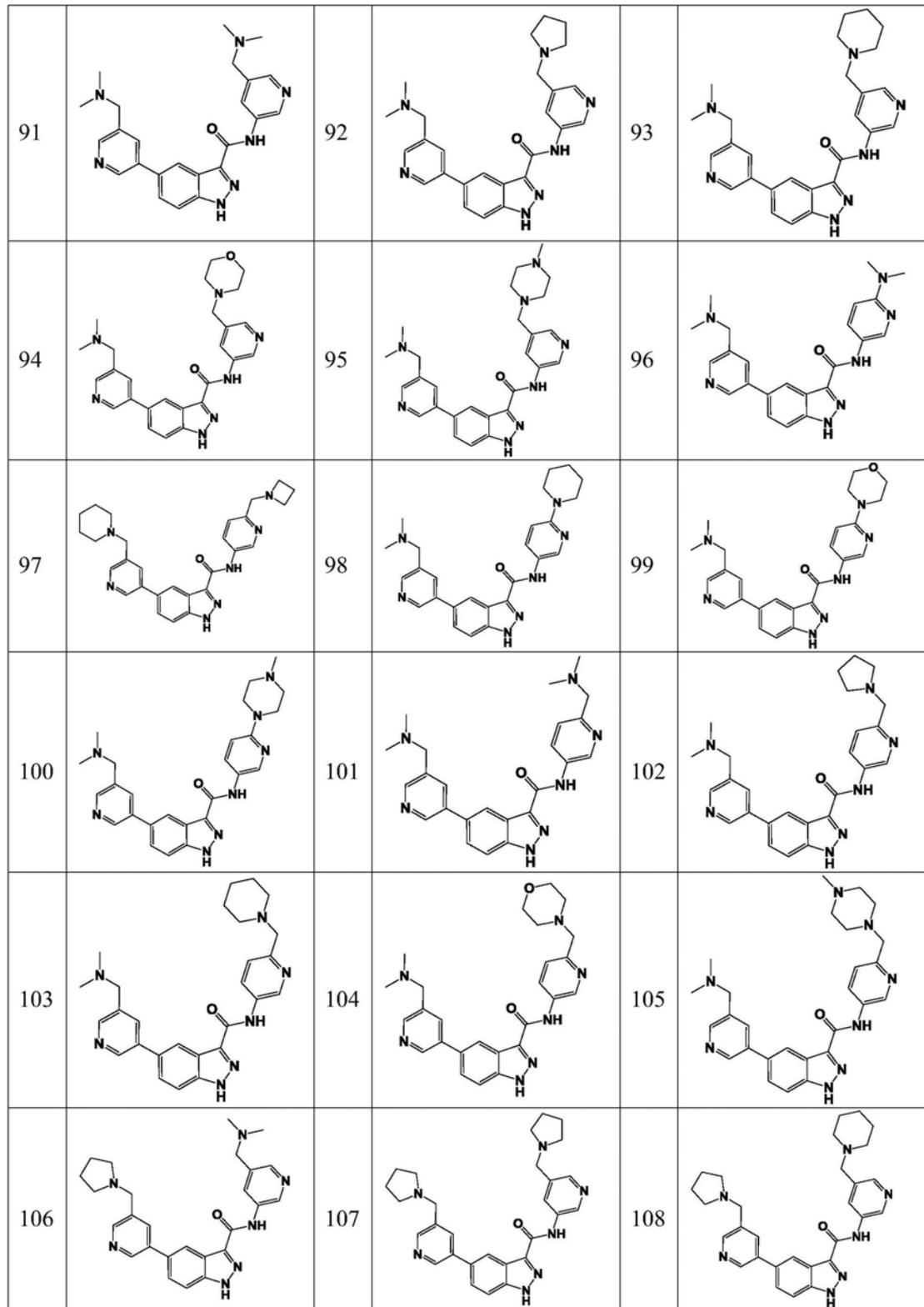


[0329]

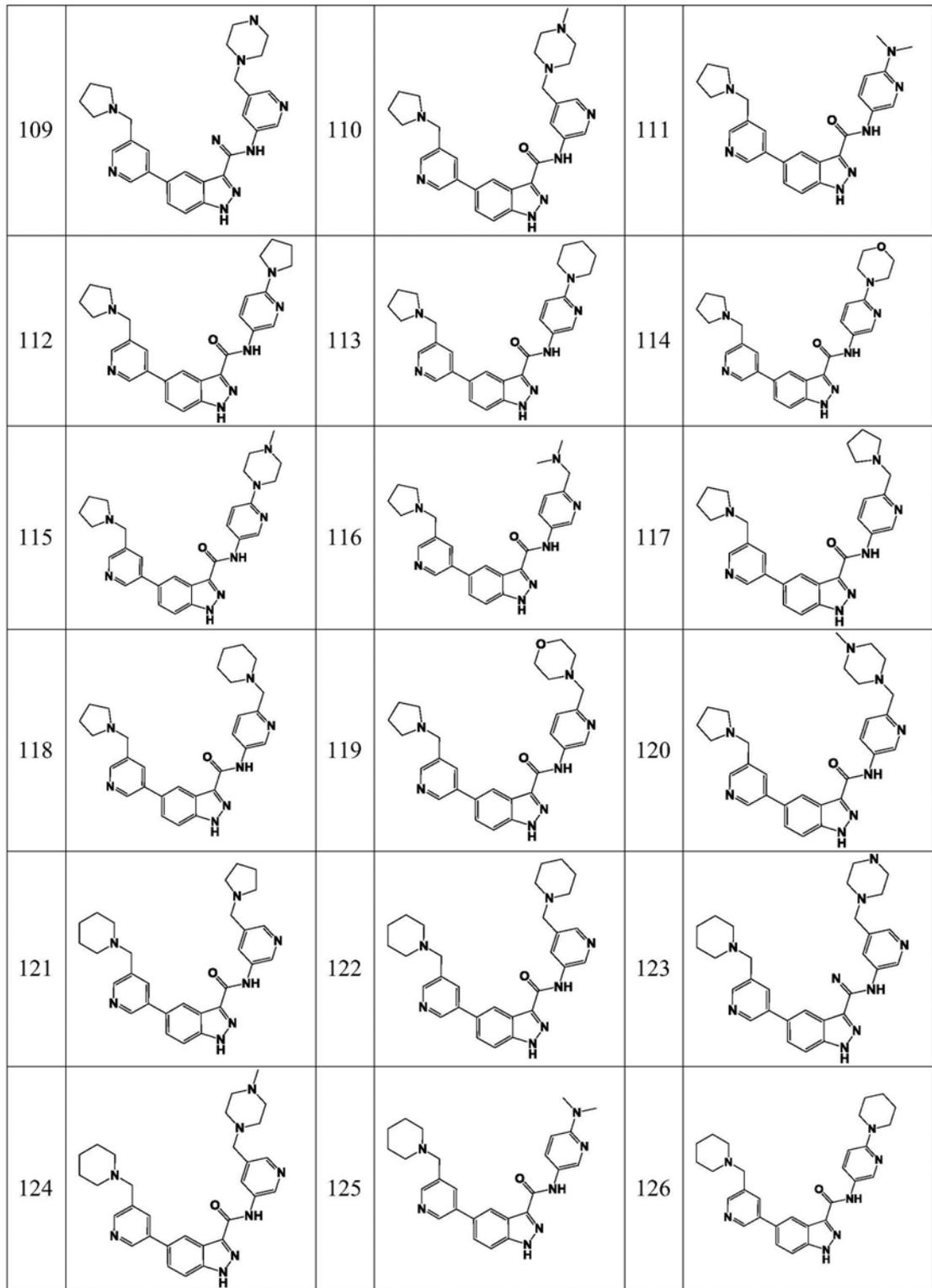
[0330]



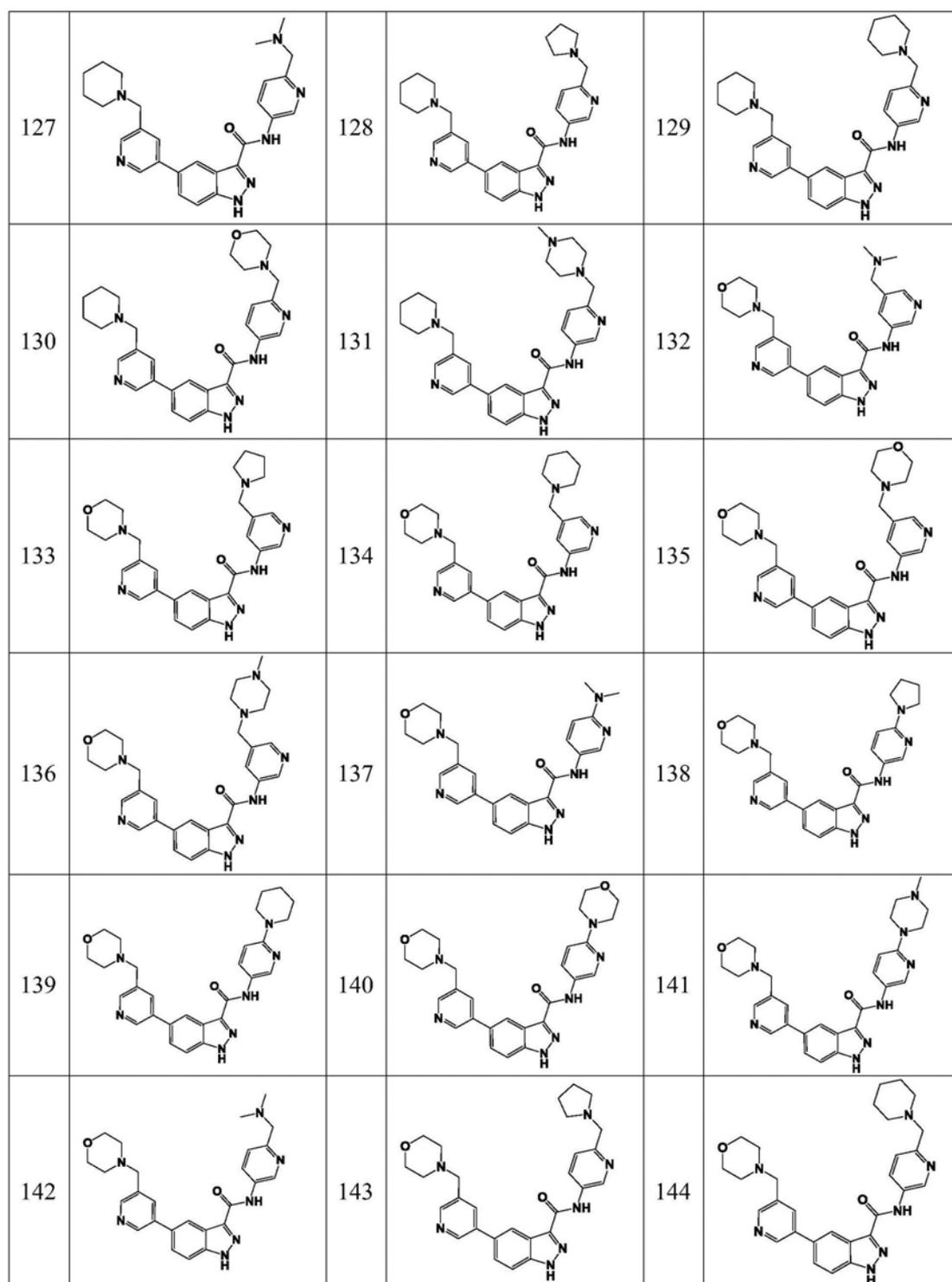
[0331]



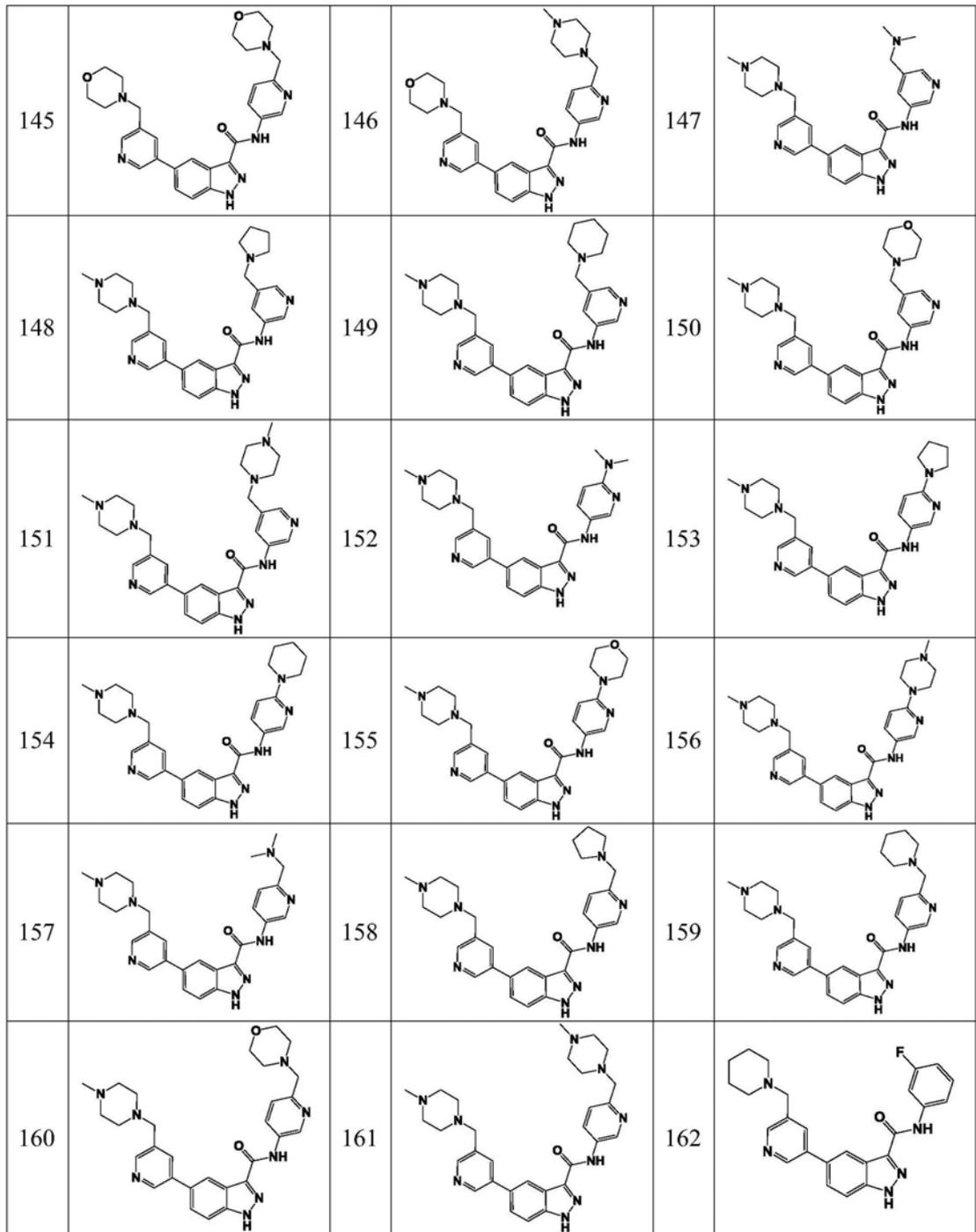
[0332]



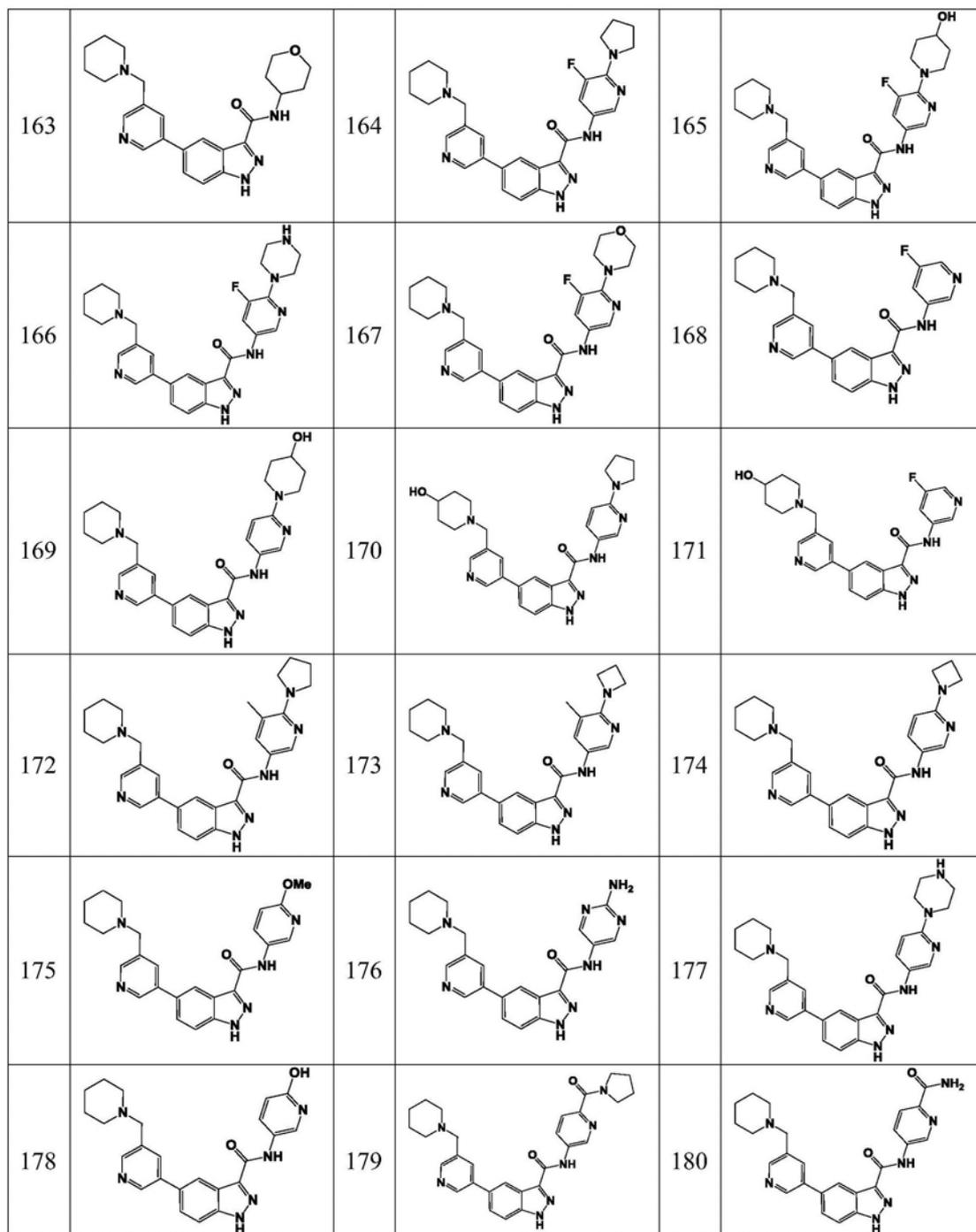
[0333]



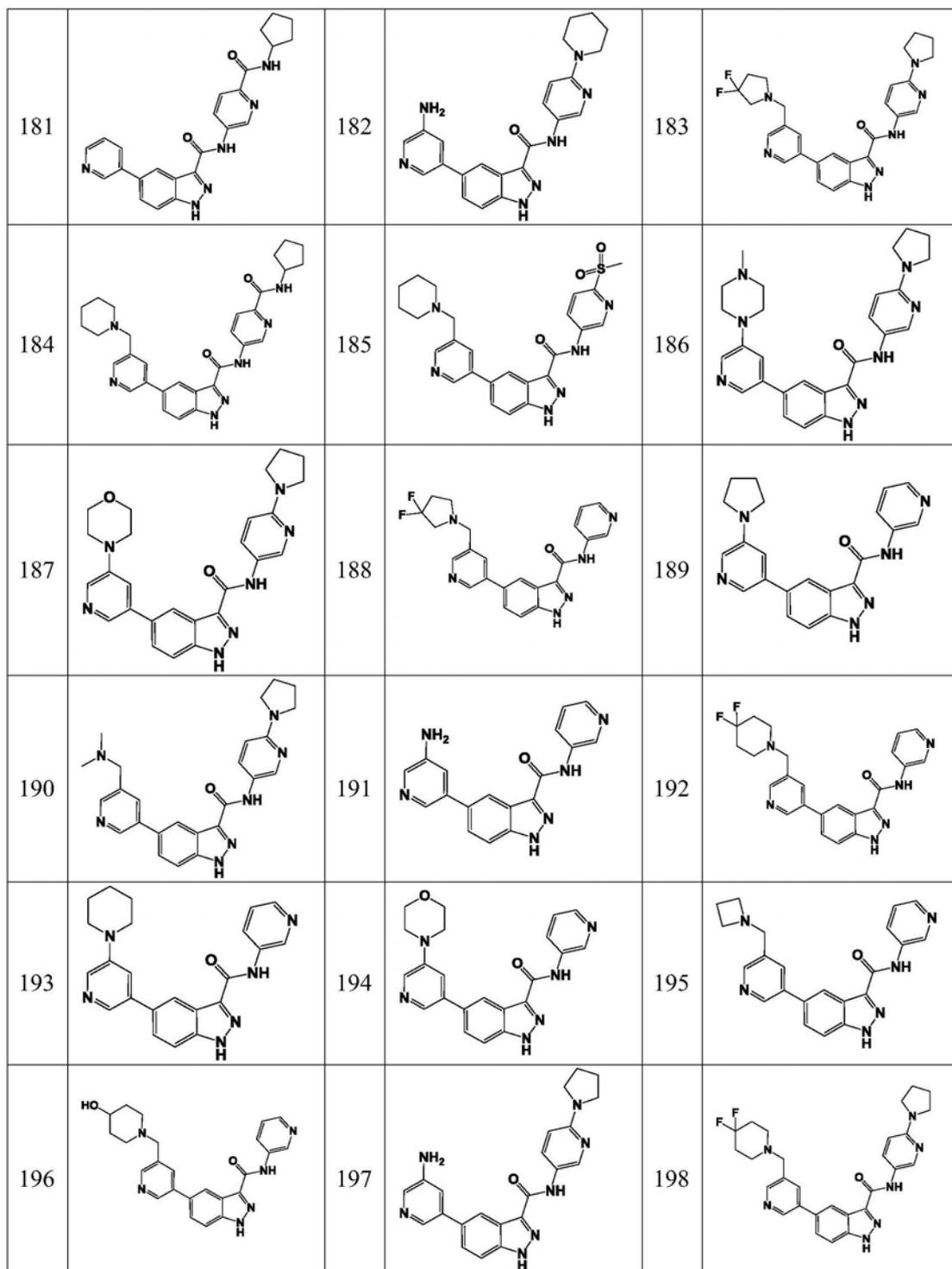
[0334]



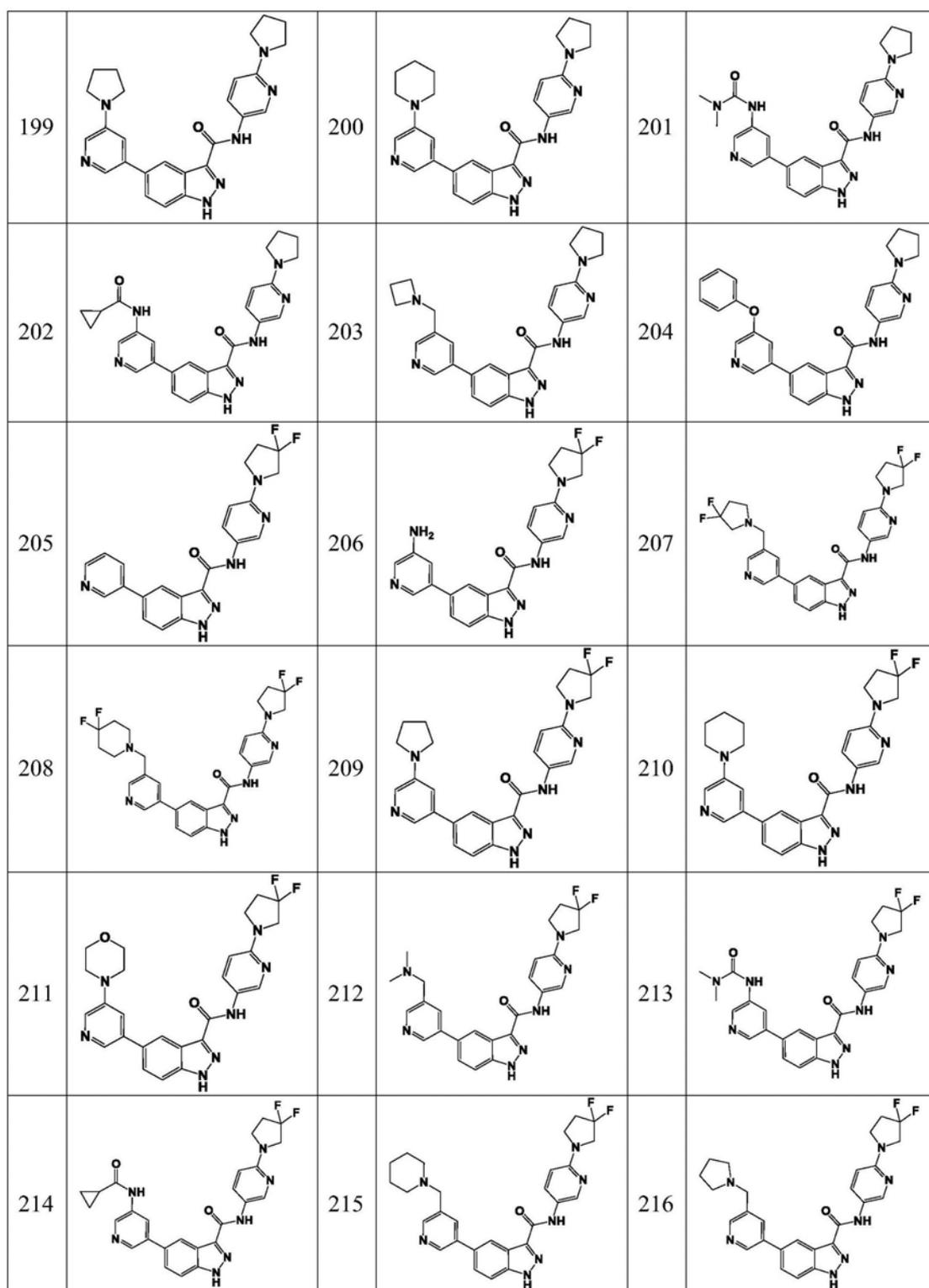
[0335]



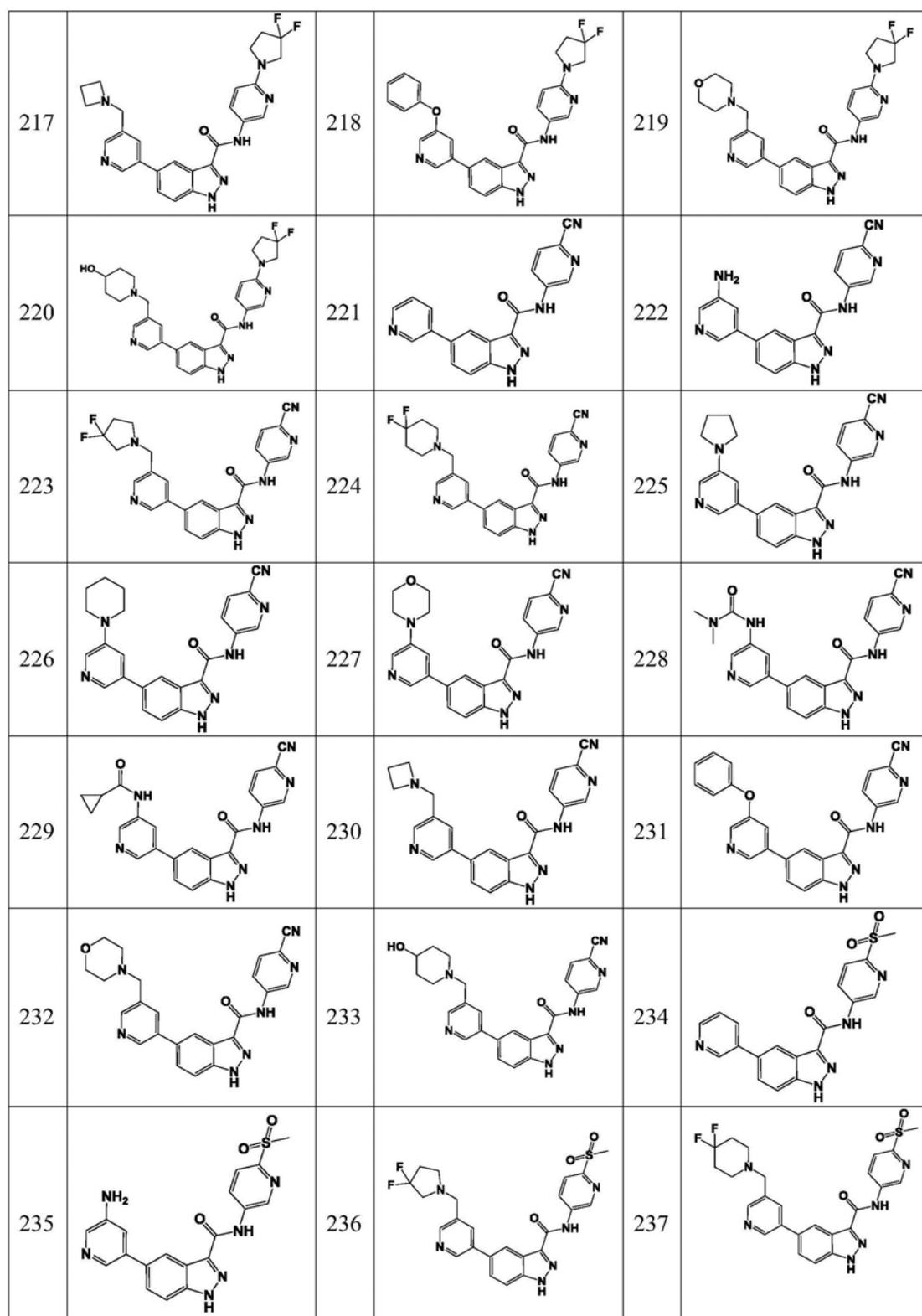
[0336]



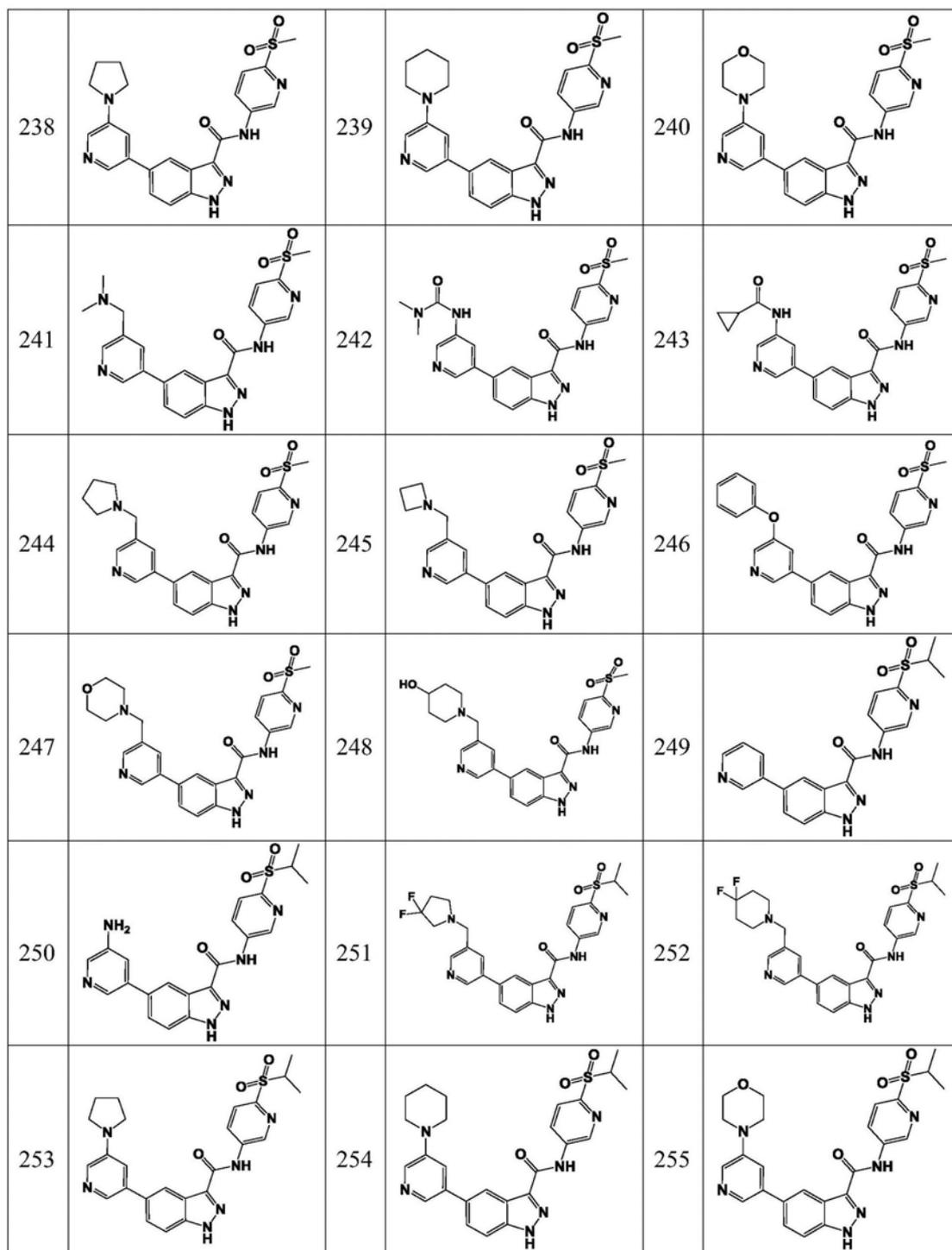
[0337]

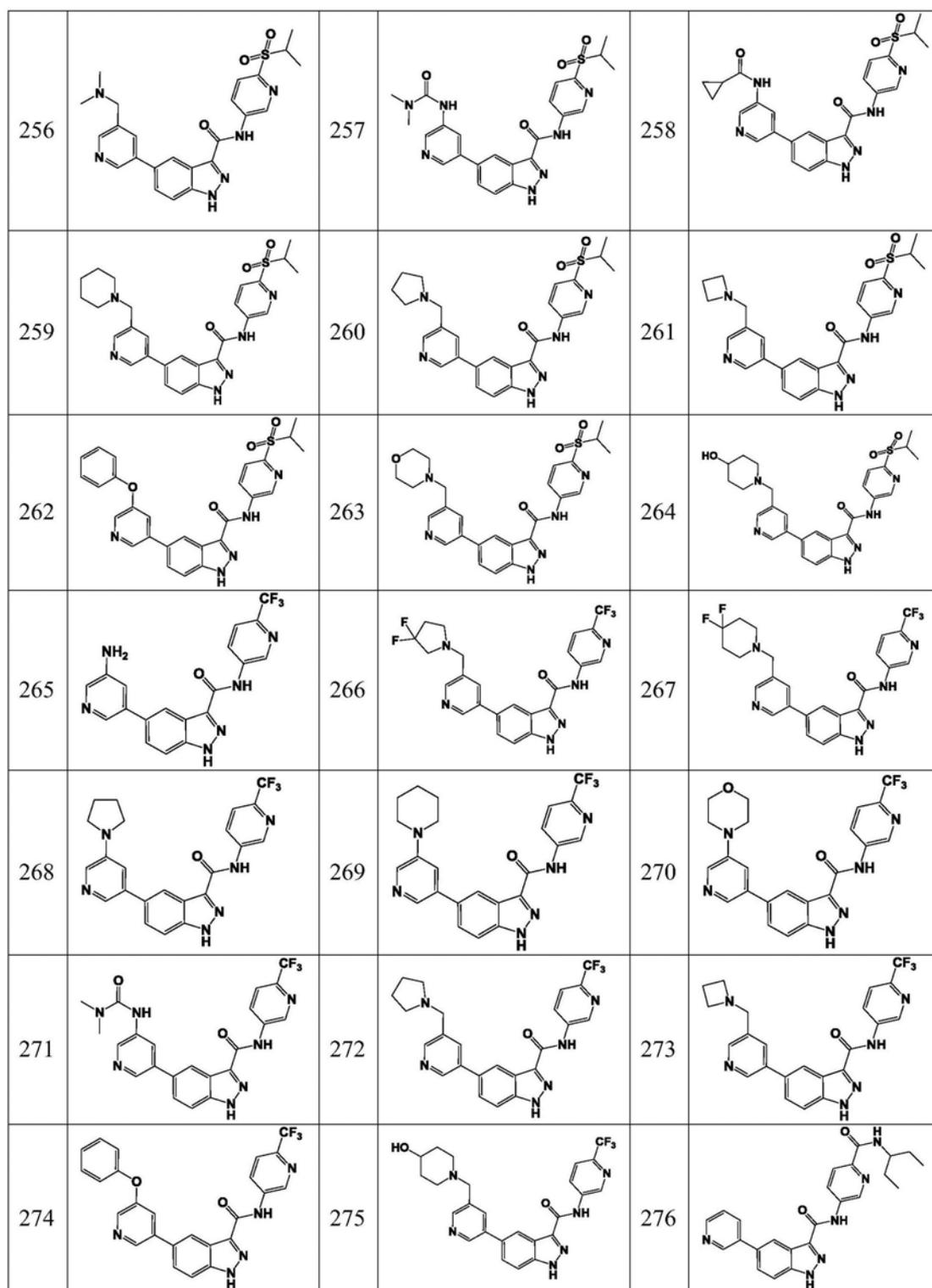


[0338]

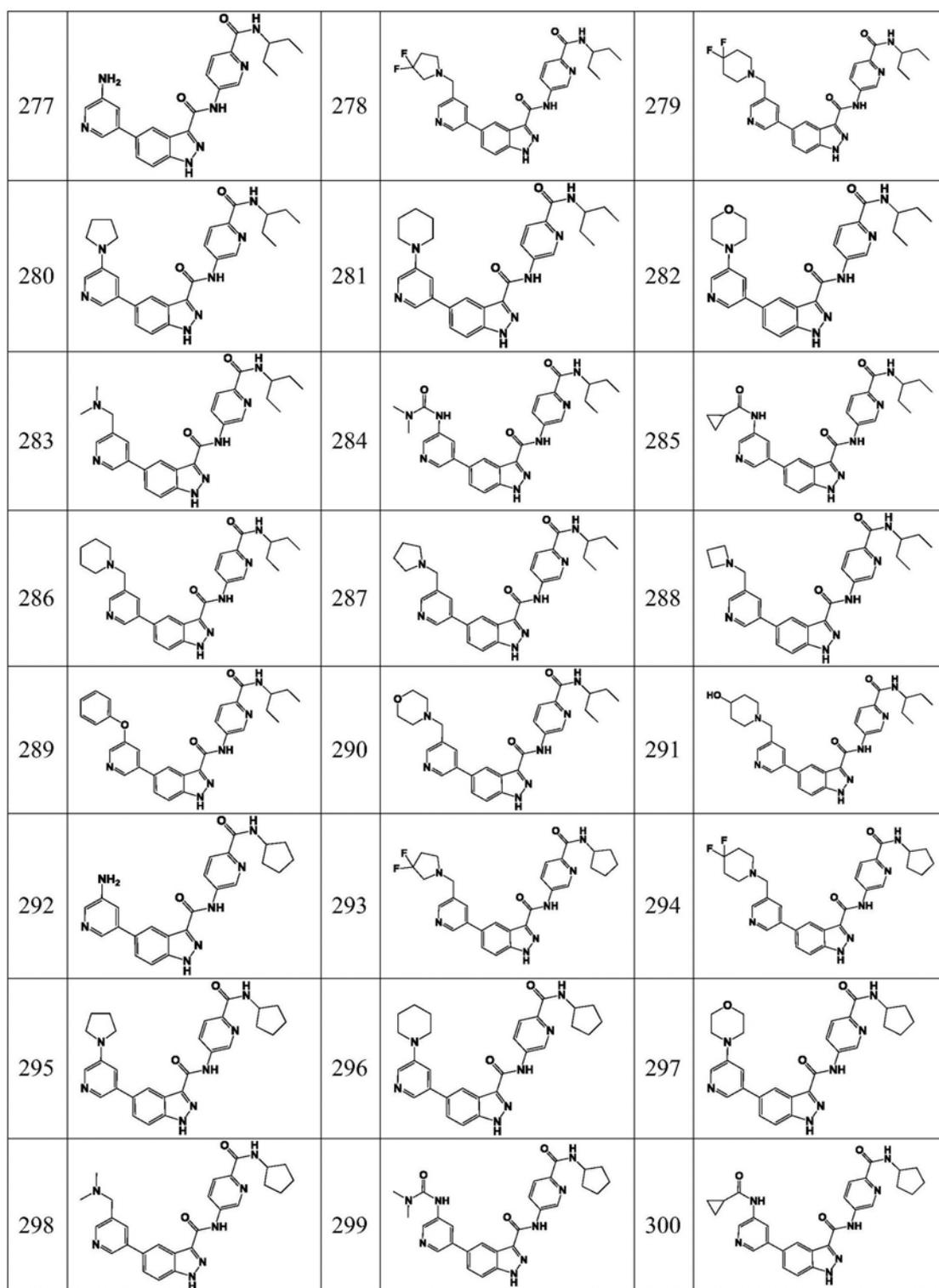


[0339]

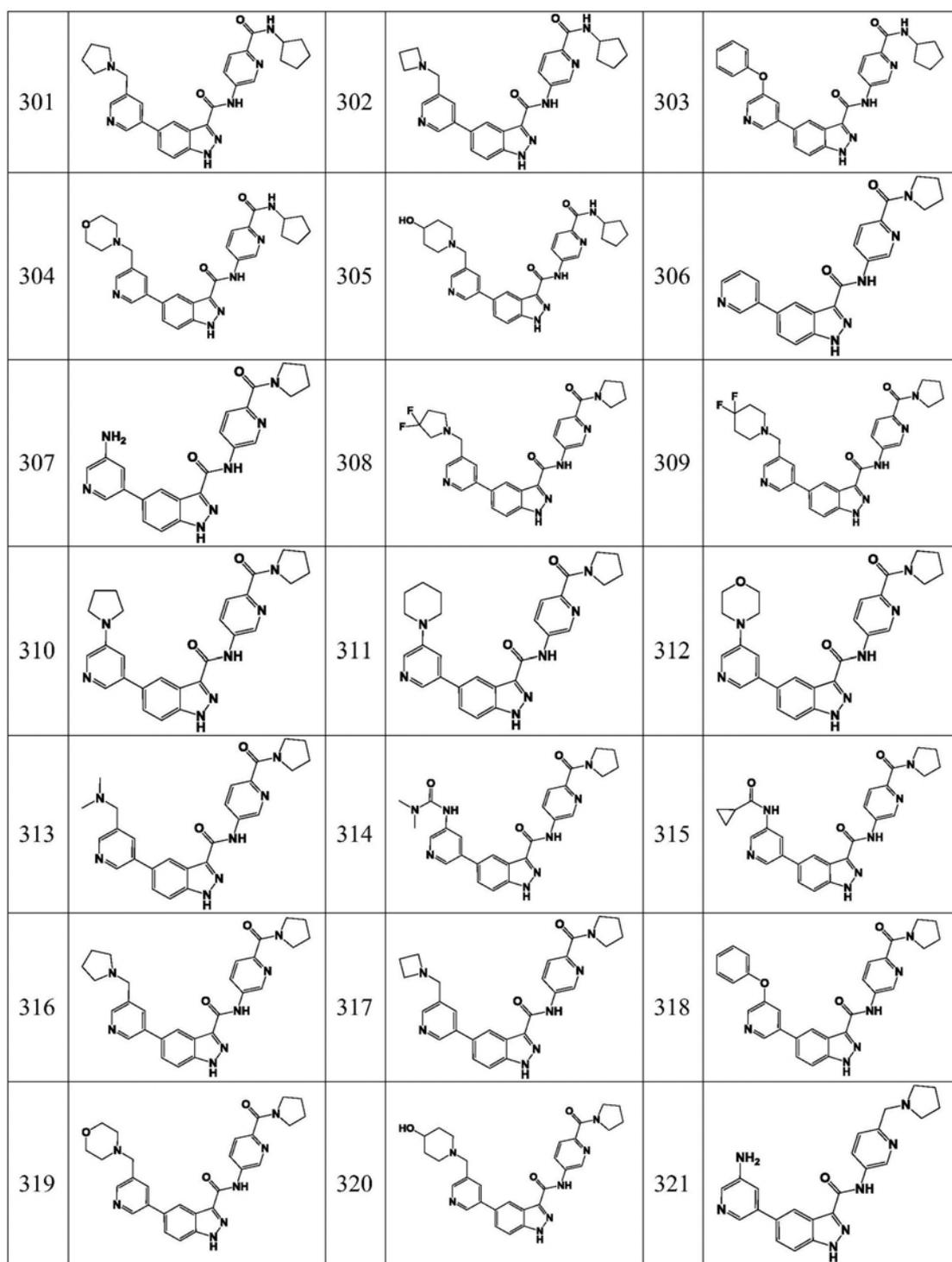




[0340]

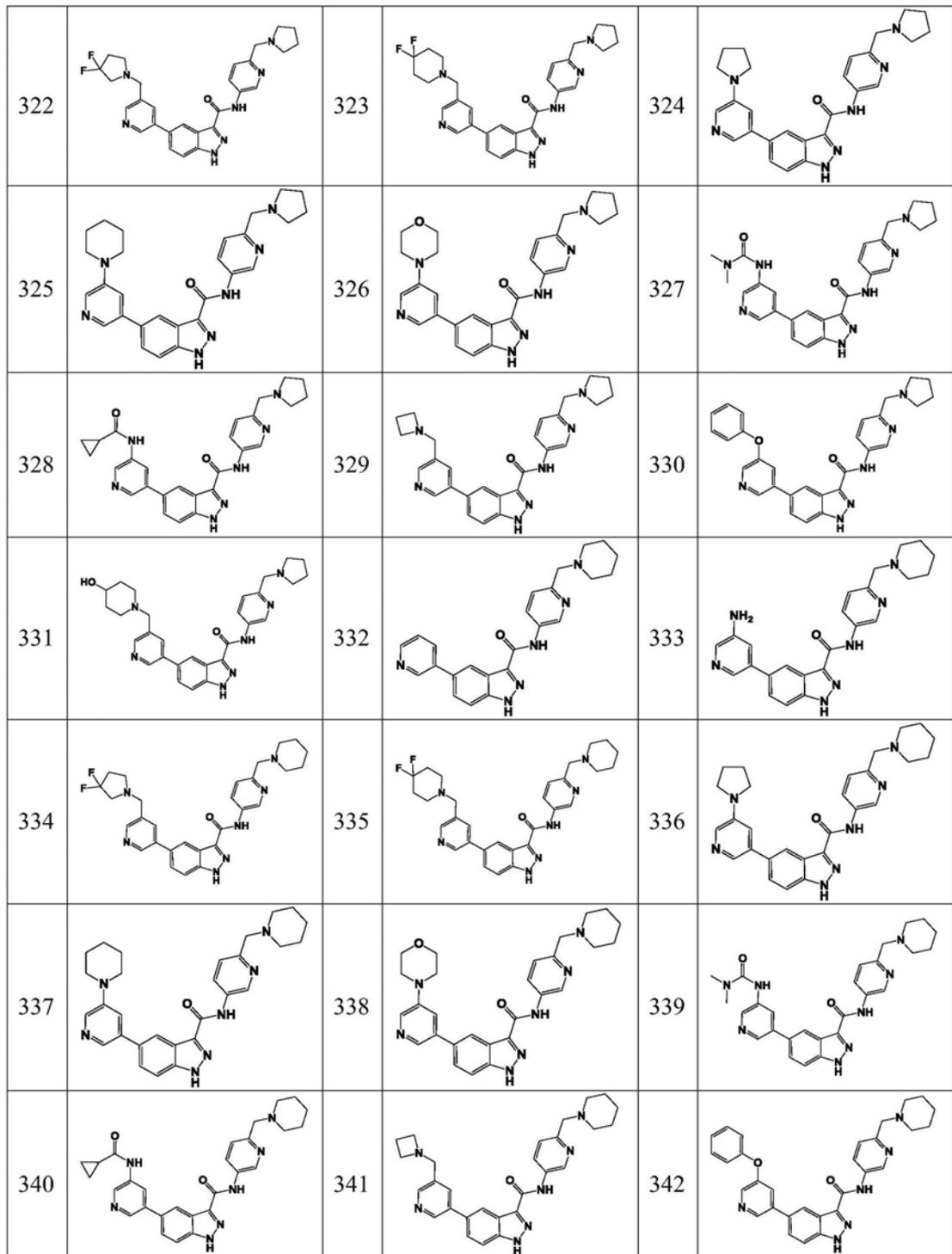


[0341]

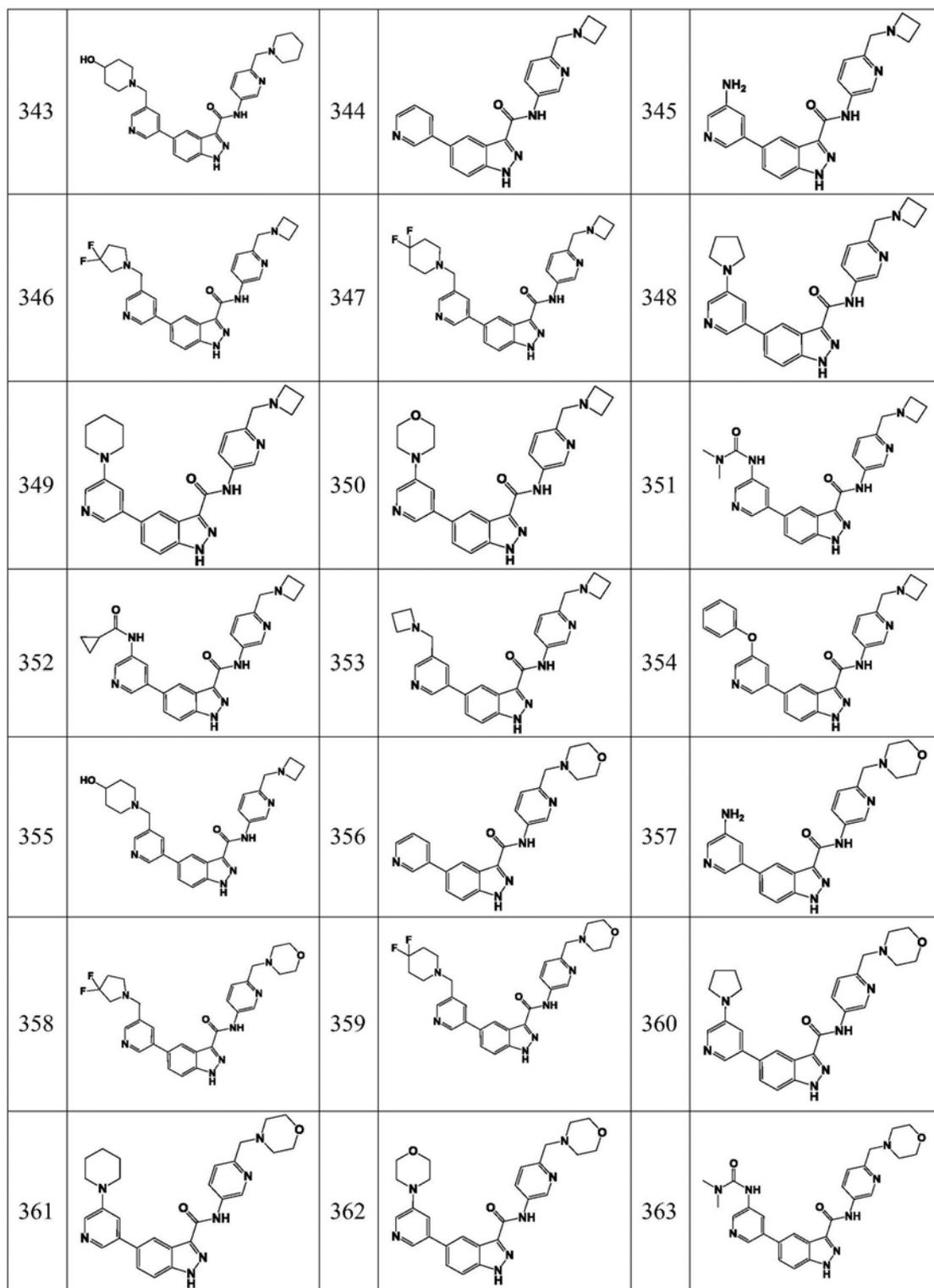


[0342]

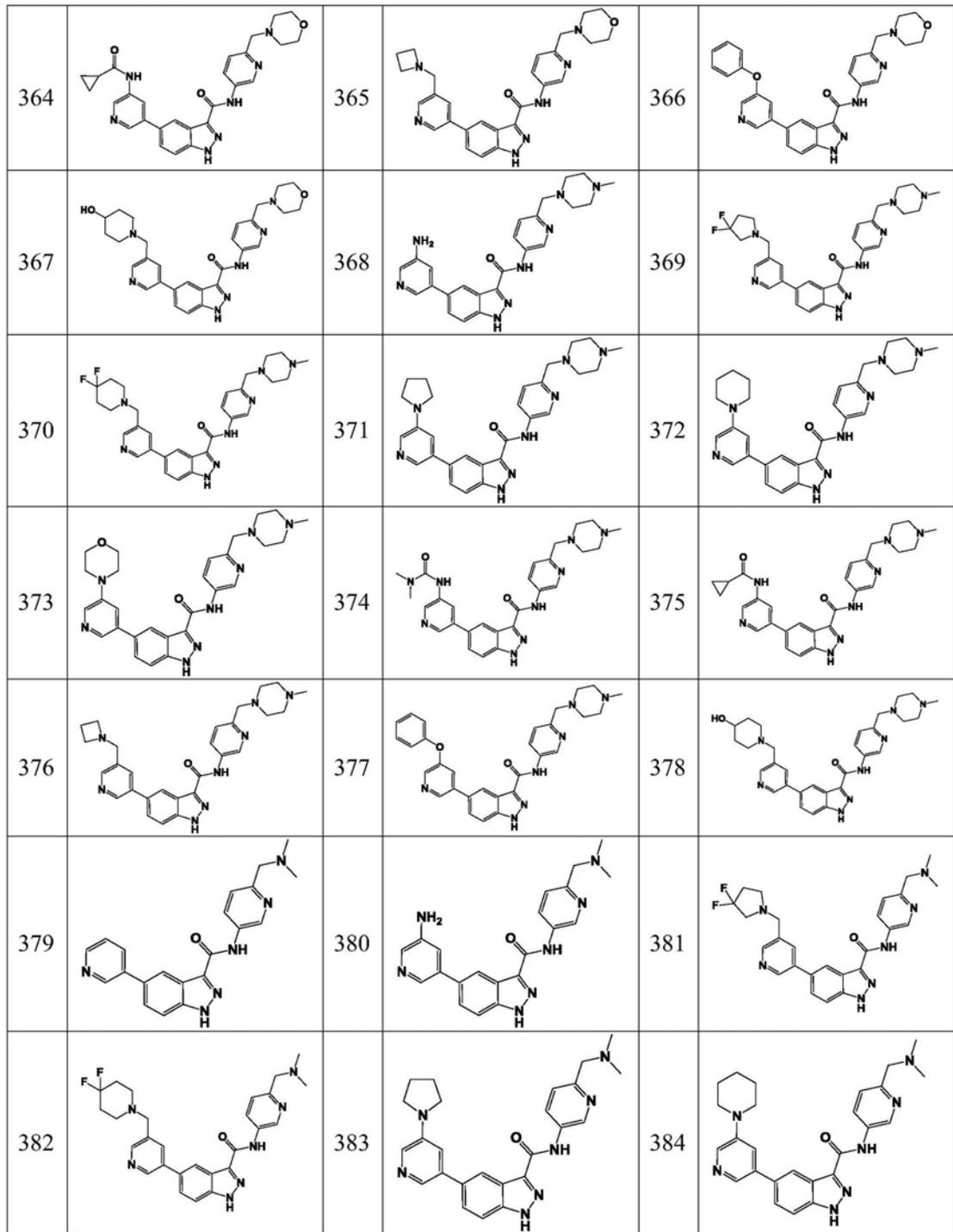
[0343]



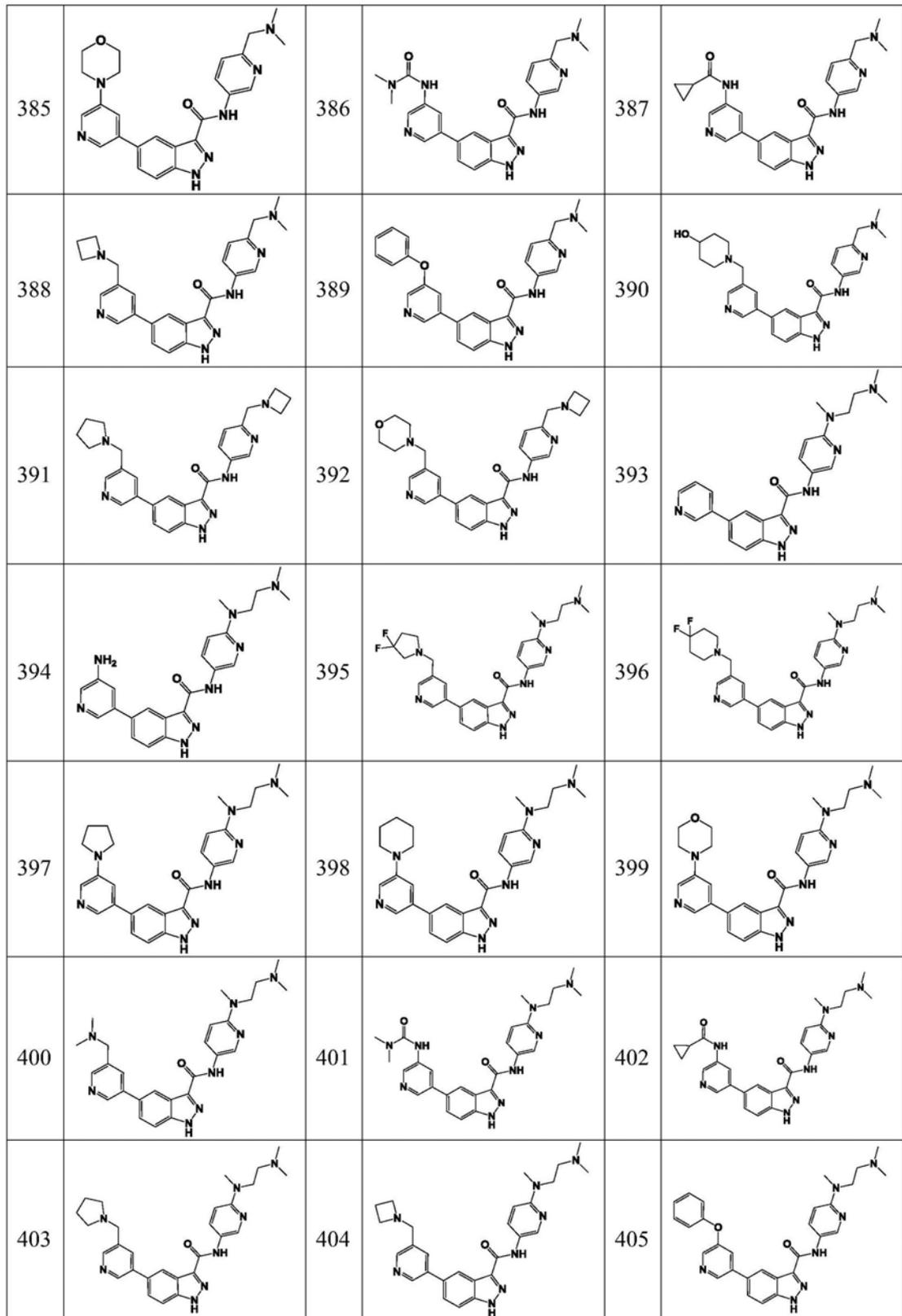
[0344]

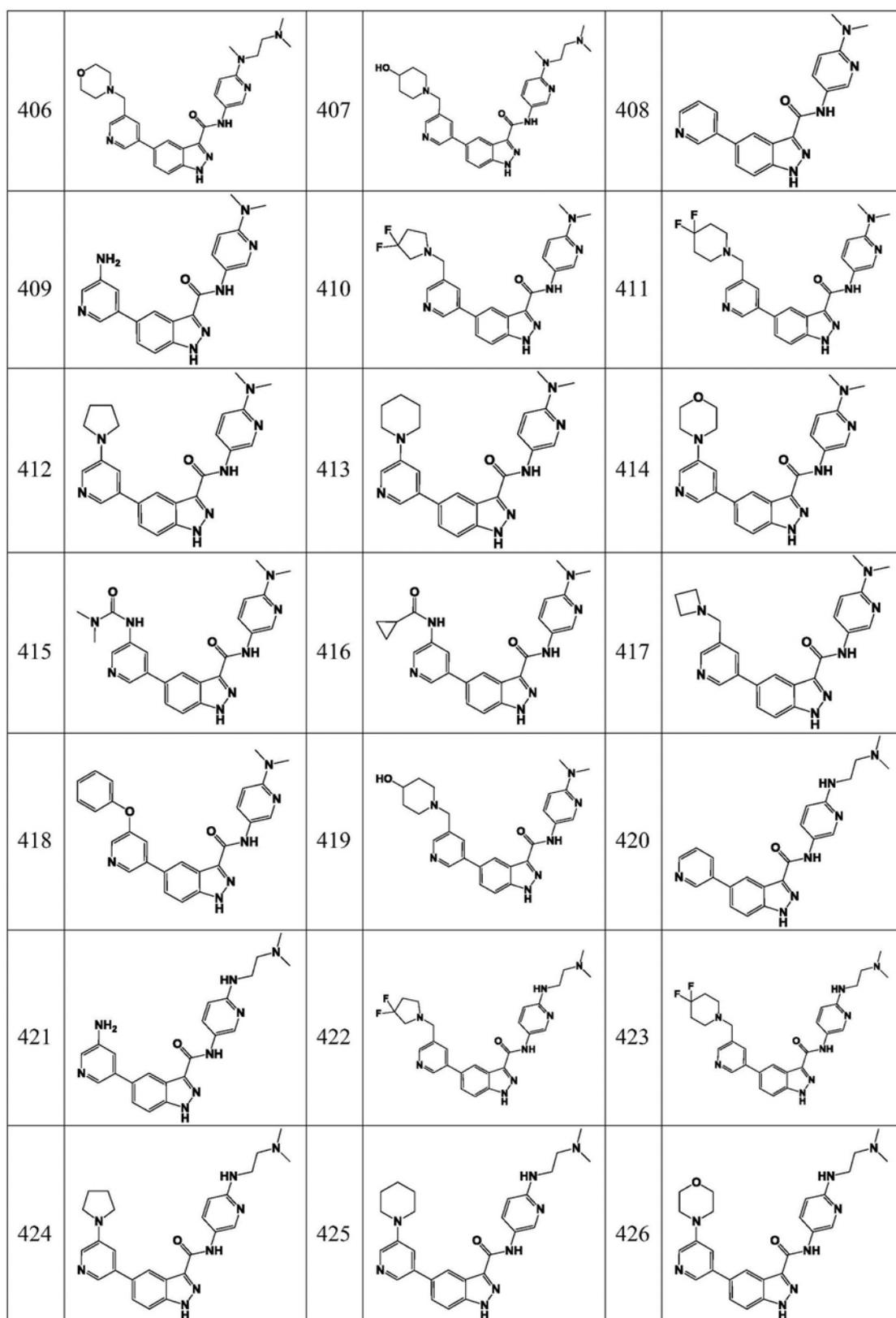


[0345]

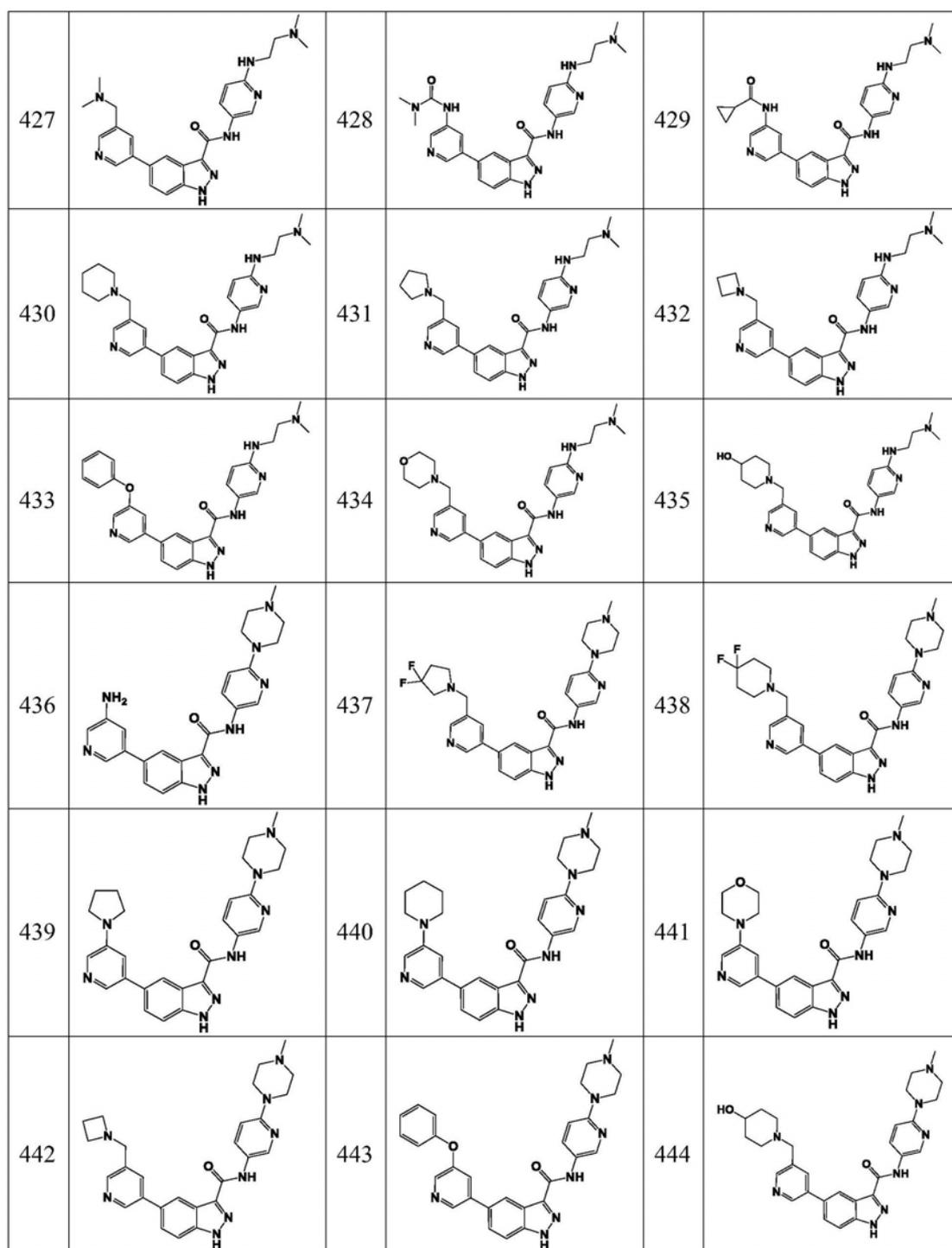


[0346]

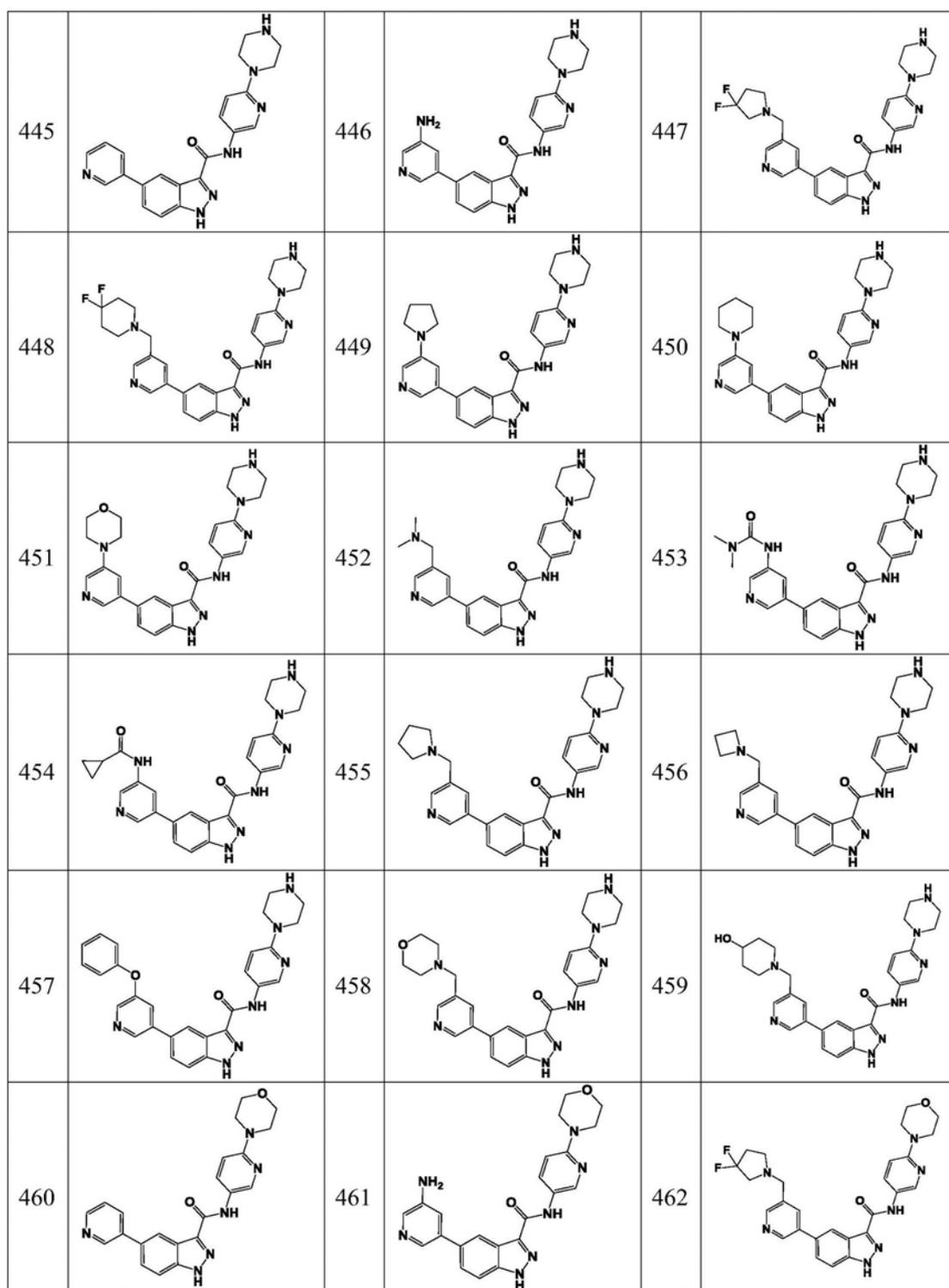




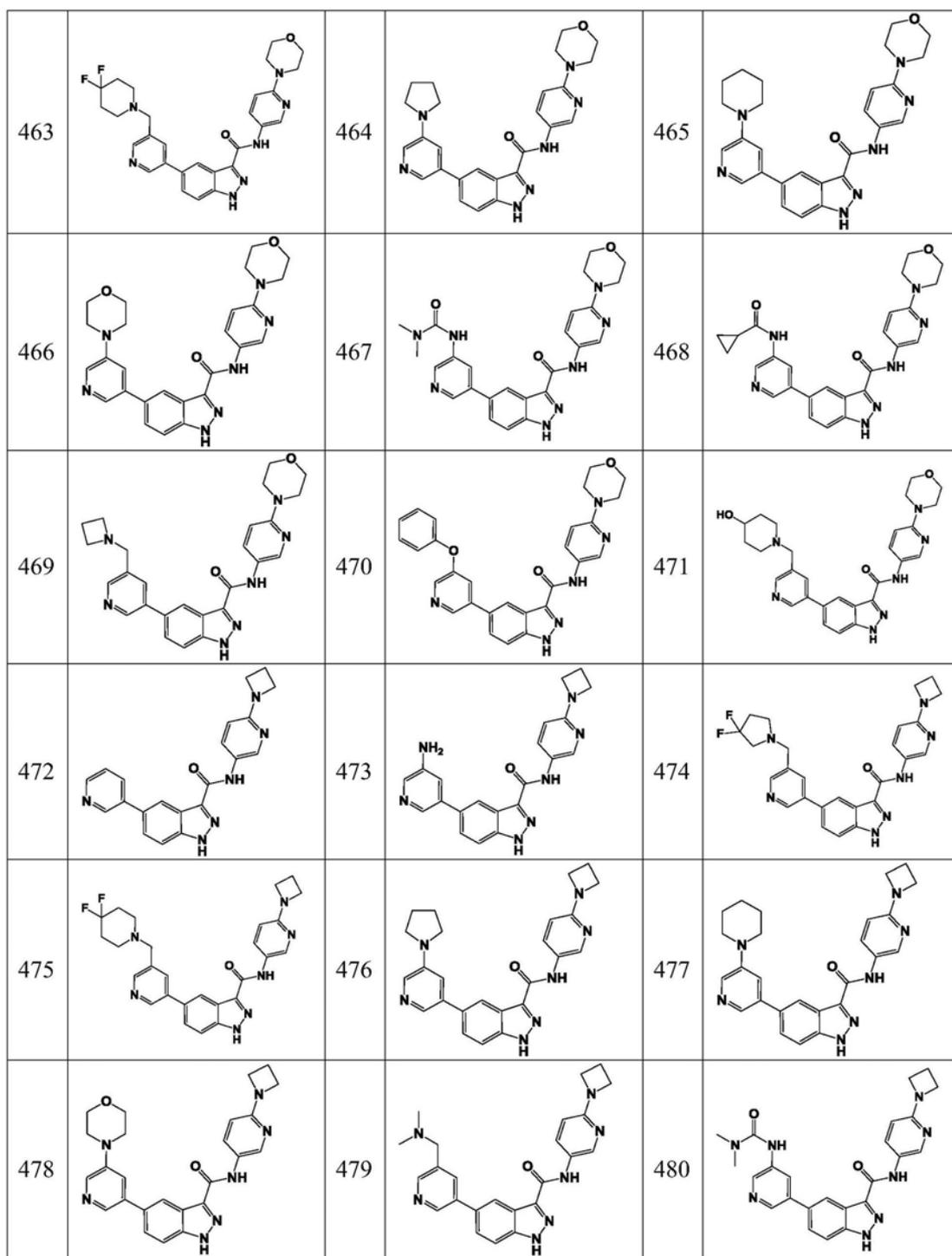
[0347]



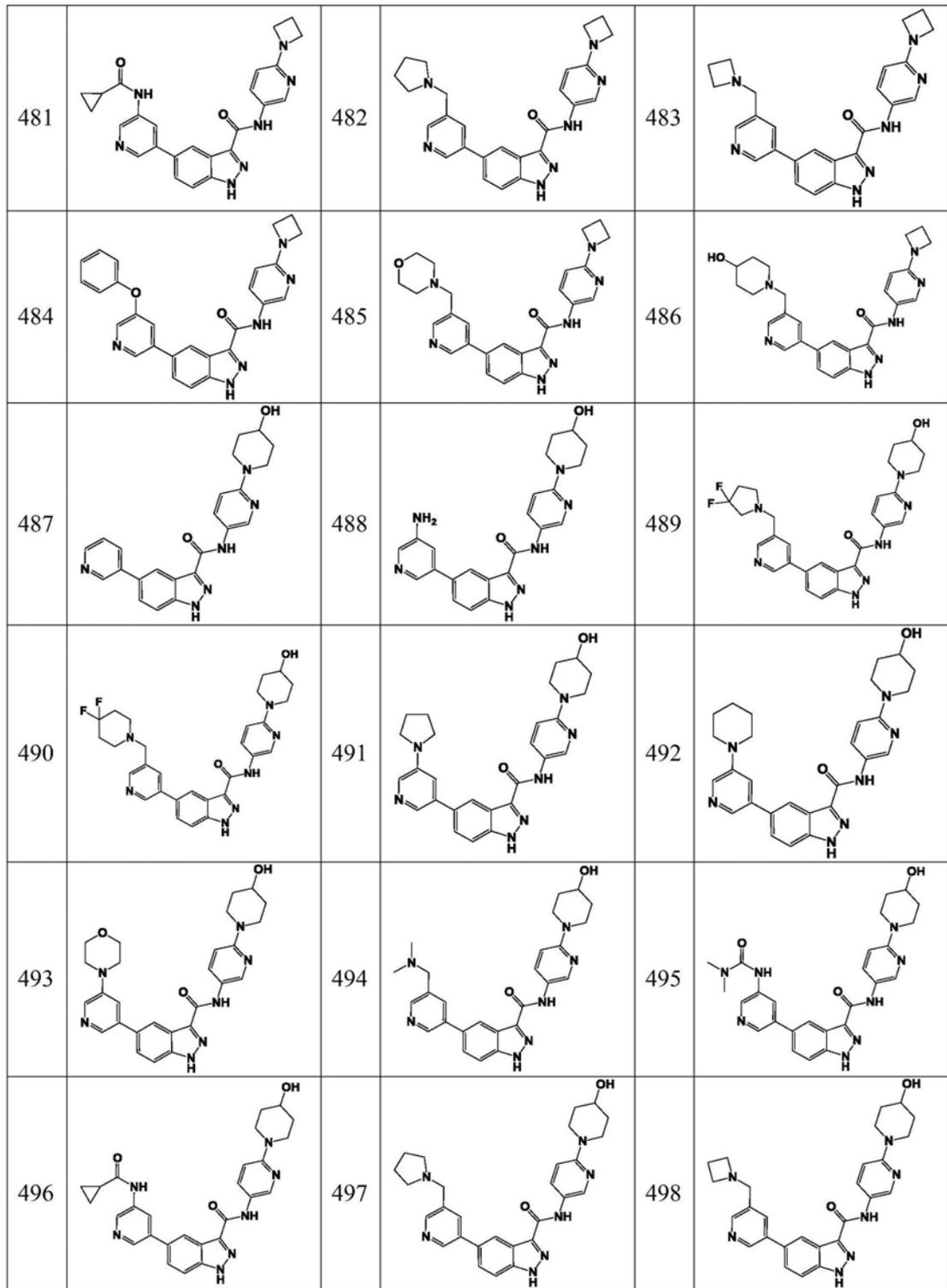
[0349]



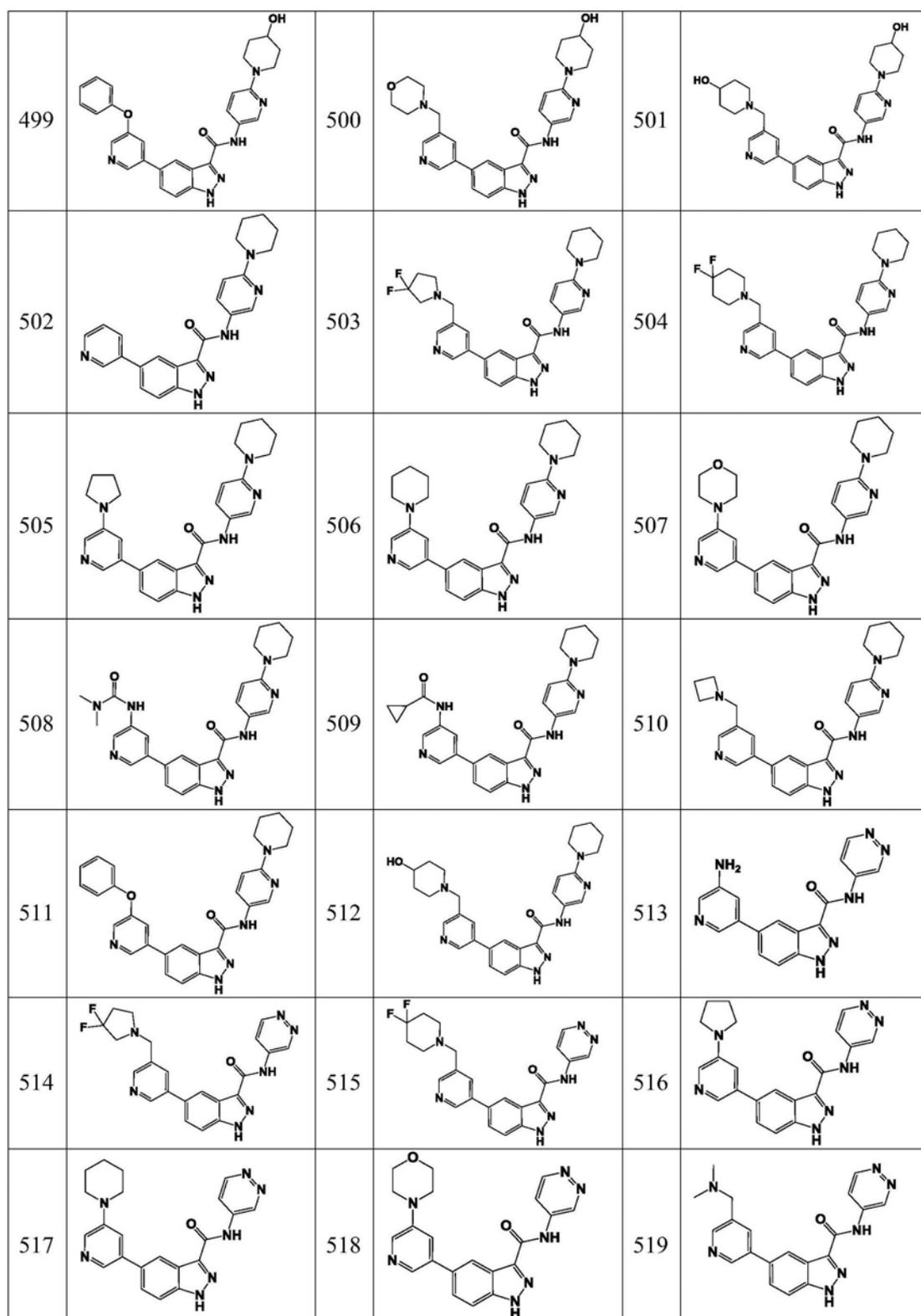
[0350]



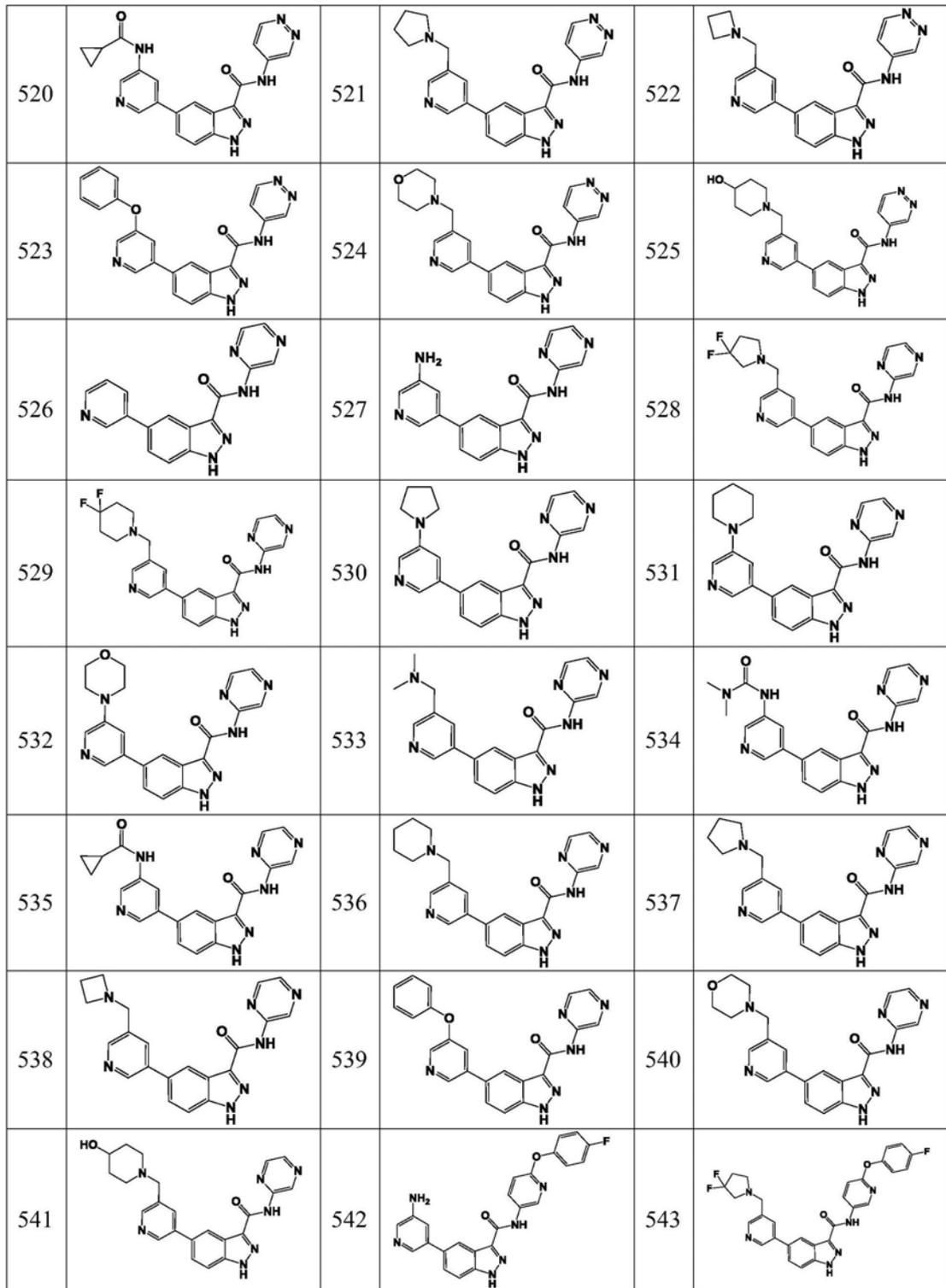
[0351]



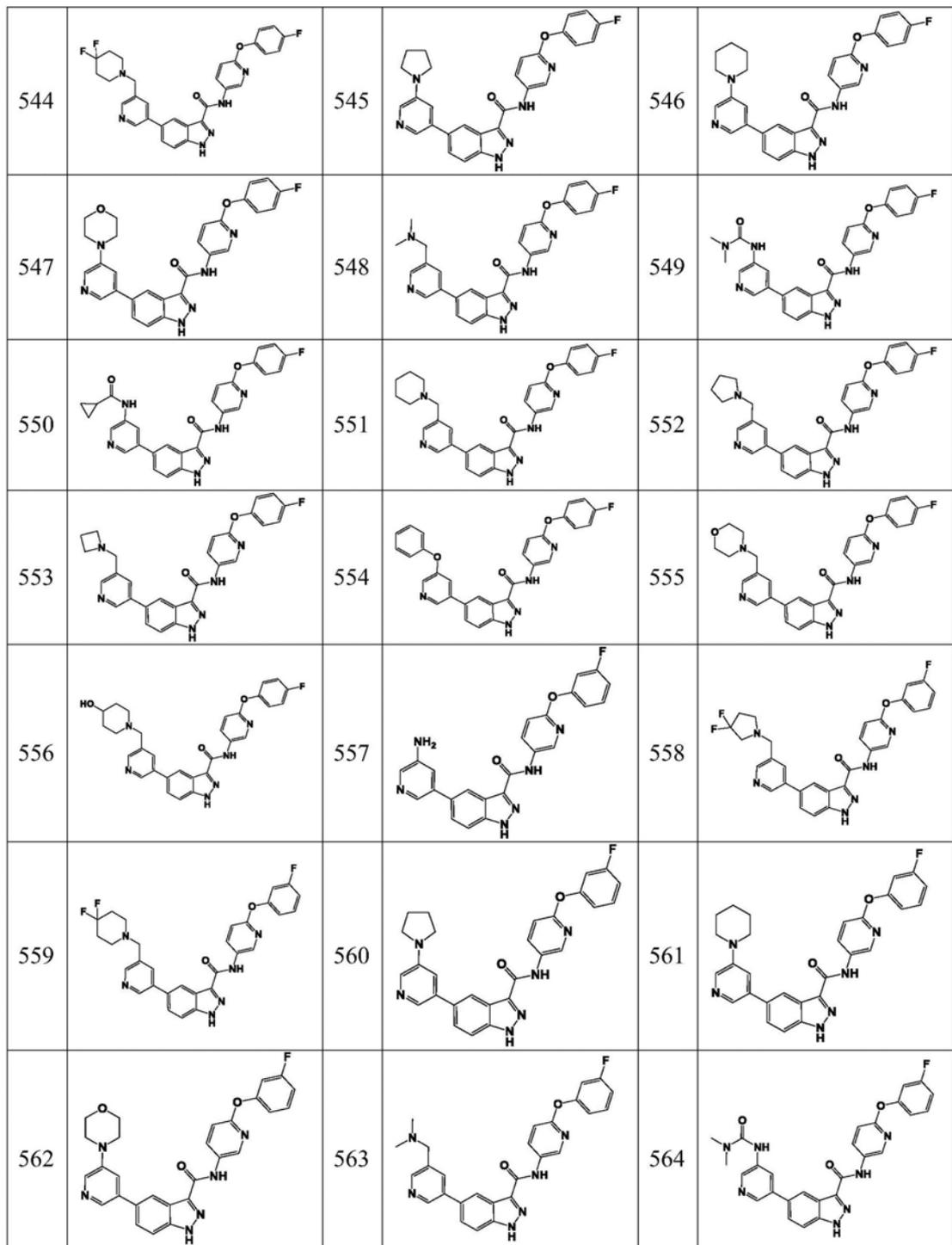
[0352]



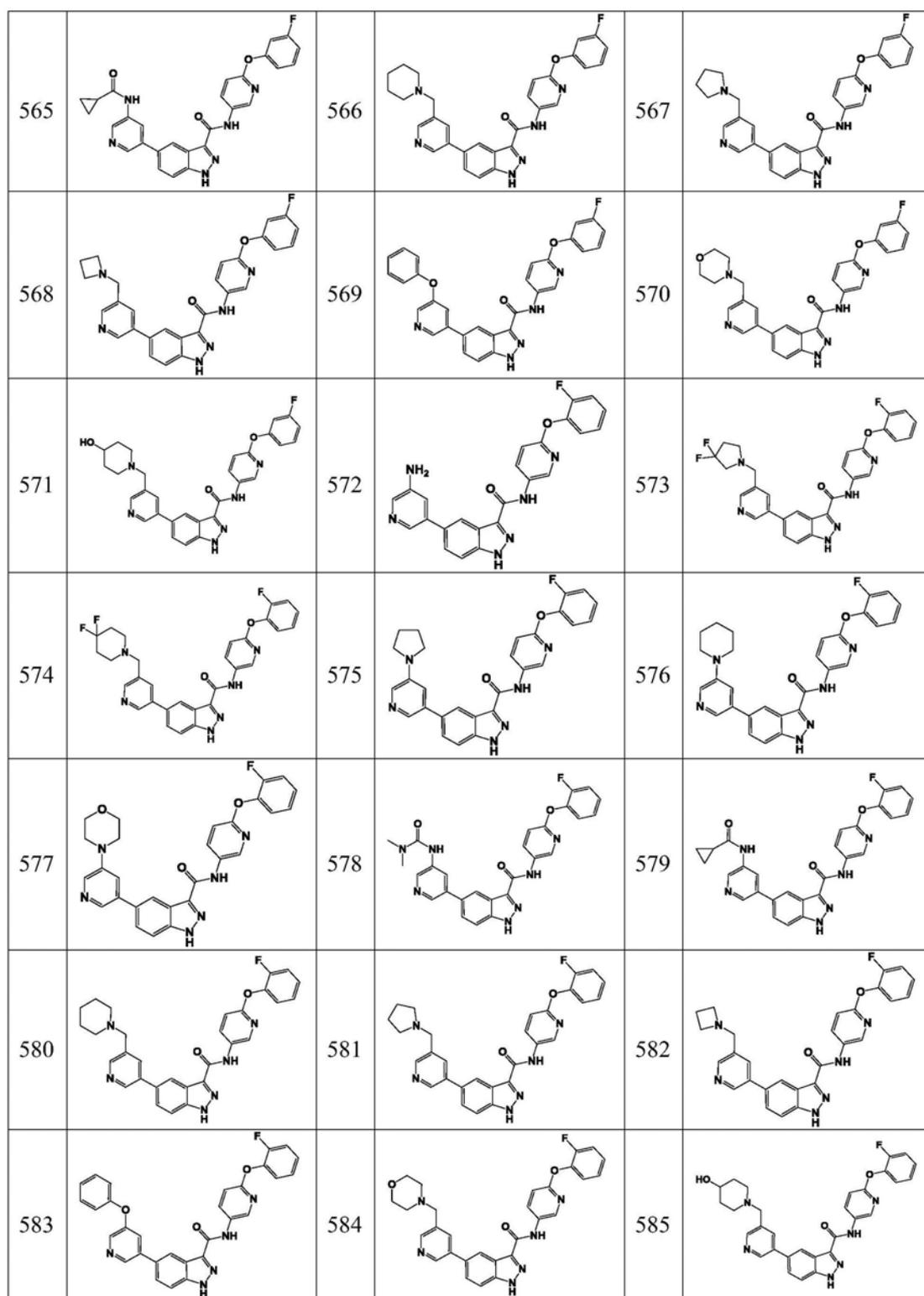
[0353]



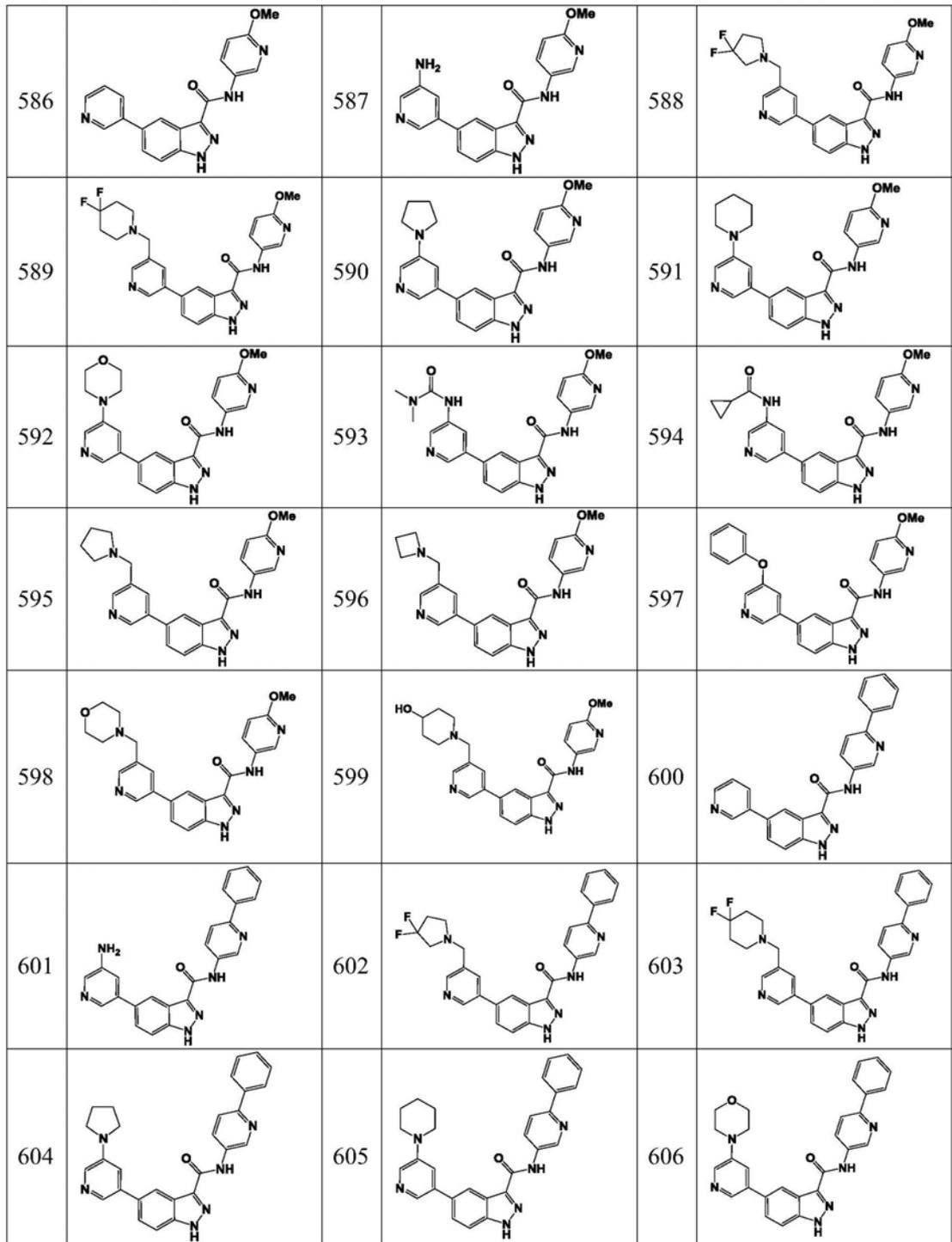
[0354]

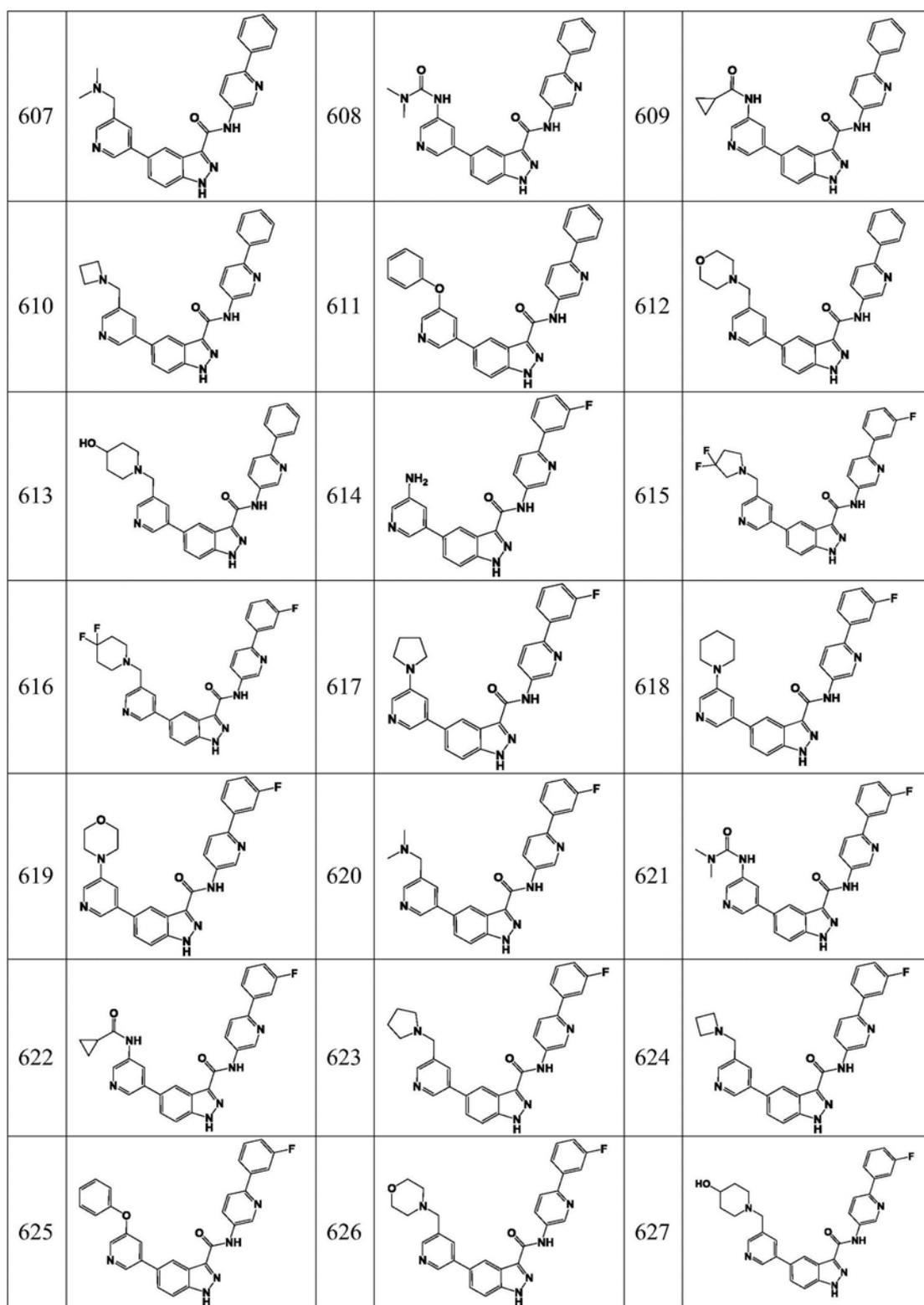


[0355]



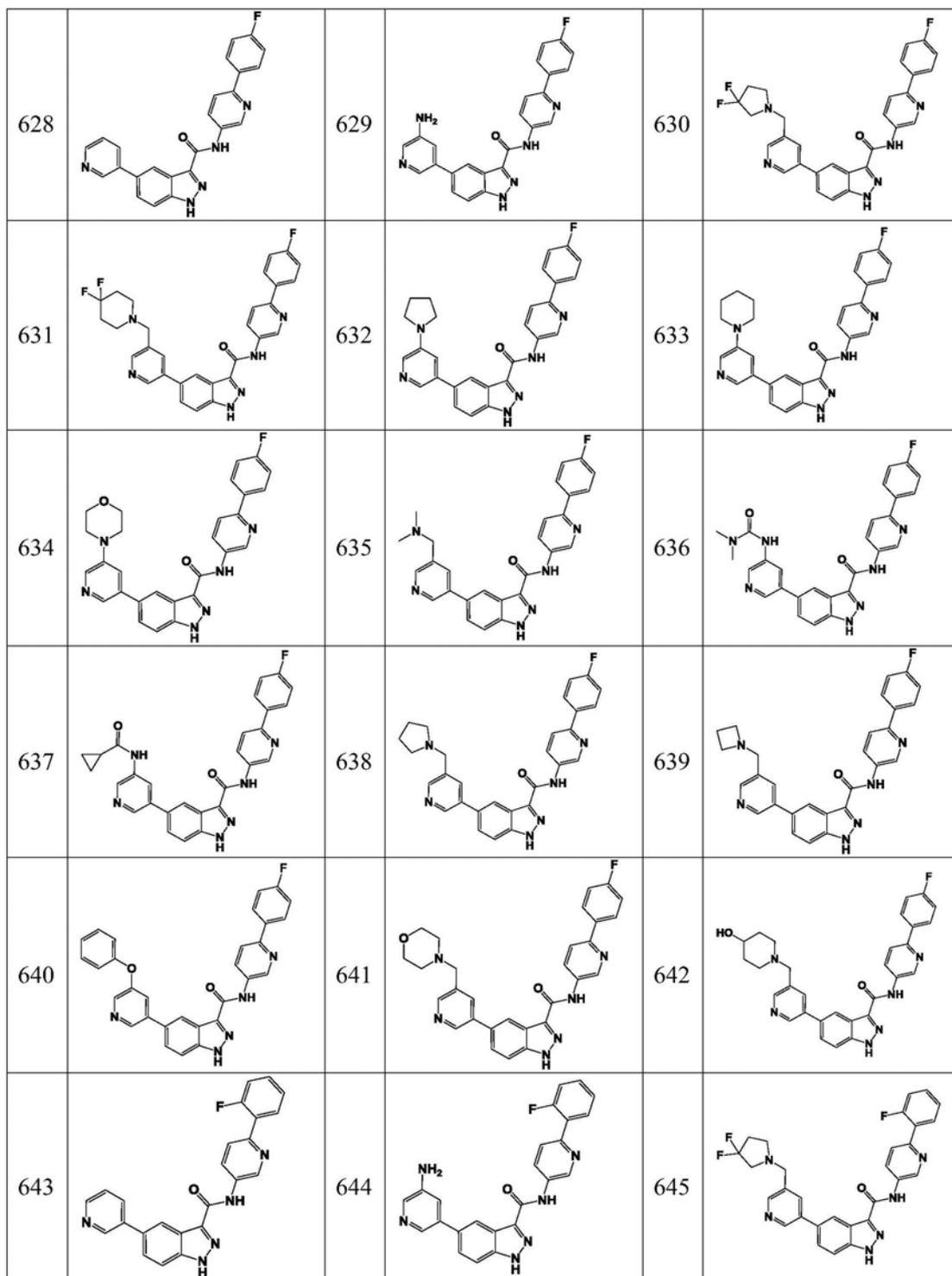
[0356]

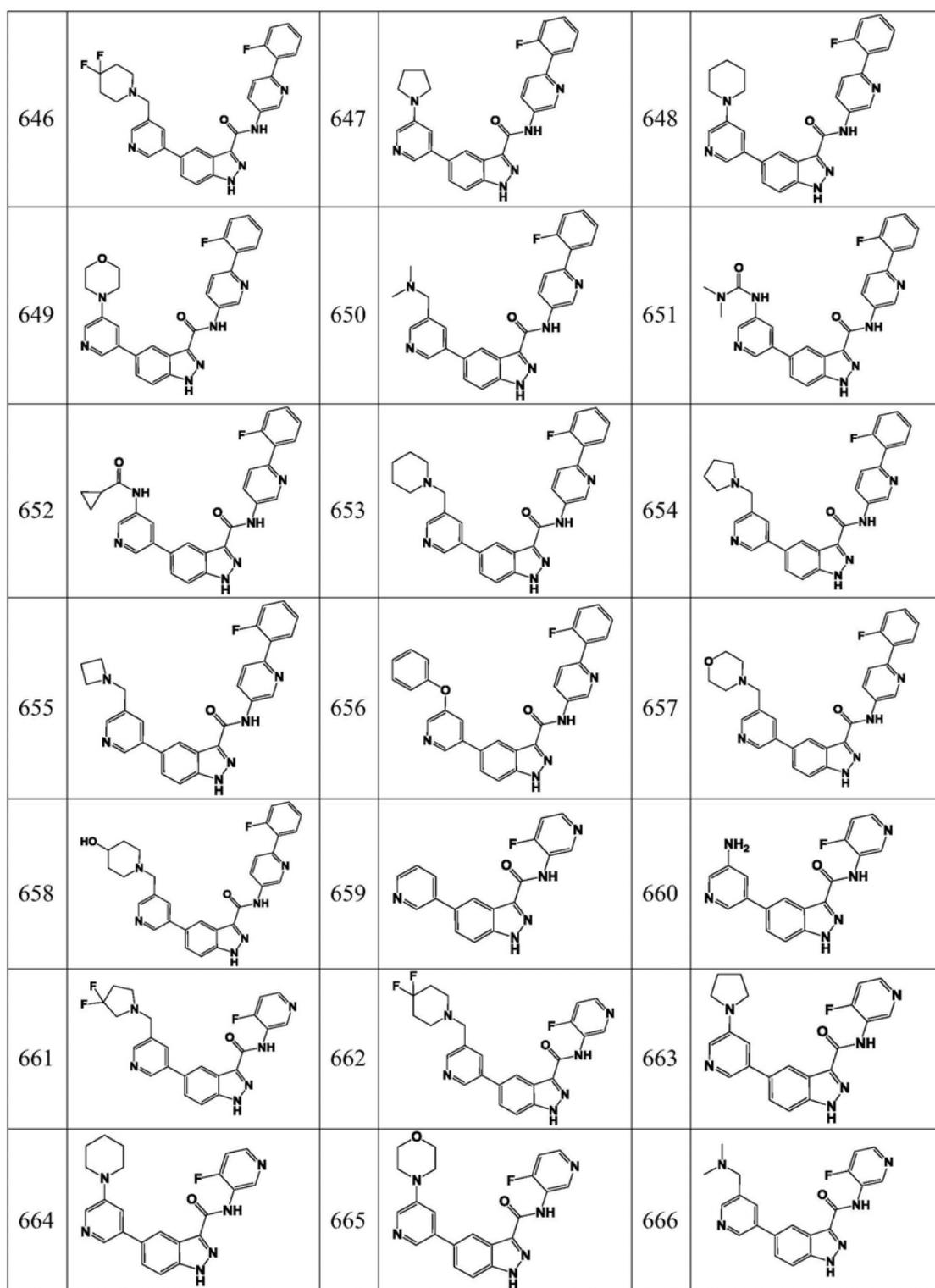




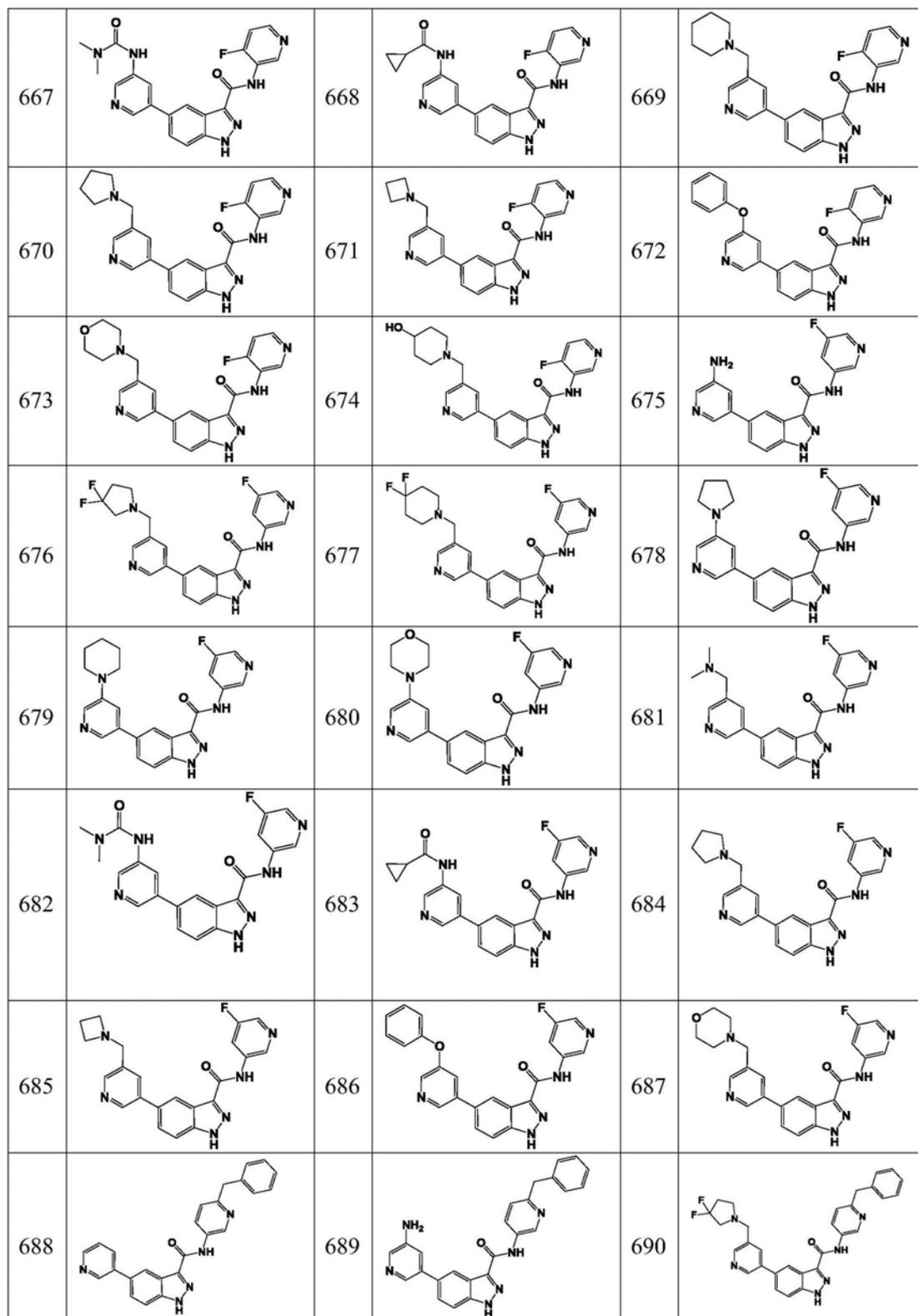
[0357]

[0358]

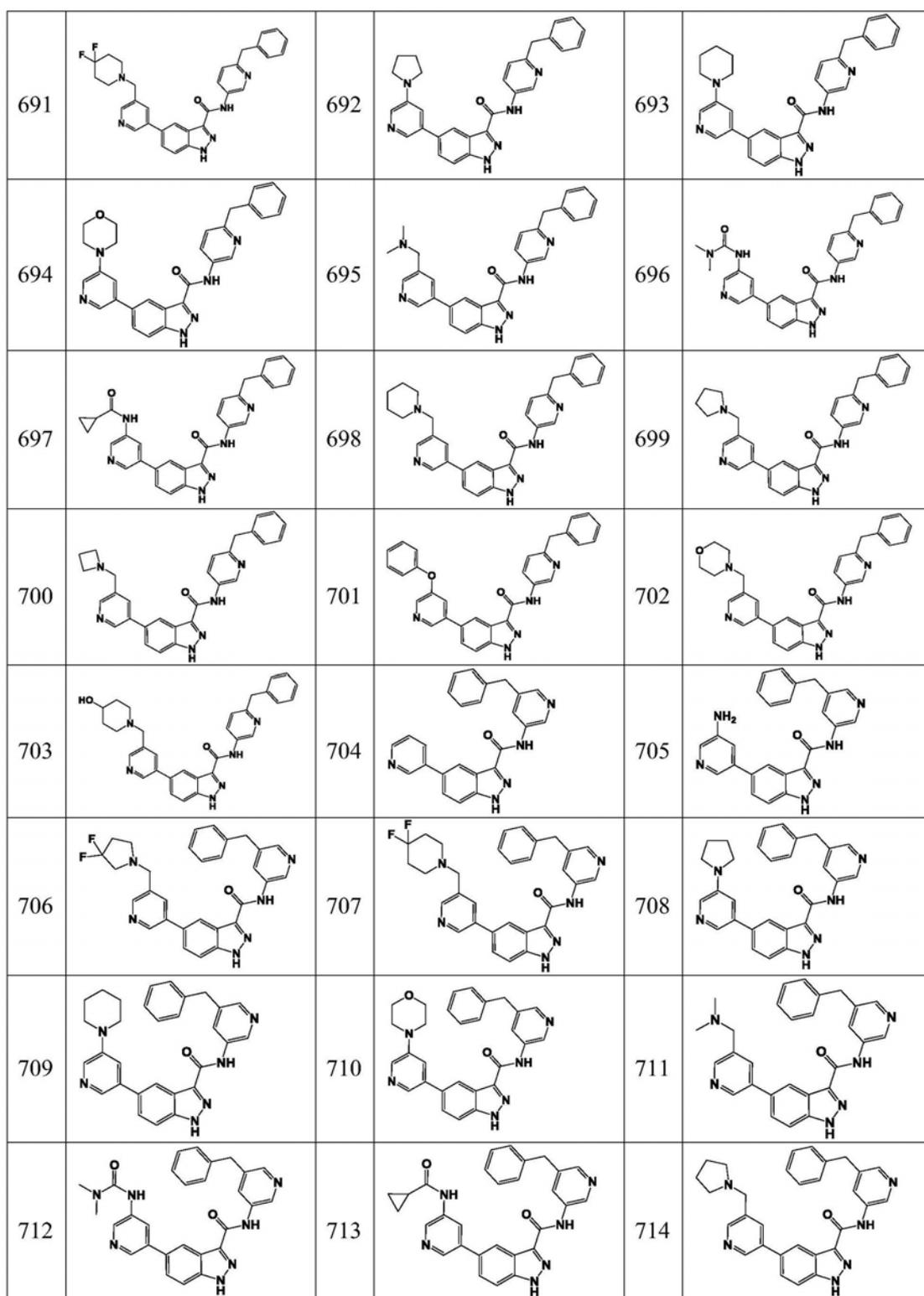




[0359]

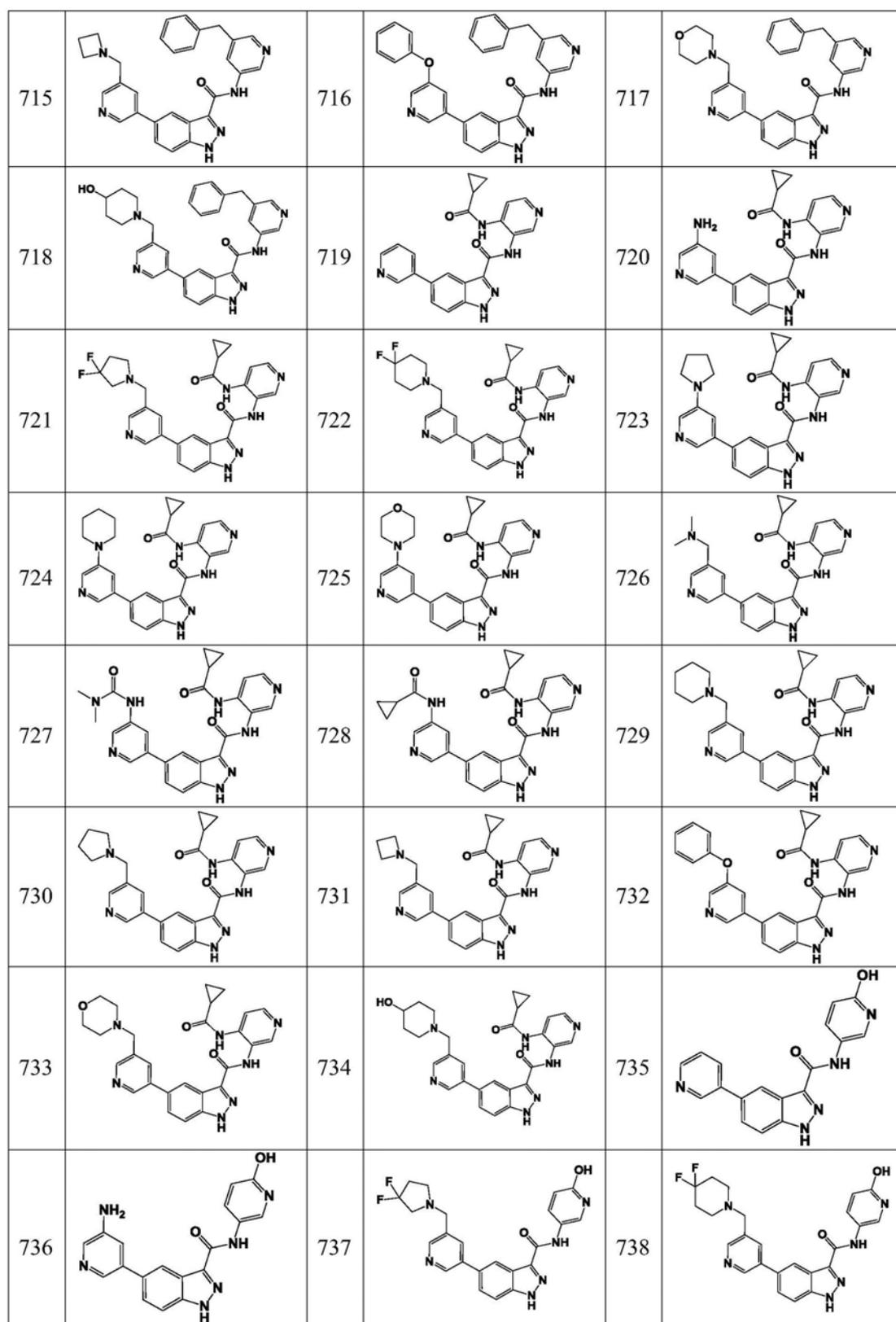


[0360]

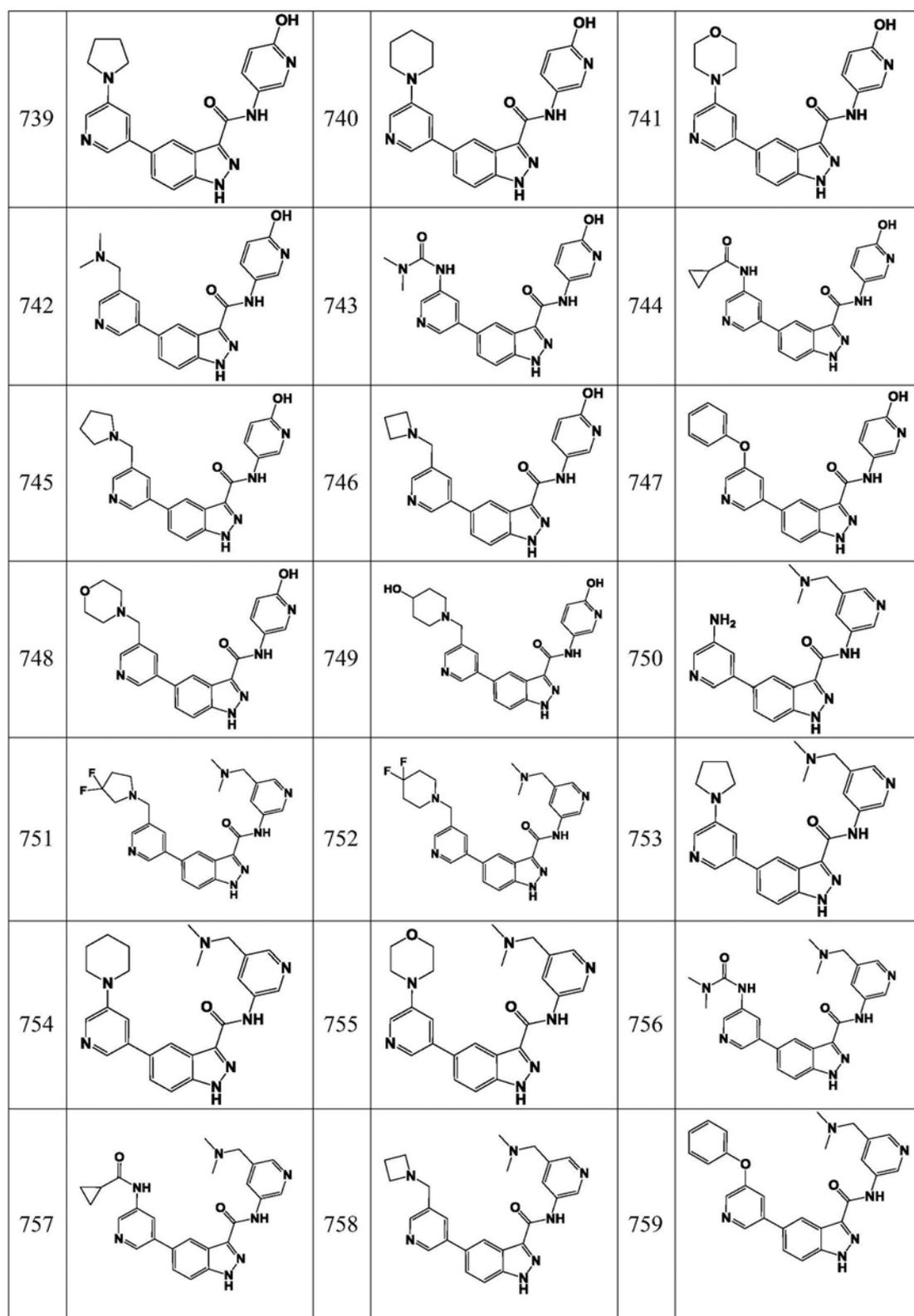


[0361]

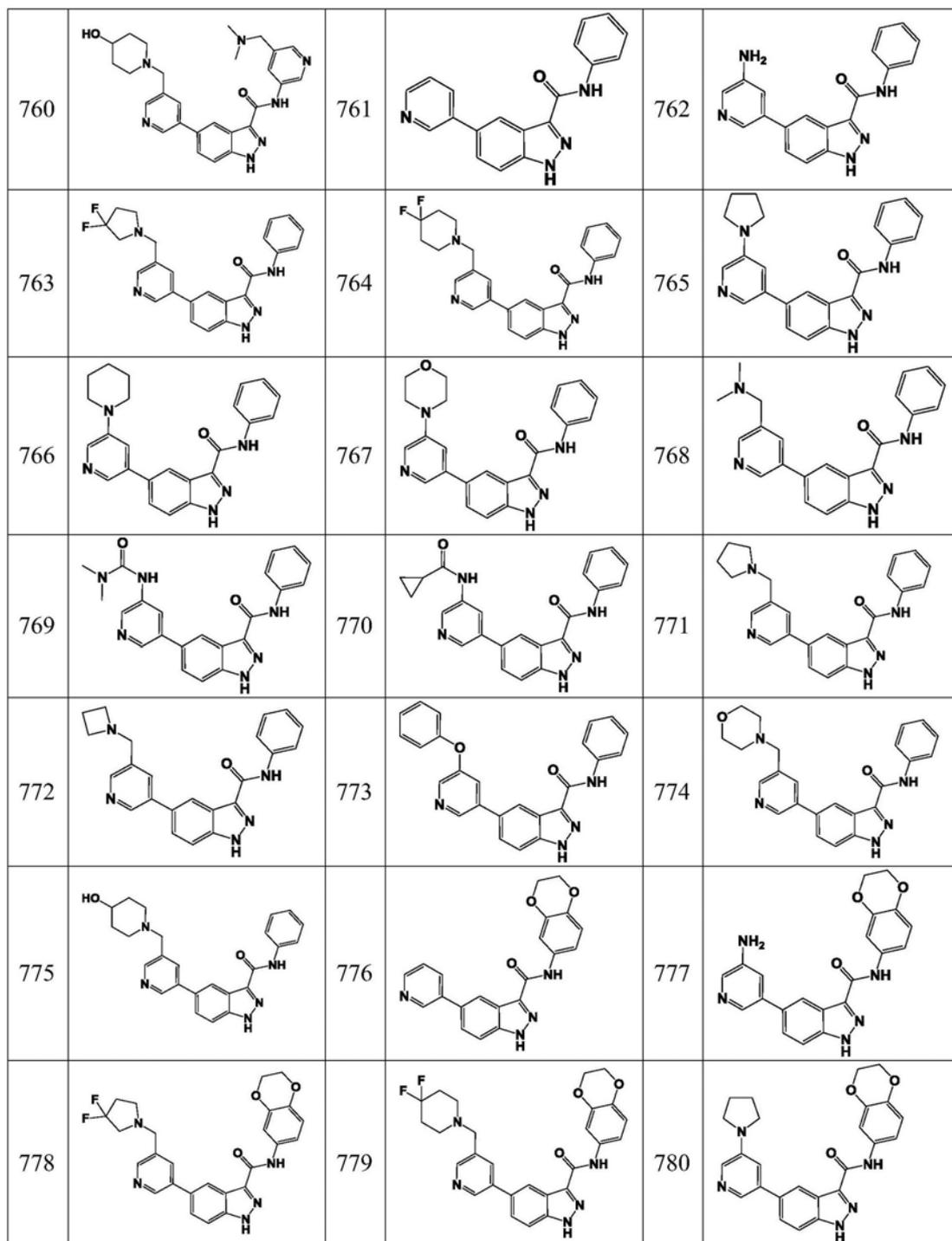
[0362]



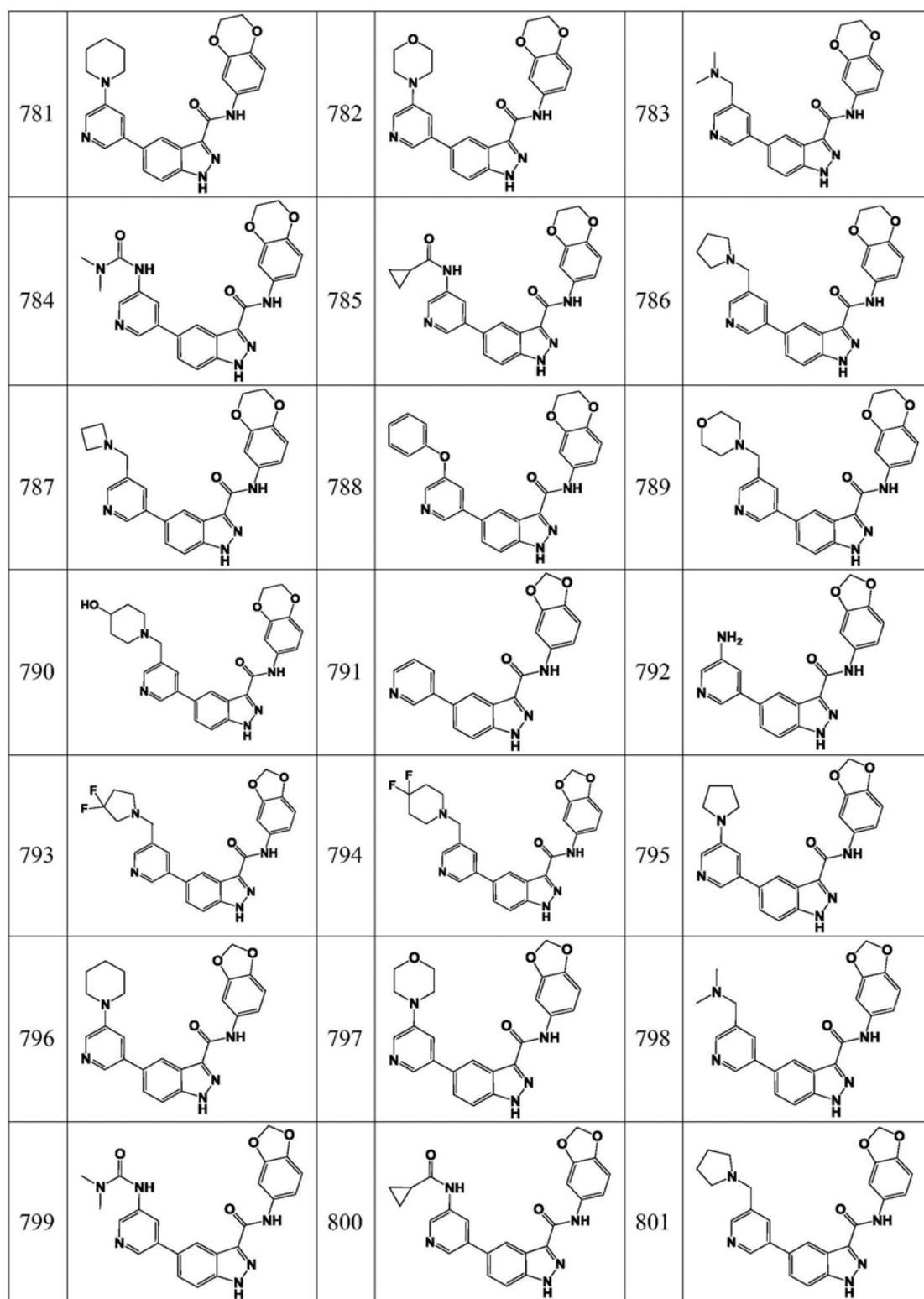
[0363]



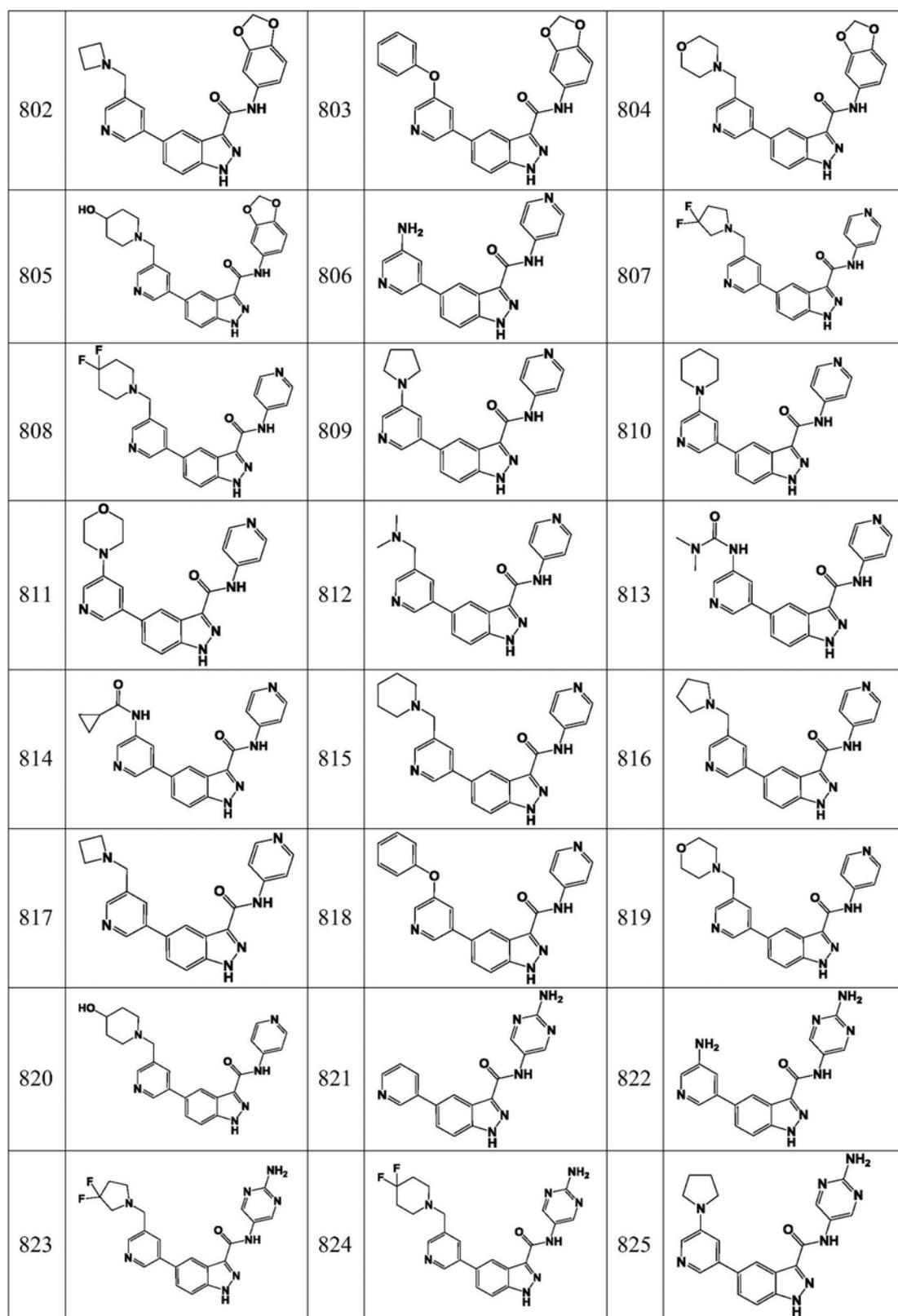
[0364]



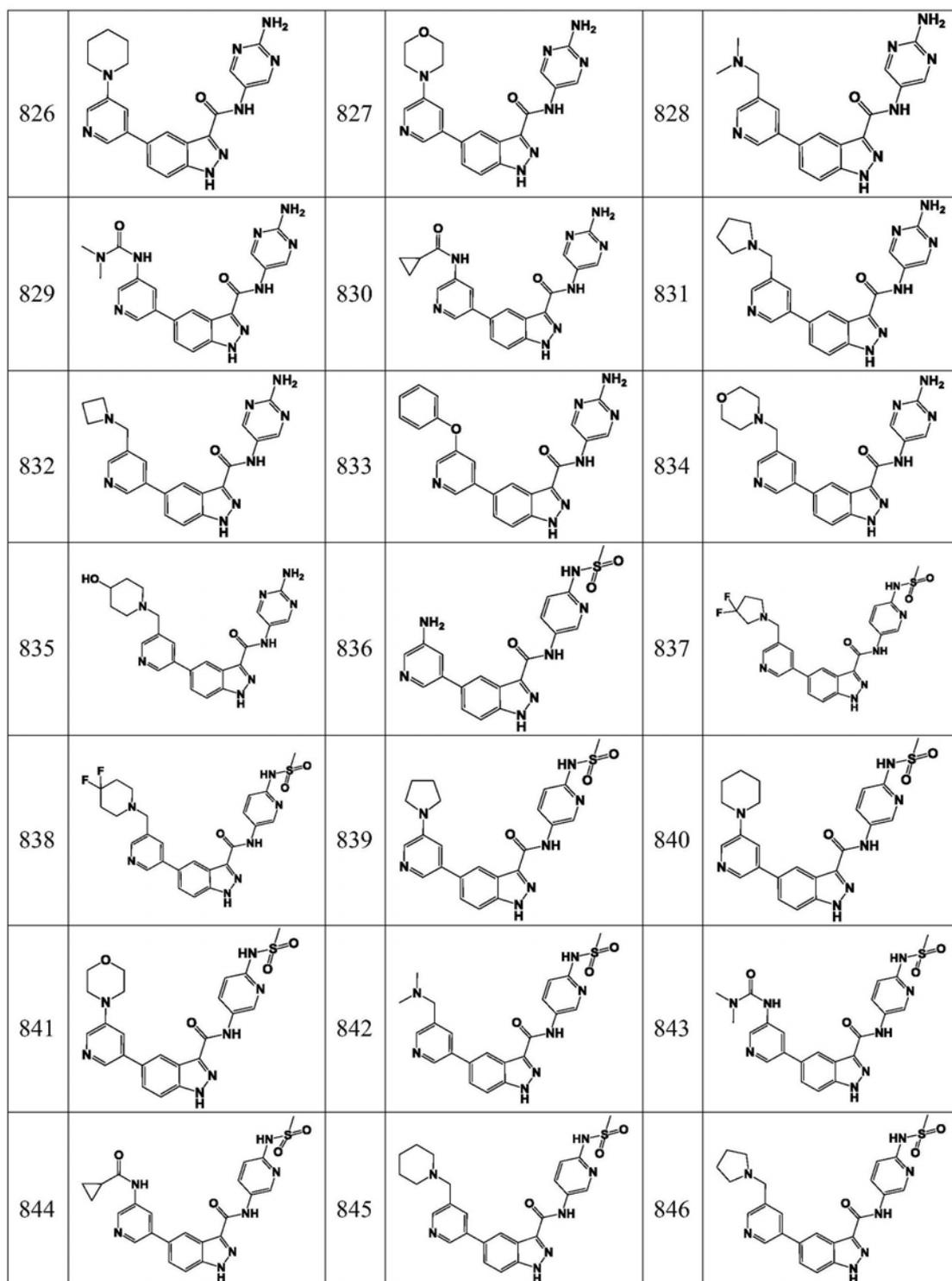
[0365]

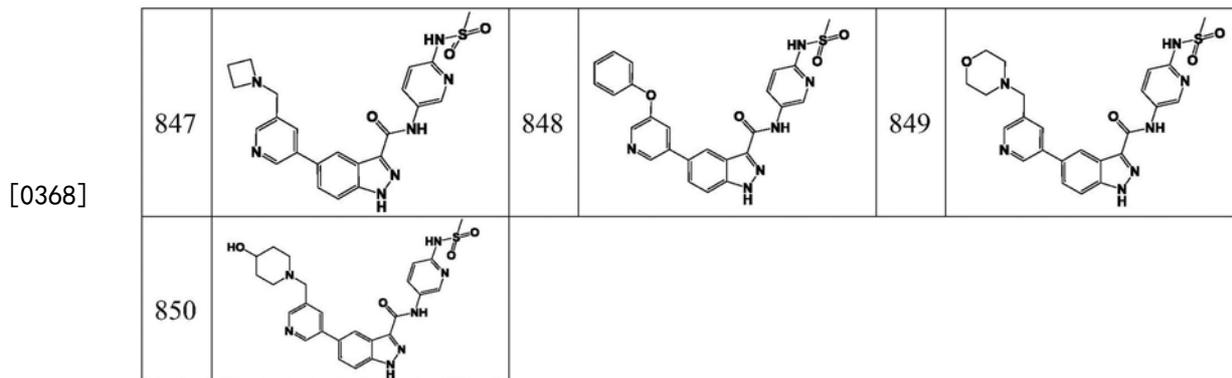


[0366]



[0367]





[0369] 化合物制备

[0370] 用于制备本发明化合物的原料是已知的,可通过已知方法制备的,或者可市售获得。本领域技术人员清楚了解涉及本发明所要求保护的化合物的前体和官能团的制备方法一般在文献中描述。考虑到文献和本发明,本领域技术人员对制备任何所述化合物就有了充足的准备。

[0371] 应认识到,有机化学领域的技术人员无需进一步指导就能容易地进行一些操作,也就是说,完成这些操作在该领域技术人员的能力范围和实践内。这些操作包括:羰基化合物还原为相应的醇,氧化,酰化,芳族取代,亲电和亲核反应,醚化,酯化和皂化,等等。这些操作讨论于以下标准教科书:例如March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (《马奇高等有机化学:反应,机理和结构》),第6版,约翰威利父子公司(John Wiley&Sons) (2007), Carey 和 Sundberg, Advanced Organic Chemistry (《高等有机化学》),第5版,施普林格公司(Springer) (2007), Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Transformations (《有机官能团转换综合:官能团转换指南》),第2版,约翰威利父子公司(1999) (通过引用全文纳入本文),等等。

[0372] 本领域技术人员很容易理解,一些反应在分子中其它官能团被掩蔽或保护时进行最佳,从而避免任何不利的副反应和/或提高反应的产率。通常,本领域技术人员使用保护基团来获得这种提高的产率或避免不利反应。这些反应可参见文献且也在本领域技术人员所掌握的范围。许多这些操作的例子可参见例如T. Greene和P. Wuts的Protecting Groups in Organic Synthesis (《有机合成中的保护基团》),第4版,约翰威利父子公司(John Wiley&Sons) (2007),其全部内容通过引用纳入本文。

[0373] 为了进一步说明本发明,给出以下实施例。当然,这些实施例不应理解为对本发明构成特定限定。在权利要求范围内的这些实施例的变化形式在本领域技术人员的知识范围内,应认为落在所描述要求保护的本发明的范围内。读者能认识到本领域技术人员在本内容的基础上,无需穷尽的实施例就能制备和使用本发明。

[0374] 本文所用的商标仅仅是例子,反映做出本发明时使用的示例性材料。本领域技术人员认识到,批次、制造工艺等的变化是可以预期的。因此,实施例以及其中使用的商标是非限制性的,它们不旨在限制本发明,而仅仅是说明本领域技术人员如何选择进行本发明的一个或多个实施方式。

[0375] 使用Bruker NMR波谱仪(Avance™ DRX300, 300MHz, ¹H, 或者 Avance™

DRX500, 500MHz, ^1H) 或者 Varian NMR 波谱仪 (Mercury 400BB, 400MHz, ^1H), 在所示的溶剂中测量 ^1H 核磁共振波谱 (NMR)。峰值位置表示为相对于四甲基硅烷的低场偏移百万分率 (ppm)。峰多重性标示如下: s 表示单峰; d 表示双峰; t 表示三重峰; q 表示四重峰; ABq 表示 AB 四重峰; quin 表示五重峰; sex 表示六重峰; sep 表示七重峰; non 表示九重峰; dd 表示双峰的双峰; d/ABq 表示 AB 四重峰的双峰; dt 表示三重峰的双峰; td 表示双峰的重峰; m 表示多重峰。

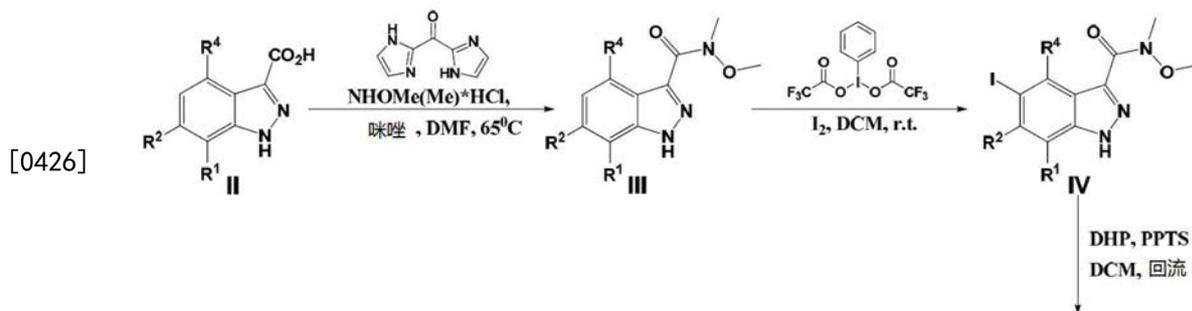
- [0376] 以下缩写具有所示含义:
- [0377] 盐水 = 饱和氯化钠水溶液
- [0378] CDCl_3 = 氘代氯仿
- [0379] DCE = 二氯乙烷
- [0380] DCM = 二氯甲烷
- [0381] DHP = 二氢吡喃
- [0382] DIPEA = 二异丙基乙胺
- [0383] DMF = N,N-二甲基甲酰胺
- [0384] DMSO-d_6 = 氘代二甲亚砜
- [0385] ESIMS = 电喷雾质谱
- [0386] EtOAc = 乙酸乙酯
- [0387] EtOH = 乙醇
- [0388] h = 小时
- [0389] HATU = 2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐
- [0390] HCl = 盐酸
- [0391] HOAc = 乙酸
- [0392] H_2SO_4 = 硫酸
- [0393] iPrOH = 异丙醇
- [0394] KOAc = 乙酸钾
- [0395] K_3PO_4 = 磷酸钾
- [0396] LAH = 氢化铝锂
- [0397] mCPBA = 间-氯代过氧苯甲酸
- [0398] MeOH = 甲醇
- [0399] MgSO_4 = 硫酸镁
- [0400] min. = 分钟
- [0401] MW = 微波
- [0402] $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ = 三乙酰氧基硼氢化钠
- [0403] NaHCO_3 = 碳酸氢钠
- [0404] NaHSO_3 = 亚硫酸氢钠
- [0405] NaHSO_4 = 硫酸氢钠
- [0406] NaOH = 氢氧化钠
- [0407] NH_4OH = 氢氧化铵
- [0408] NMR = 核磁共振

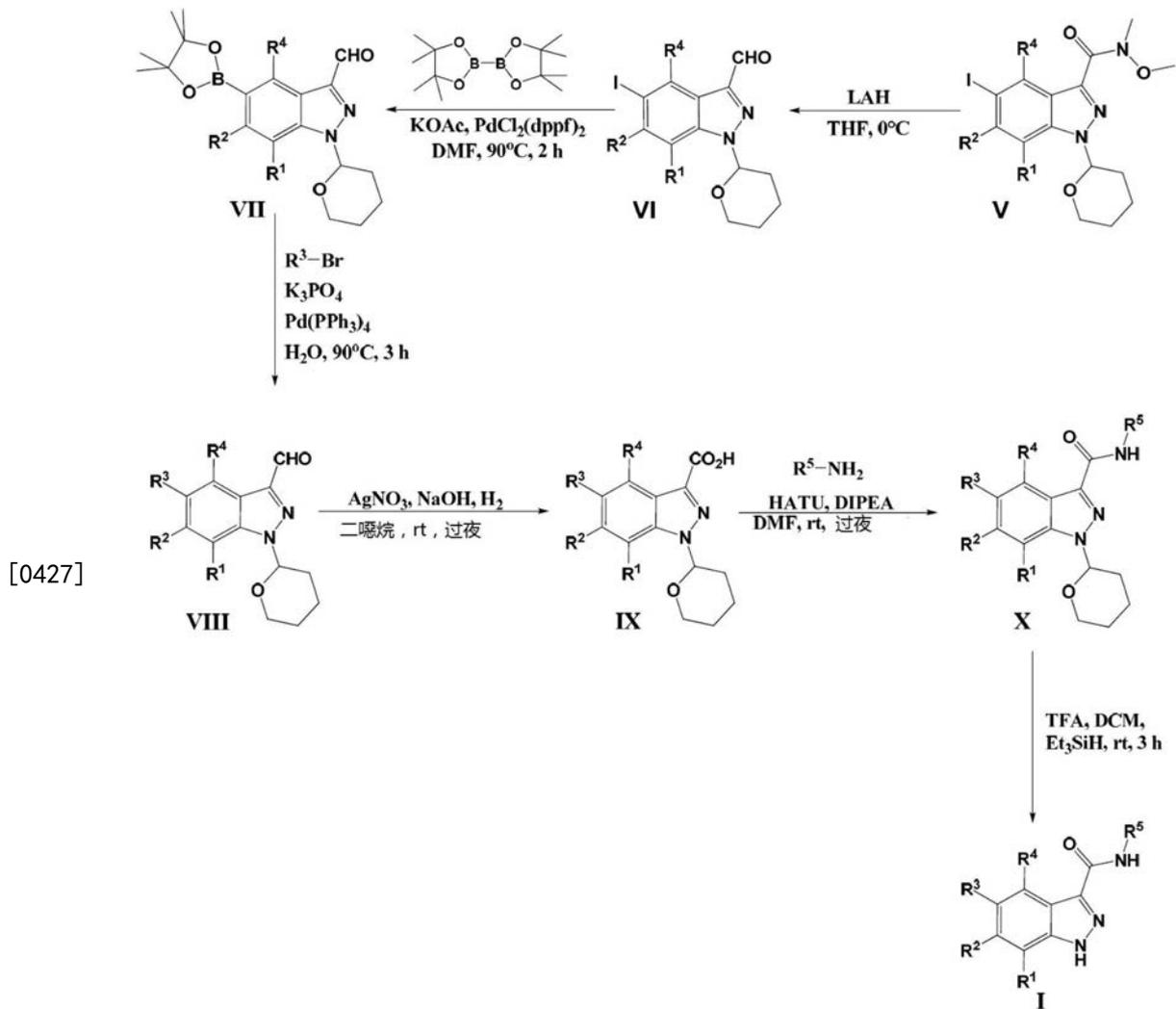
- [0409] Pd/C=钯碳(0)
 [0410] PdCl₂(dppf)₂=二氯化1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)
 [0411] Pd₂(dba)₃=三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)
 [0412] Pd(PPh₃)₄=四(三苯基膦)钯(0)
 [0413] PPTS=对甲苯磺酸吡啶
 [0414] r. t.=室温
 [0415] sat^d. =饱和
 [0416] solⁿ. =溶液
 [0417] Reflx.=加热至回流
 [0418] TEA=三乙胺
 [0419] TFA=三氟乙酸
 [0420] THF=四氢呋喃
 [0421] TLC=薄层色谱
 [0422] Tr-Cl=三苯甲基氯

[0423] 提供以下示例性方案给读者作为指导,共同说明制备本文所提供化合物的示例性方法。此外,基于以下反应方案和实施例,制备本发明化合物的其它方法对本领域普通技术人员也是显而易见的。本领域技术人员能够透彻理解如何通过文献和本公开内容给出的方法制备这些化合物。下文所示合成方案中使用的化合物编号仅仅用于具体的方案,不应理解为与本申请其它章节中使用的相同编号,或者与这些相同编号混淆。除非另有说明,所有变量如上所定义。

[0424] 一般方法

[0425] 可按照方案1所述制备本发明的式I的化合物。

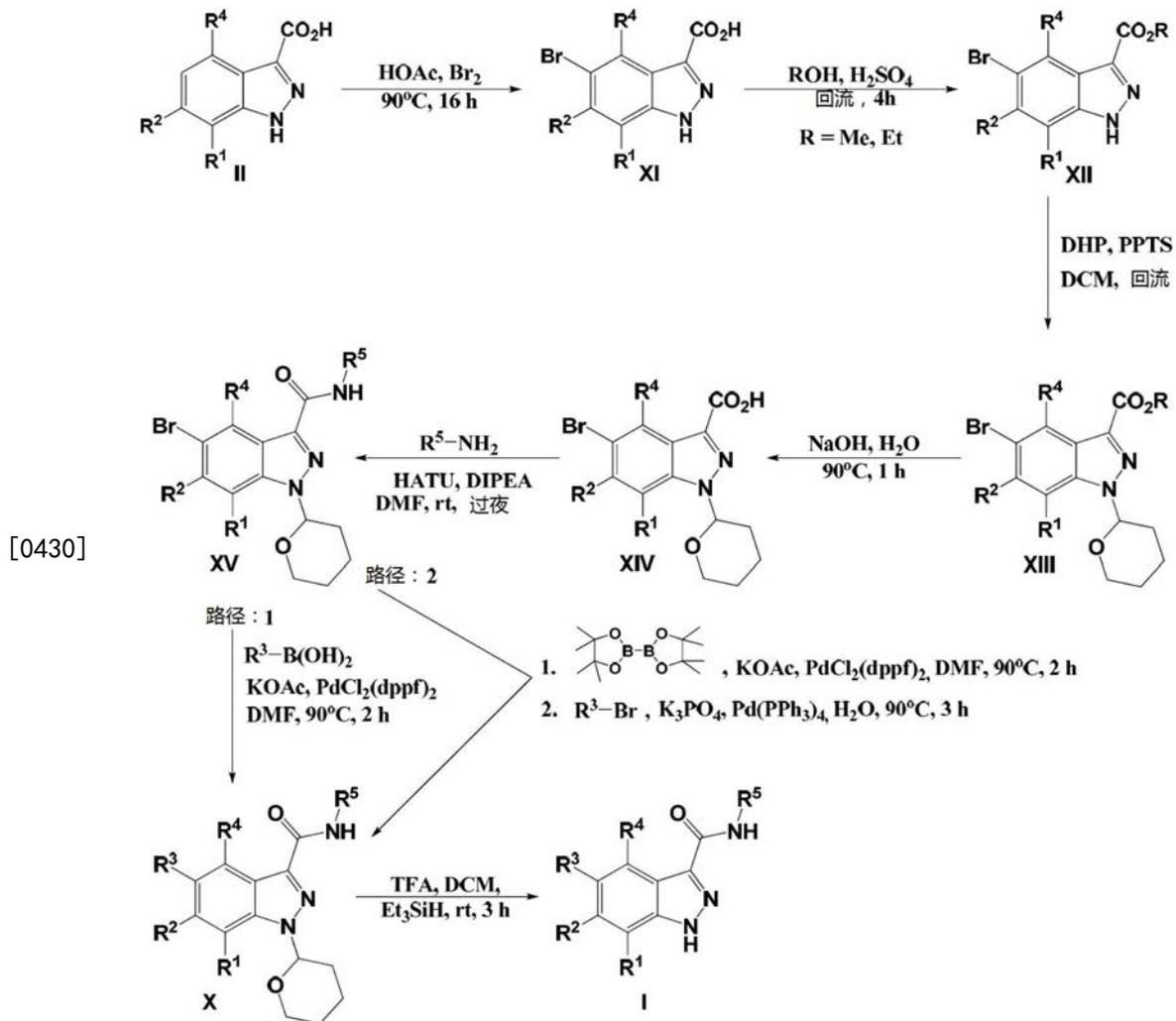




方案 1

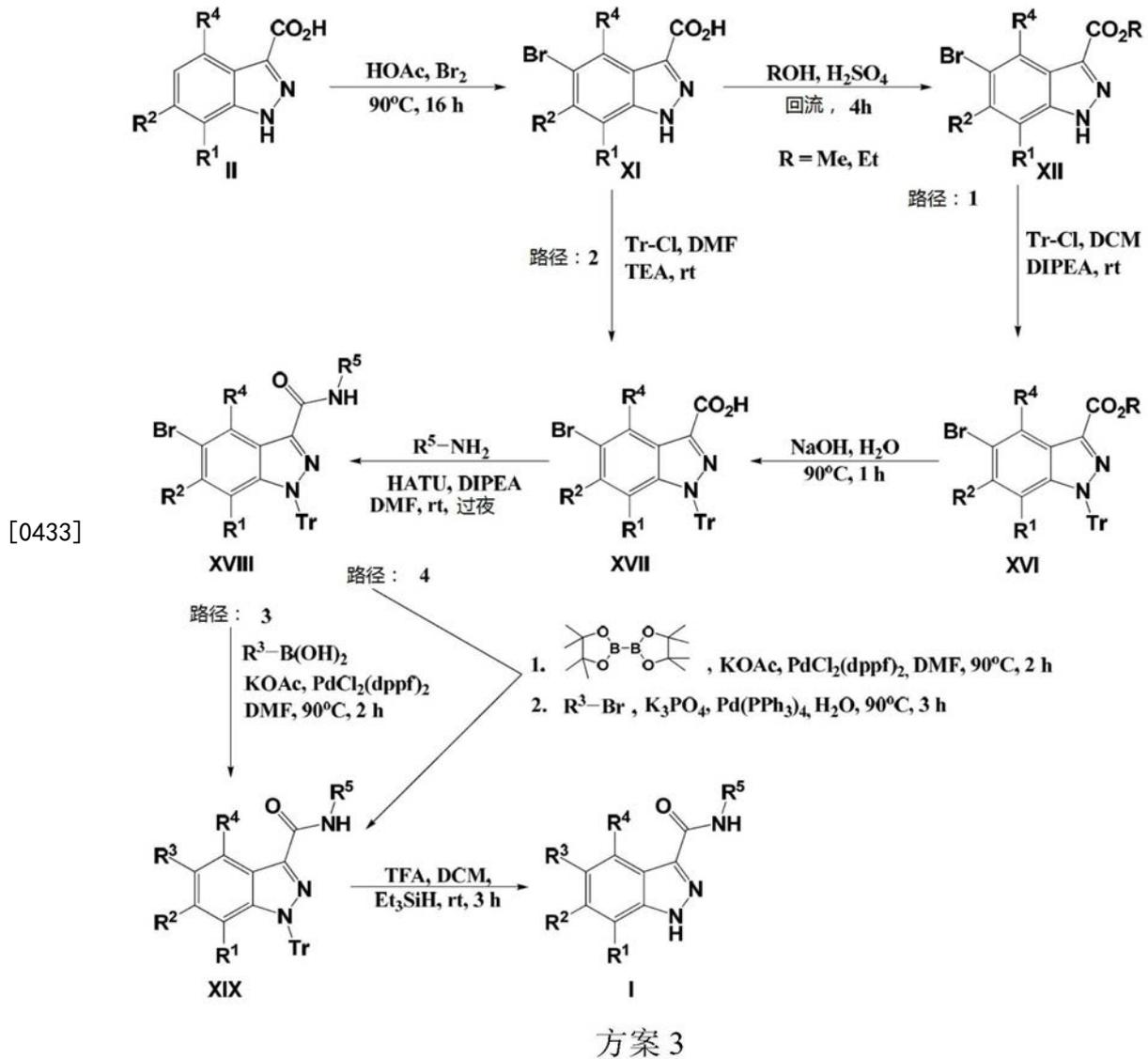
[0428] 方案1描述了通过首先形成1H-吲唑-3-羧酸(II)的Weinreb酰胺(III)制备吲唑-3-甲酰胺衍生物(I)的方法。Weinreb酰胺(III)与(二(三氟乙酰氧基)碘代)苯反应,制备5-碘-1H-吲唑-3-羧酸(IV),然后是吲唑氮的THP保护。受保护吲唑的Weinreb酰胺V还原形成醛VI,然后与双(频哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron)反应,形成频哪醇酯(VII)。与各种芳族或非芳族溴化物Suzuki偶联,得到R³取代的吲唑VIII。醛氧化形成酸(IX),然后各种胺的HATU介导的偶联以及随后的脱保护,得到所需的吲唑-3-甲酰胺衍生物(I)。

[0429] 也可按照方案2所述制备本发明的式I的化合物。



[0431] 方案2描述了另一种制备吡唑-3-甲酰胺衍生物(I)的方法,通过在吡唑5-位溴化,然后酯化形成酯XII。吡唑氮THP保护,所述酯水解形成酸XIV。酸与各种胺偶联形成酰胺XV,然后与各种硼酸偶联(路径1)形成X。或者,XV可转化为硼酸酯,然后与各种溴化物偶联(路径2)形成 X。吡唑氮最终脱保护,得到所需的吡唑-3-甲酰胺衍生物(I)。

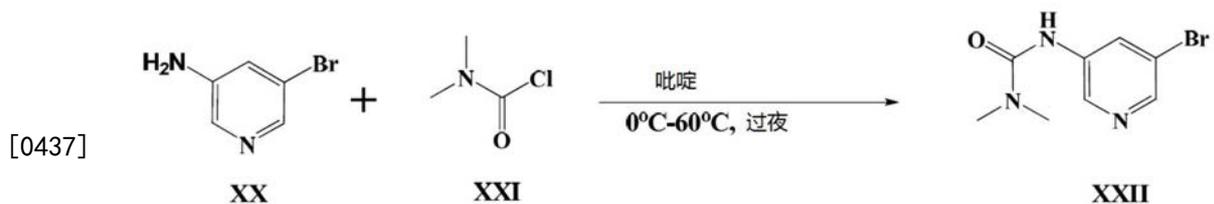
[0432] 也可按照方案3所述制备本发明的式I的化合物。



[0434] 方案3描述了另一种制备吡唑-3-甲酰胺衍生物(I)的方法,通过在吡唑5-位溴化,然后路径1:酯化形成酯XII,然后吡唑氮三苯甲基保护,最后酯水解形成酸XVII;或者路径2:吡唑氮的三苯甲基保护直接形成酸XVII。酸与各种胺偶联形成酰胺XVIII,然后与各种硼酸偶联(路径3)形成XIX。或者,XVIII可转化为硼酸酯,然后与各种溴化物偶联(路径4)形成XIX。最终吡唑氮脱保护形成所需的吡唑-3-甲酰胺衍生物(I)。

[0435] 示例性化合物实施例

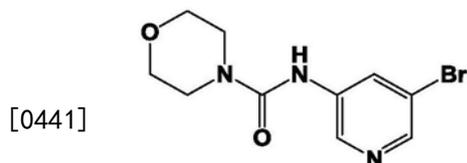
[0436] 根据以下方案4所示制备中间体3-(5-溴吡啶-3-基)-1,1-二甲基脲 (XXII)。



[0438] 步骤1

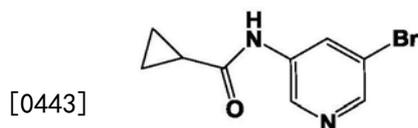
[0439] 3-氨基-5-溴吡啶 (XX) (1.0克, 5.78毫摩尔) 溶解在吡啶中并冷却至 0℃, 然后加入二甲基氨基甲酰氯 (XXI) (0.683克, 6.35毫摩尔)。反应混合物室温搅拌2小时, 然后在氩气下60℃加热过夜。所述溶液冷却至室温, 倾倒入冰水中, 用EtOAc萃取。有机萃取物用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到棕色固体状残留物3-(5-溴吡啶-3-基)-1,1-二甲基脲 (XXII), (1.24克, 5.09毫摩尔, 产率88%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 8.67-8.64 (m, 2H), 8.23 (d, J=7.8Hz, 1H), 2.93 (s, 6H); ESIMS实测值C₈H₁₀BrN₃O m/z 245.05 (M+H)。

[0440] 根据上述方案4所述的步骤制备以下中间体。



XXIII

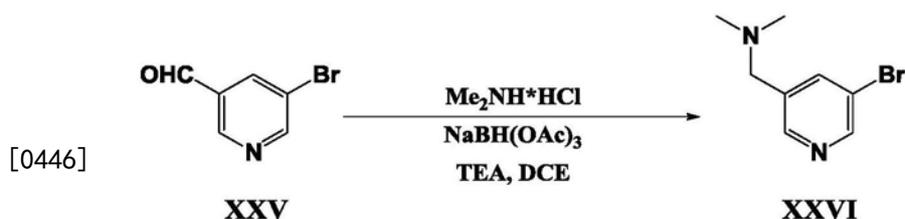
[0442] N-(5-溴吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺 (XXIII): 茶色固体 (0.82g, 48%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 3.43-3.45 (m, 4H), 3.60-3.62 (m, 4H), 8.21 (t, J=2.0Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.91 (s, 1H); ESIMS实测值C₁₀H₁₂BrN₃O₂m/z 286 (M+H)。



XXIV

[0444] N-(5-溴吡啶-3-基)环丙烷甲酰胺 (XXIV): 灰白色固体, (产率为83%), ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δppm 8.46-8.39 (m, 3H), 7.54 (bs, 1H), 1.56-1.50 (m, 1H), 1.13-1.07 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H); ESIMS实测值C₉H₉BrN₂O m/z 240.85 (M+H)。

[0445] 中间体 (XXVI) 的制备如以下方案5所示。

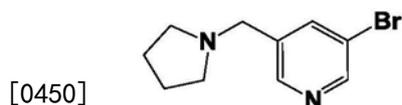


方案 5

[0447] 步骤1

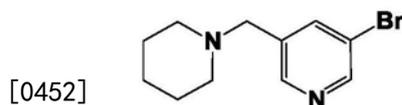
[0448] 向5-溴烟醛 (XXV) (5.0克, 26.9毫摩尔) 的DCE (108毫升) 溶液中加入二甲基胺-HCl (4.39克, 53.8毫摩尔) 和TEA (7.5克, 53.8毫摩尔)。反应在室温搅拌1小时。加入NaBH(OAc)₃, 反应液室温搅拌过夜。反应液用DCM和饱和NaHCO₃水溶液稀释。分离有机层, 用水、盐水洗涤, 干燥, 真空浓缩得到棕色液体的1-(5-溴吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺 (XXVI) (产率92.6%)。¹H NMR (CDCl₃) δppm 2.15 (s, 6H), 3.43 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (d, J=2Hz, 1H), 8.59 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS实测值C₈H₁₁BrN₂m/z 215 (M^{Br79}+H) 和217 (M^{Br81}+H)。

[0449] 根据上述方案5所述的步骤制备以下中间体。



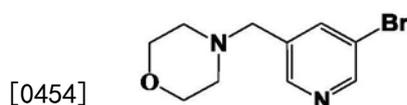
XXVII

[0451] 3-溴-5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶 (XXVII): 金黄色液体 (1.35克, 产率为97%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.68-1.71 (m, 4H), 2.42-2.44 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 8.48 (d, J=2Hz, 1H), 8.58 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS实测值 C₁₀H₁₃BrN₂m/z 242 (M+H)。



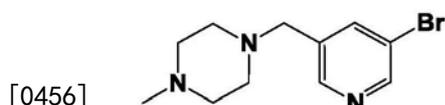
XXVIII

[0453] 3-溴-5-(哌啶-1-基甲基)吡啶 (XXVIII): 棕色液体 (13.1克, 产率为 94%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.36-1.39 (m, 2H), 1.46-1.51 (m, 4H), 2.31-2.32 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.47 (d, J=2Hz, 1H), 8.58 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS实测值 C₁₁H₁₅BrN₂m/z 257 (M+H)。



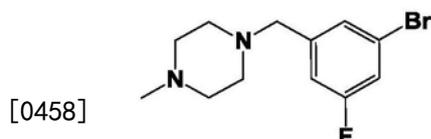
XXIX

[0455] 4-((5-溴吡啶-3-基)甲基)吗啉 (XXIX): 棕色油 (1.02克, 产率为 35.6%)。ESIMS实测值 C₁₀H₁₃BrN₂O m/z 258 (M+H)。



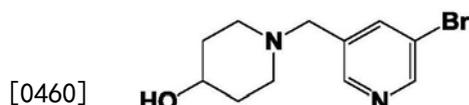
XXX

[0457] 1-((5-溴吡啶-3-基)甲基)-4-甲基哌嗪 (XXX): 棕色油 (0.93克, 产率为 64%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 2.27-2.37 (m, 8H), 3.49 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 8.47 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.2Hz, 1H); ESIMS实测值 C₁₁H₁₆BrN₃m/z 272 (M+H)。



XXXI

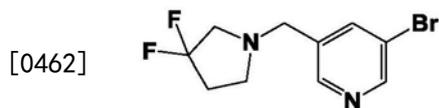
[0459] 1-(3-溴-5-氟苄基)-4-甲基哌嗪 (XXXI): 浅黄色油 (2.07克, 产率为 68%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 2.14 (s, 3H), 2.28-2.40 (m, 8H), 3.46 (s, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H); ESIMS实测值 C₁₂H₁₆BrFN₂m/z 288 (M+H)。



XXXII

[0461] 1-(5-溴吡啶-3-基)哌啶-4-醇 (XXXII): 棕色油 (2.15克, 7.93mmol, 产率为

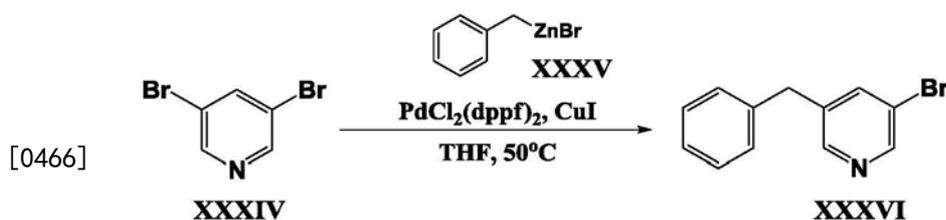
72.7%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 1.34-1.41 (m, 2H), 1.67-1.71 (m, 2H), 2.03-2.07 (m, 2H), 2.62-2.64 (m, 2H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 4.55 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.93-7.94 (m, 1H), 8.46 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.2Hz, 1H); ESIMS实测值C₁₁H₁₅BrN₂O m/z 272 (M+H)。



[0463] XXXIII

[0464] 3-溴-5-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)吡啶 (XXXIII): 棕色液体 (7.38 克, 26.64 毫摩尔, 产率为94.9%)。¹H NMR (DMSO-d₆) 2.21-2.30 (m, 2H), 2.70 (t, J=7Hz, 2H), 2.89 (t, J=13Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 7.95-7.98 (m, 1H), 8.57 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.2Hz, 1H); ESIMS实测值C₁₀H₁₁BrF₂N₂ m/z 276 (M+H)。

[0465] 根据以下方案6所示制备3-苄基-5-溴吡啶 (XXXVI)。

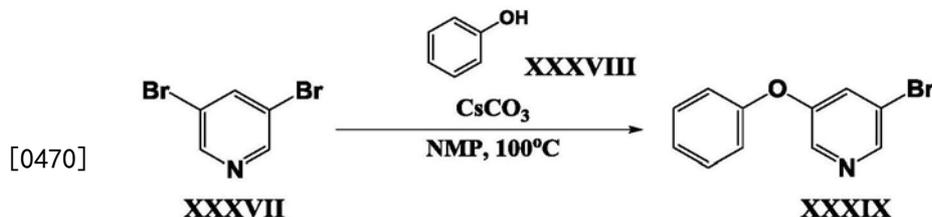


方案 6

[0467] 步骤1

[0468] 氩气下向3,5-二溴吡啶 (XXXIV) (1.03克, 4.36毫摩尔) 的THF (7毫升) 溶液中加入CuI (50mg, 0.26毫摩尔) 和PdCl₂(dppf)₂ (178mg, 0.22毫摩尔)。用注射器缓慢加入苄基溴化锌 (II) (XXXV) (0.5M, 在THF中) (13.09 毫升, 6.55毫摩尔)。反应液在50°C加热过周末。用水淬灭该反应, 并用EtOAc萃取。分离EtOAc, 用水和盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 并真空浓缩。残留物在硅胶柱上纯化 (100% 己烷→5:95EtOAc:己烷), 得到浅棕色油状3-苄基-5-溴吡啶 (XXXVI) (0.614克, 2.47毫摩尔, 产率57%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} 3.98 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 4H), 7.92-7.93 (m, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.54 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS实测值 C₁₂H₁₀BrN m/z 248 (M+H)。

[0469] 根据以下方案7所示制备3-溴-5-苯氧基吡啶 (XXXIX)。



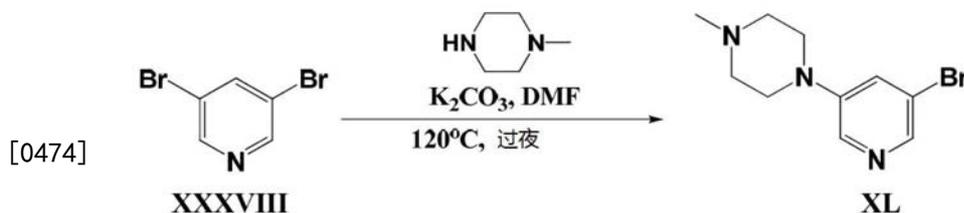
方案 7

[0471] 步骤1

[0472] 向3,5-二溴吡啶 (XXXVII) (1.00克, 4.24毫摩尔) 的NMP (11毫升) 溶液中加入苯酚 (XXXVIII) (398mg, 4.24毫摩尔) 和CsCO₃ (1.38克, 4.24毫摩尔)。反应液在100°C加热过周末。然后将反应液在Et₂O/水之间分配。分离Et₂O, 用2x水和盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 并真空

浓缩。残留物在硅胶柱上纯化(100%己烷→2:98EtOAc:己烷),得到澄清油状3-溴-5-苯氧基吡啶(XXXIX)(535mg,2.14毫摩尔,产率50%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 7.13-7.15(m,2H), 7.23-7.26(m,1H), 7.43-7.46(m,2H), 7.69-7.70(m, 1H), 8.37(d, J=3Hz, 1H), 8.49(d, J=2Hz, 1H); ESIMS实测值C₁₁H₈BrNO m/z 250(M+H)。

[0473] 根据以下方案8所示制备1-(5-溴吡啶-3-基)-4-甲基哌嗪(XL)。

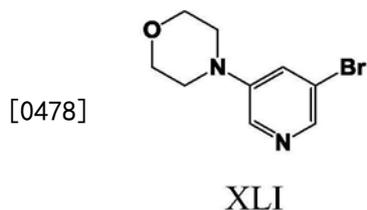


方案 8

[0475] 步骤1

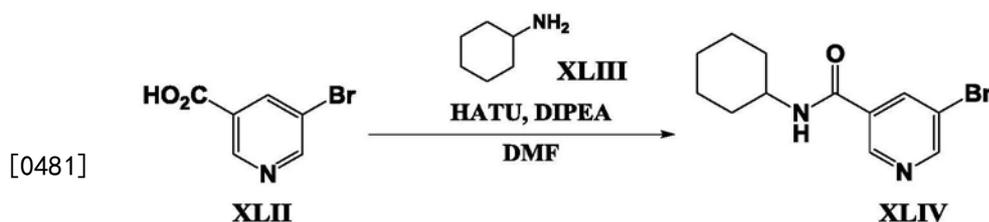
[0476] 向3,5-二溴吡啶(XXXVIII)(2.90克,12.24毫摩尔)的无水DMF(20毫升)溶液中加入1-甲基哌嗪(2.987毫升,26.93毫摩尔)和K₂CO₃(5.58克,40.39毫摩尔)。反应液在120°C加热过夜。加入另一部分的1-甲基哌嗪(6毫升),再继续加热24小时。将反应液倒入冰水中并过滤。滤液用66%MeOH/CHCl₃萃取。有机层用MgSO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到棕色粘稠油状1-(5-溴吡啶-3-基)-4-甲基哌嗪(XL)(2.49克,9.76毫摩尔,产率79.8%)。ESIMS实测值C₁₀H₁₄BrN₃m/z 256(M+H)。

[0477] 根据上述方案8所述的步骤制备以下中间体。



[0479] 4-(5-溴吡啶-3-基)吗啉(XLI):黄色固体(1.12克,4.61毫摩尔,产率64.9%)。ESIMS实测值C₉H₁₁BrN₂O m/z 244.1(M+H)。

[0480] 根据以下方案9所示制备5-溴-N-环己基烟酰胺(XLIV)。



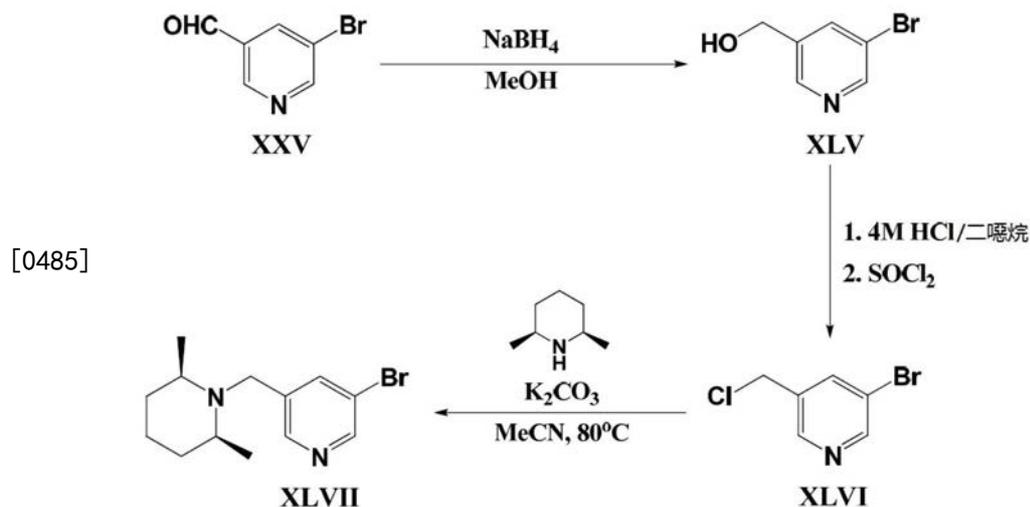
方案 9

[0482] 步骤1

[0483] 向5-溴烟酸(XLII)(500mg,2.49毫摩尔)的DMF(8毫升)溶液中加入环己烷胺(XLIII)(247mg,2.49毫摩尔)和DIPEA(643mg,4.98毫摩尔)。反应液在0°C冷却,然后加入HATU(947mg,2.49毫摩尔)。反应液升温至室温并搅拌4小时。反应液用EtOAc稀释,用2x水和

盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,真空浓缩,得到粗产物5-溴-N-环己基烟酰胺 (XLIV)。该产物无需进一步纯化即可使用。ESIMS实测值 $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}$ m/z 283 (M+H)。

[0484] 根据以下方案10所示制备3-溴-5-(((2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶 (XLVII)。



[0486] 方案 10

[0487] 步骤1

[0488] 向5-溴烟醛 (XXV) (2.05克, 11.0毫摩尔) 的MeOH (85毫升) 溶液中加入 NaBH_4 (832mg, 21.99毫摩尔)。反应液室温搅拌1小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液 (5毫升) 淬灭反应。反应液真空浓缩,残留物在饱和 NH_4Cl 水溶液 /EtOAc之间分配。分离有机层,用水和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,真空浓缩,得到金色油状粗产物 (5-溴吡啶-3-基) 甲醇 (XLV) (1.54克, 8.2毫摩尔, 产率74%)。该产物无需进一步纯化即可使用。ESIMS实测值 $\text{C}_6\text{H}_6\text{BrNO}$ m/z 188 (M+H)。

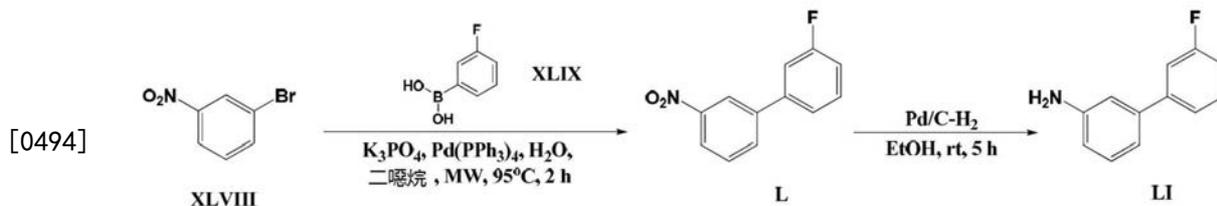
[0489] 步骤2

[0490] 在 0°C ,用在二噁烷中的4M HCl (10毫升) 处理 (5-溴吡啶-3-基) 甲醇 (XLV) (1.54克, 8.2毫摩尔), 然后蒸发。残留物溶解在 SOCl_2 (4毫升) 中,回流2小时。除去 SOCl_2 ,残留物用己烷研磨,得到棕色固体状3-溴-5-(氯甲基)吡啶 (XLVI) 的HCl盐 (1.30克, 5.4毫摩尔, 产率66%)。该产物无需进一步纯化即可使用。ESIMS实测值 $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrClN}$ m/z 206 (M+H)。

[0491] 步骤3

[0492] 向3-溴-5-(氯甲基)吡啶 (XLVI) (1.17克, 4.8毫摩尔) 的MeCN (0.2毫升) 和 (2S, 6R)-2,6-二甲基哌啶 (2.6毫升, 19.3毫摩尔) 溶液中加入 K_2CO_3 (667mg, 4.8毫摩尔)。反应回流5小时。TLC显示存在起始物,因此额外加入 (2S, 6R)-2,6-二甲基哌啶 (2.0毫升, 14.8毫摩尔), 反应再回流5小时。去除溶剂,残留物在EtOAc/水之间分配。分离EtOAc,用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,真空浓缩。残留物在硅胶柱上纯化 (100%己烷 \rightarrow 6:94 EtOAc:己烷), 得到澄清油状3-溴-5-(((2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶 (XLVII) (728mg, 2.57毫摩尔, 产率53%)。 ^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 0.92 (d, $J=8\text{Hz}$, 6H), 1.21-1.32 (m, 3H), 1.52-1.55 (m, 2H), 1.59-1.63 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 7.97-7.98 (m, 1H), 8.50 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H), 8.55-8.56 (m, 1H); ESIMS实测值 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{m/z}$ 283 (M+H)。

[0493] 根据以下方案11制备中间体3'-氟联苯基-3-胺(LI)。



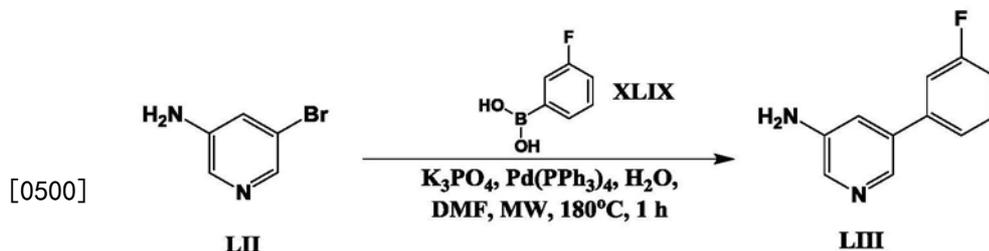
[0495] 步骤1

[0496] 在25毫升微波容器中加入1-溴-3-硝基苯(XLVIII) (0.61克, 3.0毫摩尔), 3-氟苯基硼酸(XLIX) (0.46克, 3.3毫摩尔), 磷酸三钾(0.95克, 4.5毫摩尔), 1,4-二噁烷(15.0毫升)和水(3.0毫升)。加入四(三苯基膦)钯(0) (0.17克, 0.15毫摩尔), 反应液置于微波反应器中95°C保持1小时。加入额外的3-氟苯基硼酸(0.20克)和四(三苯基膦)钯(0) (0.05克), 反应液在微波反应器中再在95°C加热1小时。将有机溶剂从水中分离出来并浓缩得到残留物。然后采用25克Thomson正相硅胶预柱, 将残留物通过快速色谱纯化(100%己烷→1:99EtOAc:己烷), 得到白色固体状3'-氟-3-硝基联苯(L) (0.63克, 2.91毫摩尔, 产率97%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 8.48 (t, J= 2.0Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 7.78 (t, J=8Hz, 1H), 7.70- 7.68 (m, 1H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H)。

[0497] 步骤2

[0498] 将10%钯碳(0.095g)加入3'-氟-3-硝基联苯(L) (0.63克, 2.88毫摩尔) 的EtOH (20.0毫升) 溶液中。使烧瓶排空气体并替换为氢气气氛。在氢气下将溶液于室温搅拌5小时。催化剂通过硅藻土滤垫过滤, 减压除去溶剂。然后采用40克Thomson正相硅胶预柱, 将残留物通过快速色谱纯化(100%己烷→15:85EtOAc:己烷), 得到浅黄色油状3'-氟联苯基-3-胺(LI) (0.34克, 1.81毫摩尔, 产率63%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 7.47-7.44 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 7.10 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.80-6.79 (m, 1H), 6.60-6.58 (m, 1H), 5.18 (s, 2H); ESIMS实测值C₁₂H₁₀FN m/z 188 (M+H)。

[0499] 根据以下方案12所示制备中间体5-(3-氟苯基)吡啶-3-胺(LIII)。

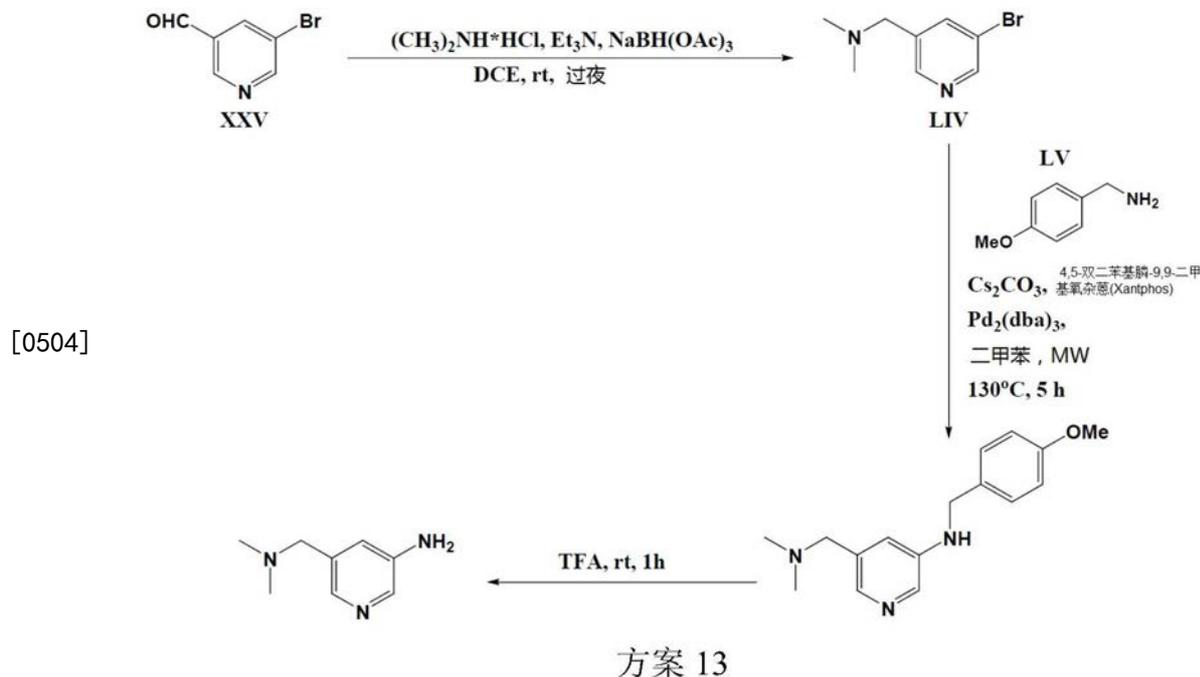


[0501] 步骤1

[0502] 在微波管中加入3-氨基-5-溴吡啶(LII) (0.400克, 2.31毫摩尔), 3-氟苯基硼酸(XLIX) (0.356克, 2.54毫摩尔), 四(三苯基膦)钯(0) (0.133克, 0.116毫摩尔), 磷酸钾(0.736克, 3.47毫摩尔), 水(1毫升)和DMF(5毫升)。反应管加盖, 用氩气吹扫, 微波辐射下

180℃加热1小时。溶液通过硅藻土滤垫过滤,真空浓缩。残留物通过柱色谱纯化(4:6EtOAc:己烷→7:3EtOAc:己烷),得到黄-白色固体状5-(3-氟苯基)吡啶-3-胺(LIII)(0.360克,1.92毫摩尔,产率83%)。ESIMS实测值 $C_{11}H_9FN_2$ m/z 189.1 (M+H)。

[0503] 根据以下方案13所示制备中间体5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-胺(LVII)。



[0505] 步骤1

[0506] 5-溴烟醛(XXV)(5.01g,26.9毫摩尔)和二甲基胺盐酸盐(4.39克,53.8毫摩尔)悬浮在1,2-二氯乙烷(108毫升)中。加入三乙胺(7.50毫升,53.8毫摩尔),反应液室温搅拌1小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠(8.56克,40.4毫摩尔),再室温搅拌过夜。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液和DCM稀释。分离有机层,依次用水和盐水洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩,得到棕色油状1-(5-溴吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺(LIV)(1.19克,23.9毫摩尔,产率89%)。 1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm 8.59(d, $J=3$ Hz, 1H), 8.47(d, $J=2$ Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 3.43(s, 2H), 2.15(s, 6H); ESIMS实测值 $C_8H_{11}BrN_2$ m/z 215 (M+H)。

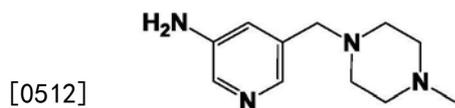
[0507] 步骤2

[0508] 在25毫升微波容器中,1-(5-溴吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺(LIV)(1.27克,5.92毫摩尔),4-甲氧基苄胺(LV)(0.77毫升,5.92毫摩尔),碳酸铯(2.70克,8.29毫摩尔)和4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(0.17g,0.30毫摩尔)悬浮在二甲苯(12.0毫升)中。溶剂脱气,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(0.27克,0.30毫摩尔)。密封容器,反应液在微波反应器中130℃加热5小时。将溶剂从固体材料倾泻出来,浓缩得到残留物。残留物采用40克Thomson正相硅胶预柱,通过硅胶色谱纯化(100% $CHCl_3$ →3:97MeOH[7N NH_3]: $CHCl_3$),得到黄色固体状5-((二甲基氨基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-3-胺(LVI)(0.68克,2.49毫摩尔,产率42%)。 1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm 7.84(d, $J=3$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=2$ Hz, 1H), 7.27(d, $J=11$ Hz, 2H), 6.88(d, $J=11$ Hz, 2H), 6.83-6.82(m, 1H), 6.35(t, $J=8$ Hz, 1H), 4.20(d, $J=8$ Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 3.24(s, 2H), 2.08(s, 6H); ESIMS实测值 $C_{16}H_{21}N_3O$ m/z 272 (M+H)。

[0509] 步骤3

[0510] 5-((二甲基氨基)甲基)-N-(4-甲氧基苄基)吡啶-3-胺 (LVI) (0.15克, 0.56 毫摩尔) 溶解在TFA (2.0毫升) 中, 室温搅拌1小时。除去TFA, 残留物用在MeOH/氯仿混合物 (7/93) 中的7N氨水处理, 中和TFA并再次浓缩得到残留物。残留物采用4克Thomson正相硅胶预柱, 通过快速硅胶色谱纯化 (100%CHCl₃→3:97MeOH[7N NH₃]:CHCl₃), 得到棕色油状5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-胺 (LVII) (0.044克, 0.29毫摩尔, 产率52%)。ESIMS 实测值C₈H₁₃N₃m/z 152 (M+H)。

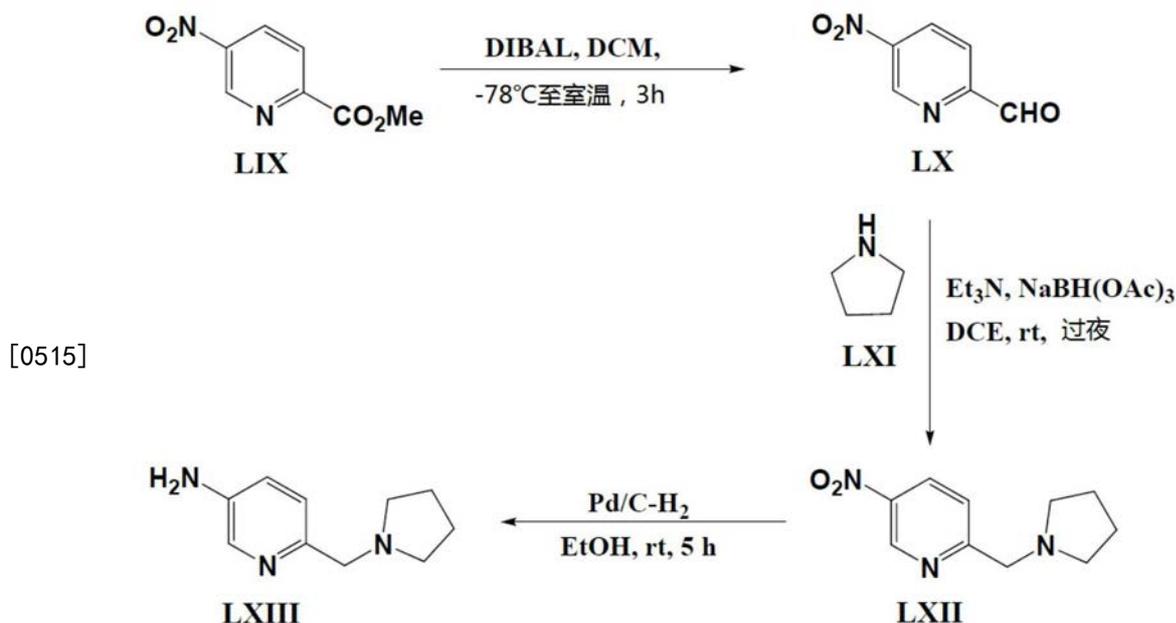
[0511] 根据上述方案13所述的步骤制备以下中间体。



LVIII

[0513] 5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-胺 (LVIII): 暗黄色固体 (138mg, 0.67毫摩尔, 产率为71%)。ESIMS实测值C₁₁H₁₈N₄m/z 207 (M+H)。

[0514] 根据以下方案14所示制备中间体6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-胺 (LXIII)。



方案 14

[0516] 步骤1

[0517] 向-78℃氩气下搅拌的5-硝基吡啶甲酸甲酯 (LIX) (1.282克, 7.03毫摩尔) 的DCM (25毫升) 悬浮液中缓慢加入DIBAL (1M, 在甲苯中) (9.14毫升, 9.14毫摩尔)。溶液3小时内升温至室温。加入酒石酸钾钠水溶液, 再用水和DCM稀释。溶液室温再搅拌30分钟, 然后分离有机层。水层用 2x DCM萃取, 与有机层合并, 用MgSO₄干燥, 过滤并减压蒸发。残留物通过柱色谱纯化, 得到棕色油状5-硝基吡啶甲醛 (LX) (0.64克, 4.2毫摩尔, 产率60%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 8.17 (d, J=9Hz, 1H), 8.81 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H), 9.56 (d, J=2Hz, 1H), 10.08 (s, 1H)。

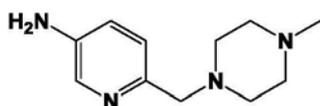
[0518] 步骤2

[0519] 根据方案5,步骤1所示过程制备5-硝基-2-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶 (LXII)。紫色油(0.41克,1.98毫摩尔,产率86%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 9.28 (d, J=3Hz, 1H), 8.56 (dd, J=11Hz, 3Hz, 1H), 7.72 (d, J=11Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.53-2.50 (m, 4H), 1.75-1.70 (m, 4H)。

[0520] 步骤3

[0521] 根据方案11,步骤2所示过程制备中间体6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-胺 (LXIII)。暗棕色油(0.35克,1.97毫摩尔,定量)。ESIMS实测值 C₁₀H₁₅N₃m/z 178 (M+H)。

[0522] 根据上述方案14所述的步骤制备以下中间体。

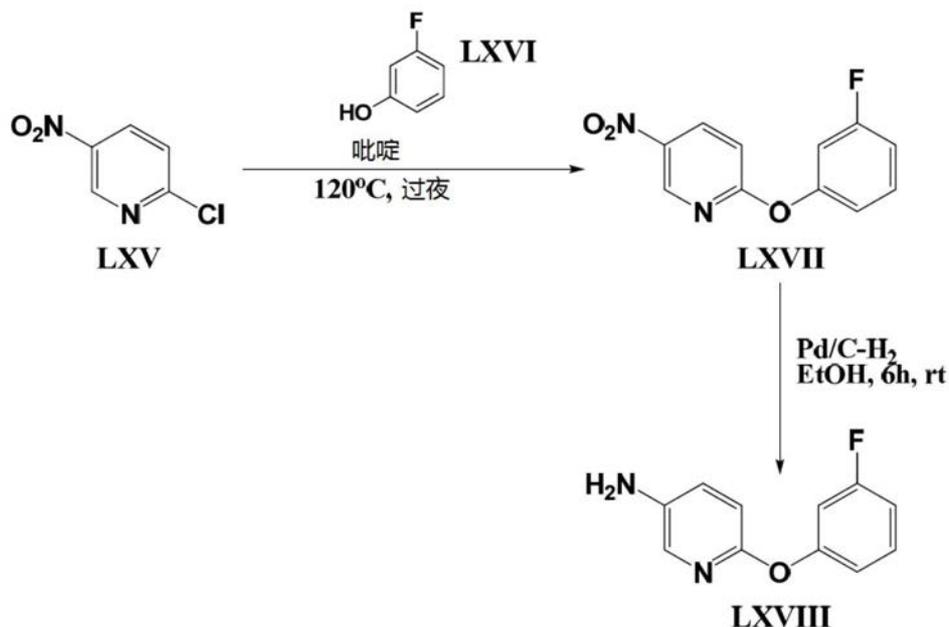


[0523]

LXIV

[0524] 6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-胺 (LXIV): 棕色油(120mg, 0.58毫摩尔,产率为100%)。ESIMS实测值 C₁₁H₁₈N₄m/z 207 (M+H)。

[0525] 根据以下方案15所示制备中间体6-(3-氟苯氧基)吡啶-3-胺 (LXVIII)。



[0526]

方案 15

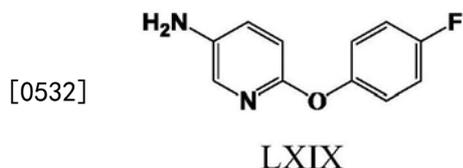
[0527] 步骤1

[0528] 2-氯-5-硝基吡啶 (LXV) (1.98克, 12.5毫摩尔) 和3-氟苯酚 (LXVI) (1.4克, 12.5毫摩尔) 的吡啶 (20毫升) 溶液在氩气下120°C加热过夜。溶液冷却至室温并真空浓缩。残留物溶解在EtOAc中,用水和盐水洗涤,用 MgSO₄干燥并蒸发。残留物用硅胶柱色谱纯化(100%己烷→2:98EtOAc:己烷),得到黄色粘稠油状2-(3-氟苯氧基)-5-硝基吡啶 (LXVII) (2.27克, 9.7毫摩尔,产率77%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.11 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H), 7.17 (dt, J=8Hz, J=6Hz, 1H), 7.23 (td, J=10Hz, J=2Hz, 1H), 7.31 (d, J=9Hz, 1H), 7.52 (q, J=9Hz, 1H), 8.64 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 9.05 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS实测值 C₁₁H₇FN₂O₃m/z 234.9 (M+H)。

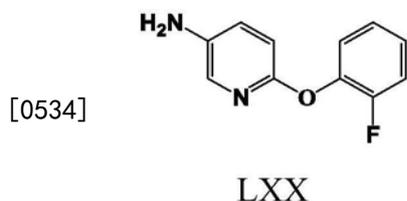
[0529] 步骤2

[0530] 根据方案11,步骤2所示过程制备中间体6-(3-氟苯氧基)吡啶-3-胺 (LXVIII)。黑绿色粘稠油(1.90克,9.3毫摩尔,产率96%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} 5.18 (brs, 2H), 6.74-6.83 (m, 3H), 6.90 (dt, 1H), 7.09 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 7.34 (q, J=7Hz, 1H), 7.57 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS实测值 C₁₁H₉FN₂O m/z 204.4 (M⁺)。

[0531] 根据上述方案15所述的步骤制备以下中间体。

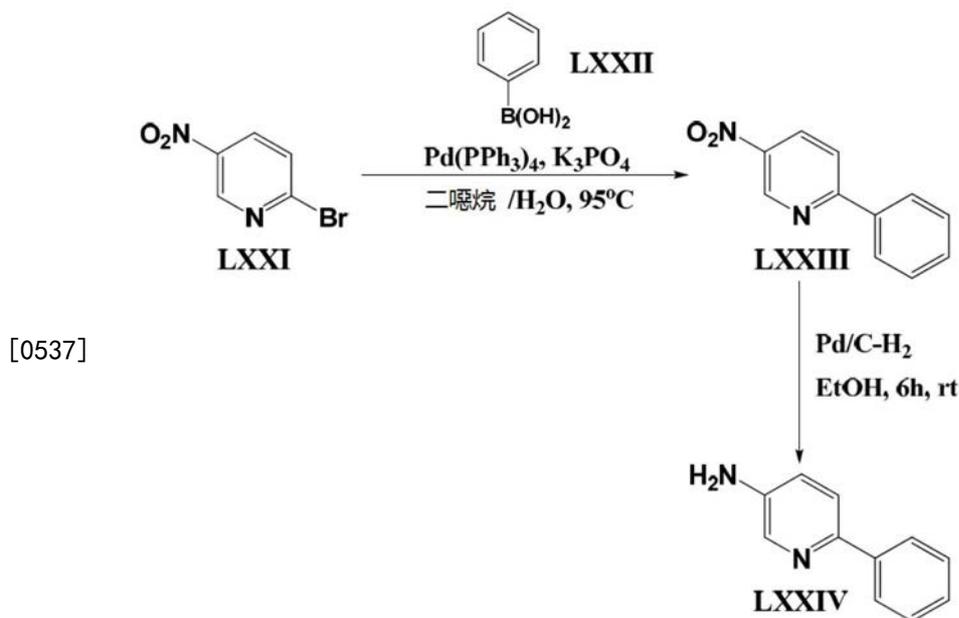


[0533] 6-(4-氟苯氧基)吡啶-3-胺 (LXIX): 暗棕色油(870mg, 4.3毫摩尔, 产率100%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} 5.08 (brs, 2H), 6.75 (d, J=15Hz, 1H), 6.90-7.01 (m, 2H), 7.07 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 7.16 (t, 9Hz, 1H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.73 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS实测值 C₁₁H₉FN₂O m/z 204.9 (M+H)。



[0535] 6-(2-氟苯氧基)吡啶-3-胺 (LXX): 暗棕色油(611mg, 3.0毫摩尔, 产率91%)。ESIMS实测值 C₁₁H₉FN₂O m/z 204.9 (M+H)。

[0536] 根据以下方案16所示制备中间体6-苯基吡啶-3-胺 (LXXIV)。



方案 16

[0538] 步骤1

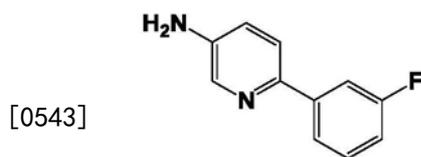
[0539] 向2-溴-5-硝基吡啶 (LXXI) (302mg, 1.49毫摩尔) 在二噁烷(14毫升) 和水(3毫升)

的混合物的溶液中加入苯基硼酸 (LXXII) (199mg, 1.64毫摩尔), Pd (PPh₃)₄ (86mg, 0.74毫摩尔) 和K₃PO₄ (473mg, 2.23毫摩尔)。反应液在 95°C微波处理1小时。反应液冷却, 分离有机层, 用MgSO₄干燥, 真空蒸发。残留物用硅胶柱色谱纯化 (100%己烷→5:95EtOAc:己烷), 得到灰白色针状5-硝基-2-苯基吡啶 (LXXIII) (254mg, 1.27毫摩尔, 产率85%)。ESIMS实测值 C₁₁H₈N₂O₂m/z 200.9 (M+H)。

[0540] 步骤2

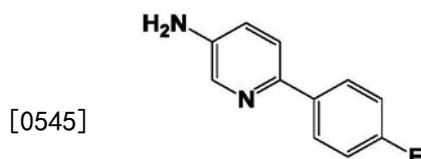
[0541] 根据方案11, 步骤2所示过程制备中间体6-苯基吡啶-3-胺 (LXXIV)。黑绿色粘稠油 (211mg, 1.24毫摩尔, 产率98%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 5.45 (s, 2H), 6.99 (dd, J=11Hz, J=3Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.62 (d, J=11Hz, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 8.02 (d, J=3Hz, 1H); ESIMS实测值 C₁₁H₁₀N₂m/z 171 (M+H)。

[0542] 根据上述方案16所述的步骤制备以下中间体。



LXXV

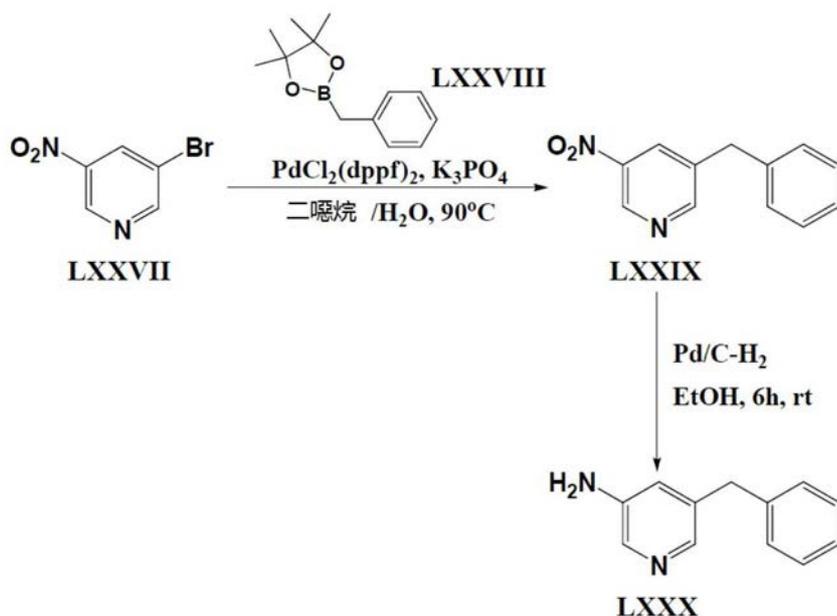
[0544] 6-(3-氟苯基)吡啶-3-胺 (LXXV): 棕色油 (252mg, 1.34毫摩尔, 产率 98%)。ESIMS实测值 C₁₁H₉FN₂m/z 189 (M+H)。



LXXVI

[0546] 6-(4-氟苯基)吡啶-3-胺 (LXXVI): 深紫色油 (202mg, 1.07毫摩尔, 产率98%)。ESIMS实测值 C₁₁H₉FN₂m/z 189 (M+H)。

[0547] 根据以下方案17所示制备中间体5-苯基吡啶-3-胺 (LXXX)。



方案 17

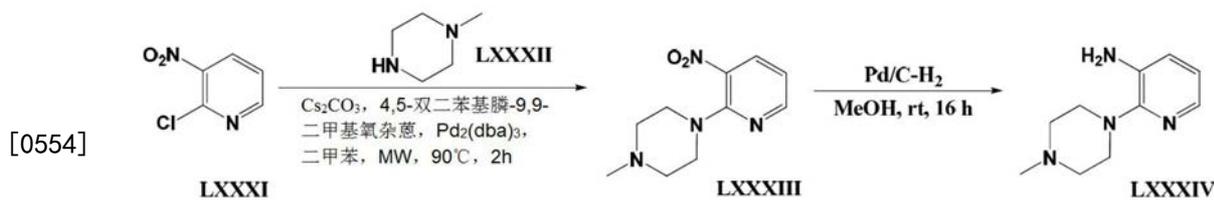
[0549] 步骤1

[0550] 向3-溴-5-硝基吡啶 (LXXVII) (295mg, 1.45毫摩尔) 的二噁烷 (14毫升) 溶液中加入2-苄基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (LXXVIII) (420 μ L, 1.89毫摩尔), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (120mg, 0.15毫摩尔) 和2M K_3PO_4 水溶液 (2.2毫升, 4.36毫摩尔)。反应液在90 $^\circ\text{C}$ 微波处理2小时。反应液冷却, 分离有机层, 用 MgSO_4 干燥, 真空蒸发。残留物用硅胶柱色谱纯化(100%己烷 \rightarrow 6:94EtOAc:己烷), 得到棕色油状3-苄基-5-硝基吡啶 (LXXIX) (117 mg, 0.54毫摩尔, 产率37%)。 ^1H NMR (DMSO-d_6) δ_{ppm} 4.16 (s, 2H), 7.21- 7.25 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 4H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.93 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 9.21 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H); ESIMS实测值 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{m/z}$ 215 (M+H)。

[0551] 步骤2

[0552] 根据方案11, 步骤2所示过程制备5-苄基吡啶-3-胺 (LXXX)。黑绿色粘稠油 (139mg, 0.75毫摩尔, 产率98%)。ESIMS实测值 $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{m/z}$ 185 (M+H)。

[0553] 根据以下方案18所示制备中间体2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺 (LXXXIV)。



方案 18

[0555] 步骤1

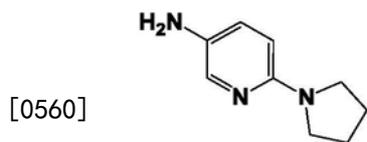
[0556] 向微波管中加入2-氯-3-硝基吡啶 (LXXXI) (1.00克, 6.31毫摩尔), 1-甲基哌嗪 (LXXXII) (0.758克, 7.57毫摩尔), 碳酸铯 (2.88克, 8.83毫摩尔), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.173克, 0.189毫摩尔), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (xanthphos) (0.109克, 0.189毫摩尔) 和二噁烷 (5毫升)。反应管加盖并用氩气吹扫。反应管中的溶液在微波辐射下90 $^\circ\text{C}$ 加热2小

时。溶液通过硅藻土滤垫过滤,真空浓缩至残留物。残留物通过柱色谱纯化(1:99 MeOH:CHCl₃→8:92MeOH:CHCl₃),得到棕色油状1-甲基-4-(3-硝基-吡啶-2-基)-哌嗪(LXXXIII)(1.30克,5.85毫摩尔,产率93%)。

[0557] 步骤2

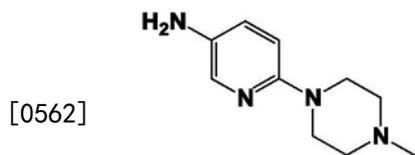
[0558] 向1-甲基-4-(3-硝基-吡啶-2-基)-哌嗪(LXXXIII)(1.30克,5.85毫摩尔)在MeOH(15毫升)的搅拌溶液中加入10%Pd/C。溶液用氢气吹扫。在氢气下将溶液于室温搅拌16小时。溶液通过硅藻土滤垫过滤,真空浓缩至残留物。残留物通过柱色谱纯化(100%CHCl₃→2:98MeOH[7N NH₃]:CHCl₃),得到茶色固体状2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺(LXXXIV)(0.466克,2.42毫摩尔,产率52%)。ESIMS实测值C₁₀H₁₆N₄m/z 192.4 (M+H)。

[0559] 根据上述方案18所述的步骤制备以下中间体。



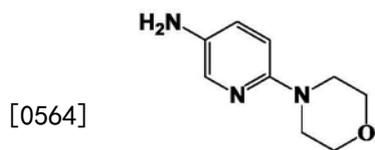
LXXXV

[0561] 6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-胺(LXXXV):深紫色油(1.43克,8.77毫摩尔,产率为100%)。ESIMS实测值C₉H₁₃N₃m/z 164 (M+H)。



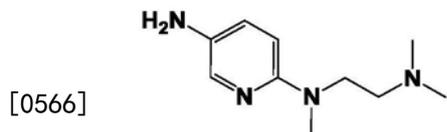
LXXXVI

[0563] 6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-胺(LXXXVI):紫色固体(598mg,3.11毫摩尔,产率为32%)。ESIMS实测值C₁₀H₁₆N₄m/z 193 (M+H)。



LXXXVII

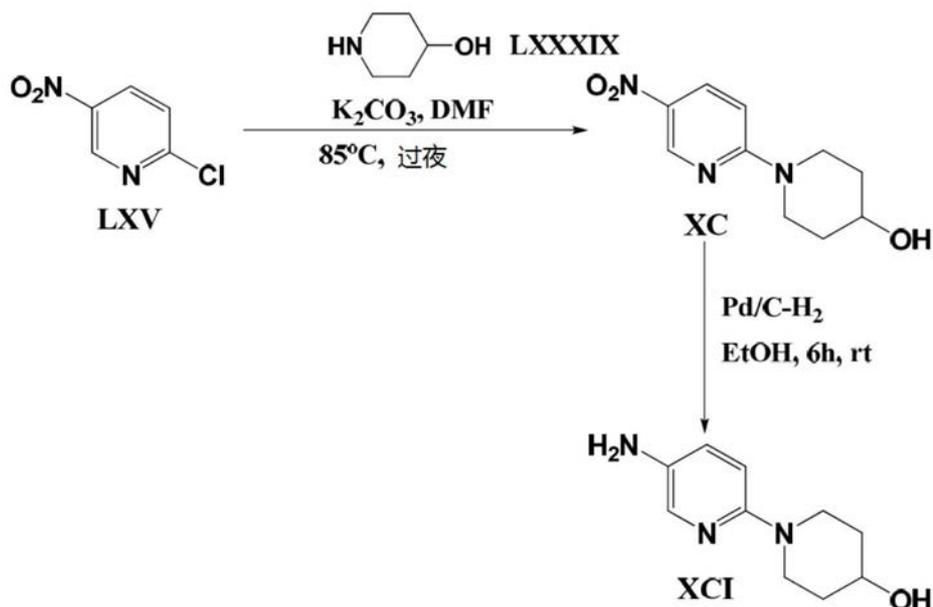
[0565] 6-吗啉基吡啶-3-胺(LXXXVII):紫色固体(782mg,4.36毫摩尔,产率为95%)。ESIMS实测值C₉H₁₃N₃O m/z 180 (M+H)。



LXXXVIII

[0567] N²-(2-(二甲基氨基)乙基)-N²-甲基吡啶-2,5-二胺(LXXXVIII):深紫色油(1.55克,7.98毫摩尔,产率为96%)。ESIMS实测值C₁₀H₁₈N₄m/z 195 (M+H)。

[0568] 根据以下方案19所示制备中间体1-(5-氨基吡啶-2-基)哌啶-4-醇(XCI)。



[0569]

方案 19

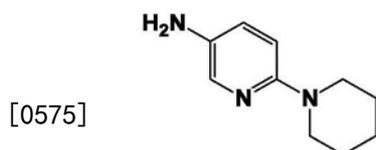
[0570] 步骤1

[0571] 向2-氯-5-硝基吡啶 (LXV) (5.0克, 31.5毫摩尔) 的DMF (50毫升) 溶液中加入哌啶-4-醇 (LXXXIX) (3.5克, 34.65毫摩尔) 和 K_2CO_3 (8.7克, 63.0 毫摩尔)。反应液 85°C 加热过夜。溶液倒入冰水中, 搅拌15分钟, 然后过滤。固体用冷水洗涤, 真空干燥, 得到黄色固体状1-(5-氨基吡啶-2-基) 哌啶-4-醇 (XC) (6.62克, 29.67毫摩尔, 产率94.2%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.34-1.42 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H), 3.40-3.56 (m, 2H), 3.76-3.83 (m, 1H), 4.12 (brd, 2H), 4.81 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.94 (d, $J=10\text{Hz}$, 1H), 8.17 (dd, $J=10\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H), 8.94 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H); ESIMS实测值 $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{m/z}$ 224.1 (M+H)。

[0572] 步骤2

[0573] 根据方案11, 步骤2所示过程制备中间体1-(5-氨基吡啶-2-基) 哌啶-4-醇 (XCI)。暗棕色油 (5.7克, 29.5毫摩尔, 产率99.5%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.36 (tq, $J=13\text{Hz}$, $J=4\text{Hz}$, 2H), 1.72-1.76 (m, 2H), 2.79 (dt, $J=13\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 2H), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.70-3.78 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.61 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.61 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J=9\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H); ESIMS实测值 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ m/z 194.1 (M+H)。

[0574] 根据上述方案19所述的步骤制备以下中间体。

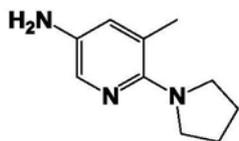


[0575]

XCII

[0576] 6-(哌啶-1-基) 吡啶-3-胺 (XCII): 暗红色粘稠油 (4.93克, 27.81毫摩尔, 产率95.9%)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.48-1.71 (m, 8H), 3.42-3.53 (m, 2H), 4.48 (brs, 2H), 6.59 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H), 6.89 (dd, $J=9\text{Hz}$, $J=3\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=3\text{Hz}$, 1H); ESIMS实测值 $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{m/z}$ 178.0 (M+H)。

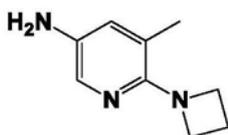
[0577]



XCI

[0578] 5-甲基-6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-胺 (XCI) : 暗蓝色粘稠油 (2.06克, 12.62毫摩尔, 产率100%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.76-1.82 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 3.15-3.20 (m, 4H), 4.53 (brs, 2H), 6.74 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.7Hz, 1H); ESIMS实测值C₁₀H₁₅N₃m/z 178.1 (M+H)。

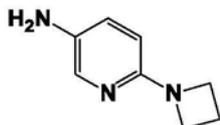
[0579]



XCIV

[0580] 6-(氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基吡啶-3-胺 (XCIV) : 暗红色固体 (2.0克, 11.29毫摩尔, 产率86.9%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 2.11 (quin, J=7Hz, 2H), 3.76-3.87 (m, 4H), 4.50 (brs, 2H), 6.72 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.38 (d, J=2.5Hz, 1H); ESIMS实测值C₉H₁₃N₃m/z 164.4 (M+H)。

[0581]

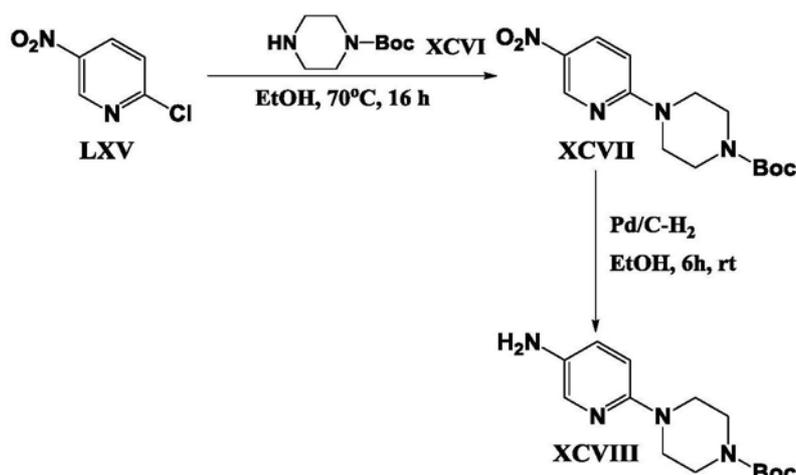


XCV

[0582] 6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-胺 (XCV) : 紫红色固体 (1.45克, 9.70毫摩尔, 产率99.3%)。ESIMS实测值C₈H₁₁N₃m/z 149.0 (M+H)。

[0583] 根据以下方案20所示制备中间体4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (XCVIII)。

[0584]



方案 20

[0585] 步骤1

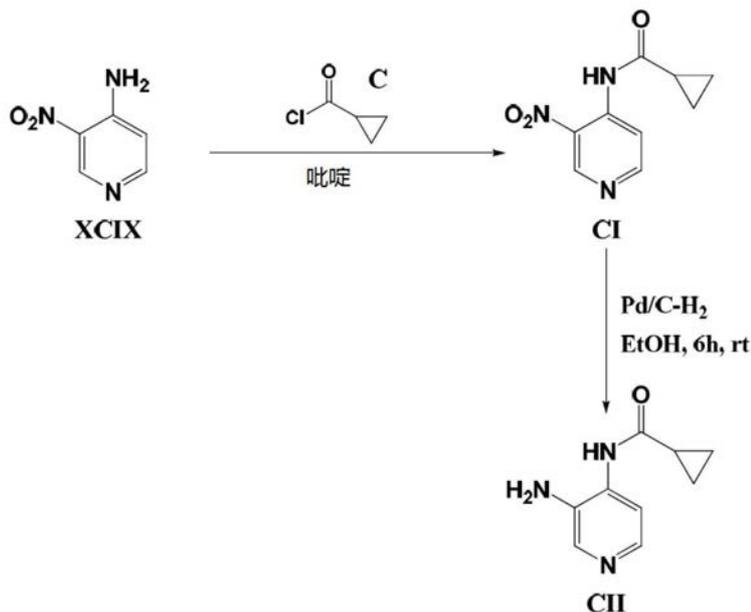
[0586] 向2-氯-5-硝基吡啶 (LXV) (2.0克, 12.6毫摩尔) 的EtOH (20毫升) 溶液中加入哌嗪-

1-羧酸叔丁酯 (XCVI) (7.05克, 37.9毫摩尔)。反应液70℃加热16小时。真空浓缩反应液, 然后溶解在EtOAc中。EtOAc用1M NaOH和盐水洗涤, 然后用MgSO₄干燥, 得到黄色固体状4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (XCVII) (4.94克)。ESIMS实测值C₁₄H₂₀N₄O₄m/z 309.0 (M+H)。

[0587] 步骤2

[0588] 根据方案11, 步骤2所示过程制备中间体4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (XCVIII)。紫色固体 (990mg, 3.56毫摩尔, 定量)。ESIMS 实测值C₁₄H₂₂N₄O₂m/z 278.8 (M+H)。

[0589] 根据以下方案21所示制备中间体N-(3-氨基吡啶-4-基)环丙烷甲酰胺 (CII)。



[0590]

方案 21

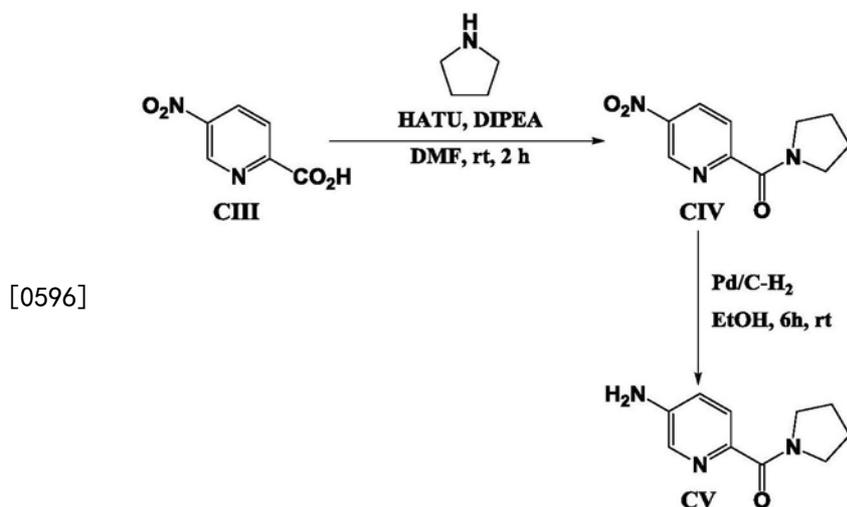
[0591] 步骤1

[0592] 根据方案4, 步骤1所示过程制备N-(3-硝基吡啶-4-基)环丙烷甲酰胺 (CI)。橙色固体 (130mg, 0.93毫摩尔, 产率13%)。ESIMS实测值 C₉H₉N₃O₃m/z 207.8 (M+H)。

[0593] 步骤2

[0594] 根据方案11, 步骤2所示过程制备N-(3-氨基吡啶-4-基)环丙烷甲酰胺 (CII)。暗灰色固体 (100mg, 0.56毫摩尔, 定量)。ESIMS实测值 C₉H₁₁N₃O m/z 178.3 (M+H)。

[0595] 根据以下方案22所示制备中间体(5-氨基吡啶-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮 (CV)。



方案 22

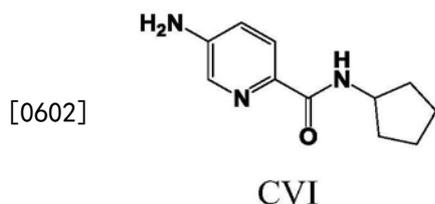
[0597] 步骤1

[0598] 向5-硝基吡啶甲酸(CIII) (500mg, 2.97毫摩尔) 的DMF (15毫升) 溶液中加入吡咯烷 (244 μ l, 2.47毫摩尔) 和DIPEA (1.03毫升, 5.95毫摩尔)。反应液在0 $^{\circ}$ C冷却, 然后加入HATU (1.13克, 2.47毫摩尔)。反应液升温至室温并搅拌2小时。反应液真空浓缩, 然后溶解在水和10% iPrOH/CHCl₃的混合物中。分离有机层, 水相再用10% iPrOH/CHCl₃洗涤。合并的有机相用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 蒸发后得到红色固体状(5-硝基吡啶-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(CIV) (849mg)。ESIMS实测值C₁₀H₁₁N₃O₃ m/z 222.1 (M+H)。

[0599] 步骤2

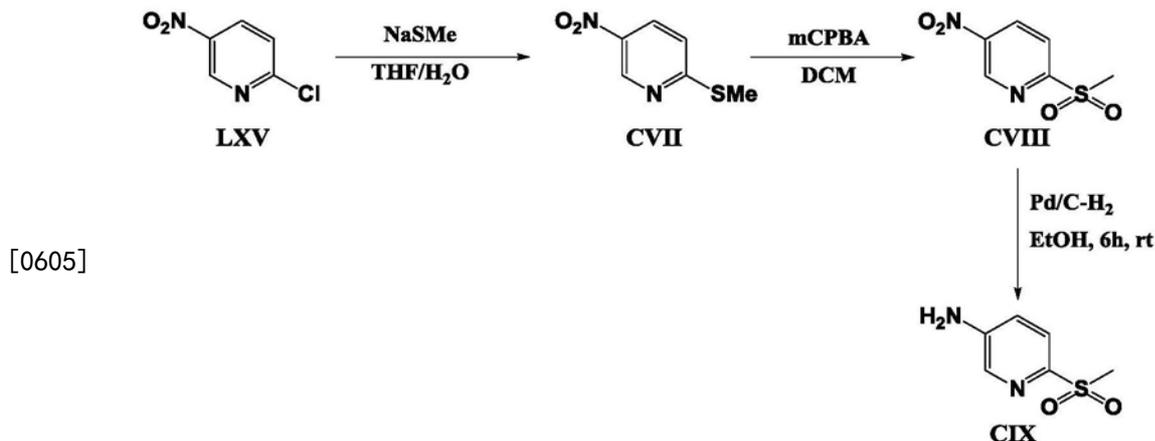
[0600] 根据方案11, 步骤2所示过程制备中间体(5-氨基吡啶-2-基)(吡咯烷-1-基)甲酮(CV)。黄色固体(708mg, 7.3毫摩尔, 产率96.4%)。ESIMS实测值C₁₀H₁₃N₃O m/z 191.4 (M+H)。

[0601] 根据上述方案22所述的步骤制备以下中间体。



[0603] 5-氨基-N-环戊基吡啶酰胺(CVI): 黄色固体(450mg, 2.19毫摩尔, 产率93.7%)。ESIMS实测值C₁₁H₁₅N₃O m/z 206.1 (M+H)。

[0604] 根据以下方案23所示制备中间体6-(甲磺酰基)吡啶-3-胺(CIX)。



方案 23

[0606] 步骤1

[0607] 向冷却至0℃的硫代甲醇钠在THF (53毫升) 和H₂O (20毫升) 的溶液中加入2-氯-5-硝基吡啶 (LXV) (5.09克, 32.09毫摩尔)。反应液升温至室温并搅拌2小时。反应液倒入冰水中, 搅拌10分钟, 过滤, 用水洗涤, 真空干燥后得到黄色固体状2-(甲硫基)-5-硝基吡啶 (CVII) (5.14克, 30.20 毫摩尔, 94.1%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 2.62 (s, 3H), 7.57 (d, J=8.9Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.9Hz, 1H), 9.22 (d, J=2.7Hz, 1H); ESIMS实测值 C₆H₆N₂O₂S m/z 171.1 (M+H)。

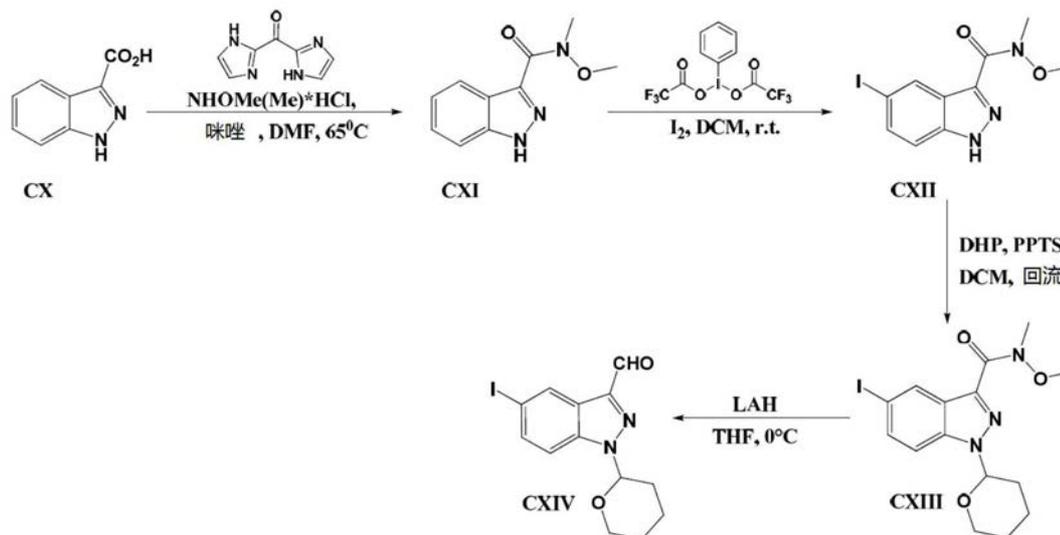
[0608] 步骤2

[0609] 向2-(甲硫基)-5-硝基吡啶 (CVII) (502mg, 2.95毫摩尔) 的DCM (60毫升) 溶液中加入mCPBA (1.33克, 5.90毫摩尔)。反应液室温搅拌1小时。以1小时的时间间隔加入额外两份mCPBA (2x250mg), 总的反应时间4 小时。反应液倒入饱和NaHCO₃水溶液中。分离有机层, 用水和盐水洗涤, 然后用MgSO₄干燥。真空除去溶剂后得到粗产物2-(甲磺酰基)-5-硝基吡啶 (CVIII) (854mg), 无需纯化即可用于步骤3。ESIMS实测值 C₆H₆N₂O₄S m/z 203.0 (M+H)。

[0610] 步骤3

[0611] 根据方案11, 步骤2所示过程制备中间体6-(甲磺酰基)吡啶-3-胺 (CIX)。粗产物无需纯化直接使用。ESIMS实测值 C₆H₈N₂O₂S m/z 173.0 (M+H)。

[0612] 根据以下方案24所示制备中间体5-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲醛 (CXIV)。



方案 24

[0613]

[0614] 步骤1

[0615] 室温用羰基二咪唑 (110克, 678毫摩尔) 处理在DMF中的1H-吲唑-3-羧酸(CX) (100克, 617毫摩尔), 直到气体逸出停止 (大约15分钟)。反应液60-65°C加热2小时, 然后冷却至室温。以固体形式加入N, O-二甲基羟基胺-HCl (66.2克, 678毫摩尔), 混合物加热至65°C保持3小时。反应液浓缩至糊状, 用DCM吸收, 随后用水和2N HCl洗涤。可以观察到产物从溶液中析出。过滤固体, 单独用EtOAc洗涤。依次用碳酸氢钠和盐水洗涤EtOAc和DCM层, 用MgSO₄干燥, 在减压下浓缩。将所得固体合并, 用DCM-醚的1:1混合物研制, 过滤, 干燥, 得到白色固体N-甲氧¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 3.46 (s, 3H), 3.69-3.85 (m, 3H), 7.13-7.31 (m, 1H), 7.41 (t, J=7.25Hz, 1H), 7.56-7.65 (m, 1H), 7.93-8.08 (m, 1H); ESIMS实测值C₁₀H₁₁N₃O₂m/z 206 (M+H)。

[0616] 步骤2

[0617] 室温下向在DCM (1L) 中的N-甲氧基-N-甲基-1H-吲唑-3-甲酰胺 (CXI) (20克, 97.4毫摩尔) 中加入 (二(三氟乙酰氧基)碘) 苯 (46克, 107毫摩尔), 然后分批加入碘 (14.84克, 58.5毫摩尔)。在1小时后, 加入饱和 NaHSO₃水溶液 (600毫升), 固体开始沉淀, 将其过滤, 并用过量的DCM 洗涤。用盐水洗涤滤液, 用MgSO₄干燥, 浓缩, 剩余的固体用最少量的 DCM研制。合并的固体在真空下用KOH干燥, 得到白色固体5-碘-N-甲氧基-N-甲基-1H-吲唑-3-甲酰胺(CXII) (23.2克, 70毫摩尔, 产率为72%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 3.45 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 7.45-7.54 (m, 1H), 7.66 (dd, J=8.81, 1.51Hz, 1H), 8.40 (d, J=1.01Hz, 1H); ESIMS实测值 C₁₀H₁₀IN₃O₂m/z 331 (M+H)。

[0618] 步骤3

[0619] 将在DCM中的5-碘-N-甲氧基-N-甲基-1H-吲唑-3-甲酰胺(CXII) (16.5 克, 50毫摩尔)、3,4-二氢-2H-吡喃 (10.3毫升, 113毫摩尔) 和PPTS (0.12克, 0.6毫摩尔) 的混合物加热到回流并保持5小时。将该溶液倒入饱和 NaHCO₃水溶液中, 分离各层, 用DCM萃取水层。合并的有机层用5%柠檬酸水溶液和盐水洗涤, 用MgSO₄干燥, 浓缩。粗产物在硅胶柱上纯化 (100%EtOAc→3:97MeOH:DCM), 得到白色粘油状5-碘-N-甲氧基-N-甲基-1-(四氢-2H-吡

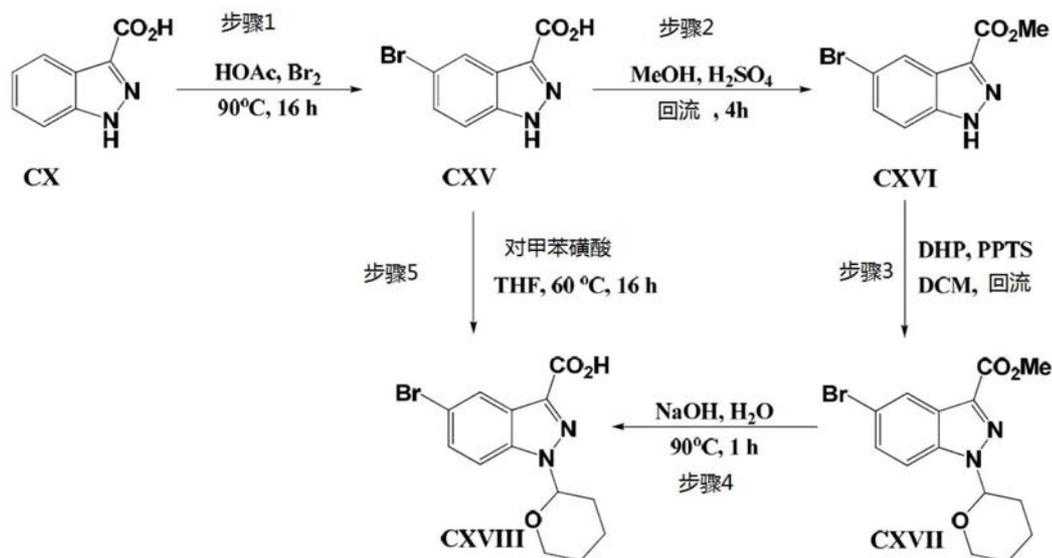
喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (CXIII) (19.1克, 46毫摩尔, 产率为92%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.28-1.84 (m, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.60-4.04 (s, 5H), 5.86-6.08 (m, 1H), 7.45-7.87 (m, 2H), 8.39 (s, 1H); ESIMS 实测值 C₁₅H₁₈IN₃O₃m/z 416 (M+H)。

[0620] 步骤4

[0621] 将氢化铝锂 (160毫克, 4.21毫摩尔) 分批加入冷却的 (0°C) 5-碘-N-甲氧基-N-甲基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (CXIII) (1.46克, 3.5 毫摩尔) 的THF溶液中。在0°C继续搅拌, 直到反应完成, 约30分钟。

[0622] 在0°C缓慢加入EtOAc而使反应淬灭, 将全部混合物倒入0.4N水性 NaHSO₄中。用盐水洗涤有机层, 用MgSO₄干燥, 浓缩, 在硅胶柱上纯化 (100%EtOAc→3:97MeOH:DCM), 得到白色固体5-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-醛 (CXIV) (0.90克, 3.15毫摩尔, 产率为72%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.50-1.71 (m, 2H), 1.71-1.87 (m, 1H), 1.97-2.15 (m, 2H), 2.31-2.42 (m, 1H), 3.66-3.99 (m, 2H), 5.96-6.17 (m, 1H), 7.78 (d, J=6Hz, 1H), 7.84 (d, J=6Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 10.13 (s, 1H); ESIMS实测值 C₁₃H₁₃IN₂O₂m/z 357 (M+H)。

[0623] 根据以下方案25所示制备中间体5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸 (CXVIII)。



[0624]

方案 25

[0625] 步骤1

[0626] 将吡啶-3-羧酸 (CX) (1.0克, 6.16毫摩尔) 在冰醋酸 (60毫升) 中的悬浮液于120°C加热得到澄清溶液。将该溶液冷却至90°C。90°C加热的同时将溴 (0.633毫升, 12.33毫摩尔) 的冰醋酸 (2毫升) 溶液缓慢加入该溶液中。溶液再在90°C加热16小时。溶液冷却至室温, 倒入冰水中, 再在室温搅拌15分钟。形成的固体过滤, 用冰水洗涤, 在室温下真空干燥, 得到白色固体状5-溴-1H-吡啶-3-羧酸 (CXV) (1.30克, 5.39毫摩尔, 产率为 87.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 13.95 (s, 1H), 13.18 (br s, 1H), 8.21 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.0Hz, 1H), 7.56 (dd, J=7.0, 1.2Hz, 1H); ESIMS 实测值 C₈H₄BrN₂O₂m/z 242.0 (M+H)。

[0627] 步骤2

[0628] 浓硫酸 (1毫升) 加入5-溴-1H-吡啶-3-羧酸 (CXV) (1.30克, 5.39毫摩尔) 在无水

MeOH (50毫升) 的悬浮液中, 氩气下加热至回流保持4小时。溶液冷却至室温, 真空蒸发MeOH。残留物溶解在EtOAc中, 用水洗涤。有机相用 N_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到白色固体状5-溴-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(CXVI) (1.35克, 5.29毫摩尔, 产率为98%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 14.13 (s, 1H), 8.21 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H); ESIMS实测值 $C_9H_7BrN_2O_2m/z$ 256.0 (M+H)。

[0629] 步骤3

[0630] 将5-溴-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(CXVI) (1.35克, 5.29毫摩尔)、对甲苯磺酸吡啶鎓(0.143克, 0.56毫摩尔)和3,4-二氢-2H-吡喃(1.02毫升, 11.90毫摩尔)在无水二氯乙烷(20毫升)的悬浮液在氩气下回流5小时。悬浮液变成澄清溶液。冷却溶液, 在真空下蒸发过量溶剂。残留物溶解在EtOAc中, 用 $NaHCO_3$ 稀溶液洗涤($NaHCO_3$ 饱和溶液/ H_2O :1:9)。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 过滤并浓缩。残留物通过柱色谱纯化(100%己烷 \rightarrow 5:95EtOAc:己烷), 得到白色固体状5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(CXVII) (1.47克, 4.34毫摩尔, 产率为82%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 8.22 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J=7.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J=8.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 1H), 1.60-1.58 (m, 2H); ESIMS实测值 $C_{14}H_{15}BrN_2O_3m/z$ 340.0 (M+H)。

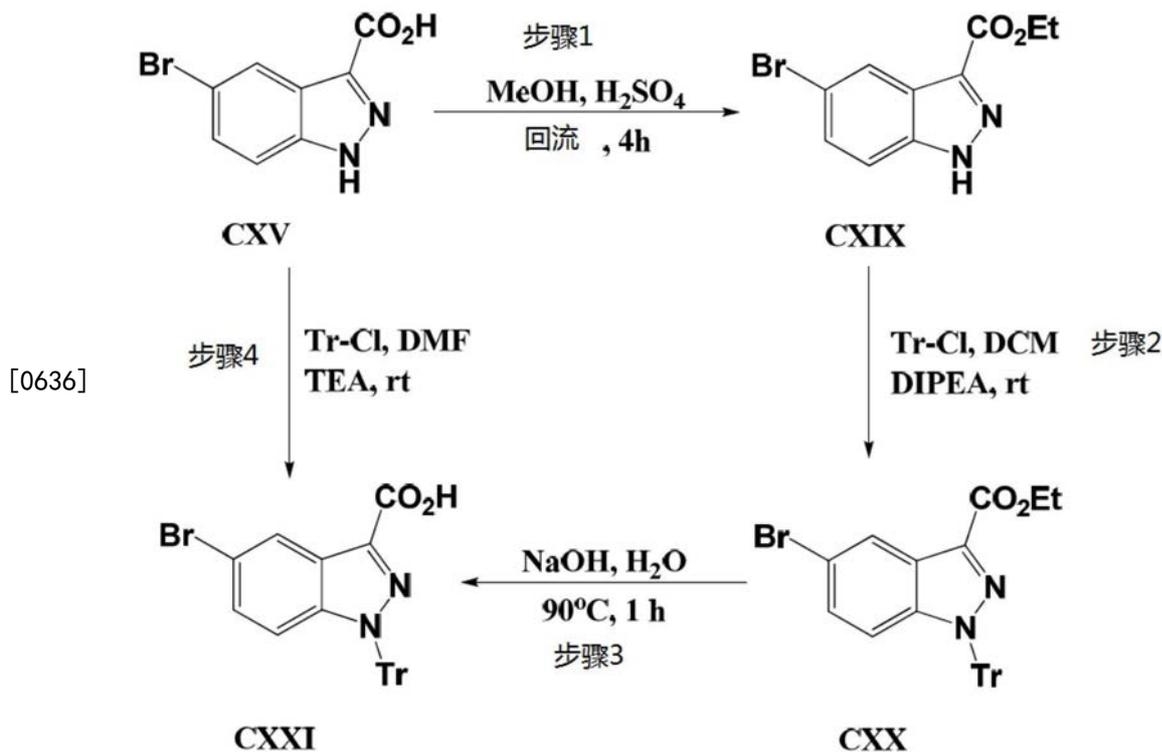
[0631] 步骤4

[0632] 2N NaOH水溶液(10毫升)加入5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(CXVII) (1.30克, 3.83毫摩尔)的水(20毫升)悬浮液中, 90 $^{\circ}C$ 加热1小时。溶液冷却至室温, 用冰水稀释, 用10%稀盐酸酸化至pH 3.0。形成的固体过滤, 用冷水洗涤, 在室温下真空干燥, 得到白色固体状5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸(CXVIII) (0.87克, 2.68毫摩尔, 产率为70%)。ESIMS实测值 $C_{13}H_{13}BrN_2O_3m/z$ 326.0 (M+H)。

[0633] 步骤5

[0634] 氩气下5-溴-1H-吡啶-3-羧酸(CXV) (59.8克, 248毫摩尔)的THF(800毫升)溶液中加入3,4-二氢-2H-吡喃(50.6毫升, 558毫摩尔)和p-TsOH(4.72克, 24.8毫摩尔)。反应在60 $^{\circ}C$ 加热到回流持续16小时。加入另一部分的p-TsOH(0.025eq)和3,4-二氢-2H-吡喃(0.56eq), 继续回流5小时。溶液真空浓缩。EtOAc加入残留物中, 悬浮液过滤并在高真空下干燥过夜, 得到白色固体状5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸(CXVIII) (49.07克, 150.9毫摩尔, 产率为60.8%)。ESIMS实测值 $C_{13}H_{13}BrN_2O_3m/z$ 326.3 (M+H)。

[0635] 根据以下方案26所示制备中间体5-溴-1-三苯甲基-1H-吡啶-3-羧酸(CXXI)。



[0637]

方案 26

[0638] 步骤1

[0639] 根据方案25,步骤2所示过程制备中间体5-溴-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (CXIX)。白色固体(3.60克,13.38毫摩尔,产率为64.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.37 (t, J=7Hz, 3H), 4.40 (q, J=7Hz, 2H), 7.57 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H), 7.66 (d, J=9Hz, 1H), 8.20 (d, J=2Hz, 1H), 14.11 (brs, 1H); ESIMS 实测值C₁₀H₉BrN₂O₂m/z 269.0 (M+H)。

[0640] 步骤2

[0641] 向5-溴-1H-吡唑-3-羧酸乙酯(CXIX)和三苯甲基氯的DCM溶液中缓慢加入DIPEA。该溶液在室温下搅拌过夜。反应液倒入水中并搅拌5分钟。分离有机层,用MgSO₄干燥,真空浓缩。残留物采用ISCO 200RF 系统和SiO₂柱(12克),通过柱色谱纯化(100%己烷→10:90EtOAc:己烷),得到白色固体(357mg,0.70毫摩尔,产率为69.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.34 (t, J=7Hz, 3H), 4.38 (q, J=7Hz, 2H), 6.43 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.11-7.14 (m, 6H), 7.31-7.35 (m, 10H), 8.23 (d, J=2Hz, 1H); ESIMS实测值C₂₉H₂₃BrN₂O₂m/z 511.0 (M+H)。

[0642] 步骤3

[0643] 通过方案25,步骤3,通过5-溴-1-三苯甲基-1H-吡唑-3-羧酸乙酯 (CXX)的水解制备中间体5-溴-1-三苯甲基-1H-吡唑-3-羧酸(CXXI)。

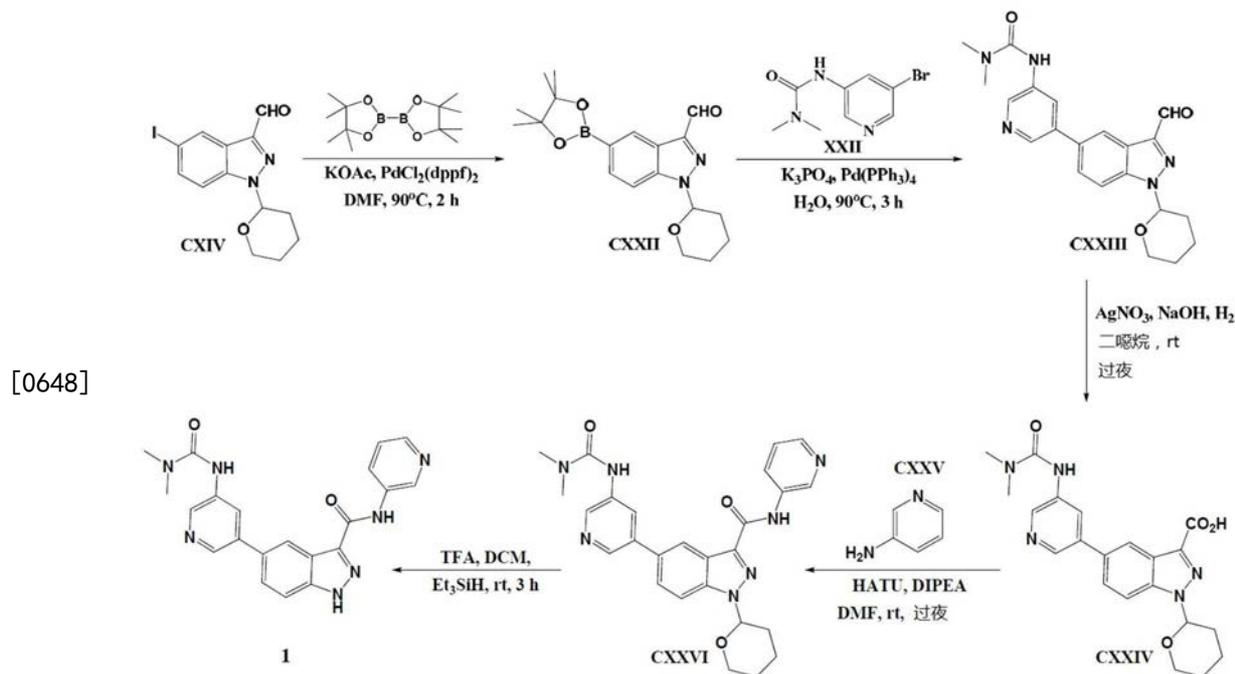
[0644] 步骤4

[0645] 根据Journal of Medicinal Chemistry(2003),46(25),5458-5470所述方法通过5-溴-1H-吡唑-3-羧酸(CXV)的三苯甲基化制备中间体5-溴-1-三苯甲基-1H-吡唑-3-羧酸(CXXI)。

[0646] 实施例1

[0647] 5-(5-(3,3-二甲基脒基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(1)的

制备如以下方案27所述。



方案 27

[0649] 步骤1-2

[0650] 将5-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-3-醛 (CXIV) (1.780克, 5.0毫摩尔)、双(频哪醇合)二硼 (1.523克, 6.0毫摩尔)、KOAc (1.471克, 15毫摩尔) 和干燥DMF (20毫升) 的溶液用氩气吹扫。将PdCl₂(dppf)₂ (0.245克, 0.3毫摩尔) 加入反应, 再次用氩气吹扫。将溶液在90°C加热2小时。在 TLC显示 (CXIV) 消失后, 立即将溶液冷却到室温。向该溶液中加入K₃PO₄ (1.592克, 7.5毫摩尔), 3-(5-溴吡啶-3-基)-1,1-二甲基脲 (XXII) (1.220克, 5.0毫摩尔), Pd(PPh₃)₄ (173mg, 0.15毫摩尔) 和水 (2毫升)。用氩气吹扫溶液, 在90°C加热3小时。溶液冷却至室温, 然后减压浓缩。将残余物溶解在DCM中, 用水洗涤, 用MgSO₄干燥, 过滤, 然后在真空下蒸发。残留物通过硅胶柱纯化 (100%DCM→2:98MeOH:DCM), 得到棕色粘稠油状3-(5-(3-甲酰基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-1,1-二甲基脲 (CXXIII) (354mg, 0.90毫摩尔, 2步产率为18%), 室温下真空固化。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 10.22 (s, 1H), 8.76 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.05 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.91 (dd, J=7.2, 1.4Hz, 1H), 6.13 (dd, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 2H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.64 (m, 2H); ESIMS实测值C₂₁H₂₃N₅O₃ m/z 394.0 (M+H)。

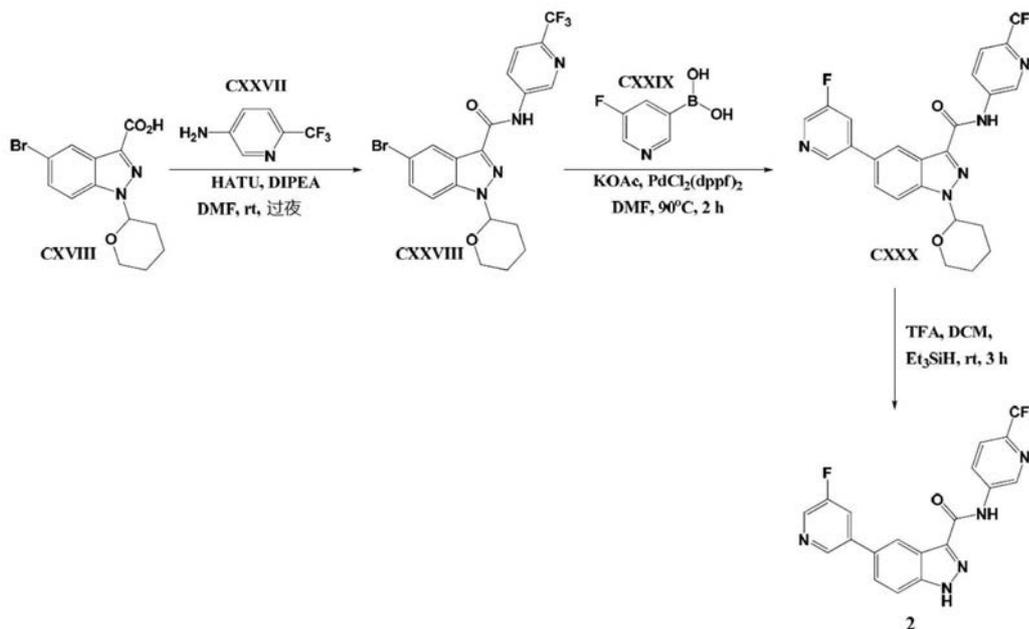
[0651] 步骤3

[0652] 氢氧化钠 (0.173克, 4.33毫摩尔) 的水 (5毫升) 溶液加入硝酸银 (0.367克, 2.16毫摩尔) 的水 (5毫升) 溶液中, 得到棕色沉淀物。3-(5-(3-甲酰基-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-5-基)吡啶-3-基)-1,1-二甲基脲 (CXXIII) (0.340克, 0.86毫摩尔) 溶解在1,4-二噁烷 (10毫升) 中, 加入室温下搅拌过夜的反应液中。溶液用水稀释, 然后用乙醚萃取。分离水层, 用盐酸小心酸化至pH=3。然后再用10% iPrOH/氯仿萃取水层。合并的有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到带些棕色的白色固体状5-(5-(3,3-二甲基脲基)吡啶-3-基)-1-

[0660] 浅茶色固体。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 7.53 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.82-7.86 (m, 2H), 8.13-8.15 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.60 (dd, J=5Hz, J=2Hz, 1H), 8.94 (d, J=2Hz, 1H), 8.99 (d, J=2Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.05 (s, 1H); ESIMS实测值 C₁₈H₁₂FN₅O m/z 334 (M+1)。

[0661] 实施例2

[0662] 5-(5-氟吡啶-3-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(2)的制备如以下方案28所述。



[0663]

方案 28

[0664] 步骤1

[0665] 氩气下室温搅拌的同时,将HATU(1.125克,2.96毫摩尔)加入5-溴-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸(CXVIII)(0.876克,2.69毫摩尔)和二异丙基乙基胺(1.03毫升,5.92毫摩尔)的DMF溶液中。搅拌5分钟后,溶液中加入5-氨基-2-三氟甲基吡啶(CXXVII)(0.479克,2.96毫摩尔)。该溶液在氩气下室温搅拌24小时。减压除去DMF,残留物用水处理,短时超声,过滤。用冷水洗涤固体,在室温下干燥。产物通过硅胶柱色谱纯化(100%己烷→7:93EtOAc:己烷),得到白色固体状5-溴-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(CXXVIII)(1.17克,2.50毫摩尔,产率为93%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 10.93 (s, 1H), 9.23 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.60 (dd, J=6.8, 1.4Hz, 1H), 8.38 (d, J=4.4Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.70 (dd, J=7.1, 1.5Hz, 1H), 6.04 (dd, J=8.1, 1.9Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 2H); ESIMS实测值 C₁₉H₁₆BrF₃N₄O₂ m/z 470.0 (M+H)。

[0666] 步骤2

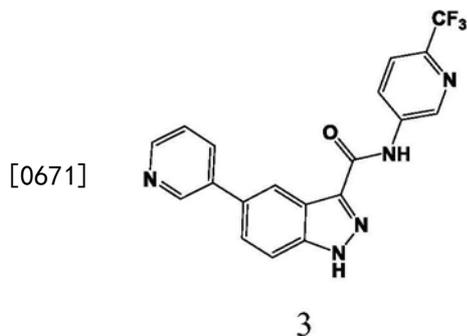
[0667] 用氩气吹扫5-溴-1-(四氢-2H-吡啶-2-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(CXXVIII)(0.469克,1毫摩尔),5-氟-吡啶基-3-硼酸(CXXIX)(0.156克,1.1毫摩尔),磷酸三钾(0.318克,1.5毫摩尔)和水(脱气,1毫升)的DMF(10毫升)溶液。加入四(三苯基膦)钯(0)(0.034克,0.03毫摩尔),再次用氩气吹扫溶液。反应液加热至90°C保持3

小时, TLC显示起始物消失。溶液冷却至室温,真空除去过量溶剂。用水处理残余物,短时超声,过滤形成的固体。固体用冷水洗涤,室温下真空干燥,硅胶柱色谱纯化(2:8EtOAc:己烷→3:7EtOAc:己烷),得到白色固体状5-(5-氟吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(CXXX)(427mg,0.88毫摩尔,产率为88%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 10.95(s,1H),9.25(d,J=1.8Hz,1H),8.85(m,1H),8.63(d,J=1.8Hz,1H),8.61(d,J=2.1Hz,1H),8.53(m,1H),8.16-8.13(m,1H),8.08(d,J=7.1Hz,1H),7.97-7.94(m,2H),6.11(dd,J=8.1,1.8Hz,1H),4.01(m,1H),3.88-3.83(m,1H),2.63-2.60(m,1H),2.11-2.07(m,2H),1.83-1.80(m,1H),1.69-1.65(m,2H);ESIMS实测值C₂₄H₁₉F₄N₅O₂m/z 486.0(M+H)。

[0668] 步骤3

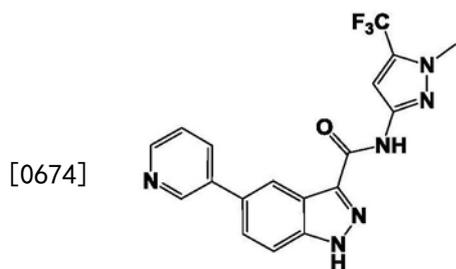
[0669] 将TFA(10毫升)加入5-(5-氟吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(CXXX)(0.420克,0.86毫摩尔)和三乙基硅烷(0.345毫升,2.16毫摩尔)的DCM(10毫升)溶液中,室温搅拌5小时。真空去除溶剂。残留物用水处理,短时超声以分散固体,用5N NH₄OH碱化至pH 9.0,再次超声。固体过滤,用冷水洗涤,在室温下空气干燥。固体悬浮在DCM:MeOH(1:1)混合物中,煮沸得到澄清溶液。溶液冷却至室温。形成的固体过滤,用DCM洗涤,室温下真空干燥,得到白色固体状5-(5-氟吡啶-3-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(2)(72.9mg,0.18毫摩尔,产率为21%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 14.13(br.s,1H),11.11(s,1H),9.27(d,J=1.8Hz,1H),8.84(m,1H),8.63(dd,J=6.8,1.8Hz,1H),8.60(d,J=2.0Hz,1H),8.53(m,1H),8.14-8.11(m,1H),7.94(d,J=6.9Hz,1H),7.90-7.83(m,2H);ESIMS实测值C₁₉H₁₁F₄N₅O m/z 402.30(M+H)。

[0670] 根据上述实施例2所述的步骤制备以下化合物。



[0672] 5-(吡啶-3-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺3

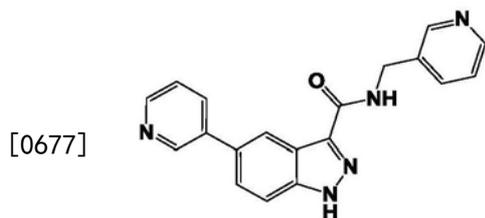
[0673] 白色固体(产率为19%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 14.03(br.s,1H),11.10(s,1H),9.27(d,J=1.8Hz,1H),8.94(d,J=1.6Hz,1H),8.63(dd,J=6.8,1.7Hz,1H),8.60(m,1H),8.48(s,1H),8.15-8.13(m,1H),7.93(d,J=6.9 Hz,1H),7.85(s,2H),7.54(m,1H);ESIMS实测值C₁₉H₁₂F₃N₅O m/z 384.0(M+H)。



37

[0675] N-(1-甲基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-咪唑-3-甲酰胺 37。

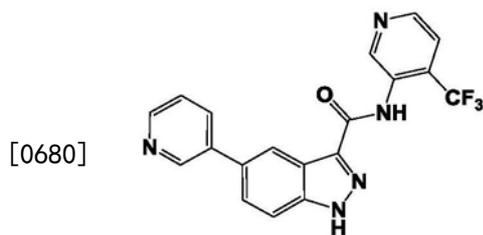
[0676] 浅绿色固体 (76.7mg, 0.20毫摩尔, 产率为48.4%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 3.93 (s, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.55 (dt, J=8Hz, J=3Hz, 1H), 7.81 (dd, J=15Hz, J=9Hz, 2H), 8.16 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.61 (d, J=4Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 13.96 (s, 1H); ESIMS实测值 C₁₈H₁₃F₃N₆O m/z 387.1 (M+H)。



42

[0678] 5-(吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-咪唑-3-甲酰胺42。

[0679] 白色固体 (54.5mg, 0.17毫摩尔, 产率为78%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 4.53 (d, J=6Hz, 2H), 7.35 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.74-7.78 (m, 3H), 8.09-8.11 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.45 (dd, J=5Hz, J=2Hz, 1H), 8.57 (dd, J=5Hz, J=2Hz, 1H), 8.59 (d, J=2Hz, 1H), 8.90 (d, J=2Hz, 1H), 9.16 (t, J=6Hz, 1H), 13.77 (s, 1H); ESIMS实测值 C₁₉H₁₅N₅O m/z 330 (M+H)。

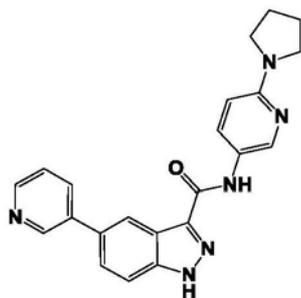


48

[0681] 5-(吡啶-3-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-3-甲酰胺48。

[0682] 白色固体 (67mg, 0.17毫摩尔, 产率为62%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 7.52 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.83-7.87 (m, 3H), 8.12 (td, J=8Hz, J=2Hz, 1H), 8.41 (t, J=1Hz, 1H), 8.59 (dd, J=5Hz, J=2Hz, 1H), 8.75 (d, J=5Hz, 1H), 8.92 (d, J=3Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 14.06 (brs, 1H); ESIMS实测值 C₁₉H₁₂F₃N₅O m/z 384.0 (M+H)。

[0683]

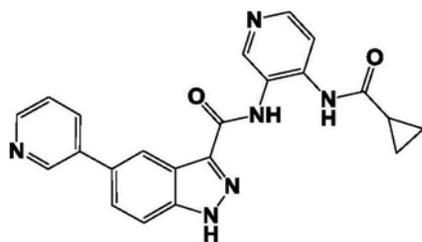


53

[0684] 5-(吡啶-3-基)-N-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺53。

[0685] 棕色固体(23.8mg,0.06毫摩尔,产率为44.5%)。¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 1.92-1.97(m,4H),3.38(t,J=7Hz,4H),6.46(d,J=9Hz,1H),7.52(dd,J=8Hz,J=5Hz,1H),7.80(dq,J=9Hz,J=2Hz,2H),7.97(dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),8.12(dd,J=8Hz,J=4Hz,1H),8.47(s,1H),8.50(d,J=3Hz,1H),8.59(dd,J=5Hz,J=2Hz,1H),8.92(d,J=2Hz,1H),10.22(s,1H),13.86(s,1H);ESIMS实测值C₂₂H₂₀N₆O m/z 385.1(M+H)。

[0686]

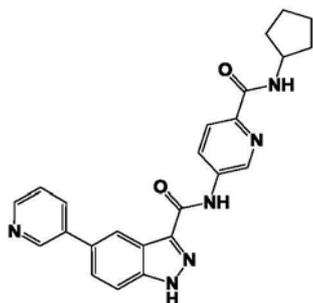


58

[0687] N-(4-(环丙烷甲酰胺基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 58。

[0688] 白色固体(32.7mg,0.08毫摩尔,产率为37.0%)。¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 0.84-0.88(m,2H),0.88-0.92(m,2H),1.91-1.99(m,1H),7.52(dd,J=8Hz,J=5Hz,1H),7.73(d,J=6Hz,1H),7.82(dd,J=12Hz,J=9Hz,2H),8.12(dt,J=9Hz,J=4Hz,1H),8.34(d,J=6Hz,1H),8.44(s,1H),8.59(dd,J=5Hz,J=2Hz,1H),8.80(s,1H),8.92(d,J=2Hz,1H),10.03(s,1H),10.31(s,1H),13.98(s,1H);ESIMS实测值C₂₂H₁₈N₆O₂m/z 399.0(M+H)。

[0689]



181

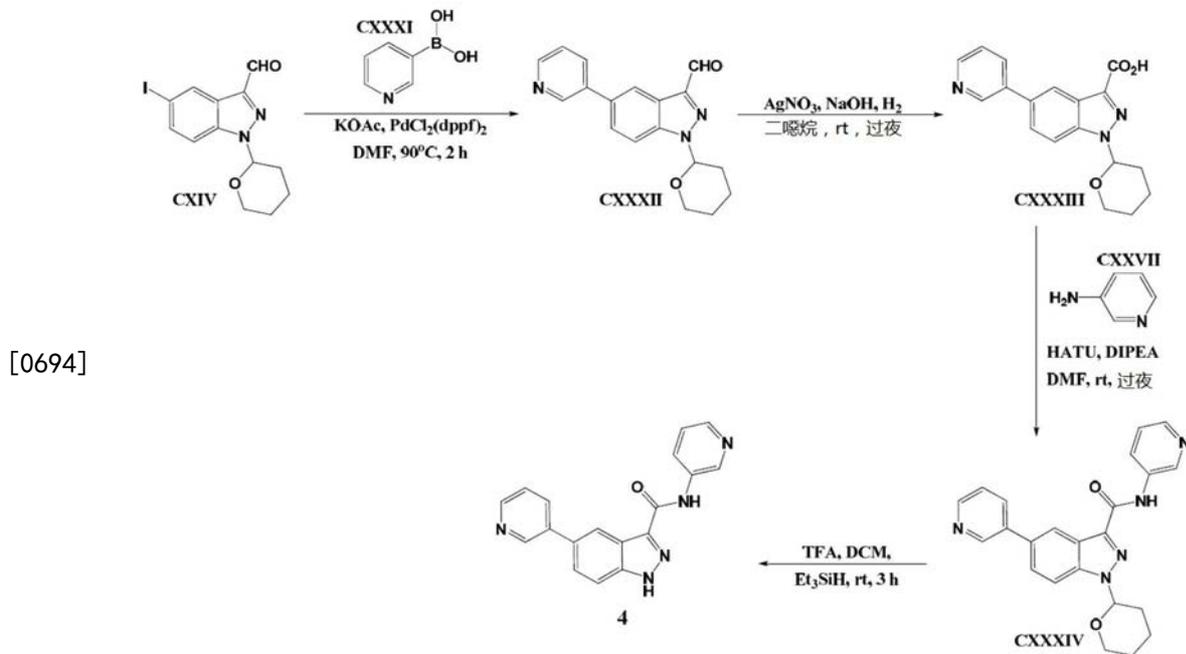
[0690] N-(6-(环戊基氨基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 181。

[0691] 浅黄色固体(18mg,0.04毫摩尔,产率为16.6%)。¹H NMR(DMSO-*d*₆) δ_{ppm} 1.50-1.64(m,4H),1.67-1.76(m,2H),1.85-1.94(m,4H),4.24(quin,J=8Hz,1H),7.53(dd,J=8Hz,J=5Hz,1H),7.84(ABq,2H),8.03(d,J=9Hz,1H),8.14(d,J=8Hz,1H),8.45(d,J=

8Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (dd, J=9Hz, J=2, 5Hz, 1H), 8.60 (d, J=4Hz, 1H), 8.94 (d, J=2Hz, 1H), 9.16 (d, J=2Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.08 (brs, 1H); ESIMS实测值 $C_{24}H_{22}N_6O_2m/z$ 427.1 (M+H)。

[0692] 实施例3

[0693] 如以下方案29所示制备N,5-二(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (4)。



方案 29

[0695] 步骤1

[0696] 5-碘-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-醛 (CXIV) (1.53克, 4.30毫摩尔), 吡啶-3-硼酸 (CXXXI) (0.58克, 4.73毫摩尔) 和磷酸三钾 (1.37克, 6.45毫摩尔) 溶解在1,4-二噁烷 (43.0毫升) 和水 (9.0毫升) 中。加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.50克, 0.4301毫摩尔), 反应液加热至95°C保持2.5小时。除去溶剂, 残留物在EtOAc和水之间分配。分离有机层, 依次用水和盐水洗涤。材料干燥 (MgSO₄), 浓缩, 采用40克Thomson正相硅胶预柱通过快速色谱纯化 (100%己烷→1:1EtOAc:己烷), 得到茶色无定形固体状 5-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-醛 (CXXXII) (0.62克, 2.02毫摩尔, 产率为47%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (s, 1H), 8.95 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.61 (dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H), 8.39 (d, J=0.98Hz, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 6.13 (dd, J=9.4, 2.4Hz, 1H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.86-3.81 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 2H); ESIMS实测值 $C_{18}H_{17}N_3O_2m/z$ 308 (M+H)。

[0697] 步骤2

[0698] 向硝酸银 (0.55克, 3.25毫摩尔) 的水 (10毫升) 溶液中加入氢氧化钠 (0.26克, 6.50毫摩尔) 的水 (5毫升) 溶液, 得到棕色沉淀物。将溶解在1,4-二噁烷 (3毫升) 中的5-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 (CXXXII) (0.40克, 1.30毫摩尔) 加入室温搅拌2小时的该反应液中。然后用乙醚萃取该反应液。分离水层, 用10%盐酸小心酸化

至pH=3。然后再用iPrOH/氯仿(1/9)萃取水层5次。合并的有机层干燥(MgSO₄),浓缩,得到白色固体状5-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸(CXXXIII)(0.30克,0.93毫摩尔,产率为70%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 13.28(br,1H),8.93(s,1H),8.60(d,J=4.1Hz,1H),8.32(d,J=0.83Hz,1H),8.14-8.12(m,1H),8.00(d,J=8.8Hz,1H),7.86(dd,J=8.8,1.7Hz,1H),7.52(dd,J=7.8,4.7Hz,1H),6.04(dd,J=9.3,2.3Hz,1H),3.92-3.90(m,1H),3.83-3.78(m,1H),2.44-2.37(m,1H),2.08-2.02(m,2H),1.79-1.76(m,1H),1.63-1.61(m,2H)。

[0699] 步骤3

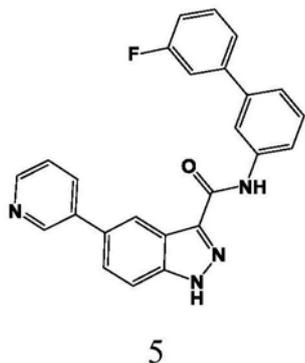
[0700] 向5-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸(CXXXIII)(0.39克,1.21毫摩尔)和3-氨基吡啶(CXXVII)(0.11克,1.21毫摩尔)的DMF(4.0毫升)溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(0.42毫升,1.21毫摩尔)。溶液冷却至0℃,然后加入HATU(0.46克,1.21毫摩尔)。去除冰浴,反应液升温至室温,搅拌2小时。减压除去DMF,残留物在氯仿和水之间分配。分离有机相,依次用水和盐水洗涤,MgSO₄干燥,过滤并浓缩。产物采用25克Thomson正相硅胶预柱,通过柱色谱纯化(100%CHCl₃→2:98MeOH:CHCl₃),得到灰白色固体状N,5-二(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(CXXXIV)(0.36克,0.90毫摩尔,产率为75%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 10.56(s,1H),9.06(d,J=2.4Hz,1H),8.94(d,J=2.3Hz,1H),8.60(dd,J=4.8,1.5Hz,1H),8.47(d,J=1.1Hz,1H),8.34-8.33(m,1H),8.31-8.29(m,1H),8.16-8.14(m,1H),8.04(d,J=8.8Hz,1H),7.90(dd,J=8.8,1.8Hz,1H),7.54-7.52(m,1H),7.43-7.41(m,1H),7.43-7.41(m,1H),6.08-6.06(m,1H),4.01-3.99(m,1H),3.87-3.82(m,1H),2.64-2.57(m,1H),2.11-2.06(m,2H),1.84-1.80(m,1H),1.69-1.65(m,2H);ESIMS实测值C₂₃H₂₁N₅O₂m/z 400(M+H)。

[0701] 步骤4

[0702] TFA(5.0毫升)加入N,5-二(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(CXXXIV)(0.36克,0.90毫摩尔)和三乙基硅烷(0.29毫升,1.81毫摩尔)的DCM(5.0毫升)溶液中。该溶液在室温下搅拌过夜。加入另外的5.0毫升TFA,溶液再次搅拌过夜。除去溶剂,残留物用在MeOH中的7N氨水处理。再次去除溶剂,产物采用12克Thomson正相硅胶预柱通过快速色谱纯化(100%CHCl₃→5:95MeOH[7N NH₃]:CHCl₃),得到白色固体状N,5-二(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(4)(0.23克,0.73毫摩尔,产率为82%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 14.00(s,1H),10.69(s,1H),9.08(d,J=2.0Hz,1H),8.93(d,J=2.0Hz,1H),8.60(dd,J=4.8,1.3Hz,1H),8.48-8.47(m,1H),8.33-8.31(m,2H),8.15-8.12(m,1H),7.85-7.81(m,2H),7.54-7.51(m,1H),7.41-7.39(m,1H);ESIMS实测值C₁₈H₁₃N₅O m/z 316(M+H)。

[0703] 根据上述实施例3所述的步骤制备以下化合物。

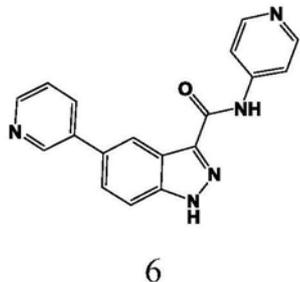
[0704]



[0705] N-(3'-氟联苯-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺5。

[0706] 白色固体(77mg,0.19毫摩尔,产率为69%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 13.95(s,1H), 10.50(s,1H), 8.94(d,J=2.3Hz,1H), 8.59(dd,J=4.6, 1.5Hz,1H), 8.51(d,J=1.0Hz, 1H), 8.31-8.30(m,1H), 8.15-8.13(m,1H), 7.99-7.97(m,1H), 7.83-7.82(m,2H), 7.55-7.45(m,6H), 7.24-7.22(m,1H); ESIMS实测值C₂₅H₁₇FN₄O m/z 409 (M+H)。

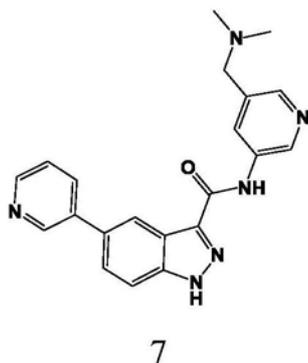
[0707]



[0708] 5-(吡啶-3-基)-N-(吡啶-4-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺6。

[0709] 灰白色固体(52mg,0.16毫摩尔,产率为77%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 14.05(br, 1H), 10.83(s,1H), 8.94(d,J=2.0Hz,1H), 8.60(dd,J=4.6, 1.2Hz,1H), 8.48-8.47(m, 3H), 8.15-8.13(m,1H), 7.94(dd,J=5.0,1.4Hz, 2H), 7.86-7.82(m,2H), 7.54-7.52(m, 1H); ESIMS实测值C₁₈H₁₃N₅O m/z 316 (M+H)。

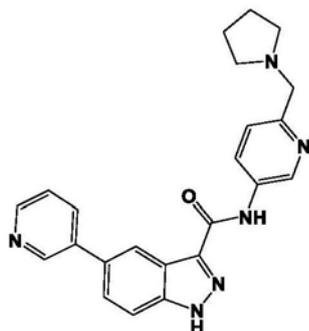
[0710]



[0711] N-(5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 7。

[0712] 灰白色固体(37mg,0.10毫摩尔,产率为47%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ ppm 14.00(s, 1H), 10.68(s,1H), 8.94(d,J=2.0Hz,1H), 8.91(d,J=2.3Hz, 1H), 8.60(dd,J=4.7, 1.2Hz,1H), 8.49-8.48(m,1H), 8.38-8.37(m,1H), 8.21(d,J=2.2Hz,1H), 8.16-8.13(m, 1H), 7.85-7.81(m,2H), 7.52(dd,J=7.9,4.9 Hz,1H), 3.44(s,2H), 2.19(s,6H); ESIMS实测值C₂₁H₂₀N₆O m/z 373 (M+H)。

[0713]

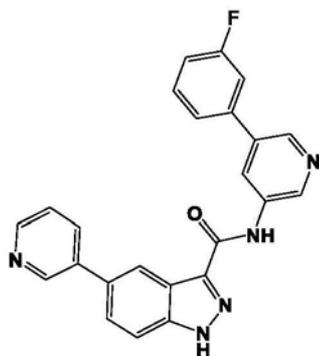


8

[0714] 5-(吡啶-3-基)-N-(6-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 8。

[0715] 灰白色固体(38mg,0.10毫摩尔,产率为77%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.99 (br, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.59 (dd, J=4.8, 1.5Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.27 (dd, J= 8.5, 2.5Hz, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.5Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.50-2.47 (m, 4H), 1.72-1.70 (m, 4H); ESIMS实测值C₂₃H₂₂N₆O m/z 399 (M+H)。

[0716]

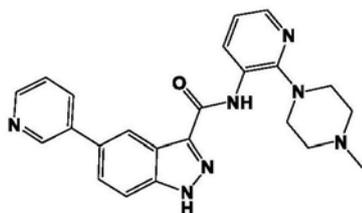


9

[0717] N-(5-(3-氟苯基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺9。

[0718] 白色固体(35mg,0.09毫摩尔,产率为47%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 14.05 (br s, 1H), 10.79 (s, 1H), 9.13 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.68-8.65 (m, 2H), 8.60 (dd, J=4.83, 4.83Hz, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 3H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H)。ESIMS实测值C₂₄H₁₆FN₅O m/z 410.5 (M+H)。

[0719]

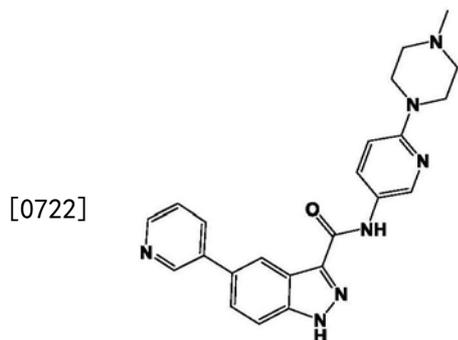


11

[0720] N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 11。

[0721] 白色固体(11mg,0.03毫摩尔,产率为65%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 14.10 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.93 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.65-8.59 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.16-8.12 (m, 1H),

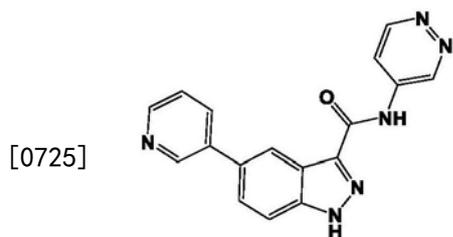
8.11-8.09 (m, 1H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 4H), 2.80-2.40 (m, 4H), 2.30 (s, 3H)。ESIMS实测值 $C_{23}H_{23}N_7O$ m/z 414.0 (M+H)。



12

[0723] N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 12。

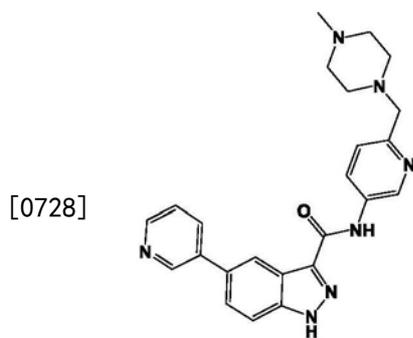
[0724] 白色固体(31mg, 0.07毫摩尔, 产率为39%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 13.86 (br s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.92 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.60-8.58 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.14-8.11 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 6.86 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.45-3.42 (m, 4H), 2.42-2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H)。ESIMS实测值 $C_{23}H_{23}N_7O$ m/z 414.3 (M+H)。



14

[0726] N-(噻唑-4-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺14。

[0727] 灰白色固体(50mg, 0.16毫摩尔, 产率为99%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 14.20-13.90 (br, 1H), 11.15 (s, 1H), 9.71-9.70 (m, 1H), 9.09-9.08 (m, 1H), 8.94 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.61-8.60 (m, 1H), 8.47-8.46 (m, 1H), 8.25 (dd, $J=5.9, 2.8$ Hz, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.86-7.85 (m, 2H), 7.53 (dd, $J=7.8, 5.0$ Hz, 1H); ESIMS实测值 $C_{17}H_{12}N_6O$ m/z 317 (M+H)。



15

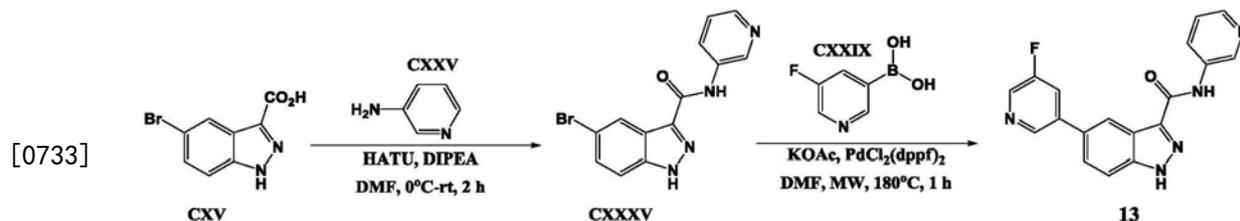
[0729] N-(6-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

15。

[0730] 白色固体 (42mg, 0.10毫摩尔, 产率为81%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 13.97 (br, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.93 (d, J=2.1Hz, 1H), 8.59 (dd, J=4.7, 1.5Hz, 1H), 8.48-8.47 (m, 1H), 8.28 (dd, J=8.5, 2.5Hz, 1H), 8.15-8.12 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.42-2.28 (m, 8H), 2.15 (s, 3); ESIMS实测值C₂₄H₂₅N₇O m/z 428 (M+H)。

[0731] 实施例4

[0732] 5-(5-氟吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (13) 的制备如以下方案30所述。



方案 30

[0734] 步骤1

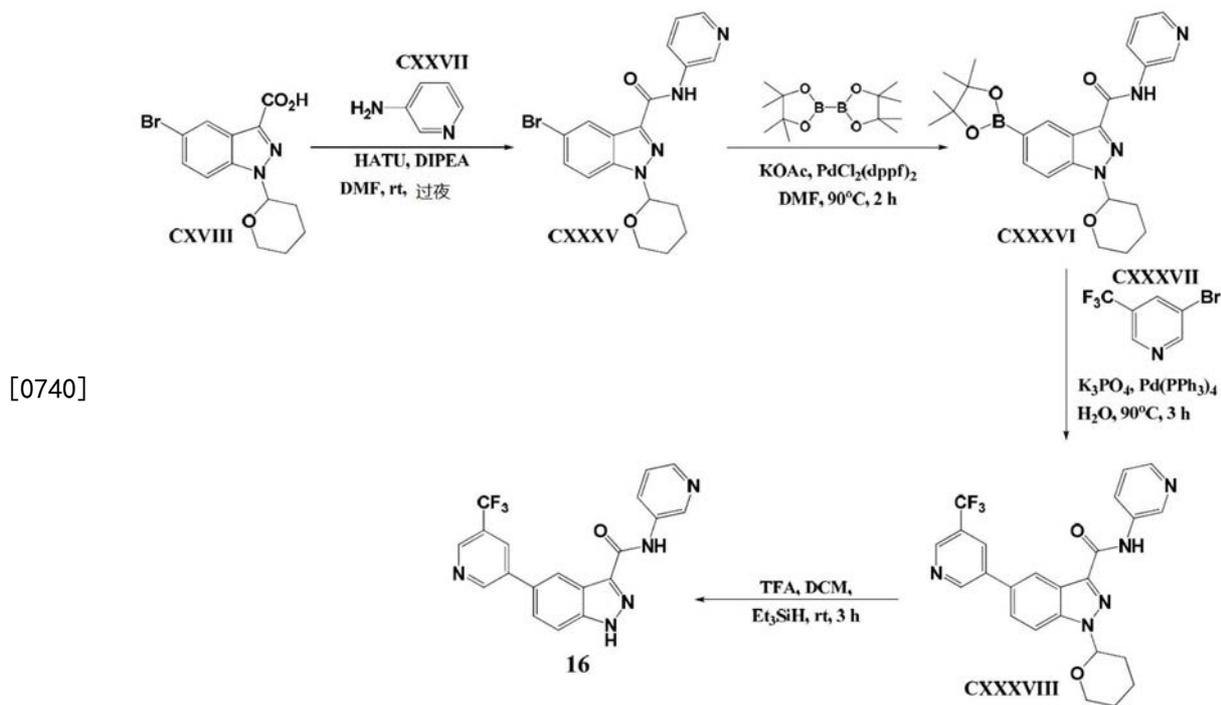
[0735] 向3-氨基吡啶 (CXXV) (0.195克, 0.2.07毫摩尔) 的DMF (10毫升) 的搅拌溶液中加入5-溴-1H-吡啶-3-羧酸 (CXV) (0.500克, 0.2.07毫摩尔) 和N,N-二异丙基乙基胺 (0.723毫升, 4.15毫摩尔)。反应混合物冷却至0°C, 加入 HATU (0.787克, 2.07毫摩尔)。反应混合物恢复至室温, 再搅拌2小时。溶液真空浓缩。残留物通过柱色谱纯化 (1:99MeOH[7N NH₃]:CHCl₃ → 4:96MeOH[7N NH₃]:CHCl₃), 得到白色固体状5-溴-N-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (CXXXV) (0.200克, 0.63毫摩尔, 产率为30%)。ESIMS实测值C₁₃H₉BrN₄O m/z 318.0 (M+H)。

[0736] 步骤2

[0737] 在微波管中加入5-溴-N-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (CXXXV) (0.200克, 0.63毫摩尔), 5-氟吡啶-3-硼酸 (CXXIX) (0.098克, 0.694毫摩尔), 四(三苯基膦) 钯 (0) (0.036克, 0.032毫摩尔), 磷酸钾 (0.201克, 0.947毫摩尔), 水 (1毫升) 和DMF (5毫升)。反应管加盖, 用氩气吹扫, 微波辐射下180°C加热1小时。溶液通过硅藻土滤垫过滤, 真空浓缩。粗产物通过柱色谱纯化 (100%CHCl₃→2:98MeOH[7N NH₃]:CHCl₃), 得到白色固体状5-(5-氟吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (13) (4mg, 0.01毫摩尔, 产率为2%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 14.02 (br s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.08 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.83 (t, J=1.8Hz, 1H), 8.60 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.53-8.52 (m, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 8.14-8.09 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 1H)。ESIMS实测值C₁₈H₁₂FN₅O m/z 334.0 (M+H)。

[0738] 实施例5

[0739] N-(吡啶-3-基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺 (16) 的制备如以下方案31所述。



[0741] 步骤1

[0742] 根据方案19,步骤4所述方法制备中间体5-溴-N-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 (CXXXV)。浅黄色固体 (5.5克, 13.7 毫摩尔, 产率为88%)。ESIMS实测值 $C_{18}H_{17}BrN_4O_2m/z$ 401.1 ($M^{79Br}+H$) 和 403.1 ($M^{81Br}+H$)。

[0743] 步骤2-3

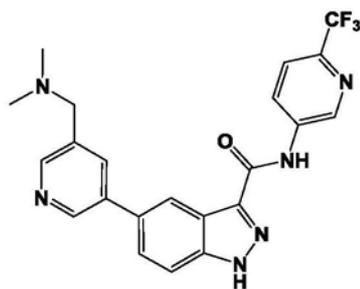
[0744] 根据方案26,步骤1-2所述方法制备中间体N-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 (CXXXVIII)。茶色固体 (295mg, 0.63 毫摩尔, 产率为84%)。ESIMS实测值 $C_{24}H_{20}F_3N_5O_2m/z$ 468.1 (M+H)。

[0745] 步骤4

[0746] 根据方案28,步骤4所述方法制备N-(吡啶-3-基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 (16)。白色固体 (95mg, 0.25毫摩尔, 产率为 39.3%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 7.40 (dd, $J=2.2Hz, J=2Hz, 1H$), 7.84 (d, $J=6.7Hz, 1H$), 7.93 (dd, $J=1.5Hz, J=7Hz, 1H$), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 9.09 (d, $J=2Hz, 1H$), 9.25 (d, $J=1.6Hz, 1H$), 10.72 (brs, 1H); ESIMS实测值 $C_{19}H_{12}F_3N_5O$ m/z 383.9 (M+H)。

[0747] 根据上述实施例5所述的步骤制备以下化合物。

[0748]

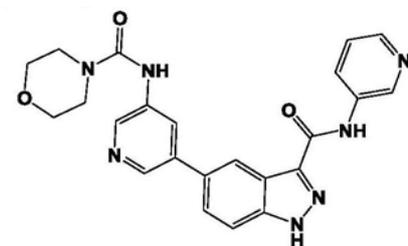


26

[0749] 5-(5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺26。

[0750] 白色固体(93mg,0.21毫摩尔,产率为78%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 2.24 (s,6H), 3.57 (s,2H), 7.86 (Abq, J=8Hz,2H), 7.93 (d, J=9Hz,1H), 8.04 (brs,1H), 8.50 (d, J=7Hz,1H), 8.63 (dd, J=9Hz, J=2Hz,1H), 8.85 (d, J=2Hz,1H), 9.27 (d, J=2Hz,1H), 11.11 (s,1H), 14.11 (s,1H); ESIMS实测值 C₂₂H₁₉F₃N₆O m/z 441.0 (M+H)

[0751]

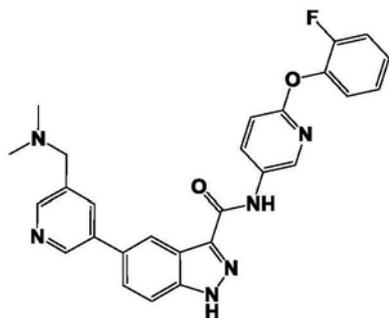


32

[0752] N-(5-(3-(吡啶-3-基氨基甲酰基)-1H-吡唑-5-基)吡啶-3-基)吗啉-4-甲酰胺32。

[0753] 白色固体(132mg,0.30毫摩尔,产率为56%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 3.49 (t, J=5Hz,4H), 3.64 (t, J=5Hz,4H), 7.40 (dd, J=8Hz, J=5Hz,1H), 7.82 (d, J=1Hz,1H), 8.26 (t, J=2Hz,1H), 8.30-8.34 (m,2H), 8.47 (s,1H), 8.54 (d, J=2Hz,1H), 8.72 (d, J=2Hz,1H), 8.87 (s,1H), 9.09 (d,2Hz,1H), 10.71 (s,1H), 14.01 (s,1H); ESIMS实测值 C₂₃H₂₁N₇O₃m/z 444.3 (M+H)。

[0754]



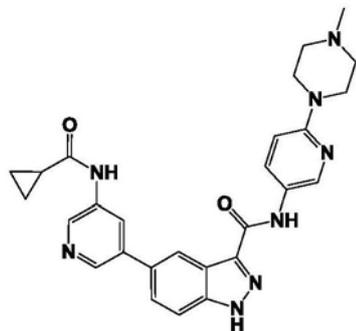
36

[0755] 5-(5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-N-(6-(2-氟苯氧基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺36。

[0756] 白色固体(137mg,0.28毫摩尔,产率为53%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 2.20 (s,6H), 3.53 (s,2H), 7.16 (d, J=9Hz,1H), 7.22-7.40 (m,4H), 7.82 (d/Abq, J=9Hz, J=1Hz,2H),

8.00 (t, J=2Hz, 1H), 8.38 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (d, J=2Hz, 1H), 8.55 (d, J=3Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 13.97 (brs, 1H); ESIMS实测值 $C_{27}H_{23}FN_6O_2m/z$ 383.1 (M+H)。

[0757]

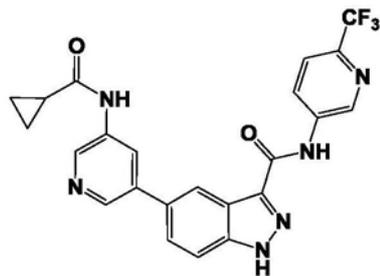


38

[0758] 5-(5-(环丙烷甲酰胺基)吡啶-3-基)-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺38。

[0759] 白色固体(39mg, 0.08毫摩尔, 产率为61%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 0.83-0.90 (m, 4H), 1.80-1.86 (m, 1H), 2.25 (brs, 3H), 2.45 (brs, 4H), 3.45 (brs, 4H), 6.86 (d, J=9Hz, 1H), 7.79 (d, J=1Hz, 1H), 8.04 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.42 (t, J=2Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (dd, J=10Hz, J=3Hz, 2H), 8.76 (d, J=2Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 13.90 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{27}H_{27}N_8O_2m/z$ 497.4 (M+H)。

[0760]

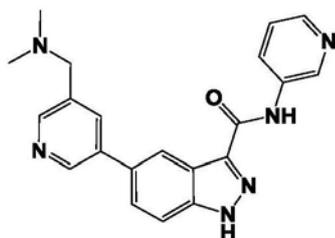


39

[0761] 5-(5-(环丙烷甲酰胺基)吡啶-3-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺39。

[0762] 白色固体(128mg, 0.27毫摩尔, 产率为45%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 0.82-0.90 (m, 4H), 1.80-1.86 (m, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.92 (d, J=9Hz, 1H), 8.43 (d, J=2Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.61-8.65 (m, 2H), 8.77 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H), 10.57 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{23}H_{17}F_3N_6O_2m/z$ 467.1 (M+H)。

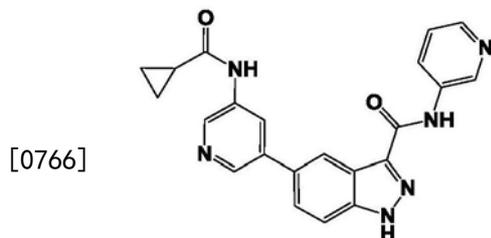
[0763]



40

[0764] 5-(5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 40。

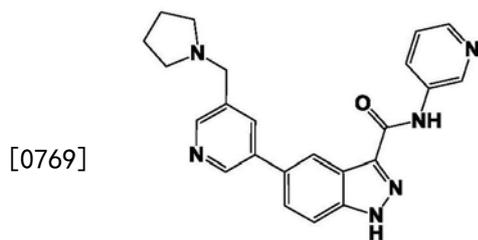
[0765] 白色固体(312mg,0.84毫摩尔,产率为77%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 2.21 (s,6H), 3.53 (s,2H), 7.40 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.83 (d/Abq, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 8.01 (t, J=2Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.48 (dd, J=4Hz, J=1Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=3Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 13.99 (brs, 1H); ESIMS实测值C₂₁H₂₀N₆O m/z 373.0 (M+H)。



41

[0767] 5-(5-(环丙烷甲酰胺基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 41。

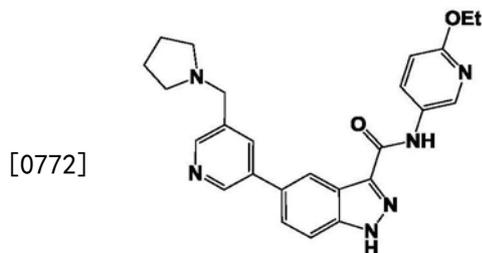
[0768] 白色固体(148mg,0.37毫摩尔,产率为71%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 0.83-0.90 (m,4H), 1.80-1.87 (m, 1H), 7.40 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.82 (d, J=1Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.43 (t, J=2Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.62 (d, J=2Hz, 1H), 8.76 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.57 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.01 (s, 1H); ESIMS实测值C₂₂H₁₈N₆O₂m/z 399.0 (M+H)。



43

[0770] N-(吡啶-3-基)-5-(5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 43。

[0771] 白色固体(157mg,0.39毫摩尔,产率为76%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.70-1.74 (m,4H), 2.46-2.52 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 7.40 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.83 (d/Abq, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 8.02 (t, J=2Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS实测值C₂₃H₂₂N₆O m/z 399.0 (M+H)。

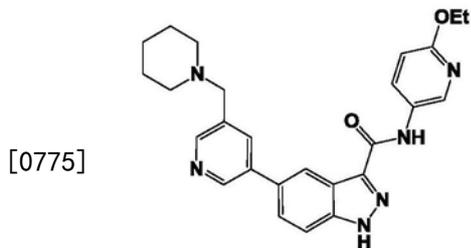


44

[0773] N-(6-乙氧基吡啶-3-基)-5-(5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲

酰胺44。

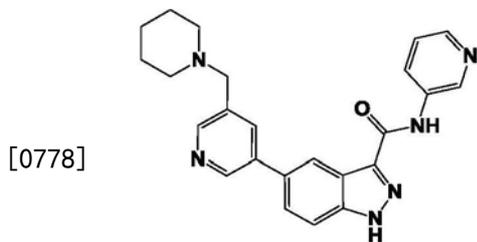
[0774] 白色固体 (62mg, 0.14毫摩尔, 产率为39%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (t, J=7Hz, 3H), 1.70-1.74 (m, 4H), 2.47-2.52 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.29 (q, J=7Hz, 2H), 6.81 (d, J=9Hz, 1H), 7.82 (d/Abq, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 8.01 (t, J=2Hz, 1H), 8.16 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.63 (d, J=2Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.94 (brs, 1H); ESIMS实测值C₂₅H₂₆N₆O₂m/z 443.4 (M+H)。



45

[0776] N-(6-乙氧基吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 45。

[0777] 白色固体 (98mg, 0.21毫摩尔, 产率为44%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (t, J=7Hz, 3H), 1.34-1.42 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 4.29 (q, J=7Hz, 2H), 6.81 (d, J=9Hz, 1H), 7.81 (d/Abq, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 7.99 (t, J=2Hz, 1H), 8.16 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.46 (d, J=1Hz, 1H), 8.49 (d, J=2Hz, 1H), 8.63 (d, J=2Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 10.51 (s, 1H), 13.92 (brs, 1H); ESIMS实测值C₂₆H₂₈N₆O₂m/z 457.3 (M+H)。

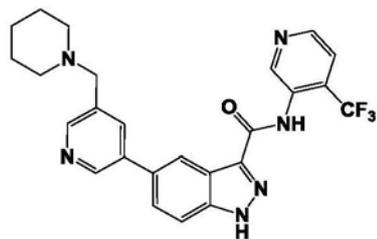


46

[0779] 5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 46。

[0780] 白色固体 (126mg, 0.31毫摩尔, 产率为52%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ ppm 1.36-1.42 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H), 2.39 (brs, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.40 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.83 (d/Abq, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 7.99 (t, J=2Hz, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.48 (d, J=1Hz, 1H), 8.49 (d, J=2Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (brs, 1H); ESIMS实测值 C₂₄H₂₄N₆O m/z 413.0 (M+H)。

[0781]

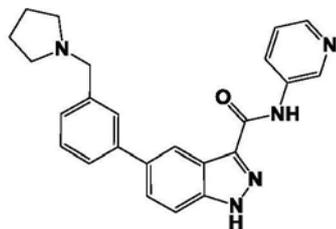


47

[0782] 5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺47。

[0783] 白色固体(150mg,0.31毫摩尔,产率为71%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.34-1.42 (m,2H), 1.46-1.53 (m,4H), 2.37 (brs,4H), 3.55 (s,2H), 7.81- 7.87 (m,3H), 7.98 (s,1H), 8.41 (s,1H), 8.48 (d,J=2Hz,1H), 8.75 (d,J=5Hz, 1H), 8.80 (d,J=2Hz,1H), 9.07 (s,1H), 10.22 (s,1H), 14.06 (brs,1H); ESIMS 实测值C₂₅H₂₃F₃N₆O m/z 481.0 (M+H)。

[0784]

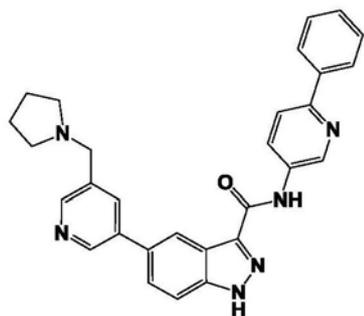


49

[0785] N-(吡啶-3-基)-5-(3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)-1H-吡唑-3-甲酰胺49。

[0786] 茶色无定形固体(53.4mg,0.13毫摩尔,产率为72%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.70-1.71 (m,4H), 2.47-2.49 (m,4H), 3.67 (s,2H), 7.31 (d, J=8Hz,1H), 7.40 (dd,J=8Hz, J=5Hz,1H), 7.44 (t,J=8Hz,1H), 7.58-7.60 (m, 1H), 7.63-7.64 (m,1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 8.30-8.34 (m,2H), 8.44 (s,1H), 9.08 (d,J=2Hz,1H), 10.68 (s,1H), 13.93 (s,1H); ESIMS实测值C₂₄H₂₃N₅O m/z 398 (M+H)。

[0787]

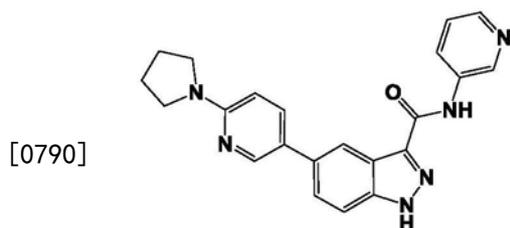


50

[0788] N-(6-苯基吡啶-3-基)-5-(5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺50。

[0789] 茶色絮片状固体(61.3mg,0.13毫摩尔,产率为74%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.71-1.72 (m,4H), 3.72 (s,2H), 7.39-7.42 (m,1H), 7.47- 7.50 (m,2H), 7.81-7.86 (m,2H), 8.00 (d,J=9Hz,1H), 8.02-8.03 (m,1H), 8.08- 8.10 (m,2H), 8.45 (dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),

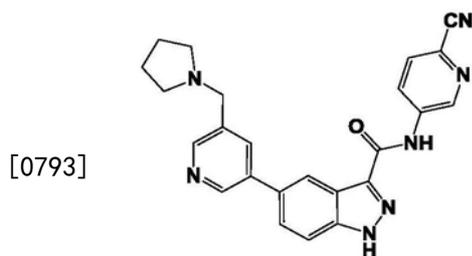
8.49-8.50 (m, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.18 (d, J=3Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 14.03 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{29}H_{26}N_6O$ m/z 475 (M+H)。



51

[0791] N-(吡啶-3-基)-5-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺51。

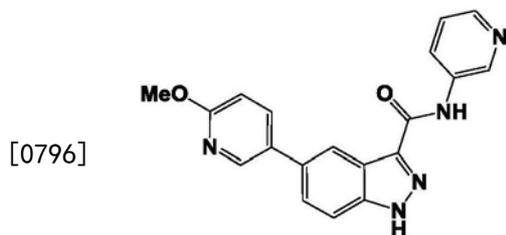
[0792] 黄色固体(32mg, 0.08毫摩尔, 产率为37.8%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.94-2.01 (m, 4H), 3.42-3.48 (m, 4H), 6.57 (d, J=9Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.72 (d, J=1Hz, 2H), 7.85 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 3H), 8.43 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.63 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{22}H_{20}N_6O$ m/z 385.0 (M+H)。



52

[0794] N-(6-氰基吡啶-3-基)-5-(5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺52。

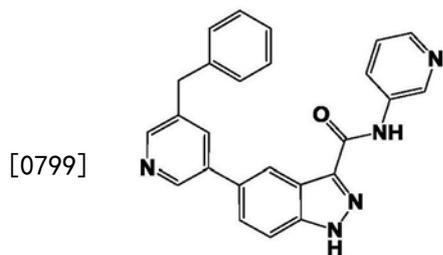
[0795] 驼色固体(52mg, 0.12毫摩尔, 产率为49.1%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.70-1.75 (m, 4H), 3.31-3.36 (m, 4H), 7.85 (dq, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.05 (d, J=9Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.52 (d, J=2Hz, 1H), 8.58 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.28 (d, J=2Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 14.13 (brs, 1H); ESIMS实测值 $C_{24}H_{21}N_7O$ m/z 424.3 (M+H)。



54

[0797] 5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺54。

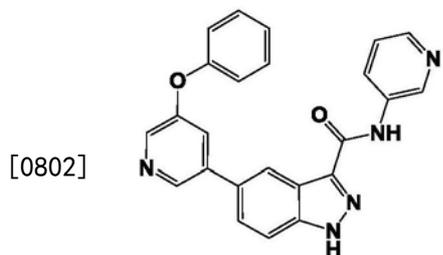
[0798] 白色固体(79.7mg, 0.23毫摩尔, 产率为44.2%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 3.91 (s, 3H), 6.95 (d, J=9Hz, 1H), 7.40 (dd, J=9Hz, J=5Hz, 1H), 7.78 (dd, J=11Hz, J=2Hz, 2H), 8.06 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.29-8.34 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=3Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 13.91 (brs, 1H); ESIMS实测值 $C_{19}H_{15}N_5O_2$ m/z 346.0 (M+H)。



55

[0800] 5-(5-苄基吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺55。

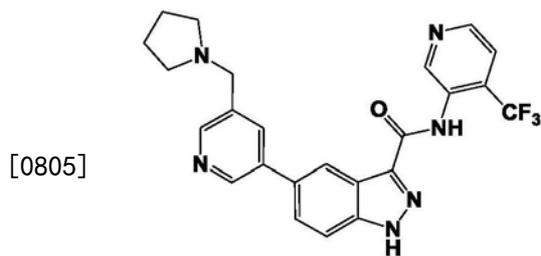
[0801] 黄色固体(101.9mg,0.25毫摩尔,产率为76%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 4.09 (s, 2H), 7.19-7.23 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 4H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.78-7.82 (m, 2H), 7.99 (t, J=2Hz, 1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.76 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS实测值C₂₅H₁₉N₅O m/z 406 (M+H)。



56

[0803] 5-(5-苯氧基吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺56。

[0804] 白色固体(73.6mg,0.18毫摩尔,产率为75%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 7.17-7.18 (m, 2H), 7.22-7.23 (m, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.72-7.73 (m, 1H), 7.80-7.81 (m, 2H), 8.29-8.31 (m, 2H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.44-8.45 (m, 1H), 8.74 (d, J=2Hz, 1H), 9.06 (d, J=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS实测值C₂₄H₁₇N₅O₂ m/z 408 (M+H)。

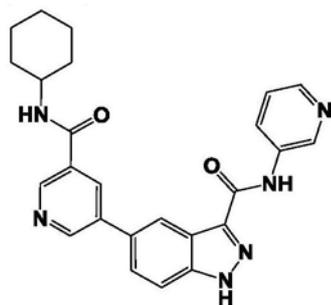


57

[0806] 5-(5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺57。

[0807] 白色固体(64mg,0.14毫摩尔,产率为35.2%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.67-1.74 (m, 4H), 2.44-2.52 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 7.81-7.88 (m, 3H), 8.00 (d, J=2Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.50 (d, J=2Hz, 1H), 8.75 (d, J=5Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 14.01 (brs, 1H); ESIMS实测值C₂₄H₂₁F₃N₆O m/z 467.3 (M+H)。

[0808]

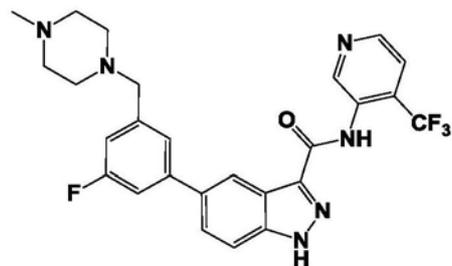


59

[0809] 5-(5-(环己基氨甲酰基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 59。

[0810] 浅棕色固体(117mg,0.27毫摩尔,产率为49.7%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.10-1.21 (m, 1H), 1.28-1.39 (m, 4H), 1.63 (d, J=12Hz, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 3.77-3.87 (m, 1H), 7.41 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.84 (d, J=8Hz, 1H), 7.91 (d, J=9Hz, 1H), 8.30-8.36 (m, 2H), 8.48 (t, J=2Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.59 (d, J=8Hz, 1H), 8.99 (d, J=2Hz, 1H), 9.04 (d, J=2Hz, 1H), 9.09 (d, J=2Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 14.04 (s, 1H); ESIMS实测值C₂₅H₂₄N₆O₂m/z 441.0 (M+H)。

[0811]

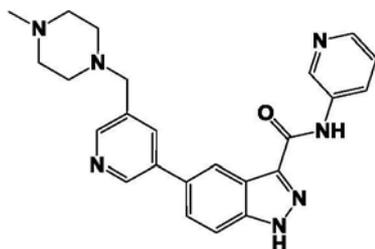


60

[0812] 5-(3-氟-5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-N-(4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺60。

[0813] 白色固体(43mg,0.08毫摩尔,产率为76.3%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.23 (s, 3H), 2.22-2.50 (m, 8H), 3.56 (s, 2H), 7.12 (d, J=9Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.80 (d, J=1Hz, 2H), 7.85 (d, J=5Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.75 (d, J=5Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 14.02 (brs, 1H); ESIMS实测值C₂₆H₂₄F₄N₆O m/z 513.3 (M+H)。

[0814]

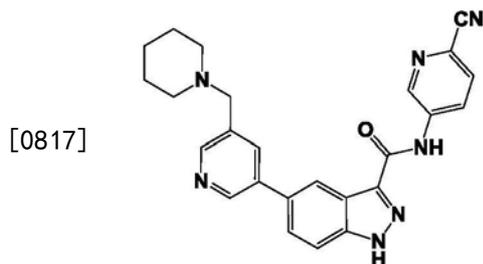


61

[0815] 5-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 61。

[0816] 白色固体(81.6mg,0.19毫摩尔,产率为55%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 2.14 (s, 3H), 2.33-2.42 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 8.00-8.01 (m,

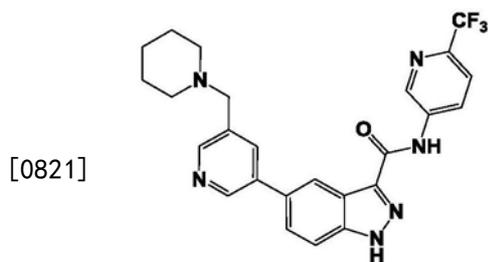
1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.49 (d, J=2Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=3Hz, 1H), 10.74 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS 实测值 $C_{24}H_{25}N_7O$ m/z 427.8 (M+H)。



[0818] 62

[0819] N-(6-氰基吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 62。

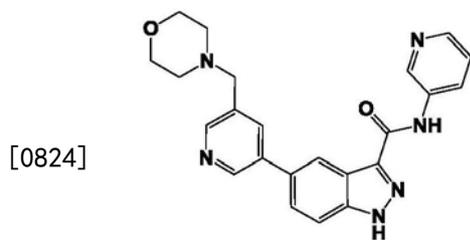
[0820] 灰白色固体 (42mg, 0.10 毫摩尔, 产率为 36.9%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.36-1.42 (m, 2H), 1.47-1.54 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.85 (d, J=1Hz, 2H), 8.00 (t, J=2Hz, 1H), 8.05 (d, J=9Hz, 1H), 8.47 (d, J=1Hz, 1H), 8.50 (d, J=2Hz, 1H), 8.58 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.28 (d, J=2Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 14.12 (brs, 1H); ESIMS 实测值 $C_{25}H_{23}N_7O$ m/z 438.1 (M+H)。



63

[0822] 5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 63。

[0823] 白色固体 (78mg, 0.16 毫摩尔, 产率为 49%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.35-1.44 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 4H), 2.40 (brs, 4H), 3.59 (brs, 2H), 7.85 (s, 2H), 7.93 (d, J=9Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.63 (d, J=8Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (brs, 1H); ESIMS 实测值 $C_{25}H_{23}F_3N_6O$ m/z 481.1 (M+H)。

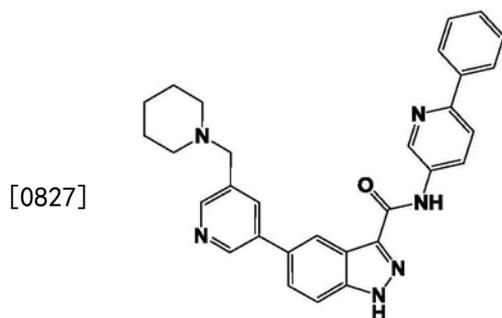


64

[0825] 5-(5-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 64。

[0826] 白色固体 (77mg, 0.19 毫摩尔, 产率为 66%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 2.41-2.43 (m, 4H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 8.02-8.03 (m,

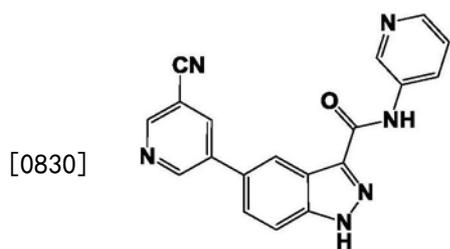
1H), 8.31-8.33 (m, 2H), 8.47-8.48 (m, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{23}H_{22}N_6O_2$ m/z 415 (M+H)。



65

[0828] N-(6-苯基吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 65。

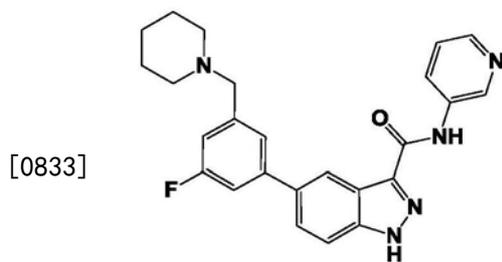
[0829] 白色固体 (61.5mg, 0.13毫摩尔, 产率为68%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 2.38-2.39 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 7.39-7.43 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.82-7.86 (m, 2H), 7.99-8.01 (m, 2H), 8.08-8.10 (m, 2H), 8.44 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.50-8.51 (m, 2H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 9.18 (d, J=3Hz, 1H), 10.81 (s, 1H), 14.02 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{30}H_{28}N_6O$ m/z 489 (M+H)。



66

[0831] 5-(5-氰基吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺66。

[0832] 棕色固体 (107mg, 0.31毫摩尔, 产率为66.7%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 7.40 (dd, J=8Hz, J=4Hz, 1H), 7.84 (d, J=8Hz, 1H), 7.91 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.72 (t, J=2Hz, 1H), 9.03 (d, J=2Hz, 1H), 9.09 (d, J=2Hz, 1H), 9.23 (d, J=2Hz, 1H), 10.72 (s, 1H), 14.06 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{19}H_{12}N_6O$ m/z 340.8 (M+H)。



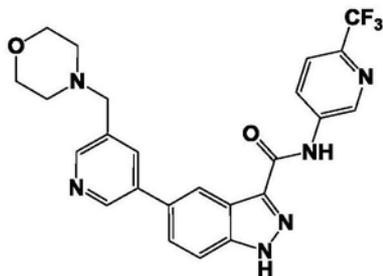
67

[0834] 5-(3-氟-5-(哌啶-1-基甲基)苯基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺 67。

[0835] 黄色固体 (84mg, 0.20毫摩尔, 产率为66%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.37-1.39 (m,

2H), 1.49–1.54 (m, 4H), 2.37–2.38 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 7.12–7.13 (m, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H), 7.47–7.48 (m, 1H), 7.77–7.81 (m, 2H), 8.31–8.33 (m, 2H), 8.44–8.45 (m, 1H), 9.08 (d, J = 2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 13.97 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{25}H_{24}FN_5O$ m/z 430 (M+H)。

[0836]

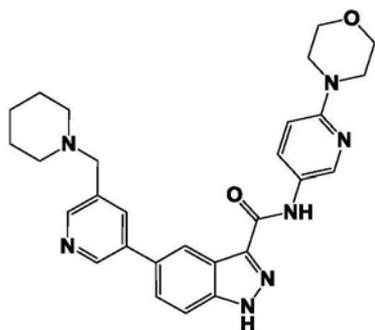


68

[0837] 5-(5-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)-N-(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺68。

[0838] 白色固体(72mg, 0.15毫摩尔, 产率为30.5%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 2.43 (brs, 4H), 3.56–3.63 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 7.85 (Abq, J=9Hz, 2H), 7.93 (d, J=9Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.52 (d, J=1Hz, 1H), 8.63 (dd, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 8.84 (d, J=2Hz, 1H), 9.27 (d, J=2Hz, 1H), 11.11 (s, 1H), 14.11 (brs, 1H); ESIMS实测值 $C_{24}H_{21}F_3N_6O_2$ m/z 483.3 (M+H)。

[0839]



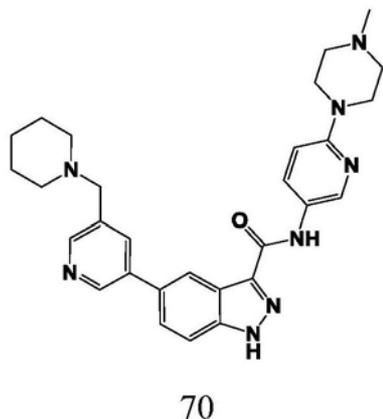
69

[0840]

[0841] N-(6-吗啉代吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺69。

[0842] 浅黄色固体(58mg, 0.12毫摩尔, 产率为36.4%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.37–1.44 (m, 2H), 1.51 (quin, J=5Hz, 4H), 2.33–2.40 (m, 4H), 3.40 (t, J=5Hz, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.71 (t, 5Hz, 4H), 6.89 (d, J=9Hz, 1H), 7.78 (d, J=8Hz, 1H), 7.81 (d, J=9Hz, 1H), 7.97 (t, J=2Hz, 1H), 8.06 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H), 8.46 (d, J=10Hz, 1H), 8.60 (d, J=2Hz, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 10.35 (s, 1H), 13.90 (brs, 1H); ESIMS实测值 $C_{28}H_{31}N_7O_2$ m/z 498.0 (M+H)。

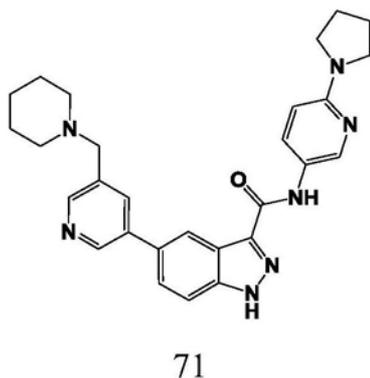
[0843]



[0844] N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺70。

[0845] 浅黄色固体(37mg,0.07毫摩尔,产率为39.2%)。¹H NMR(DMSO-*d*₆) δppm 1.37-1.44(m,2H),1.51(quin,J=5Hz,4H),2.22(s,3H),2.35-2.42(m,8H),3.44(t,J=5Hz,4H),3.56(s,2H),6.86(d,J=9Hz,1H),7.79(d,J=9Hz,1H),7.82(d,J=10Hz,1H),7.98(d,J=2Hz,1H),8.03(dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),8.48(d,J=11Hz,1H),8.58(d,J=3Hz,1H),8.81(d,J=3Hz,1H),10.34(s,1H),13.89(brs,1H);ESIMS实测值C₂₉H₃₄N₈O m/z 511.5(M+H)。

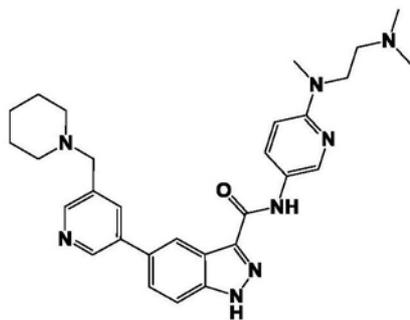
[0846]



[0847] 5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺71。

[0848] 茶色固体(53.9mg,0.11毫摩尔,产率为53%)。¹H NMR(DMSO-*d*₆) δppm 1.38-1.39(m,2H),1.51-1.52(m,4H),1.93-1.96(m,4H),2.36-2.38(m,4H),3.36-3.39(m,4H),3.56(s,2H),6.46(d,J=9Hz,1H),7.78-7.83(m,2H),7.96(dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),7.98-7.99(m,1H),8.46-8.47(m,2H),8.49(d,J=3Hz,1H),8.80-8.81(m,1H),10.23(s,1H),13.87(s,1H);ESIMS实测值C₂₈H₃₁N₇O m/z 482(M+H)。

[0855]

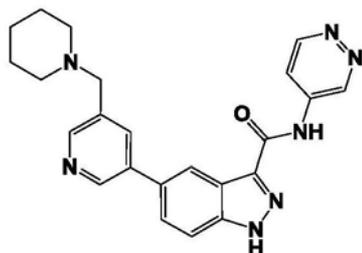


74

[0856] N-(6-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺74。

[0857] 浅黄色固体(88.5mg,0.17毫摩尔,产率为61.7%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.38-1.42 (m,2H),1.51 (quin,J=5Hz,4H),2.18 (s,6H),2.34-2.40 (m,6H),2.99 (s,3H),3.56 (s,2H),3.61 (t,J=7Hz,2H),6.61 (d,J=9Hz,1H),7.79 (d,J=9Hz,1H),7.81 (d,J=9Hz,1H),7.95 (dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),7.98 (t,J=2Hz,1H),8.46 (s,1H),8.48 (d,J=2Hz,2H),8.81 (d,J=2Hz,1H),10.24 (s,1H),13.84 (brs,1H);ESIMS实测值C₂₉H₃₆N₈O m/z 513.5 (M+H)。

[0858]

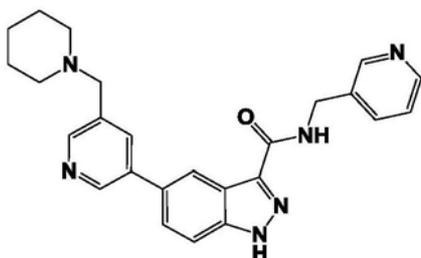


75

[0859] 5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-(咪嗪-4-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺75。

[0860] 白色固体(53mg,0.13毫摩尔,产率为33.7%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.36-1.43 (m,2H),1.47-1.54 (m,4H),2.33-2.42 (m,4H),3.57 (s,2H),7.85 (s,2H),8.00 (t,J=2Hz,1H),8.25 (dd,J=6Hz,J=3Hz,1H),8.47 (t,J=1Hz,1H),8.50 (d,J=2Hz,1H),8.82 (d,J=2Hz,1H),9.09 (d,J=6Hz,1H),9.71 (dd,J=3Hz,J=1Hz,1H),11.16 (s,1H),14.16 (brs,1H);ESIMS实测值C₂₃H₂₃N₇O m/z 414.1 (M+H)。

[0861]

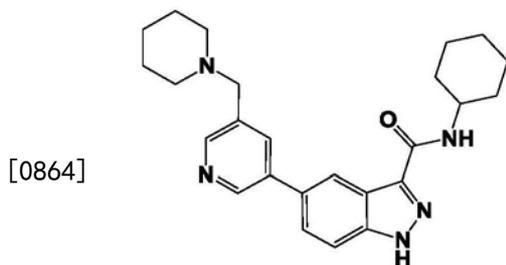


76

[0862] 5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基甲基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 76。

[0863] 白色固体(26.8mg,0.06毫摩尔,产率为27%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.38-1.39

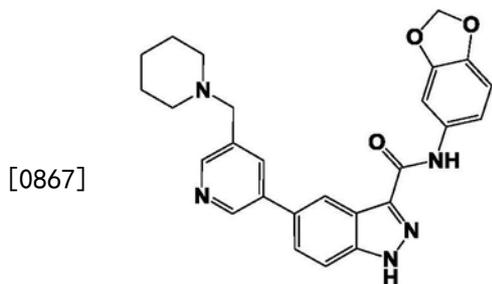
(m, 2H), 1.49-1.51 (m, 4H), 2.36-2.37 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.53 (d, J=6Hz, 2H), 7.35 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.74-7.80 (m, 3H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.45-8.46 (m, 1H), 8.48-8.49 (m, 1H), 8.58-8.59 (m, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 9.17 (t, J=6Hz, 1H), 13.77 (s, 1H); ESIMS 实测值 $C_{25}H_{26}N_6O$ m/z 427 (M+H)。



77

[0865] N-环己基-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-3-甲酰胺77。

[0866] 白色固体 (50.4mg, 0.12毫摩尔, 产率为72.5%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.12-1.47 (m, 7H), 1.50-1.53 (m, 4H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.73-1.75 (m, 2H), 1.83-1.84 (m, 2H), 2.37-2.38 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.81-3.87 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.14 (d, J=8Hz, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.47 (d, J=2Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 13.67 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{25}H_{31}N_5O$ m/z 418 (M+H)。

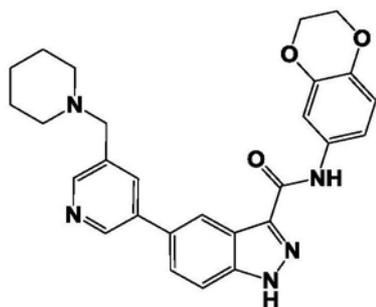


78

[0868] N-(苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-咪唑-3-甲酰胺78。

[0869] 白色固体 (48.6mg, 0.11毫摩尔, 产率为22.1%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.37-1.43 (m, 2H), 1.51 (quin, J=5Hz, 4H), 2.36-2.42 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.01 (s, 2H), 6.90 (d, J=9Hz, 1H), 7.37 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H), 7.57 (d, J=2Hz, 1H), 7.91 (dd, J=9Hz, J=Hz, 1H), 7.82 (dd, J=9Hz, J=1Hz, 1H), 7.99 (t, J=2Hz, 1H), 8.47 (dd, J=12Hz, J=2Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 10.34 (s, 1H), 13.89 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{26}H_{25}N_5O_3$ m/z 456.0 (M+H)。

[0870]

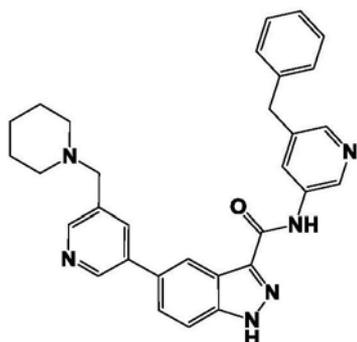


79

[0871] N-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂苝-6-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺79。

[0872] 白色固体(98.4mg,0.21毫摩尔,产率为38.7%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 1.36-1.42(m,2H),1.51(quin,J=5Hz,4H),2.34-2.41(m,4H),3.56(s,2H),4.20-4.27(m,4H),6.82(d,J=9Hz,1H),7.35(dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),7.51(d,J=3Hz,1H),7.78(dd,J=9Hz,J=1Hz,1H),7.81(dd,J=9Hz,J=1Hz,1H),7.98(t,J=2Hz,1H),8.47(dd,J=12Hz,J=2Hz,1H),8.81(d,J=2Hz,1H),10.26(s,1H),13.87(brs,1H);ESIMS实测值C₂₇H₂₇N₅O₃ m/z 470.4(M+H)。

[0873]

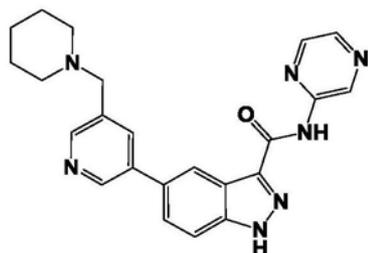


80

[0874] N-(5-苄基吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺80。

[0875] 白色固体(81.9mg,0.16毫摩尔,产率为59%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 1.39-1.41(m,2H),1.49-1.53(m,4H),2.37-2.39(m,4H),3.56(s,2H),4.00(s,2H),7.20-7.23(m,1H),7.28-7.34(m,4H),7.79-7.84(m,2H),7.98-7.99(m,1H),8.23-8.24(m,1H),8.25(d,J=2Hz,1H),8.45-8.46(m,1H),8.49(d,J=2Hz,1H),8.81(d,J=2Hz,1H),8.89(d,J=2Hz,1H),10.65(s,1H),13.97(s,1H);ESIMS实测值C₃₁H₃₀N₆O m/z 503(M+H)。

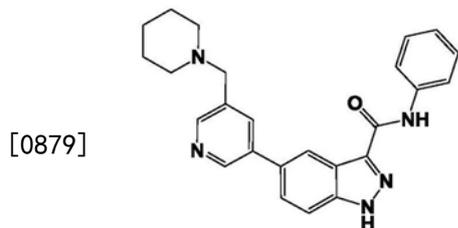
[0876]



81

[0877] 5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-(吡嗪-2-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 81。

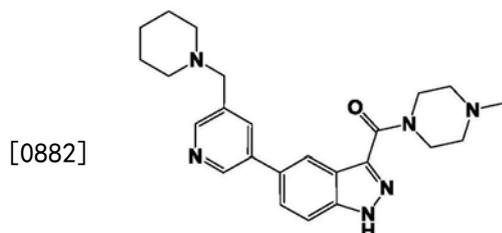
[0878] 白色固体(104mg,0.25毫摩尔,产率为41.7%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.35-1.42 (m,2H),1.51(quin,J=5Hz,4H),2.33-2.42 (m,4H),3.57 (s, 2H),7.83 (d,J=9Hz,1H),7.85 (d,J=9Hz,1H),8.00 (s,1H),8.45 (d,J=2Hz, 1H),8.46 (s,1H),8.50 (s,1H),8.83 (d,J=2Hz,1H),9.50 (s,1H),10.36 (s,1H),14.11 (brs,1H);ESIMS实测值C₂₃H₂₃N₇O m/z 413.9 (M+H)。



82

[0880] N-苯基-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺82。

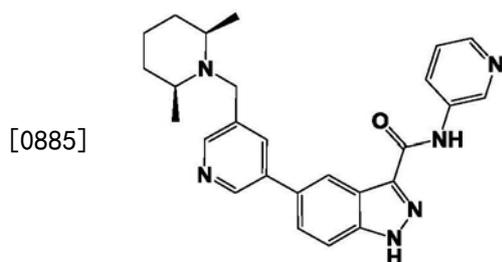
[0881] 白色固体(97.8mg,0.24毫摩尔,产率为81%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.39-1.40 (m,2H),1.49-1.53 (m,4H),2.37-2.39 (m,4H),3.57 (s,2H),7.09-7.12 (m,1H),7.34-7.37 (m,2H),7.80 (d,J=9Hz,1H),7.83 (dd,J=9Hz,2Hz,1H),7.907.92 (m,2H),7.99-8.00 (m,1H),8.47-8.48 (m,1H),8.49 (d,J=2Hz,1H),8.81 (d,J=2Hz,1H),10.40 (s,1H),13.92 (s,1H);ESIMS实测值 C₂₅H₂₅N₅O m/z 412 (M+H)。



83

[0883] (4-甲基哌嗪-1-基)(5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)甲酮 83。

[0884] 浅黄色无定形固体(74.6mg,0.18毫摩尔,产率为93%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.38-1.39 (m,2H),1.48-1.53 (m,4H),2.22 (s,3H),2.36-2.41 (m,8H),3.55 (s,2H),3.72-3.73 (m,2H),4.01-4.02 (m,2H),7.73 (d,J=9Hz,1H),7.79 (dd,J=9Hz,J=2Hz,1H),7.95-7.96 (m,1H),8.22 (d,J=1Hz,1H),8.46 (d,J=2Hz,1H),8.78 (d,J=2Hz,1H),13.64 (s,1H);ESIMS实测值 C₂₄H₃₀N₆O m/z 419 (M+H)。

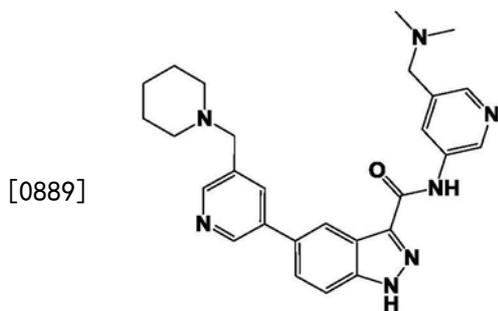


[0886]

84

[0887] 5-(5-(((2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基)甲基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺84。

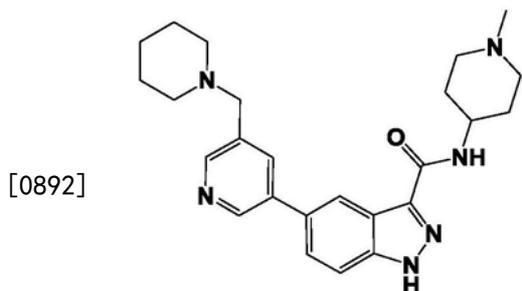
[0888] 棕色固体(76.5mg,0.17毫摩尔,产率为75.5%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δppm 1.00 (d, J=6Hz, 6H), 1.21-1.35 (m, 3H), 1.55 (d, J=11Hz, 2H), 1.60-1.65 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 7.40 (dd, J=7Hz, 3Hz, 1H), 7.79 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H), 7.83 (dd, J=9Hz, J=1Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.29-8.35 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.60 (d, J=2Hz, 1H), 8.73 (d, J=2Hz, 1H), 9.08 (d, J=3Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.00 (brs, 1H); ESIMS实测值C₂₆H₂₈N₆O m/z 441.3 (M+H)。



86

[0890] N-(5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺86。

[0891] 白色固体(41.5mg,0.09毫摩尔,产率为72%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.54 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 2.36-2.39 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 7.81 (d, J=9Hz, 1H), 7.85 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 1H), 8.00-8.01 (m, 1H), 8.21 (d, J=2Hz, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.49-8.50 (m, 2H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 8.91 (d, J=2Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 14.01 (brs, 1H); ESIMS实测值C₂₇H₃₁N₇O m/z 470 (M+H)。

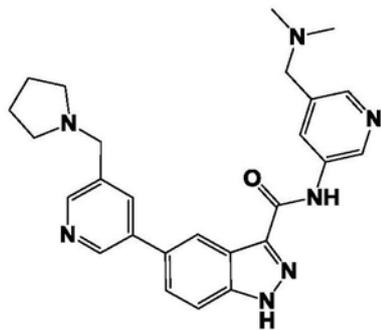


87

[0893] N-(1-甲基哌啶-4-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺87。

[0894] 白色无定形固体(18.2mg,0.04毫摩尔,产率为59.8%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 1.66-1.75 (m, 4H), 1.95-2.00 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.37-2.38 (m, 4H), 2.77 (d, J=11Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.81-3.83 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.25 (d, J=8Hz, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.47 (d, J=2Hz, 1H), 8.78 (d, J=2Hz, 1H), 13.70 (s, 1H); ESIMS实测值C₂₅H₃₂N₆O m/z 433 (M+H)。

[0895]

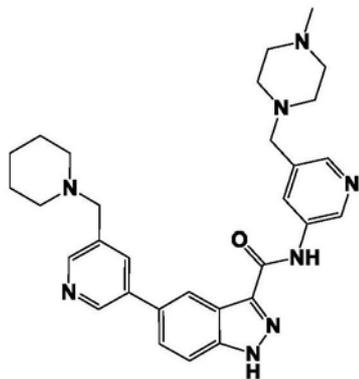


106

[0896] N-(5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-5-(5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺106。

[0897] 白色固体(39.4mg,0.09毫摩尔,产率为74%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.71-1.73 (m,4H), 2.49-2.50 (m,4H), 2.18 (s,6H), 3.43 (s,2H), 3.71 (s, 2H), 7.81 (d, J=9Hz, 1H), 7.84 (ABq, J=9Hz, 1H), 8.02-8.03 (m, 1H), 8.21 (d, J=2Hz, 1H), 8.37-8.38 (m, 1H), 8.48-8.49 (m, 1H), 8.51 (d, J=2Hz, 1H), 8.83 (d, J=2Hz, 1H), 8.91 (d, J=2Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 13.98 (s, 1H); ESIMS实测值C₂₆H₂₉N₇O m/z 456 (M+H)。

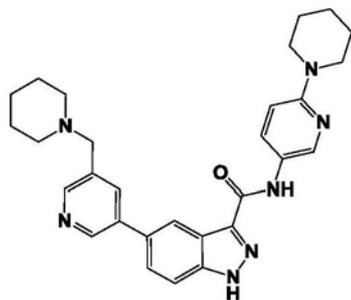
[0898]



124

[0899] N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺124。

[0900]



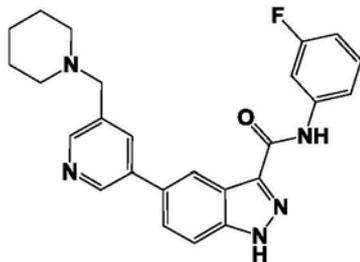
126

[0901] N-(6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺126。

[0902] 灰色固体(92.7mg,0.19毫摩尔,产率为29.0%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.48-1.64 (m,12H), 2.32-2.43 (m,4H), 3.48 (t, J=4.5Hz, 4H), 3.56 (s,2H), 6.83 (d, J=9Hz,

1H), 7.80 (ABq, J=10Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.47 (d, J=10Hz, 2H), 8.55 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.81 (d, J=2Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 13.86 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{29}H_{33}N_7O$ m/z 496.5 (M+H)。

[0903]

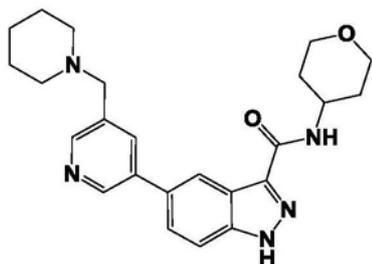


162

[0904] N-(3-氟苯基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 162。

[0905] 白色固体(176mg, 0.41毫摩尔, 产率为56.8%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.47-1.55 (m, 4H), 2.38 (brs, 4H), 3.56 (s, 2H), 6.93 (dt, J=9Hz, J=3Hz, 1H), 7.39 (q, J=8Hz, 1H), 7.75 (dd, J=8Hz, J=1Hz, 1H), 7.82 (d/Abq, J=9Hz, J=1Hz, 2H), 7.89 (td, J=12Hz, J=2Hz, 1H), 7.99 (t, J=2Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (d, J=2Hz, 1H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 10.66 (s, 1H), 13.97 (brs, 1H); ESIMS实测值 $C_{25}H_{24}FN_5O$ m/z 430.0 (M+H)。

[0906]

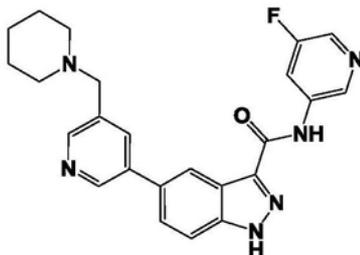


163

[0907] 5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 163。

[0908] 茶色无定形固体(88mg, 0.21毫摩尔, 产率为88%)。 1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm 1.39-1.40 (m, 2H), 1.49-1.53 (m, 4H), 1.69-1.76 (m, 4H), 2.37-2.38 (m, 4H), 3.39-3.42 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.88-3.90 (m, 2H), 4.05-4.10 (m, 1H), 7.74 (d, J=9Hz, 1H), 7.77-7.79 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 8.37 (d, J=8Hz, 1H), 8.41-8.42 (m, 1H), 8.47 (d, J=2Hz, 1H), 8.79 (d, J=2Hz, 1H), 13.72 (s, 1H); ESIMS实测值 $C_{24}H_{29}N_5O_2$ m/z 420 (M+H)。

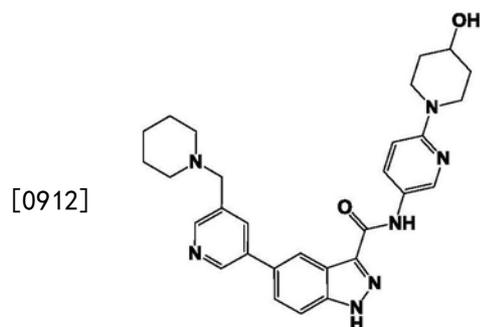
[0909]



168

[0910] N-(5-氟吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺168。

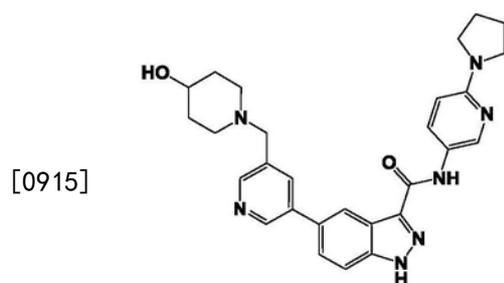
[0911] 白色固体(286mg,0.66毫摩尔,产率为56%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 1.39(m,2H), 1.49-1.53(m,4H), 2.38(brs,4H), 3.56(s,2H), 7.81-7.86(m,2H), 7.99(s,1H), 8.31-8.34(m,2H), 8.47(s,1H), 8.49(d,J=1.3Hz,1H), 8.82(d,J=1.7Hz,1H), 8.99(s,1H), 10.97(s,1H), 14.07(brs,1H);ESIMS实测值C₂₄H₂₃FN₆O m/z 431.4(M+H)。



169

[0913] N-(6-(4-羟基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺169。

[0914] 灰白色固体(33mg,0.06毫摩尔,产率为53.8%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 1.32-1.43(m,4H), 1.45-1.57(m,4H), 1.74-1.83(m,2H), 2.33-2.44(m,4H), 3.04(t,J=10Hz,2H), 3.56(s,2H), 3.63-3.73(m,1H), 3.93-4.02(m,2H), 4.72(s,1H), 6.85(d,J=9Hz,1H), 7.80(ABq,J=10Hz,2H), 7.99(d,J=7Hz,2H), 8.47(d,J=10Hz,2H), 8.54(s,1H), 8.81(s,1H), 10.28(s,1H), 13.87(s,1H);ESIMS实测值C₂₉H₃₃N₇O₂m/z 512.3(M+H)。

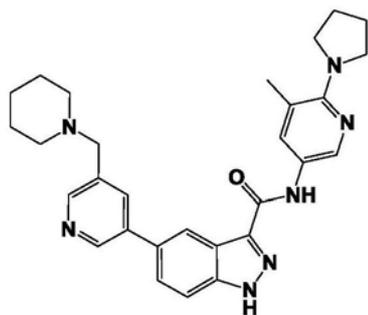


170

[0916] 5-(5-(4-羟基哌啶-1-基)甲基)吡啶-3-基)-N-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺170。

[0917] 灰白色固体(125.4mg,0.25毫摩尔,产率为73.2%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 1.93-1.96(m,4H), 2.09-2.12(m,2H), 2.70-2.72(m,2H), 3.37-3.39(m,4H), 3.46-3.47(m,1H), 3.58(s,1H), 4.52(d,J=4Hz,1H), 6.46d,J=9Hz,1H, 7.77-7.82(m,2H), 7.95-7.98(m,2H), 8.44-8.48(m,2H), 8.49(d,J=2.5Hz,1H), 8.80(d,J=2.1Hz,1H), 10.20(s,1H), 13.85(s,1H);ESIMS实测值C₂₈H₃₁N₇O₂m/z 498(M+H)。

[0918]

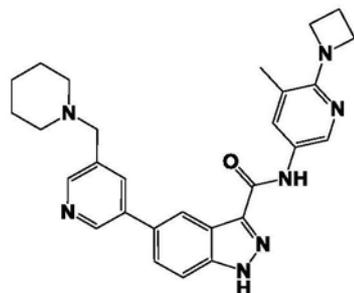


172

[0919] N-(5-甲基-6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺172。

[0920] 灰白色固体(186mg,0.38毫摩尔,产率为72.2%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.34-1.43 (m,2H),1.47-1.55 (m,4H),1.82-1.89 (m,4H),2.30s,3H),2.33-2.42 (m,4H),3.43 (t, J=6.6Hz,4H),3.56 (s,2H),7.81 (ABq, J=10Hz,2H),7.89 (d, J=2Hz,1H),7.98 (s,1H),8.38 (d, J=2Hz,1H),8.47 (d, J=8Hz,2H),8.81 (d, J=2Hz,1H),10.24 (s,1H),13.86 (s,1H);ESIMS实测值 C₂₉H₃₃N₇O m/z 496.4 (M+H)。

[0921]

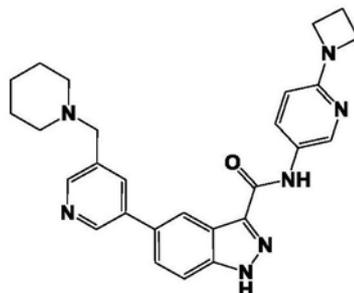


173

[0922] N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)-5-甲基吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺173。

[0923] 灰白色固体(184mg,0.38毫摩尔,产率为62.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.35-1.43 (m,2H),1.47-1.54 (m,4H),2.16 (s,3H),2.22 (quin, J=7Hz,2H),2.34-2.42 (m,4H),3.56 (s,2H),4.00 (t, J=7Hz,4H),7.81 (ABq, J=10Hz,2H),7.85 (d, J=2Hz,1H),8.39 (d, J=2Hz,1H),8.47 (d, J=10Hz,2H),8.81 (d, J=2Hz,1H),10.24 (s,1H),13.87 (s,1H);ESIMS实测值C₂₈H₃₁N₇O m/z 482.0 (M+H)。

[0924]

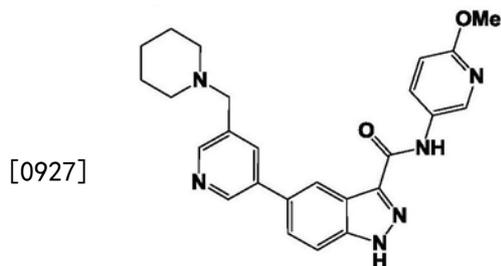


174

[0925] N-(6-(氮杂环丁烷-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-

吡啶-3-甲酰胺174。

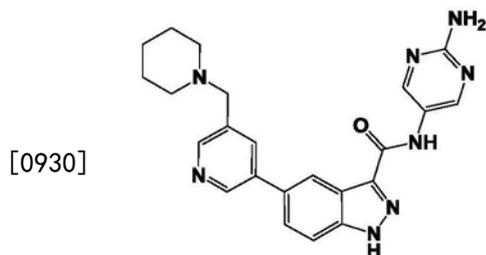
[0926] 白色固体(14.9mg,0.03毫摩尔,产率为11.0%)。¹H NMR(DMSO-*d*₆) δppm 1.36-1.43(m,2H),1.47-1.54(m,4H),2.32(quin,J=7Hz,2H),2.35-2.42(m,4H),3.56(s,2H),3.92(t,J=7Hz,4H),6.39(d,J=9Hz,1H),7.77-7.83(m,2H),7.98(dd,J=9Hz,J=2Hz,2H),8.42-8.53(m,3H),8.78-8.84(m,1H),10.27(s,1H),13.87(s,1H);ESIMS实测值C₂₇H₂₉N₇O m/z 468.0(M+H)。



175

[0928] N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺175。

[0929] 白色固体(31.2mg,0.07毫摩尔,产率为25.8%)。¹H NMR(DMSO-*d*₆) δppm 1.36-1.43(m,2H),1.47-1.55(m,4H),2.33-2.42(m,4H),3.56(s,2H),3.85(s,3H),6.84(d,J=9Hz,1H),7.81(ABq,J=12Hz,2H),7.98(s,1H),8.18(dd,J=9Hz,J=2.7Hz,1H),8.47(dd,J=10Hz,J=1Hz,2H),8.65(d,J=2.6Hz,1H),8.81(d,J=2Hz,1H),10.50(s,1H),13.91(brs,1H);ESIMS实测值C₂₅H₂₆N₆O₂m/z 443.4(M+H)。

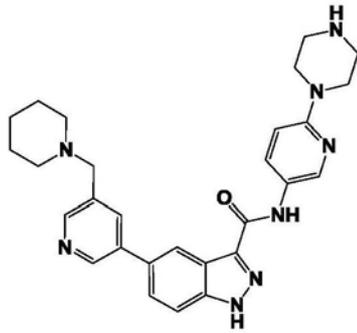


176

[0931] N-(2-氨基嘧啶-5-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺176。

[0932] 黄色固体(412mg,0.96毫摩尔,产率为52.5%)。¹H NMR(DMSO-*d*₆) δppm 1.37-1.43(m,2H),1.47-1.54(m,4H),2.35-2.41(m,4H),3.56(s,2H),6.49(s,2H),7.81(ABq,J=10Hz,2H),7.98(s,1H),8.47(dd,J=12Hz,J=2Hz,2H),8.63(s,1H),8.81(d,J=2Hz,1H),10.32(s,1H),13.91(s,1H);ESIMS实测值C₂₃H₂₄N₈O m/z 429.3(M+H)。

[0933]

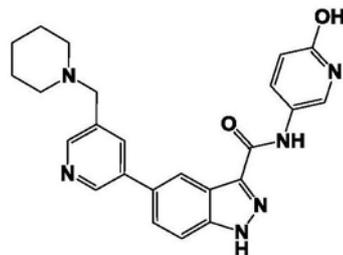


177

[0934] N-(6-(哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺177。

[0935] 茶色固体(160mg,0.32毫摩尔,产率为28.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.37-1.43 (m,2H),1.48-1.54 (m,4H),2.34-2.41 (m,4H),2.79 (t,J=5Hz,4H),3.36 (t,J=5Hz,4H),3.56 (s,2H),6.82 (d,J=9Hz,1H),7.81 (ABq, J=10Hz,2H),7.98 (s,1H),8.02 (dd,J=9Hz, J=2.7Hz,1H),8.47 (dd,J=9Hz, J=2Hz,2H),8.57 (d,J=2.5Hz,1H),8.81 (d,J=2Hz,1H),10.29 (s,1H);ESIMS 实测值C₂₈H₃₂N₈O m/z 497.1 (M+H)。

[0936]

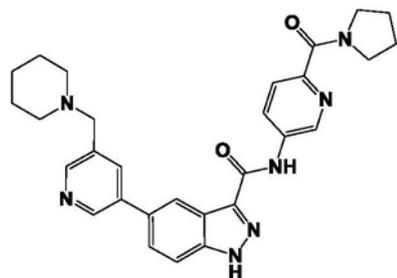


178

[0937] N-(6-羟基吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺178。

[0938] 灰白色固体(78.3mg,0.18毫摩尔,产率为52.4%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.36-1.43 (m,2H),1.48-1.54 (m,4H),2.35-2.42 (m,4H),3.56 (s,2H),6.38 (d,J=10Hz,1H),7.80 (ABq,J=11Hz,2H),7.83 (dd,J=10Hz, J=3Hz,1H),7.97 (s,1H),8.04 (d,J=2.5Hz,1H),8.44 (s,1H),8.48 (d,J=2Hz,1H),8.80 (d,J=2Hz,1H),10.27 (s,1H),11.42 (brs,1H),13.87 (brs,1H);ESIMS实测值C₂₄H₂₄N₆O₂m/z 429.1 (M+H)。

[0939]



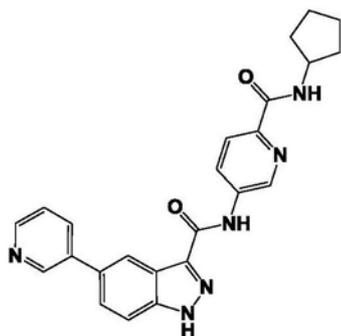
179

[0940] 5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡

唑-3-甲酰胺179。

[0941] 浅黄色固体(61mg,0.12毫摩尔,产率为37.8%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δppm 1.37-1.43 (m,2H), 1.48-1.55 (m,4H), 1.82-1.90 (m,4H), 2.38 (brs, 4H), 3.17 (d, J=5Hz, 2H), 3.51 (t, J=7Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.70 (t, J=7Hz, 2H), 7.79 (d, J=9Hz, 1H), 7.84 (Abq, J=11Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.46 (dd, J=9Hz, J=2.5Hz, 1H), 8.48 (dd, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 8.82 (d, J=2Hz, 1H), 9.10 (d, J=2Hz, 1H), 10.91 (s, 1H), 14.05 (brs, 1H); ESIMS实测值 C₂₉H₃₁N₇O₂m/z 510.6 (M+H)。

[0942]

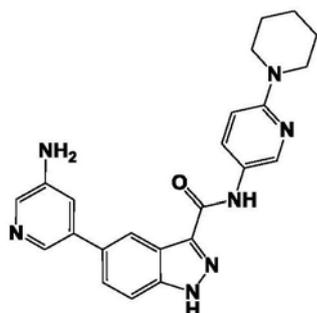


181

[0943] N-(6-(环戊基氨基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 181。

[0944] 浅黄色固体(18mg,0.04毫摩尔,产率为16.6%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δppm 1.50-1.64 (m,4H), 1.67-1.76 (m,2H), 1.85-1.94 (m,4H), 4.24 (quin, J=8Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8Hz, J=5Hz, 1H), 7.84 (ABq, 2H), 8.03 (d, J=9Hz, 1H), 8.14 (d, J=8Hz, 1H), 8.45 (d, J=8Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.54 (dd, J=9Hz, J=2.5Hz, 1H), 8.60 (d, J=4Hz, 1H), 8.94 (d, J=2Hz, 1H), 9.16 (d, J=2Hz, 1H), 10.97 (s, 1H), 14.08 (brs, 1H); ESIMS实测值 C₂₄H₂₂N₆O₂m/z 427.1 (M+H)。

[0945]

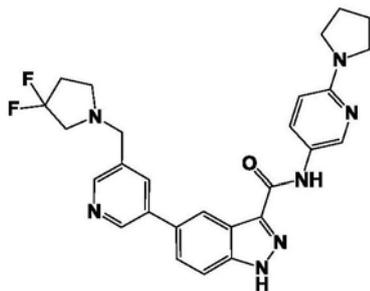


182

[0946] 5-(5-氨基吡啶-3-基)-N-(6-(哌啶-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺 182。

[0947] 灰白色固体(23.4mg,0.06毫摩尔,产率为19.4%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆) δppm 1.51-1.63 (m,6H), 3.47 (t, J=5Hz, 4H), 5.45 (s, 2H), 6.83 (d, J=10Hz, 1H), 7.24 (t, J=2Hz, 1H), 7.73 (dq, J=9Hz, J=2Hz, 2H), 7.94 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.00 (dd, J=9Hz, J=2.5Hz, 1H), 8.08 (d, J=2Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.56 (d, J=2.5Hz, 1H), 10.27 (s, 1H), 13.84 (s, 1H); ESIMS实测值 C₂₃H₂₃N₇O m/z 414.3 (M+H)。

[0948]

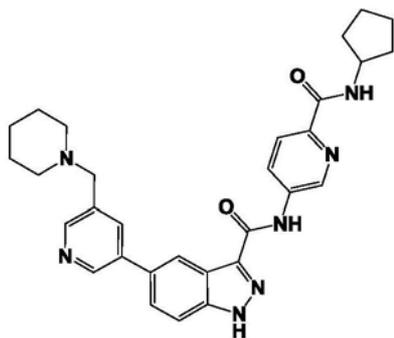


183

[0949] 5-(5-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-3-基)-N-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺183。

[0950] 灰白色固体(307mg,0.61毫摩尔,产率为39.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.95 (t, J=6.5Hz, 4H), 2.28 (tt, J=13.5Hz, J=7Hz, 2H), 2.76 (t, J=7Hz, 2H), 2.94 (t, J=13.5Hz, 2H), 3.38 (t, J=6.5Hz, 4H), 3.77 (s, 2H), 6.46 (d, J=9Hz, 1H), 7.81 (dq, J=8.5Hz, J=1.5Hz, 2H), 7.97 (dd, J=9Hz, J=2.5Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.84 (d, J=2Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), 13.87 (s, 1H); ESIMS实测值C₂₇H₂₇F₂N₇O m/z 504.0 (M+H)。

[0951]

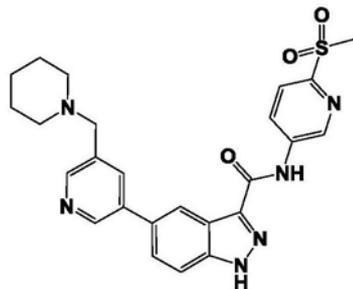


184

[0952] N-(6-(环戊基氨基甲酰基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺184。

[0953] 白色固体(3.2mg,0.01毫摩尔,产率为18.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.36-1.43 (m, 2H), 1.43-1.64 (m, 8H), 1.64-1.76 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 2.38 (brs, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.24 (quin, J=7Hz, 1H), 7.84 (ABq, J=10Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.03 (d, J=9Hz, 1H), 8.44 (d, J=8Hz, 1H), 8.48 (dd, J=8Hz, J=2Hz, 2H), 8.55 (dd, J=9Hz, J=2.5Hz, 1H), 8.82 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.16 (d, J=2.5Hz, 1H), 10.98 (s, 1H), 14.06 (brs, 1H); ESIMS实测值C₃₀H₃₃N₇O₂m/z 524.5 (M+H)。

[0954]

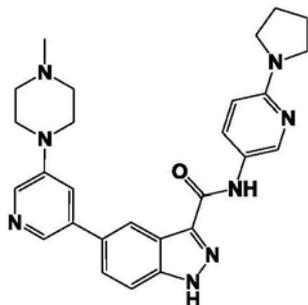


185

[0955] N-(6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺185。

[0956] 白色固体(72mg,0.15毫摩尔,产率为56.4%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.36-1.43 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 4H), 2.39 (brs, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 7.85 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 8.49 (dd, J=10Hz, J=1.5Hz, 2H), 8.83 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.26 (d, J=2.5Hz, 1H), 11.19 (s, 1H), 14.13 (brs, 1H); ESIMS实测值C₂₅H₂₆N₆O₃S m/z 491.1 (M+H)。

[0957]

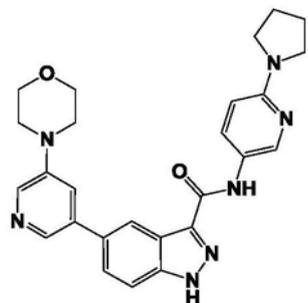


186

[0958] 5-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-N-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺186。

[0959] 灰白色固体(196mg,0.41毫摩尔,产率为47.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.89-1.98 (m, 4H), 2.27 (brs, 3H), 3.25-3.42 (m, 12H), 6.45 (d, J=9Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.77 (q, J=8.5Hz, 2H), 7.96 (d, J=6.5Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.5Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 13.83 (s, 1H); ESIMS实测值C₂₇H₃₀N₈O m/z 483.4 (M+H)。

[0960]



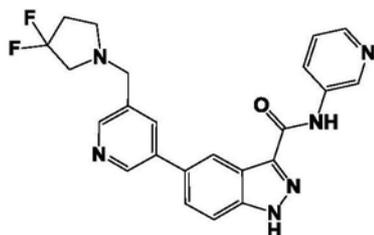
187

[0961] 5-(5-(吗啉代吡啶-3-基)-N-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺

187。

[0962] 白色固体 (92mg, 0.20毫摩尔, 产率为43.5%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.94 (t, J=6.5Hz, 4H), 3.28 (t, J=4.5Hz, 4H), 3.38 (t, J=6.5Hz, 4H), 3.78 (t, J=4.5Hz, 4H), 6.45 (d, J=9Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.77 (dq, J=8.5Hz, J=1.5Hz, 2H), 7.96 (dd, J=9Hz, J=2.5Hz, 1H), 8.33 (dd, J=6.5Hz, J=3Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.5Hz, 1H), 10.21 (s, 1H), 13.83 (s, 1H); ESIMS实测值 C₂₆H₂₇N₇O₂m/z 470.5 (M+H)。

[0963]

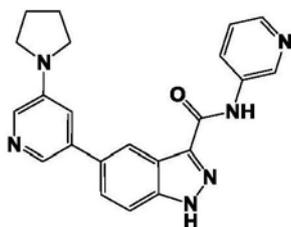


188

[0964] 5-(5-((3,3-二氟吡咯烷-1-基)甲基)吡啶-3-基)-N-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺188。

[0965] 白色固体 (209mg, 0.48毫摩尔, 产率为56.6%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 2.23-2.32 (m, 2H), 2.76 (t, J=7Hz, 2H), 2.94 (t, J=13.5Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 7.40 (q, J=8Hz, 1H), 7.83 (dq, J=8Hz, J=2Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.31-8.34 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.53 (d, J=2Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.5Hz, 1H), 9.08 (d, J=2Hz, 1H), 10.70 (s, 1H), 14.01 (brs, 1H); ESIMS实测值 C₂₃H₂₀F₂N₆O m/z 435.2 (M+H)。

[0966]

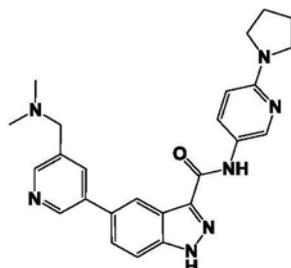


189

[0967] N-(吡啶-3-基)-5-(5-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-甲酰胺189。

[0968] 白色固体 (30mg, 0.08毫摩尔, 产率为26.0%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δppm 1.91-2.05 (m, 4H), 3.33-3.39 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 7.40 (q, J=8Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.96 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.30-8.34 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 9.07 (d, J=2Hz, 1H), 10.68 (s, 1H), 13.97 (brs, 1H); ESIMS实测值 C₂₂H₂₀N₆O m/z 385.2 (M+H)。

[0969]



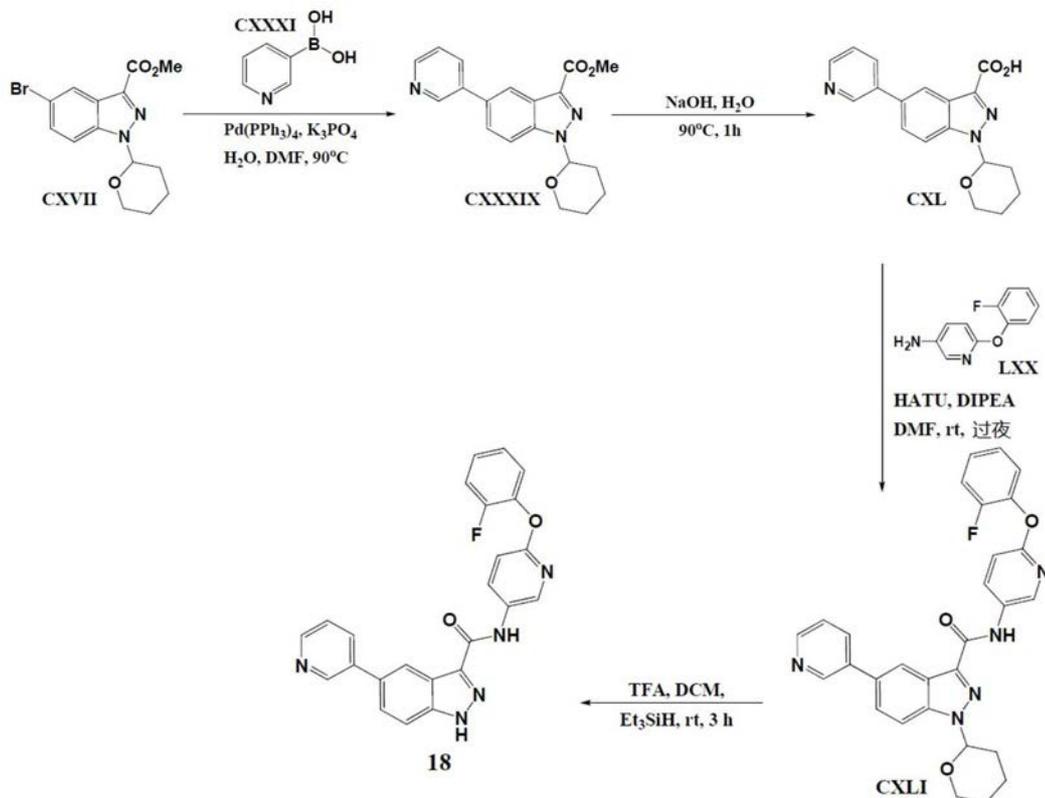
190

[0970] 5-(5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-N-(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺190。

[0971] 白色固体(142mg,0.32毫摩尔,产率为39.7%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δ_{ppm} 1.92-1.97(m,4H),2.20(s,6H),3.35-3.40(m,4H),3.53(s,2H),6.46(d,J=9Hz,1H),7.80(dq,J=9Hz,J=1.5Hz,2H),7.97(dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),8.00(s,1H),8.46-8.50(m,3H),8.82(d,J=2.5Hz,1H),10.22(s,1H),13.86(brs,1H);ESIMS实测值C₂₅H₂₇N₇O m/z 442.4(M+H)。

[0972] 实施例6

[0973] N-(6-(2-氟苯氧基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(18)的制备如以下方案32所述。



[0974]

方案 32

[0975] 步骤1

[0976] 向5-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(CXVII)(7.0克,20.6毫摩尔)的DMF(80毫升)和水(16毫升)的溶液中加入K₃PO₄(6.56克,30.9毫摩尔),吡啶-3-基硼酸(CXXXI)(2.79克,22.7毫摩尔),Pd(PPh₃)₄(1.19克,1.03毫摩尔)。用氩气吹扫溶液,在90°C加热3小时。溶液冷却至室温,然后减压浓缩。将残余物溶解在DCM中,用水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,然后在真空下蒸发。残留物在硅胶柱上纯化(100%DCM→1.5:98.5MeOH:DCM),得到橙色油状5-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-羧酸甲酯(CXXXIX)(6.28克,18.6毫摩尔,产率为90%),室温下固化。ESIMS实测值C₁₉H₁₉N₃O₃m/z 338.0(M+H)。

[0977] 步骤2

[0978] 根据方案25,步骤4所述方法制备中间体5-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-

基)-1H-吡啶-3-羧酸(CXL)。白色固体(900mg,2.78毫摩尔,产率为15%)。ESIMS实测值 $C_{18}H_{17}N_3O_3m/z$ 324.1(M+H)。

[0979] 步骤3

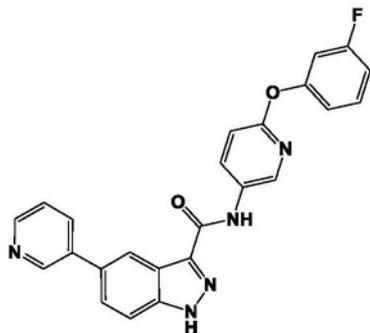
[0980] 根据方案28,步骤3所述方法制备中间体N-(6-(2-氟苯氧基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(CXLI)。灰白色固体(207mg,0.41毫摩尔,产率为66%)。 1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm 1.60-1.69(m,2H),1.76-1.87(m,1H),2.03-2.13(m,2H),2.56-2.65(m,1H),3.84(dt,J=11Hz,J=4Hz,1H),3.99(t,J=11Hz,1H),6.07(dd,J=10Hz,J=2Hz,1H),6.98(dd,J=3Hz,J=2Hz,1H),7.03-7.08(m,2H),7.14(d,J=9Hz,1H),7.46(t,J=7Hz,1H),7.61(dd,J=8Hz,J=5Hz,1H),7.91(dd,J=9Hz,J=2Hz,1H),8.05(d,J=9Hz,1H),8.25(d,J=8Hz,1H),8.37(dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),8.49(s,1H),8.64(dd,J=5Hz,J=2Hz,1H),8.66(d,J=3Hz,1H),9.00(d,J=2Hz,1H),10.59(s,1H);ESIMS实测值 $C_{29}H_{24}FN_5O_3m/z$ 509.2(M+H)。

[0981] 步骤4

[0982] 根据方案28,步骤4所述方法制备N-(6-(2-氟苯氧基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(18)。白色固体(128mg,0.30毫摩尔,产率为54.7%)。 1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm 7.16(d,J=9Hz,1H),7.23-7.39(m,4H),7.52(dd,J=8Hz,J=5Hz,1H),7.79-7.85(m,2H),8.13(td,J=8Hz,J=2Hz,1H),8.38(dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),8.46(s,1H),8.56(d,J=3Hz,1H),8.59(dd,J=5Hz,J=1Hz,1H),8.93(d,J=2Hz,1H),10.65(s,1H),13.96(brs,1H);ESIMS实测值 $C_{24}H_{16}FN_5O_2m/z$ 426.0(M+H)。

[0983] 根据上述实施例6所述的步骤制备以下化合物。

[0984]



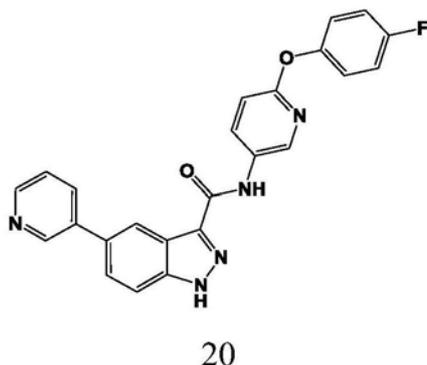
[0985]

19

[0986] N-(6-(3-氟苯氧基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺19。

[0987] 灰白色固体(148mg,0.35毫摩尔,产率为89.3%)。 1H NMR(DMSO- d_6) δ ppm 6.98(dd,J=8Hz,J=2Hz,1H),7.01-7.06(m,2H),7.13(d,J=9Hz,1H),7.44(q,J=7Hz,1H),7.53(dd,J=8Hz,J=5Hz,1H),7.80-7.85(m,2H),8.14(td,J=6Hz,J=2Hz,1H),8.40(dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),8.47(s,1H),8.60(dd,J=5Hz,J=1Hz,1H),8.69(d,J=3Hz,1H),8.93(d,J=2Hz,1H),10.71(s,1H),13.99(s,1H);ESIMS实测值 $C_{24}H_{16}FN_5O_2m/z$ 426.0(M+H)。

[0988]



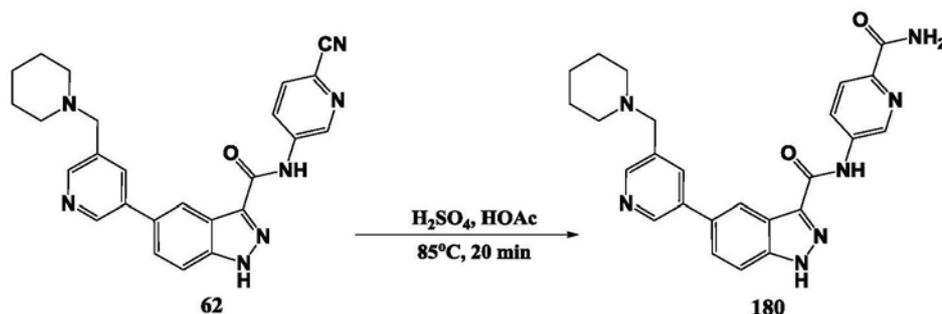
[0989] N-(6-(4-氟苯氧基)吡啶-3-基)-5-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺20。

[0990] 白色固体(82mg,0.19毫摩尔,产率为91.8%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 7.08(d,J=9Hz,1H),7.15-7.21(m,2H),7.22-7.27(m,2H),7.67(dd,J=8Hz,J=5Hz,1H),7.81-7.88(m,2H),8.31(d,J=8Hz,1H),8.36(dd,J=9Hz,J=3Hz,1H),8.51(s,1H),8.63(d,J=3Hz,1H),8.66(dd,J=5Hz,J=1Hz,1H),9.02(d,2Hz,1H),10.67(s,1H),14.00(s,1H);ESIMS实测值C₂₄H₁₆FN₅O₂ m/z 426.0(M+H)。

[0991] 实施例7

[0992] N-(6-氨甲酰基吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(180)的制备如以下方案33所述。

[0993]



[0994] 步骤1

[0995] 向在85°C加热的N-(6-氰基吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(62)(200mg,0.45毫摩尔)的冰醋酸(2毫升)溶液中小心逐滴加入硫酸(2毫升)。反应液在85°C再加热20分钟,然后倒入冰中。溶液用冷的5N NH₄OH碱化。形成的固体过滤,用冷水洗涤,真空干燥。干燥固体悬浮在DCM中,加入几滴MeOH。不溶性固体经过滤并丢弃。滤液浓缩并再次悬浮在DCM中,煮沸15分钟并过滤。固体真空干燥,得到白色固体状N-(6-氨甲酰基吡啶-3-基)-5-(5-(哌啶-1-基甲基)吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(180)(192mg,0.42毫摩尔,产率为93.7%)。¹H NMR(DMSO-d₆) δppm 1.36-1.42(m,2H),1.48-1.55(m,4H),2.38(brs,4H),3.56(s,2H),7.49(s,1H),7.65(d,J=9Hz,1H),7.80(d,J=9Hz,1H),7.97(s,1H),8.03(s,2H),8.41(s,1H),8.45(d,J=2Hz,1H),8.54(dd,J=9Hz,J=2.5Hz,1H),8.80(d,J=2Hz,1H),9.15(d,J=2Hz,1H),10.83(brs,1H);ESIMS实测值C₂₅H₂₅N₇O₂ m/z 456.4(M+H)。

[0996] 给药和药物组合物

[0997] 一些实施方式包括以药物组合物的形式给予本文所述的化合物,所述组合物包含:(a)安全且治疗有效量的吡啶-3-甲酰胺或其相应的对映异构体、非对映异构体或互变异构体,或药学上可接受的盐;和(b)药学上可接受的载体。

[0998] 在一些实施方式中,本文所述的方法还包括将本发明化合物与其他已知药剂组合(一起或相继给药)给药。

[0999] 本文所述化合物或其药学上可接受的盐的给予可以通过用作类似用途的药剂的任意接受的给药途径,包括但不限于:口服给药、皮下给药、静脉内给药、鼻腔给药、局部给药、经皮给药、腹膜内给药、肌内给药、肺内给药、阴道给药、直肠给药、本体给药、神经-耳科给药、眼内给药、结膜下给药、经眼前房注射、玻璃体内给药、腹膜内给药、鞘内给药、膀胱内给药、胸膜内给药、经伤口灌洗、颊内给药、腹内给药、关节内给药、耳内给药、支气管内给药、囊内给药、脑膜内给药、经吸入给药、经气管或内支气管内点滴法、经直接滴注到肺空洞、脊柱内给药、滑膜腔内给药、胸内给药、经胸膜腔造口术灌洗、硬膜外给药、鼓室内给药、脑池内给药、血管内给药、心室内给药、骨内给药、经感染骨的灌洗、或者经作为假体装置中任意掺混物的一部分而施加。在治疗所述症状时常采用口服给药和胃肠外给药。

[1000] 旨在用于药学应用的本发明化合物可作为晶体或无定形产品给予。药学上可接受的组合物可包括固体、半固体、液体、溶液、胶体、脂质体、乳剂、混悬剂、络合物、团聚体和气溶胶。剂型包括:例如,片剂、胶囊剂、粉末剂、液体制剂、混悬剂、栓剂、气溶胶、植入物、控释制剂等。它们可以通过例如固体栓、粉末或薄膜,通过例如沉淀、结晶、研磨、磨碎、超临界流体处理、凝聚、络合凝聚、包封、乳化、络合作用、冻干、喷雾干燥或蒸发干燥等方法获得。微波或射频干燥可用于此目的。这些化合物也可以缓释或控释剂型给予,包括长效注射剂、渗透泵、丸剂(片剂和/或胶囊剂)、经皮(包括电转运)贴片、植入物等,用于以预定的速率长时间给予和/或定时、脉冲给予。

[1001] 所述化合物可单独给药,或者更常与传统药物运载体、赋形剂等组合给药。本文所用的术语“赋形剂”用于描述除本文提供的化合物以外的任何组分。药学上可接受的赋形剂包括但不限于:离子交换剂,氧化铝,硬脂酸铝,卵磷脂,自乳化药物递送系统(SEDSS),例如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯,药物剂型中使用的表面活性剂,例如吐温(Tweens)、泊洛沙姆或其它类似的聚合物递送基质,血清蛋白,例如人血清白蛋白,缓冲物质,例如磷酸盐,三羟甲基氨基甲烷(tris),甘氨酸,山梨酸,山梨酸钾,饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物,水,盐或电介质,例如硫酸鱼精蛋白,磷酸氢二钠,磷酸氢钾,氯化钠,锌盐,胶体二氧化硅,三硅酸镁,聚乙烯基吡咯烷酮,基于纤维素的物质,聚乙二醇,羧甲基纤维素钠,聚丙烯酸酯,蜡,聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物,以及羊毛脂。环糊精如 α -、 β 和 γ -环糊精,或化学改性的衍生物如羟烷基环糊精,包括2-和3-羟丙基-b-环糊精,或其它溶液化的衍生物也可用于提高文中所述的通式的化合物的递送。可制备包含0.005%-100%范围内的本文所述化合物的剂型或组合物,余量由非毒性运载体补足。所考虑的组合物可包含0.001%-100%的活性组分,在一个实施方式中为0.1-95%,在另一个实施方式中为75-85%,在又一个实施方式中20-80%。制备这种剂型的实际方法是已知的,或是本领域技术人员所明白的;例如参见雷明登药物科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第21版(Lippincott Williams&Wilkins,2005)。

[1002] 在一个优选的实施方式中,组合物可采取诸如丸剂或片剂等单位剂型形式,因此

组合物除活性成分外,还可包含:稀释剂如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂如硬脂酸镁等;粘合剂如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素衍生物等。在另一种固体剂型中,粉末、药丸、溶液或混悬液(例如在碳酸亚丙酯、植物油、PEG's、泊洛沙姆124或甘油三酸酯中)被包封在胶囊内(明胶或纤维素基胶囊)。也可以考虑其中两种活性成分物理上隔开的单位剂型,例如包含各药物颗粒的胶囊(或胶囊中的片剂);双层片剂;双室凝胶胶囊等。也考虑肠溶包衣或延迟释放的口服剂型。

[1003] 药学上可给予的液体组合物(例如)可通过例如以下方式制备:将上文所定义的活性化合物以及任选的药用佐剂在运载体(如水、盐水、水性右旋糖、甘油、二醇、乙醇等)中溶解、分散以形成溶液、胶体、脂质体、乳剂、络合物、团聚体或混悬液。如果需要,药物组合物可还包含少量无毒辅助物质如润湿剂;乳化剂;助溶剂(co-solvent);增溶剂;pH缓冲剂等(例如醋酸钠、柠檬酸钠、环糊精衍生物、单月桂酸去水山梨糖醇酯、三乙醇胺乙酸酯、三乙醇胺油酸酯等)。

[1004] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为0.25mg/Kg至50mg/Kg。

[1005] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为0.25mg/Kg至20mg/Kg。

[1006] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为0.50mg/Kg至19mg/Kg。

[1007] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为0.75mg/Kg至18mg/Kg。

[1008] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为1.0mg/Kg至17mg/Kg。

[1009] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为1.25mg/Kg至16mg/Kg。

[1010] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为1.50mg/Kg至15mg/Kg。

[1011] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为1.75mg/Kg至14mg/Kg。

[1012] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为2.0mg/Kg至13mg/Kg。

[1013] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为3.0mg/Kg至12mg/Kg。

[1014] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为4.0mg/Kg至11mg/Kg。

[1015] 在一些实施方式中,人体中式(I)化合物的单位剂量为5.0mg/Kg至10mg/Kg。

[1016] 在一些实施方式中,所述组合物以适合单次给予精确剂量的单位剂型提供。

[1017] 在一些实施方式中,所述组合物以适合每天给予两次精确剂量的单位剂型提供。

[1018] 在一些实施方式中,所述组合物以适合每天给予三次精确剂量的单位剂型提供。

[1019] 注射剂可以制备成常规形式,例如液体溶液、胶体、脂质体、络合物、团聚体或混悬液,或乳液,或适合在注射前在液体中重建的固体形式。这种胃肠外组合物中包含的活性化合物的百分数高度依赖于其特定性质,以及化合物的活性和对象的需求。但是,可使用溶液中0.01%-10%的活性成分百分比,如果组合物是固体或悬液,则可以更高,随后可以稀释到上述百分比。

[1020] 在一些实施方式中,注射可以是肌腱内注射。

[1021] 在一些实施方式中,组合物在溶液中包含0.1-10%的活性剂。

[1022] 在一些实施方式中,组合物在溶液中包含0.1-5%的活性剂。

[1023] 在一些实施方式中,组合物在溶液中包含0.1-4%的活性剂。

[1024] 在一些实施方式中,组合物在溶液中包含0.15-3%的活性剂。

[1025] 在一些实施方式中,组合物在溶液中包含0.2-2%的活性剂。

[1026] 在一些实施方式中,组合物是适用于在1-96小时内静脉输注连续给药的剂型。

- [1027] 在一些实施方式中,组合物是适用于在1-72小时内静脉输注连续给药的剂型。
- [1028] 在一些实施方式中,组合物是适用于在1-48小时内静脉输注连续给药的剂型。
- [1029] 在一些实施方式中,组合物是适用于在1-24小时内静脉输注连续给药的剂型。
- [1030] 在一些实施方式中,组合物是适用于在1-12小时内静脉输注连续给药的剂型。
- [1031] 在一些实施方式中,组合物是适用于在1-6小时内静脉输注连续给药的剂型。
- [1032] 在一些实施方式中,这些组合物可以以5mg/m²至300mg/m²的剂量向人体静脉输注。
- [1033] 在一些实施方式中,这些组合物可以以5mg/m²至200mg/m²的剂量向人体静脉输注。
- [1034] 在一些实施方式中,这些组合物可以以5mg/m²至100mg/m²的剂量向人体静脉输注。
- [1035] 在一些实施方式中,这些组合物可以以10mg/m²至50mg/m²的剂量向人体静脉输注。
- [1036] 在一些实施方式中,这些组合物可以以50mg/m²至200mg/m²的剂量向人体静脉输注。
- [1037] 在一些实施方式中,这些组合物可以以75mg/m²至175mg/m²的剂量向人体静脉输注。
- [1038] 在一些实施方式中,这些组合物可以以100mg/m²至150mg/m²的剂量向人体静脉输注。
- [1039] 在一个优选的实施方式中,组合物例如通过雾化器、计量吸入器、喷雾器、薄雾器、气溶胶、干粉吸入器、吹入器、液体滴注器或其他合适的设备或技术给予呼吸道(包括鼻腔和肺部)。
- [1040] 在一些实施方式中,提供旨在向鼻腔粘膜递送的气溶胶用于通过鼻子吸入。对于鼻腔的最优递送而言,吸入粒径约为5-100微米是有用的,优选粒径约为10-60微米。对于鼻腔递送,需要较大的吸入粒径使得对于鼻腔粘膜的作用最大化并且使得给予制剂的肺部沉积最小化或者防止肺部沉积。在一些实施方式中,提供旨在向肺部递送的气溶胶,用于通过鼻子或嘴吸入。对于肺部的最优递送而言,吸入的空气动力学粒径等于或小于10μm是有用的,优选空气动力学粒径约为0.1-10微米。吸入颗粒可以是包含溶解的药物的液滴,包含悬浮的药物颗粒的液滴(如果药物在悬浮介质中不溶),纯药物物质的干燥颗粒,掺入赋形剂的药物物质,脂质体,乳剂,胶体系统,团聚体,药物纳米颗粒的聚集体,或者包含包埋的药物纳米颗粒的稀释剂的干燥颗粒。
- [1041] 在一些实施方式中,旨在呼吸递送(全身性或局部性)的本文所述式(I)的化合物可以以水性制剂形式,以非水溶液或悬浮液形式,以含或不含醇的卤化烃推进剂的悬浮液或溶液形式,以胶体系统形式,以乳剂、团聚体形式或者以干燥粉末形式给予。水性制剂可以采用液压或超声雾化作用或者通过改良的微泵系统(如软雾吸入器, Aerodose[®]或 AERx[®]系统)通过液体雾化器气雾化。基于推进剂的系统可采用合适的加压计量吸入器(pMDI)。干燥粉末可采用干粉吸入器装置(DPIs),其能够有效分散药物物质。可以通过选择合适的装置获得所需的粒径和分布。
- [1042] 在一些实施方式中,本文所述式(I)的化合物可以通过各种方法给予耳部。例如,可以使用圆窗导管(例如美国专利号6,440,102和6,648,873)。
- [1043] 或者,制剂可掺入管芯在外耳和中耳间使用(例如美国专利号6,120,484)或者吸收到胶原海绵或其他固体支持物上(例如美国专利号4,164,559)。
- [1044] 如果需要,本发明的制剂可以掺入凝胶制剂中(例如美国专利号4,474,752和6,

911,211)。

[1045] 在一些实施方式中,旨在耳朵递送的本文所述式(I)的化合物可以通过植入泵和递送系统给予,经过针直接进入中耳或内耳(耳蜗),或者经过耳蜗植入物管心针电极通道或者可选制备的药物递送通道(例如但不限于经颞骨进入耳蜗的针)。

[1046] 其他选择包括通过泵经薄膜递送,所述薄膜涂覆在多通道电极上,或者涂覆在具有为此目的刻入薄膜的特别包埋药物的递送通道(通路)的电极上。在其他实施方式中,酸性或碱性的固体加环利定(gacyclidine)可以通过外部或内部植入的泵系统的储库递送。

[1047] 本发明的制剂可以通过鼓室内注射入中耳、内耳或者耳蜗给予耳朵(例如美国专利号6,377,849和序列号11/337,815)。

[1048] 治疗剂的鼓室内注射是将治疗剂在鼓膜后面注射到中耳和/或内耳的技术。在一个实施方式中,本文所述的制剂可以通过经鼓膜注射直接给予到蜗窗膜上。在另一个实施方式中,本文所述的离子通道调节剂耳朵可接受的制剂可以通过非经鼓膜到内耳的途径给予到蜗窗膜上。在其他实施方式中,本文所述的制剂可以通过包括蜗窗嵴的修复的进入蜗窗膜的外科手术方法给予到蜗窗膜上。

[1049] 在一些实施方式中,将式(I)的化合物配制为直肠组合物,如灌肠剂、直肠凝胶、直肠泡沫、直肠气溶胶、栓剂、胶冻栓剂或滞留灌肠剂,其包含常规栓剂基料如可可油或其它甘油酯,以及合成聚合物如聚乙烯基吡咯烷酮、PEG(如PEG软膏)等。在本发明的栓剂形式中,首先熔化低熔点的蜡(例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物),任选地与可可豆脂一起熔化。

[1050] 用于直肠给药的栓剂(溶液、胶体、悬浮液或络合物的形式)可以通过将药物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备,所述赋形剂在常温下为固体但在直肠温度下为液体,因而在直肠中熔化或溶蚀/溶解并释放药物。这些材料包括可可豆脂、甘油明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、各种分子量的聚乙二醇的混合物和聚乙二醇的脂肪酸酯。

[1051] 在一些实施方式中,组合物可以通过透皮贴剂给予。

[1052] 其他递送模式包括使用可生物降解或不可生物降解的支架。

[1053] 需要注意的是,浓度和剂量还会根据待缓解的病症严重程度而变化。还应理解,对于任何具体的病人,应当随着时间根据个体的需求以及给予或监督组合物给予的人员的专业判断来调节具体的给药方案,本文所列浓度范围仅仅是示例性的,不会对所要求保护的组合物的范围或实施构成限制。

[1054] 固体组合物可以不同类型的剂型提供,取决于药物的物理化学性质、所需的溶解速率、成本考虑和其它标准。在一个实施方式中,固体组合物是单一单位。这表示一个单位剂量的药物包含在单个物理形状的固体形式或制品中。换言之,固体组合物是连贯的,这与多单位剂型不同,多单位剂型中单位是不连贯的。

[1055] 可用作固体组合物剂型的单一单位的示例包括片剂例如压缩片剂、膜样单位、箔样单位、薄片、冻干基质单位等等。在一个优选的实施方式中,固体组合物是高度多孔的冻干形式。有时这种冻干物也称为薄片或冻干片剂,由于崩解迅速使得活性化合物能迅速溶解而特别有用。

[1056] 另一方面,对于一些应用,固体组合物还可以上述多单位剂型形式形成。多单位的示例是粉末、颗粒、微粒、小丸、微型片、珠、冻干粉末等。在一个实施方式中,固体组合物是

冻干粉末。这种分散的冻干体系包含大量粉末颗粒,并且由于在粉末形成中使用冻干工艺,各颗粒具有不规则的多孔微结构,借助该结构粉末能非常迅速地吸收水,实现快速溶解。考虑泡腾组合物以助于化合物的快速分散和吸收。

[1057] 也能实现快速化合物溶解的另一类多颗粒体系是水溶性赋形剂的粉末、颗粒或小丸的体系,所述赋形剂用化合物覆层,从而化合物位于各颗粒的外表面上。在该类体系中,水溶性低分子量赋形剂可用于制备这类包衣颗粒的核,然后用包含药物和(优选地)一种或多种其它赋形剂的包衣组合物对核进行包被,所述其它赋形剂例如是粘合剂、成孔剂、糖类、糖醇、成膜聚合物、增塑剂、或药物包衣组合物中使用的其它赋形剂。

[1058] 本文还提供药盒。通常,药盒包含一种或多种本文所述的化合物或组合物。在一些实施方式中,药盒可包含一个或多个递送系统,例如,用于递送或给予上述化合物,以及药盒的使用说明(例如,用于治疗病人的说明书)。在另一个实施方式中,所述药盒可包含本文所述的化合物或组合物和指示该内容物要给予癌症患者的标签。在另一个实施方式中,药盒可包含本文所述的化合物或组合物以及指示该内含物给予患者的标签,所述患者患有独立地选自以下的一种或多种疾病或病症:肌腱病,皮炎,银屑病,硬斑病,鱼鳞病,雷诺氏综合征和毛囊角化过度病;和/或促进伤口愈合。

[1059] 本发明的活性化合物的实际剂量取决于具体的化合物,要治疗的病症;适当剂量的选择在本领域技术人员知识范围内。

[1060] 治疗方法

[1061] 本文提供的化合物和组合物可用作Wnt通路中一个或多个组分(包括一种或多种Wnt蛋白)的抑制剂和/或调节剂,因此可用于治疗涉及Wnt 信号传导异常的各种病症和疾病。非限制性实例包括独立地选自以下的一种或多种疾病或病症:肌腱病,皮炎,银屑病,硬斑病,鱼鳞病,雷诺氏综合征和毛囊角化过度病。在某些实施方式中,本文提供的化合物和组合物可用于促进伤口愈合。

[1062] 在一些实施方式中,所述方法还包括给予需要这种治疗的患者有效量的一种或多种式(I)化合物与至少一种其他药剂组合(同时或相继)。

[1063] 在一些实施方式中,所述方法还包括给予药物组合物,所述药物组合物包含治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂和任选的至少一种其他药剂。

[1064] 在一些实施方式中,一种或多种疾病或病症是肌腱病。在某些实施方式中,肌腱病是肌腱变性。在某些实施方式中,肌腱病是肌腱炎。在某些实施方式中,肌腱病是腱鞘炎。

[1065] 肌腱是一条纤维结缔组织,通常将肌肉与骨骼连接起来。健康肌腱包括紧密包装在一起的I型胶原纤维的平行阵列,但也包括少量弹性蛋白和蛋白多糖。如果受伤,肌腱可以缓慢愈合,有时不会恢复原来的力量。由于紊乱的III型胶原蛋白的快速产生,部分撕裂愈合,其比正常肌腱弱。肌腱受损区域的损伤复发很常见。

[1066] 可以通过本发明的方法治疗的肌腱包括人或哺乳动物身体的任何肌腱。肌腱的非限制性实例包括:髌腱,胫前肌腱,跟腱,脛绳肌腱,半腱肌腱,股薄肌腱,外展肌腱,内收肌腱,冈上肌腱,冈下肌腱,肩胛下肌腱,小圆肌腱,屈肌腱,股直肌腱,胫骨后肌腱和股四头肌腱。

[1067] 在一些实施方式中,肌腱是足或踝的肌腱;例如,拇长伸肌(extensor hallucis

longus), 拇长屈肌 (flexor hallucis longus), 趾长伸肌 (the extensor digitorum longus), 趾短伸肌 (extensor digitorum brevis), 腓骨长肌 (peroneus longus), 腓骨短肌 (peroneus brevis), 拇长屈肌 (flexor hallucis brevis), 趾长屈肌 (flexor digitorum longus), 胫骨后肌 (posterior tibialis), 跟腱 (Achilles tendon), 以及足底筋膜 (plantar fascia)。

[1068] 在一些实施方式中, 肌腱是腿的肌腱; 例如, 髌腱, 胫骨前肌腱, 跟腱, 腓绳肌腱, 半腱肌腱, 股薄肌腱, 外展肌腱, 内收肌腱, 屈肌腱, 股直肌腱, 胫骨后肌腱和股四头肌腱。

[1069] 在一些实施例中, 肌腱是肩部的肌腱; 例如, 冈上肌腱, 冈下肌腱, 肩胛下肌腱和小圆肌腱 (肩袖复合体)。

[1070] 在一些实施例中, 肌腱是肘部的肌腱; 例如, 肱二头肌腱, 肱三头肌腱, 桡侧腕短伸肌 (extensor carpi radialis brevis), 伸肌总腱 (common extensor tendon), 趾伸肌 (extensor digitorum), 小指伸肌 (extensor digiti minimi), 尺侧腕伸肌 (extensor carpi ulnaris), 旋后肌 (supinator), 屈肌总腱 (common flexor tendon), 旋前圆肌 (pronator teres), 桡侧腕屈肌 (flexor carpi radialis), 掌长肌 (palmaris longus), 尺侧腕屈肌 (flexor carpi ulnaris) 和趾浅肌 (digitorum superficialis)。在一些实施例中, 肌腱是腕部的肌腱。在一些实施方式中, 腕部肌腱选自: 肱二头肌腱, 肱三头肌腱, 桡侧腕短伸肌, 伸肌总腱, 趾伸肌, 小指伸肌, 尺侧腕伸肌, 旋后肌, 屈肌总腱, 旋前圆肌, 桡侧腕屈肌, 掌长肌, 尺侧腕屈肌, 趾浅肌, 拇短屈肌 (flexor pollicis brevis), 拇长屈肌 (flexor pollicis longus), 拇短展肌 (abductor pollicis brevis), 拇长展肌 (abductor pollicis longus), 趾深屈肌 (flexor digitorum profundus), 趾浅屈肌 (flexor digitorum superficialis), 拇短伸肌 (extensor pollicis brevis) 和拇长伸肌 (extensor pollicis longus)。在一些实施例中, 肌腱是手部的肌腱。在一些实施方式中, 手部肌腱选自: 拇短屈肌, 拇长屈肌, 拇短展肌, 拇长展肌, 趾深屈肌, 趾浅屈肌, 拇短伸肌和拇长伸肌。

[1071] 肌腱病的非限制性实例包括: 锁骨或髌骨肌腱病, 髌腱炎; 内侧胫骨应力综合征; 跟腱病, 外上髌炎或“网球肘”; 内上髌炎或“高尔夫球手肘”; 足底筋膜炎; 和肩袖肌腱病。

[1072] 在一些实施方式中, 肌腱病是肩袖肌腱病; 例如, 冈上肌腱病, 冈下肌腱病, 肩胛下肌腱病和小圆肌腱病。

[1073] 在一些实施方式中, 肌腱病是在外侧肱骨髁插入处的伸肌群起源处的外上髌炎或“网球肘”, 主要在桡侧腕短伸肌 (ECRB) 肌腱中。在一些实施方式中, 肌腱病是位于内侧肱骨髁的旋前圆肌和屈肌桡侧肌起源之间的界面处的内上髌炎或“高尔夫球手的肘”。

[1074] 在一些实施方式中, 肌腱病是髌腱病。在一些实施方式中, 肌腱病是跟腱病。在一些实施方式中, 肌腱病是足底筋膜炎。在一些实施方式中, 肌腱病是内侧足底筋膜炎。在一些实施方式中, 肌腱病是外侧足底筋膜炎。

[1075] 在一些实施方式中, 肌腱病是肌腱变性。在一些实施方式中, 所述肌腱变性选自: 拇长伸肌腱变性 (extensor hallucis longus tendinosis), 拇长屈肌腱变性, 趾长伸肌腱变性, 趾短伸肌腱变性, 腓骨长肌腱变性, 腓骨短肌腱变性, 拇短屈肌腱变性 (flexor hallucis brevis tendinosis), 趾长屈肌腱变性 (flexor digitorum longus tendinosis), 胫后肌腱变性 (posterior tibialis tendinosis), 跟腱肌腱变性和足底筋

膜肌腱变性。在一些实施方式中,肌腱变性选自:髌骨肌腱变性(patellar tendinosis),胫前肌腱变性(anterior tibialis tendinosis),腓绳肌腱变性(hamstring tendinosis),半腱肌腱变性(semi-tendinosus tendinosis),股薄肌腱变性(gracilis tendinosis),外展肌腱变性(abductor tendinosis)和内收肌腱变性(adductor tendinosis)。在一些实施方式中,所述肌腱变性选自:屈肌腱变性(flexor tendinosis),股直肌腱变性(rectus femoris tendinosis),胫骨后肌腱变性(tibialis posterior tendinosis)和股四头肌腱变性(quadiceps femoris tendinosis)。在一些实施方式中,所述肌腱变性选自:冈上肌腱变性(supraspinatus tendinosis),冈下肌腱变性(infraspinatus tendinosis),肩胛下肌腱变性(subscapularis tendinosis)和小圆肌腱变性(teres minor tendinosis)。

[1076] 在一些实施方式中,肌腱变性选自下组:肱二头肌腱变性,肱三头肌腱变性,桡侧腕短伸肌腱变性,伸肌总腱肌腱变性,趾伸肌腱变性,小指伸肌腱变性,尺侧腕伸肌腱变性,旋后肌腱变性,屈肌总腱肌腱变性,旋前圆肌腱变性,桡侧腕屈肌腱变性,掌长肌腱变性,尺侧腕屈肌腱变性和趾浅肌腱变性。在一些实施方式中,肌腱变性选自下组:肱二头肌腱变性、肱三头肌腱变性、桡侧腕短伸肌腱变性、伸肌总腱肌腱变性、趾伸肌腱变性、小指伸肌腱变性、尺侧腕伸肌腱变性、旋后肌腱变性、屈肌总腱肌腱变性、旋前圆肌腱变性、桡侧腕屈肌腱变性、掌长肌腱变性、尺侧腕屈肌腱变性、趾浅肌腱变性、拇短屈肌腱变性、拇长屈肌腱变性、拇短展肌腱变性、拇长展肌腱变性、趾深屈肌腱变性、趾浅屈肌腱变性、拇短伸肌腱变性和拇长伸肌腱变性。在一些实施方式中,肌腱炎选自下组:拇短屈肌腱变性、拇长屈肌腱变性、拇短展肌腱变性、拇长展肌腱变性、趾深屈肌腱变性、趾浅屈肌腱变性、拇短伸肌腱变性和拇长伸肌腱变性。

[1077] 在一些实施方式中,肌腱病是肌腱炎。在一些实施方式中,所述肌腱炎选自:拇长伸肌腱炎,拇长屈肌腱炎,趾长伸肌腱炎,趾短伸肌腱炎,腓骨长肌腱炎,腓骨短肌腱炎,拇短屈肌腱炎,趾长屈肌腱炎,胫后肌腱炎,跟腱肌腱炎和足底筋膜肌腱炎。在一些实施方式中,肌腱炎选自:髌骨肌腱炎,胫前肌腱炎,腓绳肌腱炎,半腱肌腱炎,股薄肌腱炎,外展肌腱炎和内收肌腱炎。在一些实施方式中,所述肌腱炎选自:屈肌腱炎,股直肌腱炎,胫骨后肌腱炎和股四头肌腱炎。在一些实施方式中,所述肌腱炎选自:冈上肌腱炎,冈下肌腱炎,肩胛下肌腱炎和小圆肌腱炎。

[1078] 在一些实施方式中,肌腱炎选自下组:肱二头肌腱炎、肱三头肌腱炎,桡侧腕短伸肌腱炎,伸肌总腱炎、趾伸肌腱炎、小指伸肌腱炎、尺侧腕伸肌腱炎、旋后肌腱炎、屈肌总腱炎、旋前圆肌腱炎、桡侧腕屈肌腱炎、掌长肌腱炎、尺侧腕屈肌腱炎和趾浅屈肌腱炎。在一些实施方式中,肌腱炎选自下组:肱二头肌腱炎、肱三头肌腱炎,桡侧腕短伸肌腱炎,伸肌总腱炎、趾伸肌腱炎、小指伸肌腱炎、尺侧腕伸肌腱炎、旋后肌腱炎、屈肌总腱炎、旋前圆肌腱炎、桡侧腕屈肌腱炎、掌长肌腱炎、尺侧腕屈肌腱炎、趾浅肌腱炎、拇短屈肌腱炎、拇长屈肌腱炎、拇短展肌腱炎、拇长展肌腱炎、趾深屈肌腱炎、趾浅屈肌腱炎、拇短伸肌腱炎和拇长伸肌腱炎。在一些实施方式中,肌腱炎选自下组:拇短屈肌腱炎、拇长屈肌腱炎、拇短展肌腱炎、拇长展肌腱炎、趾深屈肌腱炎、趾浅屈肌腱炎、拇短伸肌腱炎和拇长伸肌腱炎。

[1079] 在一些实施方式中,肌腱炎由肌腱愈合不能(tendon failed healing)的慢性过度使用性损伤引起的。

[1080] 在一些实施方式中,损伤或损伤非常靠近肌肉-肌腱连接处(肌腱连接处)。

[1081] 在一些实施方式中,肌腱炎导致瘢痕形成和纤维化。

[1082] 本发明的方法可以导致以下一个或多个方面的改善:减少受累关节或肢体的疼痛,降低受影响关节或肢体的僵硬程度,增加受影响关节或肢体的活动性,增加受影响关节或肢体的强度,降低肌腱病变进展速度,减少炎症,增加肌腱强度,或提高肌腱强度恢复率。用于测量治疗有效性的各种方法包括但不限于:手臂、肩部和手部评分残疾评分 (DASH),视觉模拟评分 (VAS) 和握力测试。

[1083] 在一些实施方式中,治疗导致肌腱强度增加。在一些实施方式中,治疗导致肌腱强度恢复的速度更快。在一些实施方式中,与基线相比,治疗导致肌腱强度在给予本发明化合物约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或21天内增加约30%,约40%,约50%,约60%,约70%,约80%,约90%。

[1084] 本发明的方法可包括预防性治疗。

[1085] 在一些实施方式中,通过直接注射给受影响的部位进行给药。在一些实施方式中,使用“胡椒技术 (peppering technique)”在有或没有超声引导的情况下完成直接注射。“胡椒技术”是一种注射方法,其中在将针插入肌腱区域 (tender area) 之后,通过抽出、重定向和重新插入针而针不从皮肤出现来进行多次小注射。

[1086] 在一些实施方式中,所述方法可以进一步包括给予一种或多种有效治疗肌腱病的其他治疗方案和/或药剂,例如姑息治疗,其中治疗集中于抗炎措施,包括用非甾体抗炎药 (NSAID) 治疗,甾体注射,可的松注射,富血小板血浆 (PRP) 注射,物理治疗,冲击波治疗,低水平激光治疗 (光疗),细胞治疗和硬化疗法。

[1087] 在一些实施方式中,一种或多种疾病或病症是银屑病。非限制性实例包括:寻常型银屑病 (包括钱币状银屑病和斑块状银屑病);泛发性脓疱性银屑病 (包括疱疹样脓疱病和脓疱型银屑病 (von Zumbusch's disease));连续性肢端皮炎 (acrodermatitis continua);掌跖脓疱病 (pustulosis palmaris et plantaris);滴状银屑病;关节病型银屑病;其他银屑病 (包括反向银屑病)。

[1088] 在一些实施方式中,一种或多种疾病或病症是皮炎。非限制性例子包括:特应性皮炎,接触性皮炎 (例如过敏性接触性皮炎,刺激性接触性皮炎),淤积性皮炎,导致类固醇皮炎的皮炎,类固醇抵抗性皮炎,不适用他克莫司的皮炎,慢性皮炎,红皮病 (例如,湿疹后红皮病 (erythroderma posteczematosa) 和继发于皮肤病的红皮病 (erythroderma secondary to dermatoses),中毒性红皮病,婴儿脱屑性红皮症和癌旁红皮病 (paraneoplastic erythroderma)),湿疹,钱币状湿疹,出汗不良性湿疹,皮脂缺乏性湿疹,脂溢性皮炎,自身敏感性皮炎,淤积性皮炎,荨麻疹,药疹,皮肤血管炎 (dermal vasculitis),痒疹,皮肤瘙痒症,红斑 (例如结节性红斑或多形红斑),酒渣鼻 (rosacea),酒渣鼻样皮炎,扁平苔藓,光致皮炎或毛囊角化病。在某些实施方式中,皮炎是接触性皮炎,例如过敏性接触性皮炎,例如由皮肤与物质 (如毒葛、槲叶毒葛或毒漆 (poison sumac)) 直接接触导致的过敏性接触性皮炎。

[1089] 在一些实施方式中,一种或多种疾病或病症是硬斑病。

[1090] 在一些实施方式中,一种或多种疾病或病症是鱼鳞病。

[1091] 在一些实施方式中,一种或多种疾病或病症是毛囊角化过度病。

[1092] 在一些实施方式中,所述方法可进一步包括给予一种或多种有效治疗本文所述皮

肤病的其他治疗方案和/或药剂,例如皮质类固醇,免疫调节剂,维生素D3及其类似物,视黄酸及其药理学活性衍生物,或其组合。药物的具体非限制性实例包括:二丙酸倍他米松,丙酸氯倍他索,丙酸卤倍他索,二乙酸双氟拉松,安西奈德,去氯地塞米松 (desoximethasone), 氟喹诺酮,曲安奈德,氟轻松醋酸酯 (fluocinonide), 哈西奈德 (halcinonide), 糠酸莫米松, 戊酸倍他米松, 氟轻松醋酸酯 (fluocinonide), 丙酸氟替卡松 (fluticasone propionate), 丙酮缩曲安奈德 (triamcinolone acetonide), 醋酸氟轻松 (fluocinolone acetonide), 氟氢缩松 (flurandrenolide), 地奈德 (desonide), 丁酸氢化可的松, 戊酸氢化可的松, 二丙酸阿氯米松 (alclometasone dipropionate), 特戊酸氟美松 (flumethasone pivolate), 氢化可的松, 醋酸氢化可的松, 泼尼松, 苯那君 (Benadryl), 他克莫司, 吡美莫司, 他扎罗汀, 异维A酸, 环孢菌素, 蒽林 (anthralin), 维生素D3, 胆钙化醇, 骨化三醇, 卡泊三醇, 他卡西醇, 卡泊三烯, 棉酚 (Gossypol), 4-羟基雌二醇, 2-羟基雌二醇, 2-羟基雌酮, 2-苯并咪唑基硫代乙酰胺-N-乙基-2-苄基 (KH7.102), 抗体, 核酸或其组合。

[1093] 在一些实施方式中,一种或多种疾病或病症是雷诺氏综合征。

[1094] 在一些实施方式中,所述患者是人。

[1095] 在一些实施方式中,式(I)的化合物抑制Wnt通路中的一种或多种蛋白质。

[1096] 在一些实施方式中,式(I)的化合物抑制一种或多种Wnt蛋白诱导的信号传导。

[1097] 在一些实施方式中,所述Wnt蛋白选自:WNT1、WNT2、WNT2B、WNT3、WNT3A、WNT4、WNT5A、WNT5B、WNT6、WNT7A、WNT7B、WNT8A、WNT8B、WNT9A、WNT9B、WNT10A、WNT10B、WNT11和WNT16。

[1098] 在一些实施方式中,式(I)的化合物抑制激酶活性。

[1099] 在一些实施方式中,式(I)的化合物抑制一种或多种Wnt蛋白。

[1100] 生物学活性评估

[1101] 采用本领域技术人员已知的任何合适试验,参见例如WO 2001/053268或WO 2005/009997检验本文所述化合物的生物学活性。例如,可采用以下概述的一种或多种测试方法检验化合物的活性。

[1102] 在另一实施例中,可采用Wnt生物学活性的体外试验,例如稳定 β -连锁蛋白并促进干细胞生长。Wnt生物学活性的试验包括 β -连锁蛋白的稳定化,其可通过,例如连续稀释候选抑制剂组合物来检测。Wnt生物学活性的示例性试验将Wnt组合物在有候选抑制剂存在下与细胞,例如小鼠L细胞接触。将细胞培养足以稳定 β -连锁蛋白的一段时间,通常是至少约1小时,然后裂解。通过SDS PAGE分辨细胞裂解液,然后转移至硝酸纤维素(膜)并用 β -连锁蛋白的特异性抗体检测。

[1103] 在进一步的实施例中,可采用爪蟾副轴生物学试验检测候选化合物的活性 (Leyns, L等. Cell (1997), 88 (6), 747-756)。

[1104] 实施例8.

[1105] Wnt活性的另一筛选测定描述如下。可通过慢病毒构建体稳定转导癌症细胞系(例如,结肠癌)的细胞来产生报告细胞系,所述慢病毒构建体包含驱动萤火虫荧光素酶基因表达的Wnt反应启动子。

[1106] 可制备慢病毒构建体,其中SP5启动子,即具有衍生自SP5启动子的8个TCF/LEF结合位点的启动子连接在荧光素酶基因上游。该慢病毒构建体可还包含潮霉素抗性基因作为

选择标记。使用SP5启动子构建物转导SW480细胞,这种结肠癌细胞系具有产生截短的APC蛋白的突变 APC基因,从而导致 β -连锁蛋白的失控累积。可利用含有SV40启动子控制下的荧光素酶基因的另一慢病毒构建物产生对照细胞系,其激活无需 β -连锁蛋白。

[1107] 可将携带报道构建物的培养SW480细胞以每孔约10,000个细胞分散在96孔或384孔多孔板中。然后可采用10微摩尔最高浓度(ten micromolar top concentration),将小分子化合物文库的化合物以半对数稀释加入各孔。各细胞类型的一系列对照孔仅接受缓冲液和化合物溶剂。化合物加入后24-40小时,可测定荧光素酶的报道子活性,例如通过加入BrightGlo发光试剂(普罗迈格公司(Promega))和利用Victor3平板读数计(帕金埃尔默公司(Perkin Elmer))检测。可根据仅用DMSO处理的细胞标准化读数,然后将标准化的读数用于 EC_{50} 计算。表2显示所选吡啶-3-羧酰胺类似物的活性。

[1108] 表2

[1109]

化合物	EC ₅₀ (nM)	化合物	EC ₅₀ (nM)
1	175 nM	2	5,000 nM
3	200 nM	4	160 nM
5	10,000 nM	6	270 nM
7	110 nM	8	130 nM
9	10,000 nM	11	10,000 nM
12	63 nM	13	1,250 nM
14	106 nM	15	37 nM
16	10,000 nM	18	122 nM
19	107 nM	20	118 nM
23	120 nM	26	210 nM
32	1,250 nM	36	275 nM
37	1,120 nM	38	120 nM
39	65 nM	40	65 nM
41	67 nM	42	500 nM
43	63 nM	44	158 nM
45	110 nM	46	15 nM
47	71 nM	48	10,000 nM
49	57 nM	50	71 nM
51	26 nM	52	57 nM
53	63 nM	54	158 nM
55	44 nM	56	160 nM
57	10,000 nM	58	71 nM
59	3,100 nM	60	10,000 nM

[1110]

61	239 nM	62	16 nM
63	100 nM	64	6 nM
65	101 nM	66	10,000 nM
67	10,000 nM	68	48 nM
69	50 nM	70	41 nM
71	25 nM	72	215 nM
73	322 nM	74	65 nM
75	40 nM	76	850 nM
77	2,650 nM	78	239 nM
79	123 nM	80	158 nM
81	77-142 nM	82	143-188 nM
83	2,500-3,400 nM	84	822-898 nM
86	66 nM	87	2,440 nM
106	33 nM	124	67 nM
126	22 nM	162	426 nM
163	15,400 nM	168	66 nM
169	49 nM	170	43 nM
172	60 nM	173	36 nM
174	48 nM	175	25 nM
176	30 nM	177	183 nM
178	297 nM	179	30 nM
180	13 nM	181	38 nM
182	35 nM	183	49 nM
184	40 nM	185	27 nM
186	460 nM	187	215 nM
188	9 nM	189	85 nM
190	1,200 nM		

[1111] 实施例9

[1112] 使用原代人间充质干细胞 (hMSC) 筛选代表性化合物以确定它们诱导肌腱细胞分化的能力 (肌腱发育过程)。

[1113] 人间充质干细胞培养: 原代人间充质干细胞 (hMSC) 购自Lonza (马里兰州沃克斯

维尔)并在间充质干细胞生长培养基(Lonza)中扩增。第3代和第6代之间的细胞用于实验。

[1114] 化合物筛选:将各化合物溶解于DMSO中作为10mM储液并用于制备化合物源板。对于肌腱细胞分化测定,使用ECHO 550(Labcyte,加利福尼亚州萨尼维尔(Sunnyvale,CA))将连续稀释液(1:2,从10 μ M至 19.5nM的10点剂量-响应曲线)和化合物转移至384-孔用适当的DMSO 回填的黑色透明底部的试验板(Greiner Bio-One公司),使最终的 DMSO浓度为0.17%。将hMSC以3,000个细胞/孔接种在含有1%胎牛血清(FBS,生命技术公司(Life Technologies))的70 μ L/孔达氏改良伊氏培养基(DMEM,生命技术公司(Life Technologies),加利福尼亚州卡尔斯巴德(Carlsbad,CA))中。骨形态发生因子(BMP)和胎儿生长因子(FGF)(各10ng/ml,Peprotech有限公司,新泽西州洛基山脉(Rocky Hill,NJ))用作分化的阳性对照,而阴性对照孔用120nL DMSO处理,用于标准化和计算EC₅₀值。将细胞在37 $^{\circ}$ C和5%CO₂下孵育4天。使用4%甲醛(电子显微镜科学公司(Electron Microscopy Sciences))固定细胞,并用抗-Scleraxis(抗SCXA)抗体(Abgent,美国加利福尼亚圣地亚哥(San Diego,CA))于4 $^{\circ}$ C过夜染色[Webb S.等,视黄酸受体信号传导保留肌腱干细胞特征并防止体外自发分化(Retinoic acid receptor signaling preserves tendon stem cell characteristics and prevents spontaneous differentiation in vitro),Stem Cell Research&Therapy 2016,7:45]。用磷酸盐缓冲盐水(PBS,生命技术公司)洗涤细胞,并与抗兔Alexa-flor 647 二抗(生命技术公司)和DAPI(生命技术公司)在室温下孵育1小时。使用PBS洗涤细胞,并使用CellInsight CX5(生命技术公司,594/633nm 滤器)成像。使用CellInsight CX5定量每个孔中SCXA阳性的细胞数。使用Dotmatics研究软件模块将数据标准化为在相同平板上的12个 DMSO处理的孔的平均值。计算每个化合物浓度的3个重复孔的标准化平均值(相对DMSO的倍数变化)。由于一些化合物的溶解度限制,手动校正较高剂量的值,并使用Dotmatics研究软件进行曲线拟合和EC₅₀测定。

[1115] 报告了每种化合物的EC₅₀。表3显示了如本文所述的代表性式I化合物的测量活性。

[1116] 表3

[1117]

化合物	EC ₅₀ (μM)	化合物	EC ₅₀ (μM)
1	>100uM	65	>100uM
2	>100uM	66	>100uM
3	>100uM	67	>100uM
4	4.552	68	4.613
5	>100uM	69	12.481
6	92.468	70	10.850
7	6.942	71	>100uM
8	4.983	72	>100uM
9	>100uM	73	>100uM
11	>100uM	74	10.180
12	4.998	75	12.373
13	>100uM	76	2.667
14	50.395	77	6.075
15	4.804	78	>100uM
16	35.772	79	>100uM
18	5.378	80	>100uM
19	>100uM	81	>100uM
20	11.982	82	>100uM
23	>100uM	83	>100uM
26	>100uM	84	>100uM
32	>100uM	86	5.273
36	>100uM	87	1.584

	37	>100uM	106	5.545
	38	2.839	124	>100uM
	39	>100uM	126	5.537
	40	5.174	162	>100uM
	41	8.118	163	5.086
	42	5.137	168	>100uM
	43	5.019	169	4.905
	44	25.061	170	>100uM
	45	9.750	172	>100uM
	46	5.056	173	>100uM
	47	>100uM	174	5.539
	48	>100uM	175	10.377
	49	>100uM	176	4.654
[1118]	50	>100uM	177	5.174
	51	>100uM	178	>100uM
	52	>100uM	179	1.115
	53	>100uM	180	>100uM
	54	>100uM	181	>100uM
	55	>100uM	182	8.039
	56	0.625	183	>100uM
	57	>100uM	184	>100uM
	58	>100uM	185	6.442
	59	14.560	186	>100uM
	60	>100uM	187	>100uM
	61	12.268	188	1.212
	62	>100uM	189	>100uM
	63	10.243	190	>100uM
	64	7.661		

[1119] 实施例10

[1120] Wnt信号传导抑制

[1121] 细胞培养。SW480细胞 (ATCC) 在含有1%Glutamax (生命技术公司)、1%青霉素-链

霉素(生命技术公司)、150ug/ml潮霉素(生命技术公司)和10%胎牛血清(FBS)(海克隆公司(Hyclone))的达氏改良伊氏培养基(DMEM,赛默飞世尔公司(ThermoFisher))中培养,37℃,5%CO₂。

[1122] Wnt报道子测定。将稳定表达与荧光素酶基因连接的Wnt反应性启动子的人结肠直肠癌细胞系SW480以 4×10^4 细胞/孔接种于DMEM,高葡萄糖,无谷氨酰胺,无酚红(生命技术公司),1%Glutamax(生命技术公司),1%丙酮酸钠(生命技术公司),1%青霉素-链霉素(生命技术公司),和1%胎牛血清(海克隆公司)。然后用DMSO(运载体对照)或化合物175以10μM最高浓度和半对数稀释度直至10个浓度(10,3,1,0.3,0.1,0.03,0.01,0.003,0.001和0.0003μM)处理细胞。将细胞在37℃下孵育48小时。将15μl Bright-Glo(Bright-Glo™荧光素酶测定系统,普洛麦格公司(Promega))加入细胞中,并使用Cytation 3读板仪(Biotek)测量发光。使用DMSO对照和抑制曲线对数据进行标准化,并使用Prism 4(GraphPad软件公司,美国加利福尼亚州拉由拉市(La Jolla))计算EC₅₀。使用Prism 4.0计算Wnt报道子抑制测定的EC₅₀。

[1123] 以10,3,1,0.3,0.1,0.03,0.01,0.003,0.001和0.0003μM的浓度将SW480细胞暴露于化合物175显示化合物175以剂量依赖性方式抑制这些细胞中的Wnt途径活性,EC₅₀约为152.9nM(参见图1)。

[1124] 实施例11.

[1125] 肌腱分化

[1126] 细胞培养。原代人间充质干细胞(hMSC;隆萨公司(Lonza Inc))在含有10%FBS(隆萨公司)10%胎牛血清(FBS)(海克隆公司)MSCGM™间充质干细胞生长培养基中培养,37℃,5%CO₂。使用第2代和第6代之间并且从未达到汇合状态的hMSC,以维持幼稚状态。

[1127] 肌腱细胞分化测定。对于肌腱细胞分化,将hMSC以 1×10^4 个细胞/孔接种在含有1%胎牛血清(FBS)(海克隆公司)的达氏改良伊氏培养基(DMEM,赛默飞世尔公司(ThermoFisher))中的384孔板中。然后用DMSO(运载体对照)或化合物175以750μM最高浓度和2倍稀释直至8个浓度(750,333.3,166.6,83.3,41.7,21.7,10.8和5.8nM)处理细胞并在37℃孵育7天。BMP和FGF(各10ng/ml,派普泰克有限公司(Peprotech))的组合用作阳性对照。在7天结束时,使用4%无甲醇甲醛(Electron Microscopy Sciences公司)将细胞固定10分钟,用磷酸盐缓冲盐水(PBS)洗涤3次,用含有0.3%Triton X-100(Sigma公司)的PBS透化5分钟,用含有3%牛血清白蛋白(BSA;Sigma公司)的PBST(含有0.3%Triton X-100的PBS)在室温下封闭1小时,然后在4℃下与PBST+BSA中的一抗孵育过夜。用PBS冲洗细胞3次,并在室温下用PBST+BSA和DAPI中的荧光团偶联的二抗孵育1小时,并用PBS洗涤3次。使用CX5高含量成像仪(赛默飞世尔公司(ThermoFisher))对平板进行成像,并使用细胞评分算法(赛默飞世尔公司)测定染色阳性的细胞百分比。使用Prism 5(GraphPad Software公司,美国加利福尼亚州拉由拉市)数据绘图和计算EC₅₀。使用Prism 5.0计算肌腱细胞分化测定的EC₅₀。

[1128] hMSC暴露于浓度为750,333.3,166.6,83.3,41.7,21.7,10.8和5.8nM的化合物175显示化合物175以剂量依赖性方式诱导SCXA, TenC(肌腱蛋白C)和TeM(腱调蛋白)的表达,EC₅₀介于139-189nM(参见图2A-C和3),表明hMSC分化为肌腱细胞。

[1129] 抗炎

[1130] 细胞培养。THP-1 (目录#TIB-202, ATCC, 弗吉尼亚州玛纳萨斯) 在洛斯维公园纪念研究所 (Roswell Park Memorial Institute) (RPMI) 1640 培养基 (目录#21870-100, 纽约州布法罗) 中在37°C和5%CO₂下培养和生长, 所述培养基具有补充有100单位/mL青霉素、50 µg/mL链霉素、2-巯基乙醇 (0.05mM) [基础培养基] 和10%胎牛血清 (目录# 16140089, Life Technologies公司, 加利福尼亚州卡尔斯巴德) 的1%L- 谷氨酰胺、1%HEPES、1%丙酮酸钠、2%碳酸氢钠。

[1131] 细胞因子生产测定。THP-1细胞在具有1%FBS的基础培养基中培养24小时, 然后开始试验。将THP-1细胞以 6×10^4 细胞/孔接种并用DMSO (运载体对照) 或化合物175以10µM最高测试浓度和2至3.5倍连续稀释液处理至多8个浓度 (10, 3.5, 1, 0.5, 0.1, 0.035, 0.01, 0.005 µM)。对于TNF-α测定, 在2小时后将50ng/mL的LPS加入到孔中以诱导细胞因子产生, 并将细胞在37°C下孵育5小时。对于IL-6测定, 2小时后加入500ng/ml/mL的LPS, 并将细胞在37°C下孵育22小时。将板以 10,000rpm在离心机中离心1分钟, 收集上清液用于ELISA。将上清液 1:1稀释用于TNFα试验, 并且将上清液1:4稀释用于使用试验培养基的 IL6试验。使用人TNF-αELISA MAXTMDeluxe (类目#430204, 拜来及公司 (Biolegend), 加利福尼亚州圣迭戈) 和人IL-6ELISA MAXTMDeluxe (类目#430504, 拜来及公司 (Biolegend), 加利福尼亚州圣迭戈) 试剂盒进行ELISA。简而言之, 将96孔板用合适的捕获抗体涂覆过夜, 并进行洗涤以去除过量的抗体。加入封闭缓冲液并孵育1小时以防止非特异性结合。经稀释的上清液在经涂覆的板中在室温下孵育2小时。洗涤以去除未结合的蛋白质后, 加入生物素化的检测抗体并在室温下孵育30分钟, 随后进行洗涤以除去未结合的过量抗体。然后加入抗生物素蛋白- HRP并在室温下孵育30分钟。在数次洗涤以去除未结合的抗生物素蛋白- HRP后, 加入TMB基材, 并在Cytation 3酶标仪 (Biotek公司, 佛蒙特州威努斯基) 上以450nm吸光度读取板, 并在570nm吸光度下进行校正。所有样品重复三次处理。使用Prism 5 (GraphPad Software公司, 美国加利福尼亚州拉由拉市) 计算抑制概况和EC₅₀。使用Prism 5.0计算 TNFα和IL6测定的EC₅₀。

[1132] THP-1细胞暴露于LPS诱导TNFα和IL6的产生。化合物175处理以剂量依赖性方式抑制这些细胞中LPS诱导的细胞因子产生, 对于 TNFα, 平均EC₅₀为342-547nM, 对于IL6, 平均EC₅₀为356-629nM (参见图4A-B), 结果由两次独立测定产生, 每次测定三次重复。

[1133] 实施例12.

[1134] 大鼠肌腱病模型 (1)

[1135] 胶原酶诱导的肌腱炎大鼠模型。使用28.5G针头的胰岛素注射器, 将50µl IA型胶原酶 (10mg/ml, 在PBS中, pH 7.4, 约469单位/毫克) (目录号C5138, Sigma公司, 密苏里州圣路易斯 (St. Louis, MO)) 注射到雄性SD (prague Dawley) CD®IGS大鼠 (CRL有限公司) 的骨髓连接处附近的两个脚踝的跟腱中。

[1136] 通过局部施用递送化合物175。将大鼠分成6组, 每组5只动物: 第1组 (假注射), 第2组 (胶原酶-运载体), 第3组 (胶原酶-化合物175 10mg/mL, 含有1%BA) 和第4组 (胶原酶-化合物175 10mg/mL, 含有0.5%吐温80)。使用施用器将配制在1%HPMC 40-0101/20% PG/1%BA或1%HPMC 40-0101/20%PG/0.5%吐温80中的化合物175或运载体 (1%HPMC 40-0101/20%PG/1%BA) 以30µL/cm²的剂量体积施用以覆盖注射胶原酶的大鼠的两个踝关节的跟腱区域附近的皮肤的2cm²剂量区域并且摩擦进入皮肤持续10秒。定期观察所有大鼠的

任何疼痛,疾病或异常情况。在不同的时间点,通过隐静脉出血收集血液中的血浆到肝素锂涂覆的管中。对于组织学,使用异氟烷对大鼠实施安乐死,分离肌腱(n=6个肌腱/组),在10%缓冲福尔马林(目录号SF93-4, Fisher,宾夕法尼亚州匹兹堡(Pittsburgh PA))中固定,并在第二场所(Pacific Pathology,加利福尼亚圣地亚哥(San Diego,CA))进行H&E组织学染色。对于生化分析,分离肌腱(n=4个肌腱/组),在液氮中快速冷冻,然后在-80℃下储存用于随后的生化分析(未报道)。

[1137] 肌腱组织学评分。当直接注入肌腱时,对胶原酶的反应存在生物学差异。这导致不同程度的严重程度和炎症位置以及肌腱变性(Urdzikova 等人,人多能间充质干细胞改善大鼠胶原酶腱损伤后的愈合(Human multipotent mesenchymal stem cells improve healing after collagenase tendon injury in the rat)Biomed Eng Online.2014年4月9日;13:42)。因此,将整个肌腱分离并置于组织盒中并包埋在石蜡中。产生五(5) μm 切片,平均3个切片固定在一个载玻片上,每个肌腱最少八(8)个载玻片,并进行苏木精和伊红(H&E)染色。在直立光学显微镜(EVOS AMEX- 1200)下以10倍放大率观察载玻片,并使用1-4严重性评分系统评分盲法:1表示严重损伤,4表示正常肌腱,对于纤维结构的线性,肌腱细胞的形状,肌腱细胞的密度,炎症和出血,总分为20,使用前面描述的改进方法(Urdzikova等,2014-见表3)。在分析完成之后,将记分员揭盲并且对每个标准的得分进行注释,总计并且将来自每个部分的总得分一起平均以产生每只大鼠的最终得分,然后对给定治疗组的得分求平均值。

[1138] 血浆中的生物标志物分析。按照制造商的说明,使用KC/GRO免疫测定试剂盒(目录号900-K57, Peprotech,新泽西州洛基山脉(Rocky Hill,NJ))测定KC/GRO血浆水平。简言之,将96孔板用抗大鼠 KC/GRO捕获抗体包被过夜,并洗涤以除去过量的抗体。将血浆样品在包被的板中在室温下孵育2小时。洗涤除去未结合的蛋白质后,加入生物素化的抗大鼠KC/GRO检测抗体,并在室温下孵育30分钟。洗涤除去未结合的过量抗体后,加入抗生物素蛋白-HRP并在室温下孵育30分钟。洗涤除去未结合的抗生物素蛋白-HRP后,加入ABTS底物,在Cytation 3 平板读数器(Biotek有限公司,佛蒙特州威努斯基(Winooski,VT))上以 525nm的吸光度读取平板,在450nm处校正。所有样品重复三次处理。

[1139] 数据分析。对于肌腱评分,每个切片按照前面描述的1-4点评分系统进行分析(Urdzikova等,2014),排除一个变量,即腱外膜(epitenon)的厚度,因为难以辨别出组织学切片中的腱外膜层。下面的表4简要总结了评分体系。

[1140] 表4

	变量 ^a	评分与标准
[1141]	纤维结构的线性	1 = 没有线性区域 2 = 20-50% 线性 3 = > 50% 线性 4 = 线性(正常)
	肌腱细胞的形状	1 = 主要是圆形 2 = 适度圆形 3 = 略呈椭圆形 4 = 线性(正常)
[1142]	肌腱细胞的密度	1 = 细胞片层 2 = 适度增加 3 = 略微增加 4 = 稀疏 (正常)
	炎症	1 = 严重增加 2 = 适度增加 3 = 略微增加 4 = 无
	出血	1 = 大量出血 2 = 每个部位中多个区域 3 = 稀疏或片状 4 = 无

[1143] ^a通过排除一个变量,即腱外膜的厚度的Samumed改进了组织学评分。

[1144] 在该研究中,对于第1组(假注射组)共计64个切片,对于第2组(胶原酶-运载体),第3组(胶原酶-化合物175,具有BA防腐剂)和第4组(胶原酶-化合物175,没有防腐剂)各自大约96个切片。为了确定组间的统计学显著性,进行学生t检验, $p < 0.05$ 被认为对组织学评分和生物标志物测定具有重要意义。

[1145] 化合物175改善胶原酶诱导的肌腱病变。大鼠中的胶原酶诱导的肌腱炎再现了几个小时内发生炎症的人的急性肌腱损伤(Urdzikova等, 2014)。使用介入方法,在胶原酶注射到跟腱中24小时后施用化合物 175的局部制剂。注射胶原酶的大鼠给予单独的运载体或者用或不用BA 作为防腐剂配制的化合物175(10mg/mL)连续21天。接受假注射的第1组大鼠用作无疾病诱导的对照。

[1146] 如图5所示,在胶原酶-运载体组中明显存在炎性细胞。因此,与假对照组中发现的正常肌腱相比,有证据表明胶原酶-运载体组中的肌腱变性和损伤。图5中证实了化合物175对炎症以及肌腱变性的改善。来自治疗组的肌腱的组织病理学揭示了肌腱炎症减少以及纤维和肌腱细胞在线性、形状和密度方面的结构改善。通过盲法组织学评分进一步证实了该观察结果。如图6所示,在用化合物175局部治疗后,化合物175处理组均显示肌腱评分的统计学显著增加,与第2组(胶原酶-运载体)的得分为 $9.14(\pm 2.43)$ 相比,第3组(胶原酶-化合物175,含有BA)中得分为 $14.0(\pm 0.217)$,第4组(胶原酶-化合物175,没有BA)中得分为 $12.2(\pm 0.284)$,经学生t检验,p值分别 <0.01 和 <0.05 。

[1147] 在胶原酶诱导的肌腱损伤模型中化合物175降低血浆生物标志物 KC/GRO。KC/GRO是一种炎症生物标志物,据报道与肌腱炎的发展有关。在该研究中,在研究的不同时间点研究了KC/GRO的血浆浓度。如表4和图7所示,在第5-21天,第2组(胶原酶-运载体)中KC/GRO水平升高,范围为 $814-1483\text{pg/mL}$,而含有或不含BA的化合物175处理组均具有较低水平的血浆KC/GRO,分别为 $400-480\text{pg/mL}$ 和 $347-451\text{pg/mL}$ 。与第7天和第21天的胶原酶-运载体对照相比,化合物175处理组(第3组和第4组)均显示血浆KC/GRO水平的统计学显著降低(通过学生t检验, $p<0.05$,表5)。总之,炎症的血浆生物标志物的减少证实了化合物175改善肌腱炎的能力。

[1148] 表5

天数	血浆 KC/GRO 浓度 (pg/mL)		
	第 2 组	第 3 组	第 4 组
	运载体 (0 mg/mL)	化合物 175 (10 mg/mL , 含 0.5% BA)	化合物 175 (10 g/mL, 不含 BA, 含 0.5% Tween 80)
[1149] 0	228 ± 57.4	332 ± 51.3	530 ± 31.4
1	574 ± 106	521 ± 23.9	637 ± 120
3	376 ± 156	813 ± 61.4	541 ± 58.9
5	1185 ± 485^a	480 ± 48.7	410 ± 86.0
7	1483 ± 286^a	$421 \pm 57.2^*$	$451 \pm 76.6^*$
14	1356 ± 367^a	400 ± 10.3	424 ± 76.2
21	814 ± 92.4^a	$408 \pm 83.3^*$	$347 \pm 111^*$

[1150] ^a平均值高于定量限 (AQL) $>1000\text{pg/mL}$ 并报告为估计值。

[1151] *在第7天和第21天,与第2组(运载体)相比,化合物175-处理组(第3组和第4组)中的 $p<0.05$ (学生t检验)。

[1152] 肌腱病是肌腱的急性损伤,涉及炎症和肌腱损伤。如果不及时治疗,反复受伤可导

致肌腱断裂并需要手术治疗。苯甲醇的存在或不存在对化合物175的功效没有影响。通过肌腱的盲法组织学评分评估,用化合物175治疗改善肌腱病变。为了进一步证实这一发现,已经表明化合物175还导致炎性血浆生物标志物KC/GRO的减少。

[1153] 实施例13.

[1154] 大鼠肌腱病模型 (2)

[1155] 使用28.5G针头的胰岛素注射器,将50 μ l IA型胶原酶(10mg/ml,在PBS中,pH 7.4,约469单位/毫克)(目录号C5138,Sigma公司,密苏里州圣路易斯(St.Louis,MO))注射到雄性SD(prague Dawley) CD®IGS 大鼠(CRL有限公司)的骨腱连接处附近的两个脚踝的跟腱。

[1156] 通过局部施用递送化合物175。将大鼠分成6组,每组6只动物,除了第2组中的8只动物:第1组(假注射),第2组(胶原酶-运载体,含有0.5%Phx),第3组(胶原酶-化合物175 3mg/mL,含有0.5% BA),第4组(胶原酶-化合物175 10mg/mL,含有0.5%BA),第5组(胶原酶-化合物175 3mg/mL,含有0.5%Phx)和第6组(胶原酶-化合物175 10mg/mL,含有0.5%Phx)。使用施用器将配制在1%HPMC 40-0101/20%PG/0.5%BA或1%HPMC 40-0101/20%PG/0.5%Phx中的化合物175(3或10mg/ml)或运载体(1%HPMC 40-0101/20%PG/0.5%Phx)以30 μ L/cm²施用以覆盖注射胶原酶的大鼠的两个踝关节的跟腱区域附近的皮肤的2cm²剂量区域并且摩擦进入皮肤持续10秒。定期观察所有大鼠的任何疼痛,疾病或异常情况。在不同的时间点,通过隐静脉出血收集血液中的血浆到肝素锂涂覆的管中。对于组织学,使用异氟烷对大鼠实施安乐死,分离肌腱(n=8个肌腱/组),在10%缓冲福尔马林(目录号 SF93-4,Fisher,宾夕法尼亚州匹兹堡(Pittsburgh PA))中固定,并在第二场所(Pacific Pathology,加利福尼亚圣地亚哥(San Diego,CA))进行H &E组织学染色。对于生化分析,分离肌腱(n=4个肌腱/组),在液氮中快速冷冻,然后在-80 $^{\circ}$ C下储存用于随后的生化分析(未报道)。另外,胶原酶注射后一(1)天,从第2组(运载体)收集4个肌腱以观察炎症的诱导(未报道)。

[1157] 当直接注入肌腱时,对胶原酶的反应存在生物学差异。这导致不同的严重程度和炎症位置以及肌腱变性(Urdzikova等,2014)。因此,将整个肌腱分离并置于组织盒中并包埋在石蜡中。产生五(5) μ m切片,平均3个切片固定在一个载玻片上,每个肌腱最少八(8)个载玻片,并进行苏木精和伊红(H&E)染色。在直立光学显微镜(EVOS AMEX-1200)下以10倍放大率观察载玻片,并使用1-4严重性评分系统评分盲法:1表示严重损伤,4表示正常肌腱,对于纤维结构的线性,肌腱细胞的形状,肌腱细胞的密度,炎症和出血,总分为20,使用前面描述的改进方法(Urdzikova等,2014-见表3)。在分析完成之后,将记分员揭盲并且对每个标准的得分进行注释,总计并且将来自每个部分的总得分一起平均以产生每只大鼠的最终得分,然后对给定治疗组的得分求平均值。

[1158] 血浆中的生物标志物分析。按照制造商的说明,使用KC/GRO免疫测定试剂盒(目录号900-K57,Peprotech,新泽西州洛基山脉(Rocky Hill,NJ))测定KC/GRO血浆水平。简言之,将96孔板用抗大鼠 KC/GRO捕获抗体包被过夜,并洗涤以除去过量的抗体。将血浆样品在包被的板中在室温下孵育2小时。洗涤除去未结合的蛋白质后,加入生物素化的抗大鼠 KC/GRO检测抗体,并在室温下孵育30分钟。洗涤除去未结合的过量抗体后,加入抗生物素蛋白-HRP并在室温下孵育30分钟。洗涤除去未结合的抗生物素蛋白-HRP后,加入ABTS底物,在

Cytation 3 平板读数器 (Biotek有限公司,佛蒙特州威努斯基 (Winooski,VT)) 上以 525nm 的吸光度读取平板,在450nm处校正。所有样品重复三次处理。

[1159] 数据分析。对于肌腱评分,每个切片按照前面描述的1-4点评分系统进行分析 (Urdzikova等,2014),排除一个变量,即腱外膜(epitenon) 的厚度,因为难以辨别出组织学切片中的腱外膜层。下面的表2简要总结了评分系统。在该研究中,对于第1组(假注射,对照组) 总共94个切片,对于第2组(胶原酶-运载体,具有0.5%Phx);第3组(胶原酶-化合物175 3mg/mL,具有0.5%BA),第4组(胶原酶-化合物175 10mg/mL,具有0.5%BA),第5组(胶原酶-化合物175 3mg/mL,具有0.5%Phx) 和第 6组(胶原酶-化合物175 10mg/mL,具有0.5%Phx) 是92-116个切片。

[1160] 化合物175改善胶原酶诱导的肌腱病变。大鼠中的胶原酶诱导的肌腱炎再现了几个小时内发生炎症的人的急性肌腱损伤 (Urdzikova等, 2014)。使用介入方法,在胶原酶注射到跟腱后一天(约24小时) 给予化合物175的局部制剂。注射胶原酶的大鼠给予单独的运载体(含有0.5% Phx) 或者用0.5%BA或0.5%Phx作为防腐剂配制的化合物175 (3或 10mg/mL) 连续21天。第1组大鼠(假注射) 用作无疾病诱导的对照动物。

[1161] 如图8所示,在胶原酶-运载体组(第2组) 中明显存在炎性细胞。因此,与假对照组(第1组) 中发现的正常肌腱相比,有证据表明胶原酶-运载体组中的肌腱变性和损伤。图8中证实了化合物175对炎症以及肌腱变性的改善。来自化合物175-治疗组的肌腱的组织病理学揭示了肌腱炎症减少以及纤维和肌腱细胞在线性、形状和密度方面的结构改善。通过盲法组织学评分进一步证实了该观察结果。如图9所示,在用化合物175局部治疗后,所有四个化合物175治疗组均显示肌腱评分的统计学显著增加,第3组(胶原酶-化合物175 3mg/mL,含有0.5%BA) 评分为 14.5 (± 1.15),第4组(胶原酶-化合物175 10mg/mL,含有0.5%BA) 评分为14.8 (± 0.968),第5组(胶原酶-化合物175 3mg/mL,含有 0.5%Phx) 评分为15.1 (± 0.506),第6组(胶原酶-化合物175 10 mg/mL,0.5%Phx) 评分为13.2 (± 0.855),而第2组(胶原酶-运载体) 评分为8.57 (± 0.672) 经学生t检验,与第2组相比,p值 < 0.001 (第3组,第4组和第5组) 和 < 0.01 (第6组)。

[1162] 在胶原酶诱导的肌腱损伤模型中化合物175降低血浆生物标志物 KC/GRO。KC/GRO是一种炎症生物标志物,据报道与肌腱炎的发展有关。在该研究中,在研究的不同时间点研究了KC/GRO的血浆浓度。如表5和图10所示,在第5-21天,第2组(胶原酶-运载体,含有0.5% Phx) 中KC/GRO水平升高,范围为488-1483pg/mL,而所有四个化合物 175处理组均具有较低水平的血浆KC/GRO,范围为150-561pg/mL。在第5、7和21天,与运载体对照(第2组) 相比,3和10mg/mL剂量浓度的化合物175(含有BA或Phx作为防腐剂(第3组-第6组)) 显示血浆KC/GRO水平的统计学显著降低,如表6所示 ($p < 0.05$,通过学生t 检验)。总之,炎症的血浆生物标志物的减少证实了化合物175改善肌腱炎的能力。

[1163] 表6

天 数	血浆 KC/GRO 浓度 (pg/mL)				
	运载体	化合物 175-处理组			
	第 2 组	第 3 组	第 4 组	第 5 组	第 6 组
	0	3 mg/mL	10 mg/mL	3 mg/mL	10 mg/mL
	0.5% Phx	0.5% BA		0.5% Phx	
0	219 ± 94.9	78.2 ± 14.9	224 ± 40.1	112 ± 74.0	254 ± 60.6
[1164] 1	450 ± 53.1	472 ± 47.2	360 ± 31.4	416 ± 47.9	375 ± 44.4
3	451 ± 50.2	449 ± 53.9	454 ± 52.2	374 ± 89.1	405 ± 42.1
5	778 ± 56.9	561 ± 97.2	327 ± 49.9*	431 ± 24.5**	328 ± 37.1**
7	708 ± 95.5	445 ± 54.5	396 ± 92.4	422 ± 47.9	299 ± 53.9*
14	704 ± 170	319 ± 57.7	343 ± 59.4	505 ± 41.0	265 ± 20.8
21	488 ± 98.8	150 ± 53.8*	350 ± 25.6	226 ± 37.3	342 ± 39.7

[1165] *在第7天和第21天,与第2组(运载体)相比,第7天(第6组)和第21天(第3组)的 $p < 0.05$ (学生t检验)。

[1166] **与第2组(运载体)相比,第5天化合物175处理组(第4组、第5组和第6组)的 $p < 0.01$ (学生t检验)

[1167] 肌腱病是肌腱的急性损伤,涉及炎症和肌腱损伤。如果不及时治疗,反复受伤可导致肌腱断裂并需要手术治疗。两种剂量的化合物175(3和10mg/ml,含有BA或Phx防腐剂)在大鼠肌腱炎模型中均有效。基于上述结果,防腐剂(BA或Phx)似乎都不能改善化合物175的功效。结果表明,通过对肌腱的盲法组织学评分评估,用化合物175治疗改善了肌腱病变。为了进一步证实该发现,已经显示化合物175还导致炎性血浆生物标志物KC/GRO的减少。

[1168] 实施例14

[1169] 药代动力学

[1170] 将三十(30)只幼稚雄性SD大鼠分成三个剂量组(第1组至第3组;每组10只动物)。将化合物175配制在1%羟丙基甲基纤维素(HPMC)40-0101/20%丙二醇中,1或10mg/mL,含1%苯甲醇(BA)作为防腐剂(第1组和第2组)或10mg/mL,含0.5%吐温80且不含BA防腐剂(用于较早的大鼠研究)(第3组)。将化合物175制剂在跟腱区域上以60 μ L体积(30 μ L/cm² × 2cm²)局部施用于每只动物的后腿的每个踝。研究设计如下表7所示。

[1171] 表7

组	N/性别	化合物 175 浓度 (mg/mL)	防腐剂 ^b	左右后肢 ^a			
				剂量体 积 ($\mu\text{L}/\text{cm}^2$)	剂量面 积(cm^2)	剂量/单 位面积 (mg/cm^2)	总剂量 体积 (μL)
[1172] 1	10/雄性	1	BA	30	2	0.03	60
2	10/雄性	10				0.3	
3	10/雄性	10	无防腐剂			0.3	

[1173] ^a局部应用于跟腱区域上后肢的左右脚踝

[1174] ^b化合物175局部制剂:1%HPMC 40-0101/20%丙二醇,含1%苯甲醇(BA)作为防腐剂(第1组和第2组),以及不含BA防腐剂但含有0.5% Tween 80(第3组)。

[1175] 血液样本采集。给药后1,2,4,7和24小时,通过心脏穿刺将血样($\sim 0.5\text{mL}$)收集到含有 K_2EDTA 作为抗凝血剂的管中,每个时间点2只动物($n=2$)。收获血浆并在 -80°C 冷冻用于生物分析。

[1176] 组织样本采集。来自所有组的每个时间点的2只动物在给药后1,2,4,7和24小时,安乐死之后收集来自两个脚踝的跟腱($n=4$)。在给药后7和24小时从第2组中每个时间点的2只动物的剂量部位收集皮肤组织样品($n=4$)。将组织在 -80°C 冷冻用于生物分析。血液和组织采集时间表列于下表8中。

[1177] 表8

组	化合物 175 浓度 (mg/mL)	防腐剂	血液采集时 间点(h) ¹⁾	肌腱采集时 间点 (h) ^b	皮肤采集时 间点 (h) ^b
[1178] 1	1	BA	1, 2, 4, 7 和 24	1, 2, 4, 7 和 24	NS
2	10				7 和 24
3	10	无防腐剂			NS

[1179] NS=没有采集样品

[1180] ¹⁾对于血液采集, $n=2$ /时间点/组

[1181] ^b对于肌腱和皮肤采集, $n=4$ /时间点/组(每个时间点2只动物 \times 2个脚踝)。

[1182] 实验过程。使用以下过程处理皮肤组织样品:1) 称重组织并使用 CryoPrep (Covaris) 均质化;2) 加入9倍体积的乙腈:甲醇(70:30)并涡旋1小时;3) 将 $100\mu\text{L}$ 组织匀浆等分到96微管聚丙烯板中;4) 每个标准管加入 $10\mu\text{L}$ 工作标准液;5) 在所有样品和空白中加入 $10\mu\text{L}$ 甲醇;6) 向除空白之外的所有管中加入 $10\mu\text{L}$ 内标(IS);7) 在离心机中以 3000rpm 旋转10分钟;8) 将 $100\mu\text{L}$ 上清液转移到含有 $150\mu\text{L}$ 水的96孔板中。加盖和涡旋用于LC/MS/MS分

析。

[1183] 生物分析和药代动力学分析。使用Analyst 1.6.2 (AB Sciex,加利福尼亚州雷德伍德城 (Redwood City,CA)) 对样品的色谱图进行积分和校准。使用 $1/x^2$ 加权和内标法的线性回归用于标准校准,接受标准为标称标准浓度的 $\pm 30\%$ 。定量下限 (LLoQ) 为2.00ng/mL (血浆),6.00ng/g (肌腱) 和25.0ng/g (皮肤)。使用Phoenix WinNonlin 6.3版 (Certara有限公司,新泽西州普林斯顿) 通过非区室分析从个体浓度与时间曲线估计药代动力学参数。基于测量的血浆和组织浓度确定达到最大浓度的时间 ($t_{\text{最大}}$) 和最大浓度 ($C_{\text{最大}}$)。使用线性梯形法则计算曲线下面积 ($AUC_{0-\text{最大}}$)。

[1184] 全身暴露。单次局部给予1或10mg/mL制剂 (具有BA或吐温80) 后,与肌腱和皮肤组织相比,化合物175的全身暴露较低。第1组和第2组 (1和10mg/mL制剂,含有BA) 的血浆暴露分别为:1.30和10.6 ng/mL $C_{\text{最大}}$ 和0.650和36.1h \cdot ng/mL $AUC_{(0-\text{最后})}$,显示 $C_{\text{最大}}$ 的剂量成比例增加,并且大于总暴露量的剂量成比例增加 ($AUC_{(0-\text{最后})}$)。第3组 (10mg/mL制剂,不含BA但含有吐温80) 暴露为1.94ng/mL $C_{\text{最大}}$ 和 6.79h \cdot ng/mL $AUC_{(0-\text{最后})}$,为第2组的 $\sim 0.2x$ (10mg/mL,具有BA)。

[1185] 肌腱暴露。第1组和第2组 (1和10mg/mL制剂,含有BA) 中化合物175的跟腱暴露分别为519和1930ng/g $C_{\text{最大}}$ 以及2164和7270h \cdot ng/g $AUC_{(0-\text{最后})}$,表明较少的暴露剂量成比例增加:对于10x剂量增加, $AUC_{(0-\text{最后})}$ 增加3.4倍。第3组 (10mg/mL,不含BA) 肌腱暴露为7053ng/g $C_{\text{最大}}$ 和28077h \cdot ng/g $AUC_{(0-\text{最后})}$,是第2组 (10mg/mL,含BA) 的约4倍。第1组和第2组 (1和10mg/mL制剂,含有BA) 中肌腱与血浆比率 ($AUC_{(0-\text{最后})}$) 为3329和202,第3组 (10mg/mL,不含BA) 中为4135。

[1186] 报告第2组 (10mg/mL制剂,含有BA) 中的皮肤浓度,因为所有值都高于定量限 (AQL) > 25000 ng/g)。在给药后7和24小时的平均皮肤浓度为 ~ 208600 和113375ng/g,在这些时间点大约为1000x肌腱浓度。血浆,肌腱和皮肤PK参数在下面的表9中给出,浓度-时间曲线显示在图11中。

[1187] 表9

组	剂量浓度 (mg/mL)	防腐剂	组织	$t_{\text{最大}}$ (h)	$C_{\text{最大}}$ (ng/g 或 ng/mL)	$t_{\text{最后}}$ (h)	$AUC_{(0-\text{最后})}$ (h \cdot ng/g 或 h \cdot ng/mL)	组织/血浆 AUC 比率
[1188] 1	1	1% BA	血浆	1.00	1.30	1.00	0.650	3329
			肌腱	1.00	519	24.0	2164	
2	10	1% BA	血浆	4.00	10.6	7.00	36.1	202
[1189] 3	10	无防腐剂	肌腱	1.00	1930	24.0	7270	NC
			皮肤	7.00	208600 ¹⁾	24.0	NC	
			血浆	7.00	1.94	7.00	6.79	4135
			肌腱	1.00	7053	24.0	28077	

[1190] 总剂量体积=60 μ L/后肢踝;n=2 (血浆),n=4 (肌腱,皮肤;2)。

[1191] NC=由于缺乏足够的AUC计算时间点而未计算。

[1192] ¹⁾高于定量限 (AQL>25000ng/g) -报告的估计值。

[1193] 与肌腱暴露相比,在单次局部给药后大鼠中化合物175的全身暴露在所有剂量组中都是低的,肌腱与血浆的比率在各组中为202至4135。在含有BA的1和10mg/mL制剂之间观察到血浆和肌腱暴露的剂量依赖性增加。虽然与含有BA的制剂相比,不含BA的10mg/mL制剂(含有吐温80)显示出较低的全身暴露(0.2x),但肌腱暴露比含有BA的 10mg/mL制剂高4倍。

[1194] 本文所用的术语“包含”与“包括”,“含有”或“特征在于”同义,为封闭式或开放式表述,并不排除其它未列举的要素或方法步骤。

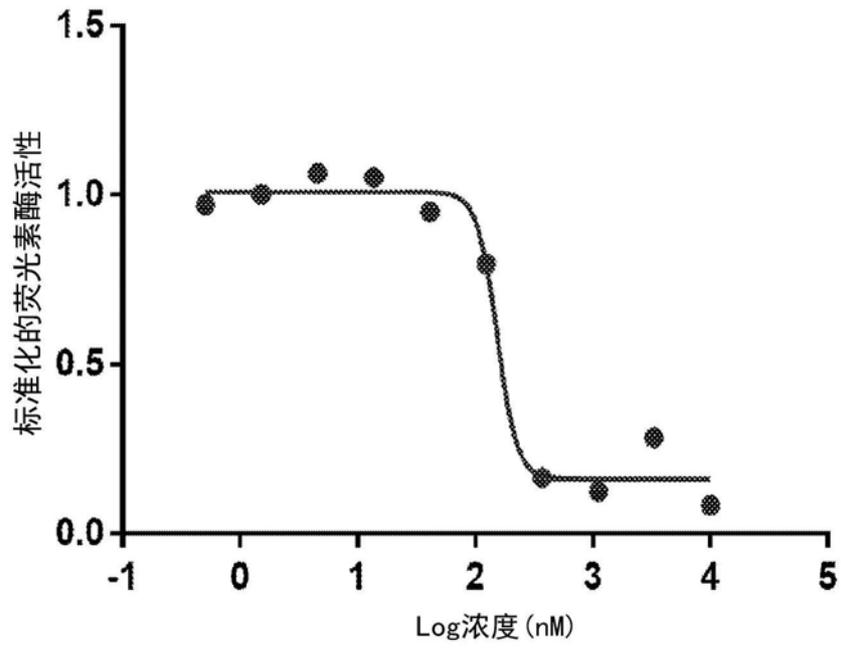


图1

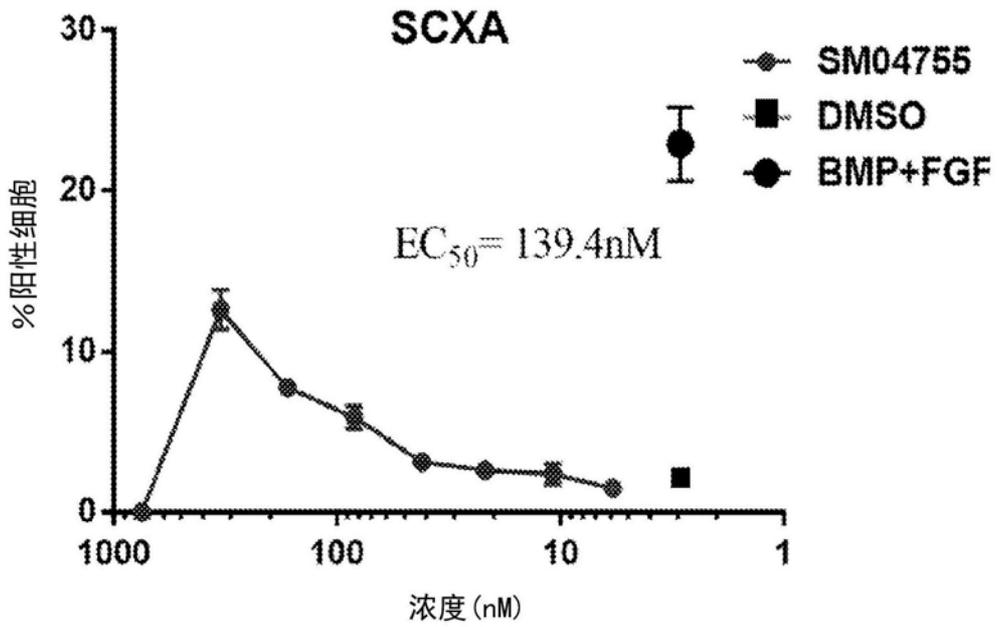


图2A

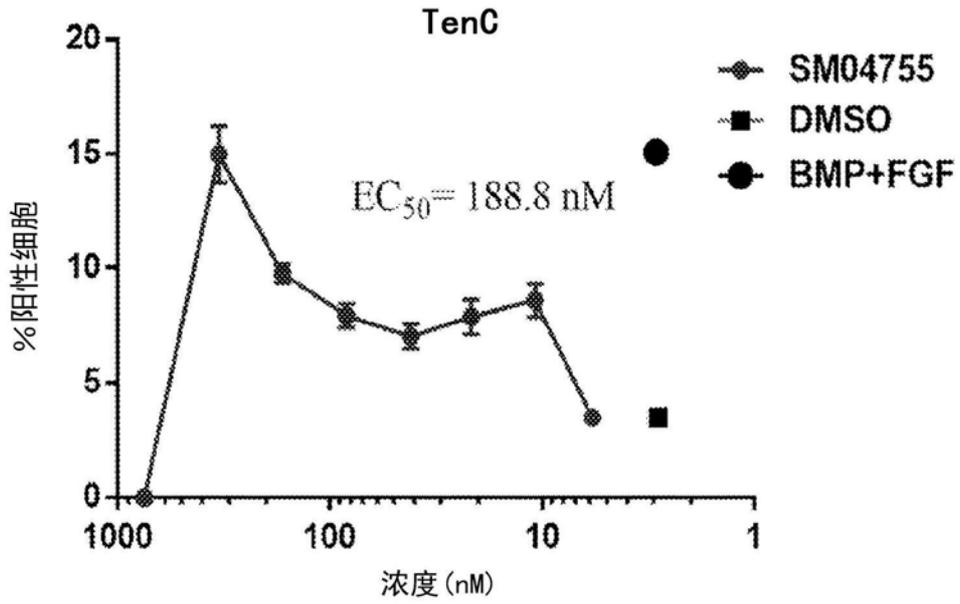


图2B

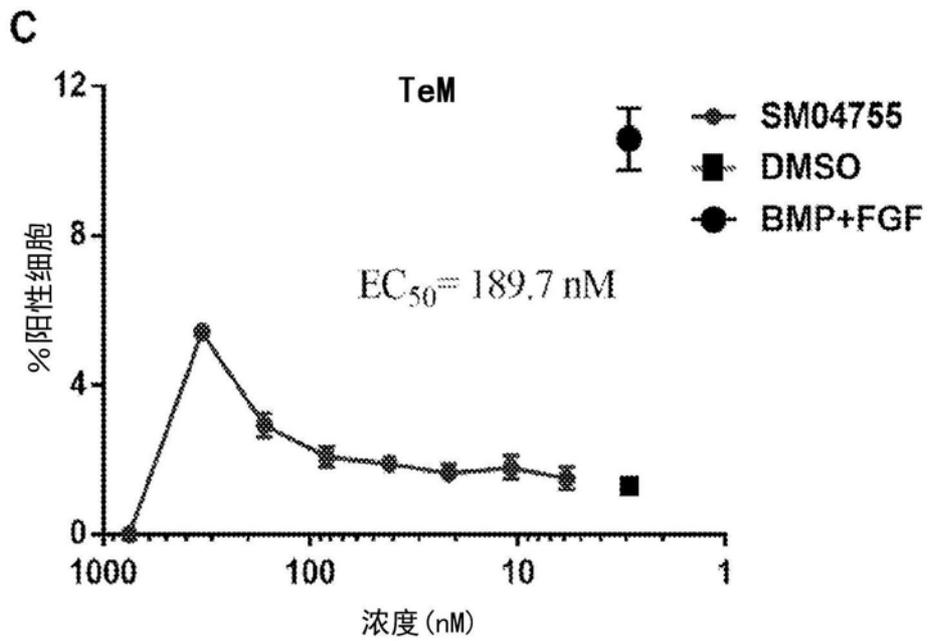


图2C

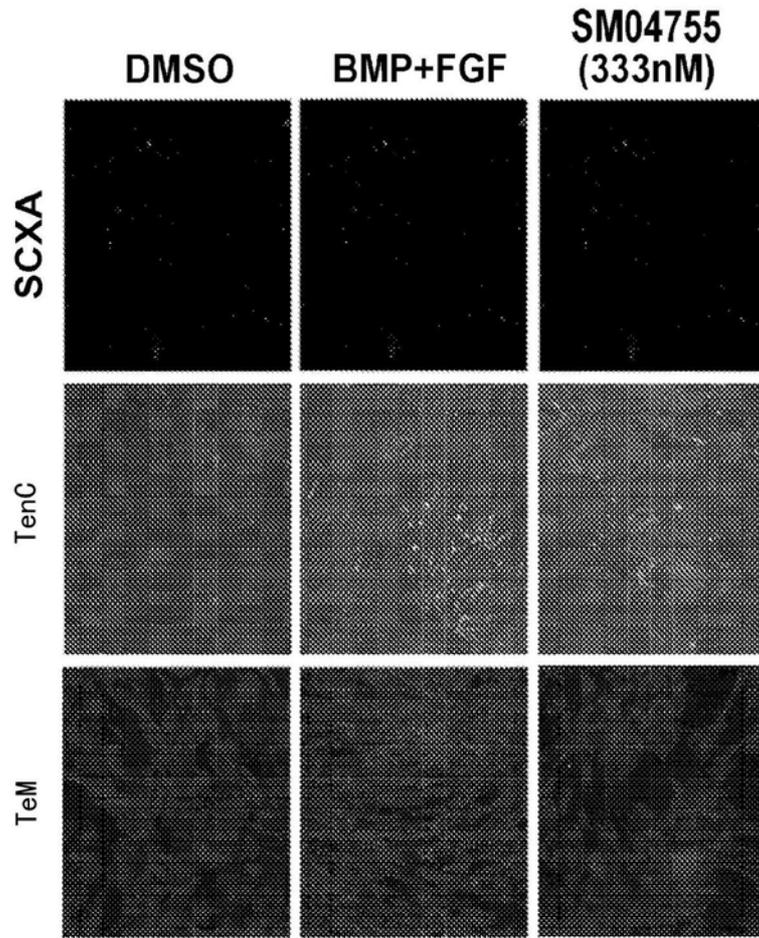


图3

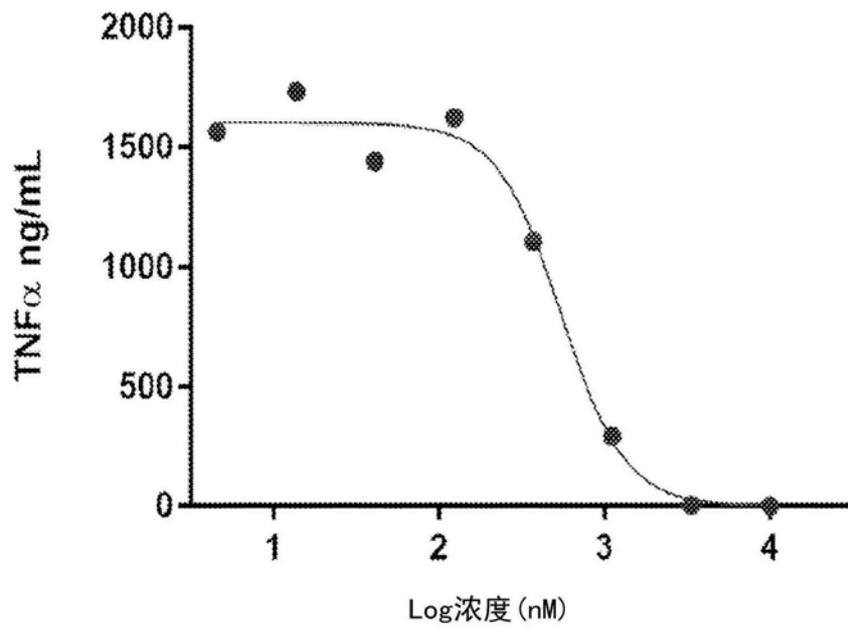


图4A

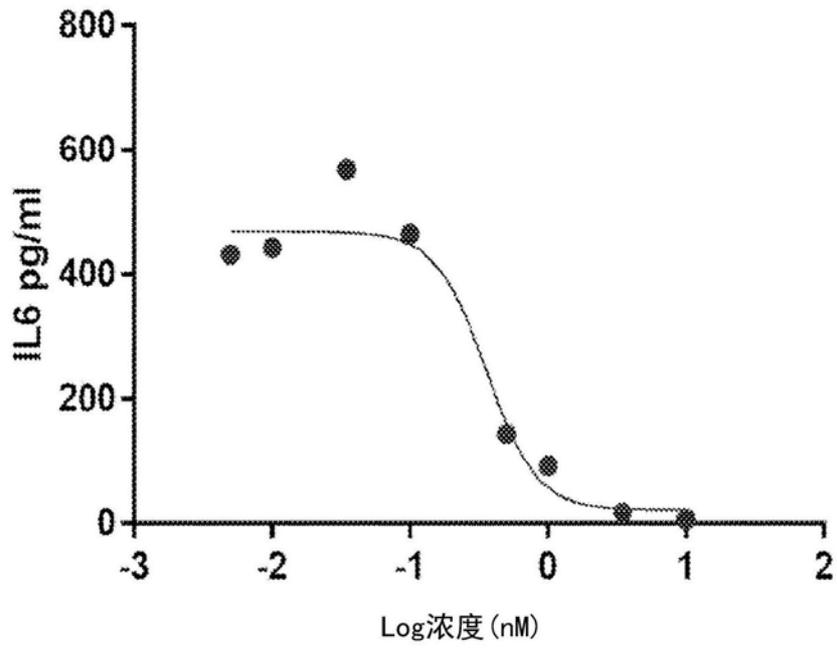
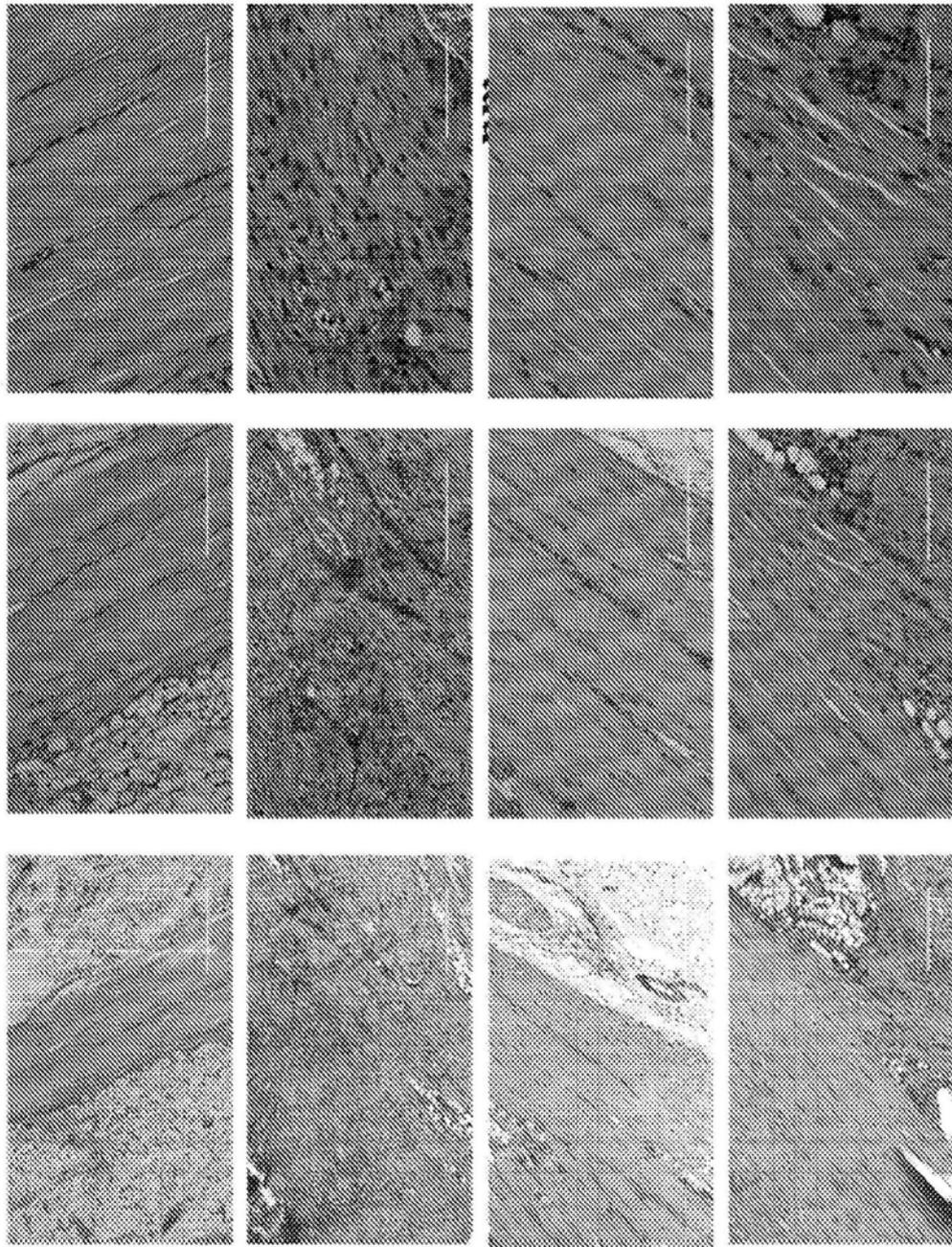


图4B



A

假

胶原酶+运载体

胶原酶+SM04755,
含有苯甲醇

胶原酶+SM04755,
没有苯甲醇

图5

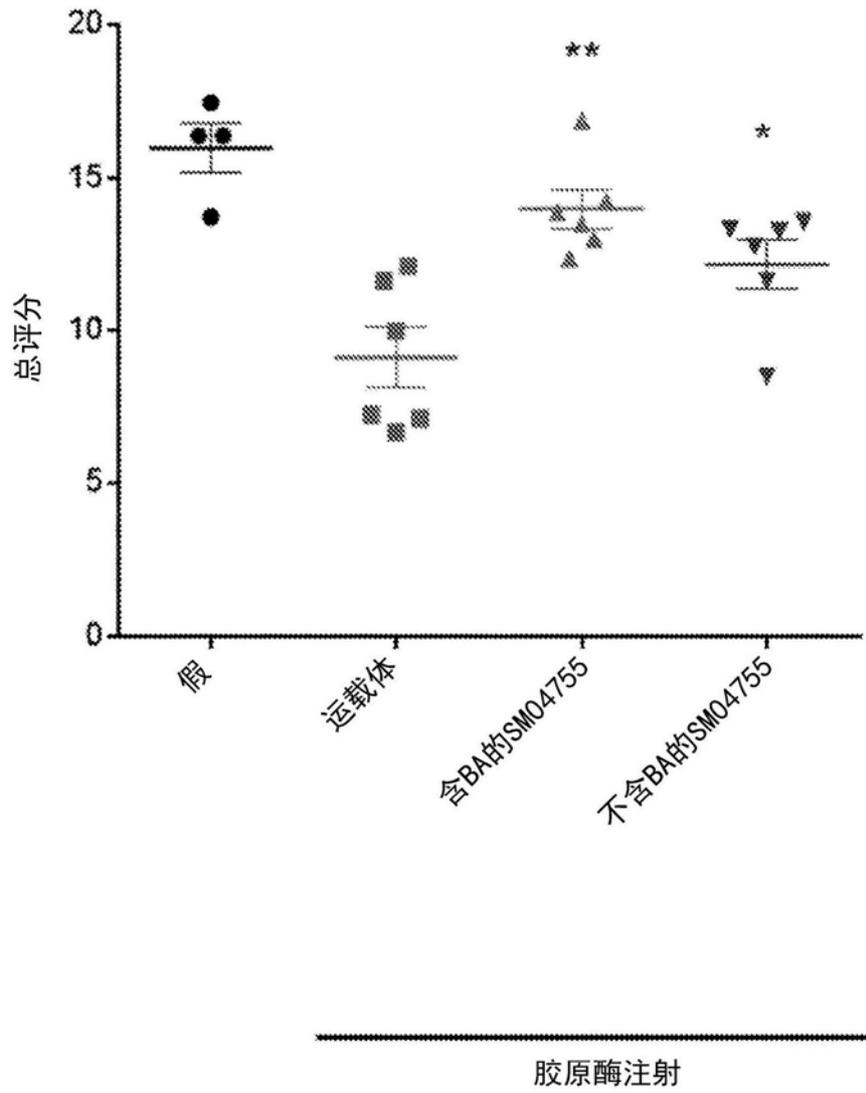


图6

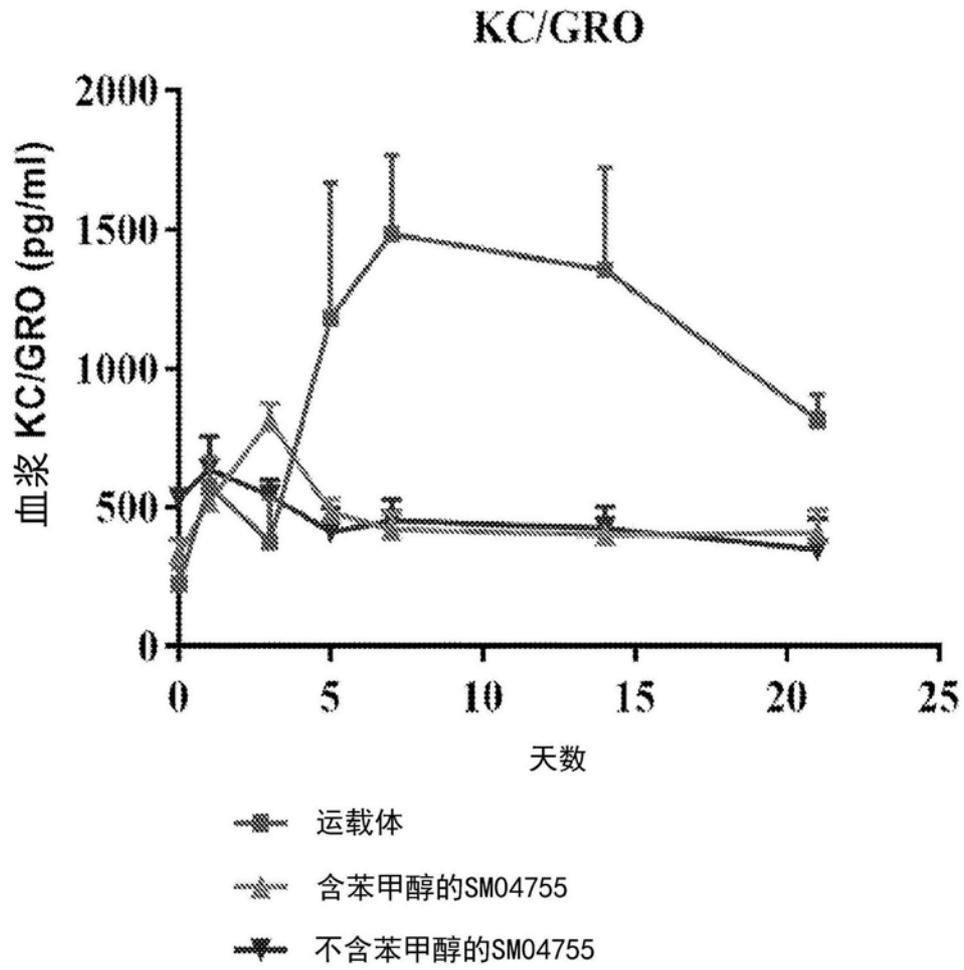


图7

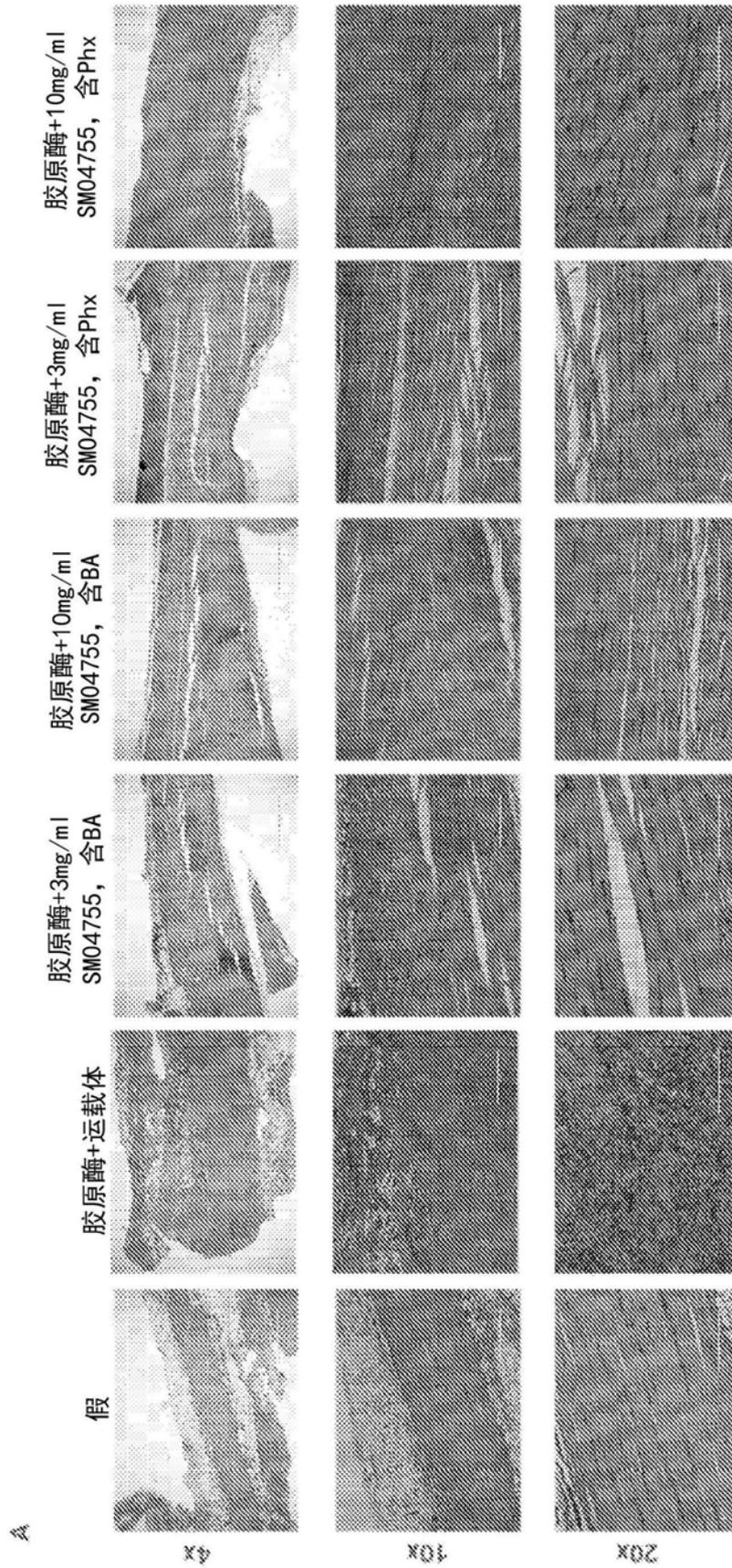


图8

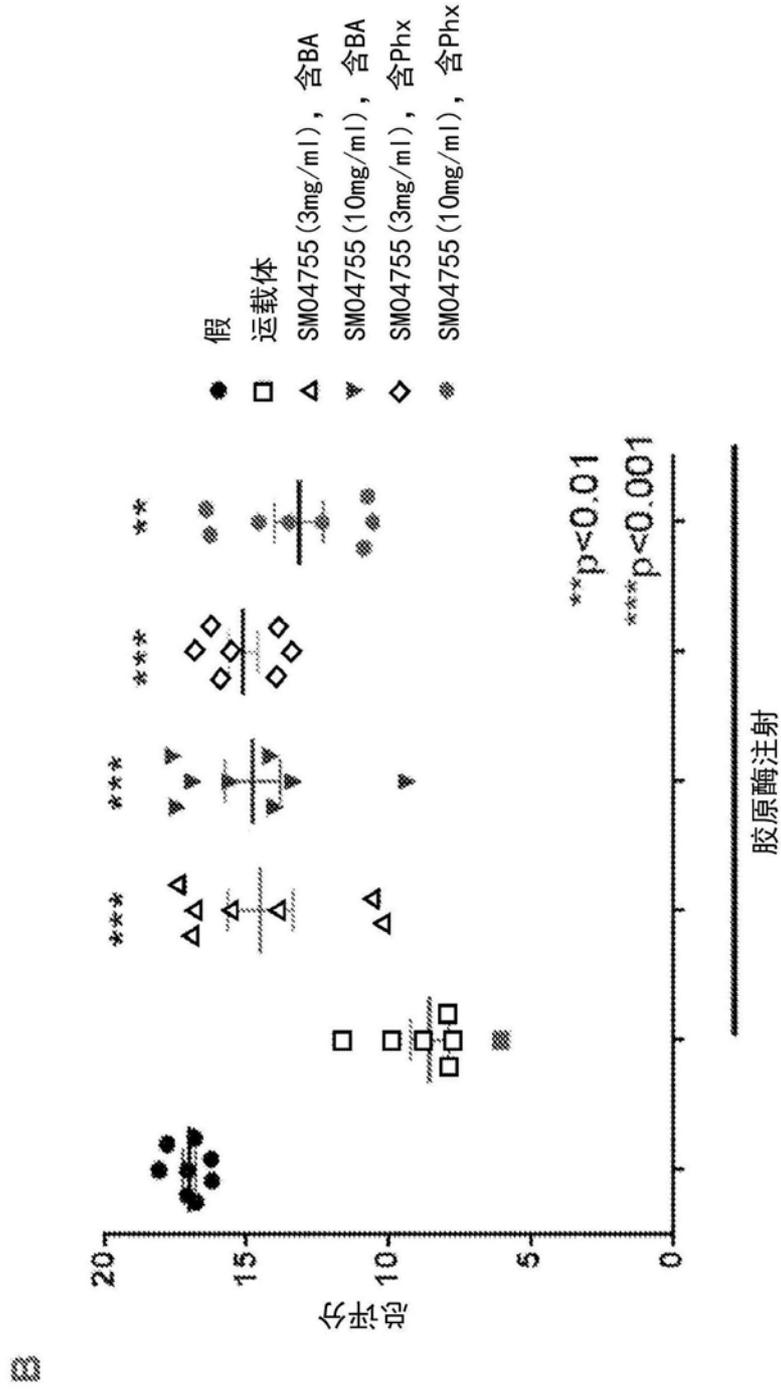


图9

KC/GRO

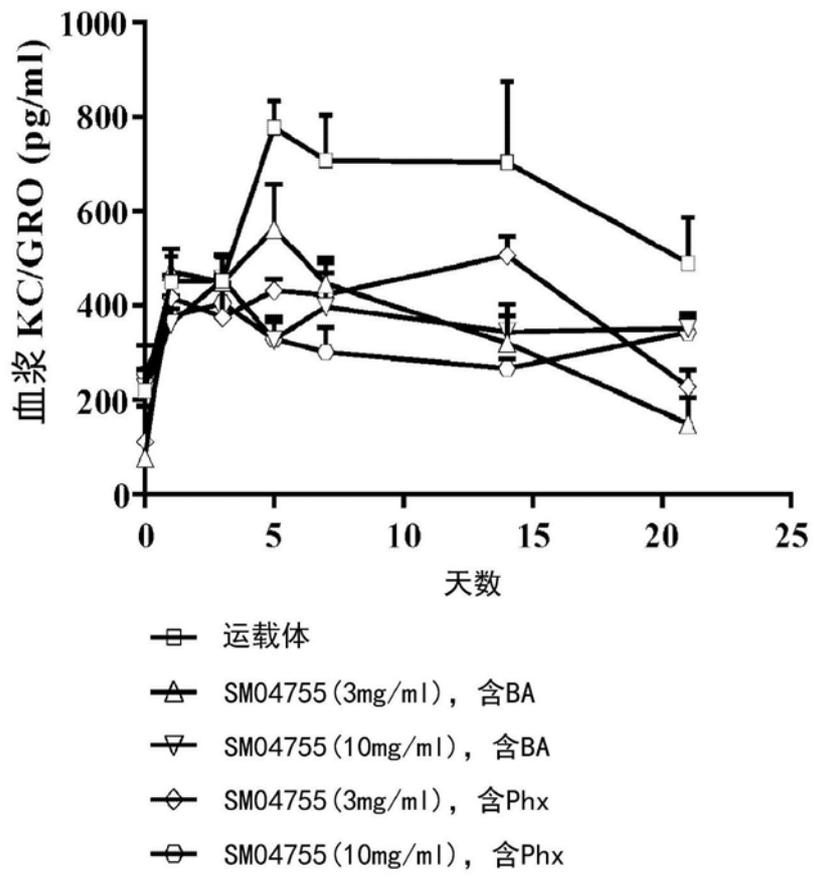


图10

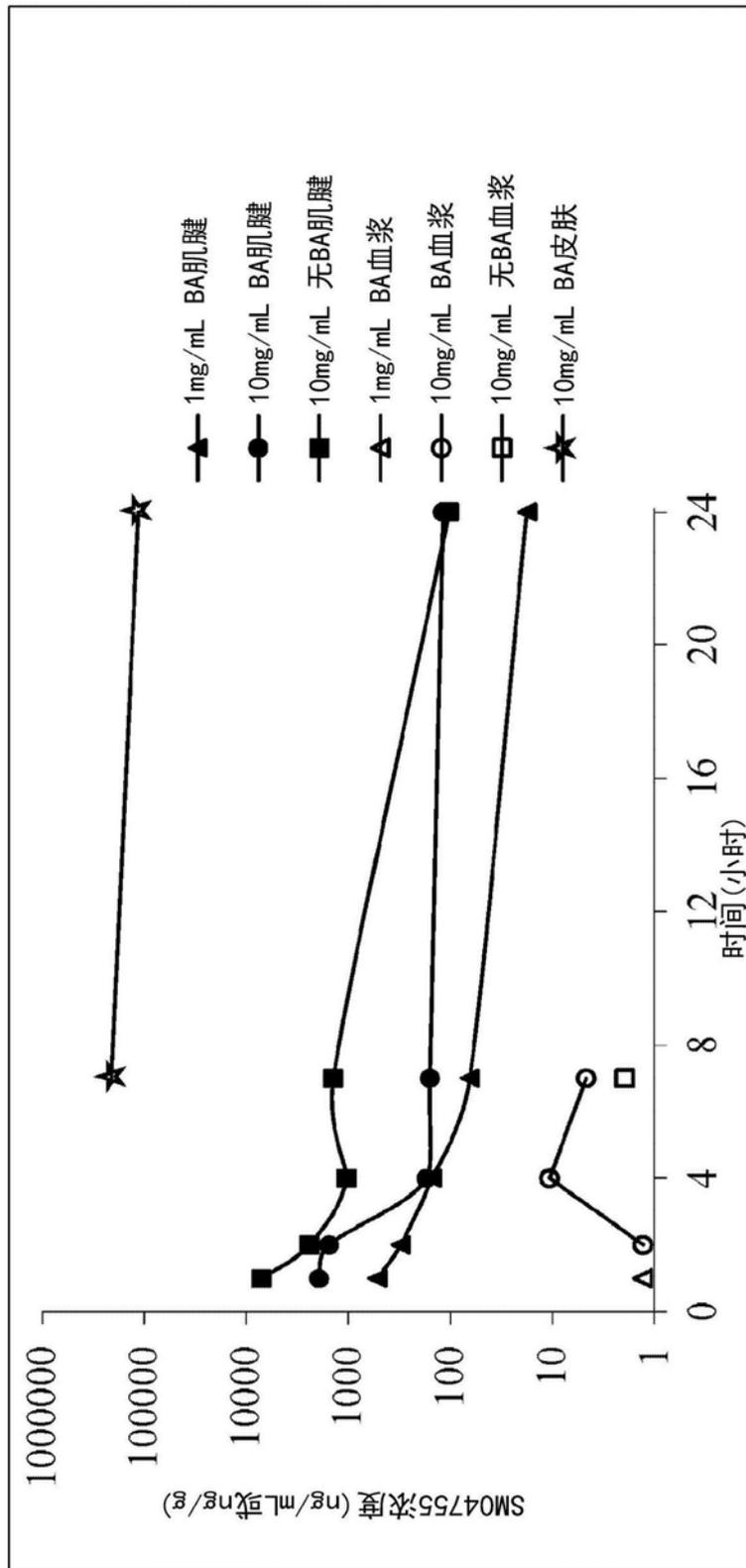


图11